

# ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP

## 53. metodický list racionálnej farmakoterapie

### Racionálna liečba chronických nešpecifických zápalov čreva

Chronické nešpecifické zápaly čreva (angl. Inflammatory Bowel Disease – IBD) predstavujú 2 odlišné, doživotné zápalové ochorenia. Charakterizované sú remisiami a exacerbáciami. V priebehu posledných dekád významný nárast vedomostí viedol k zvýšenému poznaniu klinických aspektov ochorenia. Hlavné formy IBD sú Crohnova choroba (angl. Crohn's disease – CD) a ulcerózna kolitída (angl. ulcerative colitis – UC). V klinickej praxi rozpoznávame aj prechodný, bližšie neurčený typ zápalu (takzvanú „indeterminate colitis“). V dôsledku explózie znalostí sa vytvoril nový koncept patogenézy zahrňujúci genetické, mikrobiálne a imunologické mechanizmy. Následkom charakterizácie molekulárnej povahy IBD došlo k objavu nových liečiv.

Nové vedecké poznatky sú dôvodom novelizácie odborných odporúčaní v duchu princípov „Medicíny založenej na dôkazoch“ (angl. Evidence Based Medicine – EBM). Posledný Metodický list zaoberajúci sa problematikou racionálnej farmakoterapie IBD bol vytvorený v roku 2007.

### Crohnova choroba

#### 1. Definícia a klinický obraz

Crohnova choroba je chronické, rekurentné ochorenie, ktoré môže postihnúť zápalom ktorúkoľvek časť tráviacej trubice (od dutiny ústnej až po konečník). Najčastejšie postihuje oblasť terminálneho ilea a hrubé črevo. Od UC sa odlišuje tým, že zápal pri CD prestupuje celú stenu tráviacej trubice a nie je kontinuálny. Najčastejšie sa vyskytuje u mladých dospelých (15 – 35 rokov). Častejšie sa vyskytuje v industrializovaných krajinách, pričom najvyššia prevalencia je v severnej Európe. Na Slovensku sa incidencia odhaduje na 7,6/100 000 a prevalencia na 84,3/100 000. Keďže u CD zápal postihuje hlboké vrstvy tráviacej trubice (luminálna forma), okrem poškodenia sliznice (afty, ulcerácie...) vedúceho k jej krvácaniu dochádza často aj k opuchu sliznice, ktorý má za následok bolesť brucha a hnačky. Vredy na sliznici môžu pri prestúpení do hlbších vrstiev mať za následok tvorbu fistúl a abscesov (penetrujúca, fistulujúca forma). Chronický, dlhotrvajúci zápal môže viesť k tvorbe jaziev až striktúr (strikturujúca forma), spôsobujúcich kŕče brucha a poruchy pasáže stolice. Komplikácie CD môžu byť spôsobené aj poruchou vstrebávania živín (malabsorpcia). Najčastejšie má pacient hnačku, trvajúcu > 6 týždňov, bolesť brucha a/alebo stratu na hmotnosti.

Systémové príznaky ako anorexia a horúčka sú často prítomné. Vyskytujú sa extraintestinálne manifestácie ochorenia – artritída, erythema nodosum a periférna artropatia. Závažnejší priebeh CD možno očakávať u mladých pacientov s perianálnou alebo ileokolickou lokalizáciou. Pacienti s CD lokalizovanou v hrubom čreve majú zvýšené riziko vzniku kolorektálneho karcinómu.

#### 2. Diagnostika

Diagnóza sa potvrdí na základe klinického vyšetrenia v kombinácii s endoskopickým, histologickým, rádiologickým a biochemickým nálezom. Genetické testovanie sa vo všeobecnosti neodporúča. V anamnéze je potrebné zamerať sa aj na začiatok príznakov, cestovateľskú, rodinnú, liekovú anamnézu (vrátane užívania antibiotík a nesteroidových antiflogistík) a prítomnosť extraintestinálnych manifestácií.

Úvodné laboratórne vyšetrenie by malo obsahovať CRP (2, B), krvný obraz a sedimentáciu (5, D) (tab. 1). Vysoké hladiny CRP sú prítomné v aktívnom štádiu ochorenia.

Tabuľka 1. Úroveň dôkazu a stupeň odporúčania

Úroveň dôkazu (Evidence Level)	
1a	Systematický prehľad dg. štúdií s úrovňou homogenity 1
1b	Validovaná kohortová štúdia s dobrými referenčnými štandardmi
1c	Špecifita je taká vysoká, že pozitívny výsledok podporuje diagnózu a senzitivita je taká vysoká, že negatívny výsledok diagnózu vylučuje
2a	Systematický prehľad dg. štúdií s úrovňou homogenity > 2
2b	Výskumná kohortová štúdia s dobrými referenčnými štandardmi
3a	Systematický prehľad dg. štúdií s úrovňou homogenity 3b a lepšou
3b	Samostatná štúdia alebo štúdia bez použiteľných referenčných štandardov
4	Case-control štúdia, nedostatočné referenčné štandardy
5	Názor odborníkov bez jasného kritického posúdenia, alebo založený na fyziológii, vedeckom princípe, alebo "základných princípoch"
Stupeň odporúčania (Recommendation Grade)	
A	Založený na dôkaze štúdií s úrovňou 1
B	Založený na dôkaze štúdií s úrovňou 2 alebo 3 alebo vychádzajúce zo štúdií s úrovňou 1
C	Založený na dôkaze štúdií s úrovňou 4 alebo vychádzajúce zo štúdií s úrovňou 2 alebo 3
D	Stupeň dôkazu 5 alebo znepokojujúco nekonzistentné alebo nepreukazné štúdie rôznej úrovne

renia (2a, B) alebo pri bakteriálnej komplikácii (3, C). Hladiny CRP sú nápomocné aj pri manažovaní liečby a pri sledovaní pacienta, keďže zvýšenie hladiny dokáže predpovedať relaps CD (2b, B). Z iných markerov črevného zápalu je najvhodnejší fekálny kalprotektín. Pozitívne anti-saccharomyces cerevisiae protilátky (ASCA) a negatívne perinukleárne antineutrofilné cytoplazmatické protilátky (pANCA) majú pre CD špecificitu 93%. Senzitivita je iba 55%. V rámci mikrobiologického testovania sa odporúča realizovať vyšetrenie toxínu *Clostridium difficile*. Pri každom podozrení na CD je potrebné realizovať pankolonoskopické vyšetrenie s intubáciou terminálneho ilea a etážový odber vzoriek na histologické vyšetrenie (od terminálneho ilea až po rektum). Pri určovaní rozsahu ochorenia je potrebné realizovať aj ezofagogastroduodenoskopické vyšetrenie (taktiež s odberom vzoriek na histologické vyšetrenie). Počítačová tomografia, magnetická rezonancia, prípadne enteroklýza je zobrazovacia technika s najväčšou diagnostickou presnosťou v detekcii postihnúť tenkého čreva. Obe vyšetrenia sú nápomocné aj v diagnostike extramurálnych komplikácií. Pri určení zápalu črevnej steny sa využíva transabdominálna ultrasonografia. Kapsulovú endoskopiu realizujeme u pacientov s klinickým podozrením na CD a negatívnym ileokolonoskopickým vyšetrením. Pri realizácii biopsie z tenkého čreva je vhodné vyšetrenie dvojbalónkovým endoskopom.

## 2.1 Aktivita ochorenia

Klinicky sa aktivita ochorenia (angl. Crohn's disease activity index – CDAI) delí na ľahkú (CDAI 150 – 219), strednú (CDAI 220 – 450) a ťažkú (CDAI > 450) (tab. 2, 3). Väčšina klinických štúdií však využíva v rámci hodnotenia ťažkej aktivity CDAI (> 220) a hladinu CRP

Tabuľka 2. Index aktivity Crohnej choroby (Crohn's disease activity index – CDAI)

### Týždňové záznamy

na výpočet indexu aktivity (CDAI)  
pri Morbus Crohn

Meno a priezvisko:			
Obdobie (mesiac, rok):			
Dátum	Počet neformovaných stolíc	Bolesti brucha	Celkovo sa cítim
0 = žiadne	0 = dobre		
1 = ľahké	1 = takmer		
2 = výrazné	2 = dobre		
3 = silné	3 = veľmi zle		
	4 = hrozne zle		
Súčet			

Poznámka: Pacient týždeň pred kontrolou vyplní tzv. týždňový záznam. Vyplnený záznam priniesie na kontrolu a lekár vypočíta podľa formuláru Index aktivity.

### Index aktivity (CDAI)

Morbus Crohn  
poľňa Best, W. B.: Gastroenterol 70, 1976, s. 439-444

1	Počet neformovaných stolíc v poslednom týždni	x 2 =	
2	Stupeň bolestivosti brucha (súčet za posledný týždeň)	x 5 =	
3	Celkovo sa cítim (súčet za posledný týždeň)	x 7 =	
4	Príznaky, ktoré bývajú spojené s M. Crohn (označte ich v prípade výskytu hodnotou 1) <input type="checkbox"/> iritis <input type="checkbox"/> artralgie arthritís <input type="checkbox"/> erythema nodosum <input type="checkbox"/> fissura ani            fistula, absces <input type="checkbox"/> pyoderma gangrenosum <input type="checkbox"/> iné fistuly <input type="checkbox"/> stomatitis <input type="checkbox"/> febrilita nad 37°C posledný týždeň <input type="checkbox"/> aphtsa <input type="checkbox"/>		
	súčet bodov	x 20 =	
5	Potreba podávania antidiarotík... Ak áno, potom	1 x 30 =	
6	Rezistencia v bruchu 0 = nie, 2 = asi áno, 5 = určite	x 10 =	
7	<input type="checkbox"/> Htk Z: 42 - Htk, M: 47 - Htk	x 6 =	
8	<input type="checkbox"/> Hmotnosť (kg) 1 - $\frac{\text{hmotnosť}}{\text{štandardná hm.}}$		
	<input type="checkbox"/> Štandardná hm. (kg)	x 100 =	
	Hodnota indexu aktivity – CDAI (Súčet bodov viac ako 150 = aktívne ochorenie) (Súčet bodov menej ako 150 = remisia)		
	<b>Súčet</b>		

Tabuľka 3. Viedenská a Montrealská klasifikácia Crohnej choroby

	Montrealská klasifikácia Crohnej choroby		Viedenská klasifikácia Crohnej choroby	
Vek v čase diagnózy	A1	menej ako 16	A1	menej ako 40
	A2	medzi 17 – 40	A2	viac ako 40
	A3	nad 40		
Lokalizácia	L1	ileum	L1	ileum
	L2	kolonická	L2	kolonická
	L3	ileokolonická	L3	ileokolonická
	L4	izolovaná CD hornej časti GIT*	L4	CD v hornej časti GIT
Správanie	B1	bez striktúr a nepenetrujúca forma	B1	bez striktúr a nepenetrujúca forma
	B2	strikturujúca forma	B2	strikturujúca forma
	B3	penetrujúca forma	B3	penetrujúca forma
	p	modifikátor perianálneho postihnutia*		

\*L4 je modifikujúci faktor, ktorý sa pridáva k L1-L3 v prípade postihnutia hornej časti tráviaceho traktu.

+ "p" sa pridáva k B1-B3, keď je prítomné perianálne postihnutie.

(> 10 mg/l), keďže uvedené ukazovatele aktivity nemusia vždy spolu korelovať (CDAI môže byť v norme a CRP vysoké, ako aj naopak). **Remisia** je charakterizovaná poklesom CDAI pod hodnotu 150. **Odpoveď** na liečbu je definovaná ako CDAI  $\geq$  100 alebo  $\geq$  70. **Relaps** je zhoršenie CD u pacienta, ktorý mal navodenú klinickú remisiu (laboratórne, endoskopicky), pričom k skorému relapsu dochádza za menej ako 3 mesiace od navodenia remisie. **Kortikoid refraktérnu CD** majú pacienti, u ktorých pretrváva aktívne ochorenie napriek podávaniu prednizónu v dávke 0,75 až 1 mg/kg/deň počas 4 týždňov. **Kortikoid dependentný pacient** je ten, ktorý nemôže redukovat dávkovanie kortikosteroidov pod ekvivalentnú dávku prednizónu (10 mg/deň) alebo budezonidu (3 mg/deň) v priebehu 3 mesiacov od začatia užívania kortikoidov. Kortikoid dependentný je aj pacient, ktorý má relaps ochorenia počas 3 mesiacov od vysadenia kortikosteroidov z liečby. Termínom **rekurencia** sa označuje znovuobjavenie lézií. **Rozsiahla** CD postihuje > 100 cm čreva kontinuálne, nezávisle od lokality.

## 3 Liečivá používané pri CD

### 3.1 Aminosalicyláty

#### Kyselina 5-aminosalicylová – mesalazín

Možnou indikáciou mesalazínu je udržiavacia liečba remisie u pacientov s postihnutím tenkého čreva a ileocekálny oblasti (dávka > 2,0 g/deň) a zníženie rizika vzniku kolorektálneho karcinómu u pacientov s rozsiahlou MC kolitídou (dávka 1,2 až 2,4 g/deň). Výsledky publikovaných metaanalýz účinnosti 5-aminosalicylovej kyseliny (5-ASA) pri MC sú však nekonzistentné (1b).

Sulfasalazín v dávke 3 – 6 g/deň je účinný v liečbe kolitické formy, ale nie u pacientov s postihnutím tenkého čreva. Jednoznačná účinnosť sulfasalazínu však v súčasnosti nie je stanovená (1b). Vzhľadom na menej priaznivý profil nežiaducich účinkov v porovnaní s mesalazínom sa od jeho používania v súčasnosti upúšťa.

Všetky v súčasnosti používané lieky s 5-ASA sú bezpečné s nežiaducimi účinkami vyskytujúcimi sa rovnako často u pacientov užívajúcich mesalazín, olsalazín alebo placebo. Renálne poškodenie (intersticiálna nefritída, nefrotický syndróm) pri terapii 5-ASA je zriedkavé. U pacientov s preexistujúcim renálnym poškodením, užívajúci iné potenciálne nefrotoxicke lieky alebo s komorbiditou sa počas liečby 5-ASA monitorujú obličkové funkcie.

### 3.2 Antibiotiká

Metronidazol (10 – 20 mg/kg/deň) nie je účinnejší v porovnaní s placebom v indukcii remisie. Ciprofloxacín (500 až 1000 mg/deň) má rovnakú účinnosť ako mesalazín u aktívnej CD. Metaanalýza štúdií s anti-mykobakteriálnou liečbou ukázala, že k ovplyvneniu ochorenia došlo iba ak v úvode indukčnej liečby (indukcia remisie) boli pridané kortikoidy. Antibiotiká sú indikované pri septických komplikáciách, bakteriálnom pretrastaní a perianálnom ochorení. V súčasnosti niet dôkazov o tom, že antibiotiká a anti-mykobakteriálna liečba dokážu udržať liekmi navodenú remisiu (1b). V liečbe infekcie *Clostridium difficile* sa ako účinnejší v porovnaní s vankomycínom ukazuje fidaxomicín. Odporúčené dávkovanie je 200 mg každých 12 hodín po dobu 10 dní.

### 3.3 Glukokortikoidy

Kortikoidy sú účinné v indukcii remisie. V udržaní liekmi navodenej remisie účinné nie sú (1a). V súčasnosti je budezonid preferovaný pred prednizolónom ak ide o postihnutie terminálneho ilea alebo ileocekálnu lokalizáciu. Budezonid môže oddialiť relaps po medikamentózne navodenej remisii, nie je však účinný v udržaní remisie po dobu 12 mesiacov, a preto sa ako udržiavacia liečba pri CD neodporúča (1a). Budezonid nie je účinný u asi 20 % pacientov s aktívnou CD, ktorí nemajú ileocekálnu postihnutie alebo majú zápal na hrubom čreve lokalizovaný na ľavej strane. Dávkovanie budezonidu je 9 mg/deň a prednizolón/prednizolónu 1 mg/kg/deň. Štandardné znižovanie dávkovania sa odporúča, nakoľko tento postup dokáže identifikovať pacientov ktorí zrelabujú rýchlo, a potrebujú pridať do liečby tiopuríny. Osteoprotektívna liečba sa odporúča, ak sa predpokladá trvanie liečby viac ako 12 týždňov.

### 3.4 Imunomodulačná terapia

#### 3.4.1 Tiopuríny

Azatioprin (AZA) v dávke 2 – 2,5 mg/kg/deň alebo merkaptopurin (MP) v dávke 1 – 1,5 mg/kg/deň môže byť použitý u aktívnej CD ako adjuvantná liečba. AZA a MP sú účinnejšie v porovnaní s placebom v udržaní klinickej remisie navodenej kortikoidmi alebo chirurgickým zákrokom. AZA je účinný v udržaní remisie CD a zároveň kortikosteroidy šetriaci efekt (1a). Pomalý nástup účinku AZA zabraňuje jeho samostatnému použitiu v navodení remisie. Pred podaním AZA je vhodné zistiť fenotyp (enzymatickú aktivitu) enzýmu tiopurin metyltransferáza, keďže pacienti s nízkou aktivitou tohto enzýmu môžu byť náchylnejší na vznik AZA spôsobenej toxicity (pôsobenie na kostnú dreň). Počas prvých týždňov liečby je potrebná kontrola krvného obrazu a hepatálnych ukazovateľov raz týždenne, neskôr každé tri mesiace. Indikáciou na prerušenie liečby je leukopénia  $< 3,5 \times 10^9/l$ , trombocytopénia  $< 120 \times 10^9/l$  a zvýšenie aktivity sérových transamináz alebo cholestatických enzýmov nad dvojnásobok normy. Dlhodobé podávanie AZA je spojené s možným rizikom vzniku lymfoproliferatívneho ochorenia.

#### 3.4.2 Metotrexát

Metotrexát (MTX) v dávke 25 mg/týždeň (p.o., s.c., i.m.) má taktiež kortikoidy šetriaci efekt umožňujúci postupné vysadenie kortikoidov z liečby. MTX je účinný v udržaní remisie CD aj v dávke 15 mg/týždeň podávaný i.m. (1b). Toxicita MTX (nauzea, vomitus, hnačka) sa

prejavuje pomerne skoro a dá sa jej predísť pridaním aciclovu (5 mg/deň) 2 – 3 dni pred podaním MTX. Pri zvýšení AST 2-násobne nad normu je potrebné MTX z liečby vysadiť. MTX je kontraindikovaný v tehotenstve.

#### 3.4.3 Cyklosporín A

Cyklosporín A (CsA) a takrolimus majú v terapii CD limitovaný význam. Dôkazy o účinnosti v udržaní remisie v súčasnosti nie sú (1b).

### 3.5 Biologická liečba

Pri liečbu CD je v Slovenskej republike registrovaný infliximab (IFX) a adalimumab (ADA). Indikovaný na biologickú liečbu je pacient s CD a:

1. strednou a ťažkou aktivitou CD
2. perianálnymi fistulami
3. kortikoid dependentným a rezistentným priebehom ochorenia
4. vysokým rizikom nepriaznivého priebehu ochorenia (pacient s vekom  $< 17$  rokov v dobe diagnózy, perianálnym postihnutím, extenzívnym postihnutím tenkého čreva, penetrujúcimi komplikáciami v podobe fistúl)
5. mimočrevnými prejavmi (extraintestinálne manifestácie) viazanými na aktivitu črevného zápalu
6. extraintestinálnymi manifestáciami neviazanými na aktivitu črevného zápalu (ankylozujúca spondylitída a sakroileitída).

Kontraindikovaní sú pacienti s:

1. ťažkými alergickými reakciami
2. chorobnými stavmi, ktoré sú absolútnou kontraindikáciou liečby (sepsa, absces, ťažšia bakteriálna alebo vírusová infekcia, tuberkulóza infekcia, sklerosis multiplex, optická neuritída)
3. zlyhaním srdca stredne ťažkého a ťažkého stupňa (NYHA III-IV)
4. náhlou príhodou brušnou.

Relatívnou kontraindikáciou je infekcia vírusom hepatitídy B a C (dá sa preklenúť v spolupráci s hepatológom) a karcinóm v anamnéze. Autoimunitné ochorenia ako vaskulitída, systémový lupus a sklerodermia majú vysoké riziko aktivácie počas podávania biologickej liečby. Dlhodobá kombinácia AZA a anti-TNF nie je vhodná mladých pacientov z dôvodu rizika vzniku hepatosplenického T bunkového lymfómu (4, D).

Za akcelerovanú liečbu sa považuje začatie biologickej terapie (obvyčajne v kombinácii s imunopresívmi) v krátkom odstupe od stanovenia diagnózy u pacientov, ktorí majú prognosticky nepriaznivé znaky priebehu ochorenia. Takýto postup je vhodný u pacientov s nižším vekom, perianálnym postihnutím, extenzívnym postihnutím tenkého čreva, hornej časti tráviaceho traktu a rýchlou progresiou ochorenia do komplikácií spôsobených penetrujúcou formou CD (v podobe intraabdominálnych abscesov alebo fistúl).

Oba v súčasnosti na Slovensku registrované lieky (IFX a ADA) majú porovnateľnú účinnosť a bezpečnostný profil. Výber lieku závisí od dostupnosti, spôsobu podávania, preferencie pacienta, compliance a ceny (5, D). V prípade horúčky, kašľa a systémových príznakov alebo nevysvetliteľnej choroby treba pátrať po oportúnnych infekciách vrátane tuberkulózy (TBC) a mykotickej infekcie.

Keďže biologická liečba je spojená so 4- až 5-násobným zvýšením rizika TBC bol na identifikáciu latentných foriem tuberkulózy medzinárodne prijatý IGRA (interferon gamma release assays) test a to buď Quanti FERON-TB Gold alebo T- SPOT.TB test. Ide o imunologické diagnostické testy, ktoré pomáhajú detekovať infekciu *Mycobacterium tuberculosis*. V diagnostike je IGRA test metódou prvej voľby s vysokou senzitivitou a špecificitou. Vyšetrenie je potrebné každého pacienta pred začatím liečby anti-TNF. Opakovať vyšetrenie raz ročne u pacientov dlhodobo liečených anti-TNF.

V prípade pozitivity IGRA testu a preliečenia pacienta chemoprofylakticky sa už kontrola IGRA testu v jednoročných intervaloch nevyžaduje. Vyšetrenie IGRA sa môže v prípade nejednoznačného nálezu opakovať za 3 mesiace. Mx II sa vykonáva len pri vstupnom vyšetrení pacienta plánovaného na biologickú terapiu. V prípade, že pri kontrolnom vyšetrení dôjde k vzniku

pozitivity IGRA testu (predtým negatívny výsledok), podáva sa preventívne izoniazid (INH) 6 mesiacov, alebo INH a rifampicín (RIF) 3 mesiace, alebo RIF 4 mes. Biologická liečba nemusí byť prerušená, podáva sa súčasne s chemoprofylaxiou. Po ukončení kontroly a 3 mesiace počas 1. roka, následne 1 x za rok. Odporúčený diagnostický a terapeutický postup u pacientov liečených anti-TNF je spracovaný vo forme Metodického odporúčania hlavného odborníka MZ SR pre odbor pneumológia a ftizeológia (schéma 1).

### 3.5.1 Infliximab

Je chimerická monoklonálna protilátka proti tumor nekrotizujúcejmu faktoru (anti-TNF), ktorá má protizápalový účinok – spôsobuje apoptózu zápalových buniek. IFX je účinný v udržaní remisie u pacientov s lúminálnym ochorením, ktorí majú klinickú odpoveď na indukčnú terapiu (1a).

Schéma č. 1. Diagnostický a terapeutický postup u pacientov liečených anti TNF  $\alpha$

1	<p>Bez súčasného výskytu TBC v rodinnej anamnéze a osobnej anamnéze,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bez súčasného kontaktu s TBC</li> <li>• asymptomatický z hľadiska TBC</li> <li>• imunokompetentný</li> <li>• negat. RTG nález hrudníka</li> <li>• MxII. negat.</li> <li>• IGRA negat.</li> </ul> <p>Biologická liečba môže začať, kontroly 1 x ročne vrátane IGRA testu.</p>	<p>6 Bez súčasného výskytu TBC v rodinnej a osobnej anamnéze bez súčasného kontaktu s TBC RTG obraz fibróznych lézií MxII. hyperreagent (18mm a &gt;) IGRA pozit. Liečba antituberkulotikami, biologická liečba možná po 2 mesiacoch po ukončení antituberkulotickej liečby, kontroly á 3 mesiace počas 1. roka, následne 1x ročne.</p>
2	<p>Bez súčasného výskytu TBC v rodinnej a osobnej anamnéze bez súčasného kontaktu s TBC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• asymptomatický z hľadiska TBC</li> <li>• imunokompetentný</li> <li>• negat. RTG nález hrudníka</li> <li>• MxII. negat.</li> <li>• IGRA pozit.</li> </ul> <p>Preventívna terapia INH 6 mesiacov, alebo INH a RIF 3 mesiace, alebo RIF 4 mesiace. Biologická liečba môže začať po 2 mesiacoch od začiatku chemoprofylaxie, teda biologická liečba pôjde súčasne aj s chemoprofylaxiou, po ukončení chemoprofylaxie kontroly á 3 mesiace počas 1. roka, následne 1x ročne.</p>	<p>7 Bez súčasného výskytu TBC v rodinnej a osobnej anamnéze v kontakte s aktívnou TBC RTG obraz negat. MxII. hyperreagent (18 mm a &gt;) IGRA pozit. Preventívna terapia INH 6 mesiacov alebo INH a RIF 3 mesiace alebo RIF 4 mesiace, biologická liečba môže začať po 2 mesiacoch od začiatku chemoprofylaxie, teda biologická liečba pôjde súčasne aj s chemoprofylaxiou, po ukončení chemoprofylaxie kontroly á 3 mesiace počas 1. roka, následne 1x ročne.</p>
3	<p>Bez súčasného výskytu TBC v rodinnej a osobnej anamnéze bez súčasného kontaktu s TBC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• asymptomatický z hľadiska TBC</li> <li>• negat. RTG nález hrudníka</li> <li>• MxII. pozit. (6 - 17mm)</li> <li>• IGRA pozit.</li> </ul> <p>Preventívna terapia INH 6 mesiacov alebo INH a RIF 3 mesiace alebo RIF 4 mesiace, biologická liečba môže začať po 2 mesiacoch od začiatku chemoprofylaxie, teda biologická liečba pôjde súčasne aj s chemoprofylaxiou, po ukončení chemoprofylaxie kontroly á 3 mesiace počas 1. roka, následne 1x ročne.</p>	<p>8 Bez súčasného výskytu TBC v rodinnej a osobnej anamnéze bez kontaktu s aktívnou TBC RTG obraz negat. imunosuprimovaný MxII. 6-17mm IGRA pozit. Preventívna terapia INH 6 mesiacov alebo INH a RIF 3 mesiace, alebo RIF 4 mesiace, biologická liečba môže začať po 2 mesiacoch od začiatku chemoprofylaxie, teda biologická liečba pôjde súčasne aj s chemoprofylaxiou, po ukončení chemoprofylaxie kontroly á 3 mesiace počas 1. roka, následne 1x ročne.</p>
4	<p>Bez súčasného výskytu TBC v rodinnej a osobnej anamnéze bez súčasného kontaktu s TBC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• asymptomatický z hľadiska TBC</li> <li>• negat. RTG nález hrudníka</li> <li>• MxII. hyperreagent. (18mm a &gt;)</li> <li>• IGRA negat.</li> </ul> <p>Preventívna terapia INH 6 mesiacov alebo INH a RIF 3 mesiace alebo RIF 4 mesiace, biologická liečba môže začať po 2 mesiacoch od začiatku chemoprofylaxie, teda biologická liečba pôjde súčasne aj s chemoprofylaxiou, po ukončení chemoprofylaxie kontroly á 3 mesiace počas 1. roka, následne 1x ročne vrátane IGRA testu.</p>	<p>9 Aktívna tuberkulóza Liečba štvorkombináciou antituberkulotík. Biologická liečba môže začať až po 2 mesiacoch od ukončenej antituberkulotickej liečby. Ďalšie kontroly ako u pacientov po prekonanej tuberkulózne infekcii. Odporúčaný postup vyšetrenia Pri kontrolnom vyšetrení pneumoftizeológ vykonáva: klinické vyšetrenie a indikuje röntgenologický snímok. Vyšetrenie IGRA sa môže v prípade nejednoznačného nálezu opakovať za 3 mesiace. Mx II sa vykonáva len pri vstupnom vyšetrení. V prípade pozitivity IGRA testu a preliečenia pacienta chemoprofylakticky sa už kontrola IGRA testu v jednoročných intervaloch nevyžaduje. V prípade, že pri kontrolnom vyšetrení dôjde k vzniku pozitivity IGRA testu (predtým negatívny výsledok), podáva sa preventívna terapia INH 6 mesiacov alebo INH a RIF 3 mesiace alebo RIF 4 mesiace, biologická liečba nemusí byť prerušená, teda biologická liečba pôjde súčasne aj s chemoprofylaxiou, po ukončení chemoprofylaxie kontroly á 3 mesiace počas 1. roka, následne 1x ročne.</p>
5	<p>Bez súčasného výskytu TBC v rodinnej a osobnej anamnéze bez súčasného kontaktu s TBC asymptomatický z hľadiska TBC negat. RTG nález hrudníka MxII. 6-17 mm IGRA negat. Biologická liečba možná, kontroly á 3 mesiace počas 1. roka, následne 1 x ročne vrátane IGRA testu.</p>	

Indikácie sú podľa SPC nasledovné:

#### *Crohnova choroba u dospelých*

- Liečba stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u dospelých pacientov, ktorí neodpovedali napriek úplnej a primeranej liečebnej kúre kortikosteroidom a/alebo imunosupresívom, alebo u pacientov, ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované.
- Liečba fistulizujúcej, aktívnej Crohnovej choroby u dospelých pacientov, ktorí neodpovedali napriek úplnej a primeranej liečebnej kúre konvenčnou terapiou (vrátane antibiotík, drenáže a imunosupresívnej liečby).

#### *Crohnova choroba u detí a dospievajúcich*

- Liečba ťažkej, aktívnej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov, ktorí neodpovedali na konvenčnú liečbu, vrátane kortikosteroidov, imunomodulátorov a primárnej nutričnej terapie, alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Kontraindikácie sú podľa SPC:

- Precitlivosť na infliximab v anamnéze, na iné myšie proteíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Pacienti s TBC alebo inými ťažkými infekciami, ako sú sepsa, abscesy a oportúnne infekcie.
- Stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie (NYHA III/IV).

Režim indukcie remisie pozostáva z podávania infúzií (počas 2 hodín) v dávke 5 mg/kg i. v. (infúzia v 0., 2., 6. týždni). Účinnosť indukčnej liečby by sa mala hodnotiť v 12. až 14. týždni. Režim na udržanie remisie spočíva v podávaní infúzií IFX v dávke 5 mg/kg v intervale 8 týždňov. U starostlivo vybraných dospelých pacientov, ktorí dobre tolerovali najmenej tri úvodné 2-hodinové infúzie IFX (indukčná fáza) a ktorí dostávajú udržiavaciu liečbu, možno zväziť podávanie ďalších infúzií počas doby nie kratšej ako 1 hodina. Ak sa vyskytne reakcia na infúziu v spojení so skrátením doby infúzie, možno pre ďalšie infúzie zväziť nižšiu rýchlosť. Intenzifikovaný režim IFX spočíva v podávaní zvýšenej dávky IFX (10 mg/kg) alebo v skrátení intervalu podávania (na 6 týždňov). Liečba sa podáva na špecializovanom pracovisku. Sledovanie pacienta po ukončení infúzie by malo byť minimálne 1 hodinu. Nežiaduce účinky sú včasná post infúzna reakcia, ktorá sa prejavuje počas alebo do 2 hodín od začatia podávania IFX sťažným dýchaním, bolesťou na hrudníku, palpáciami, začervenaním kože (flush), zvýšenou teplotou, bolesťou hlavy, urtikou, hypotenziou.

#### *Profylaxia alergických reakcií na infliximab a ich liečba*

V prípade reakcie na IFX je odporúčané podať hydrokortizón v dávke 250 mg i.v. 30 minút pred infúziou, eventuálne 40 mg prednizón 12 hodín p.o. pred infúziou alebo je indikovaná zámena za terapiu ADA. V prípade alergickej reakcie oneskoreného typu je treba podať prednizónu 40 mg denne dva dni pred infúziou a 5 – 7 dní po podanej infúzií. Preferuje sa zámena za ADA. V prípade alergickej reakcie je nutné okamžite prerušiť infúziu, podať hydrokortizón a ditiaden i.v., prípadne kalcium, kyslík a monitorovať vitálne funkcie. O ďalšom postupe rozhoduje ošetrojúci lekár. Oneskorená hypersenzitivita sa vyskytuje na 5. až 9. deň po infúzií IFX. Charakterizujú ju artralgie (môže postihovať atypicky aj temporomandibulárne spojenie), bolesti chrbta, myalgie, zvýšená teplota, rash, leukocytóza. Podáva sa prednizón v dávke 40 až 60 mg/deň.

### **3.5.2 Adalimumab**

ADA je plne humánna monoklonálna protilátka proti TNF. Podáva sa subkutánne. ADA je účinný v udržaní remisie u pacientov s lúminálnym ochorením, ktorý majú klinickú odpoveď na indukčnú terapiu (1a).

Indikácie ADA u pacientov s CD sú podľa SPC stredne ťažká až ťažká aktívna CD u pacientov, ktorí napriek úplnej a primeranej liečbe kortikosteroidom a/alebo imunosupresívom na túto liečbu neodpovedali; alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná.

Nakoľko v súčasnosti existujú dáta potvrdzujúce účinnosť ADA u fistulujúcej formy Crohnovej choroby, vhodné je podávanie ADA aj u týchto pacientov

Kontraindikácie liečby sú:

- precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok, aktívna TBC alebo iné závažné infekcie (napr. sepsa, oportúnne infekcie), stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (NYHA III/IV).

Dávkovanie:

- v indukčnom režime sa ADA podáva v dávke 80 mg v týždni 0, následne 40 mg v týždni 2. V prípade potreby dosiahnutia rýchlejšej odpovede na liečbu, možno (s vedomím vyššieho rizika výskytu nežiaducich účinkov) použiť vyššie dávkovanie, t. j. 160 mg v týždni 0, následne 80 mg v týždni 2. Najefektívnejší indukčný režim je podávanie ADA 160 mg v 0. týždni, 80 mg v 2. týždni liečby, s následnou aplikáciou 40 mg s.c. každý druhý týždeň. Dávkovanie 80/40 mg je spojené s rizikom potreby intenzifikácie liečby.

Udržiavací režim:

- 40 mg podávaných každý druhý týždeň. U pacientov so zníženou odpoveďou na liečbu možno dávkovanie zvýšiť na 40 mg ADA jedenkrát týždeň. Počas udržiavacej liečby sa môžu kortikosteroidy postupne znižovať v súlade s postupmi zavedenými v klinickej praxi. Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na liečbu môžu mať taktiež prínos zo zvýšenia frekvencie podávania na 40 mg ADA každý týždeň. Niektorí pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu do 4. týždňa však môžu mať prínos z udržiavacej liečby pokračujúcej až do 12. týždňa.

### **3.5.3 Strata odpovede na biologickú liečbu**

Pri strate odpovede na biologickú liečbu je treba znovu zistiť aktivitu ochorenia, vylúčiť komplikácie vrátane možnej pridruženej infekcie a zväziť chirurgické riešenie (5, D). Optimálna terapeutická hladina IFX zvyšuje pravdepodobnosť dlhodobej odpovede na liečbu a znižuje riziko sekundárnej neodpovedavosti. Tvorba protilátok proti IFX (ATI) môže byť jedným z faktorov vedúcim k zníženiu sérových koncentrácií IFX a následnou stratou odpovede. Stanovenie hladín IFX a ATI prispieje k rozhodnutiu o ďalšej liečbe pri sekundárnej strate odpovedi. Pri nízkych hladinách a negativite ATI sa odporúča intenzifikácia liečby (redukovať intervaly medzi jednotlivými dávkami alebo zvýšiť jednotlivú dávku na 10 mg/kg) (5, D). Pri pozitívite a vysokých hladinách je vhodná zámena za ADA (1b, A). V prípade intolerancie anti-TNF je potrebné zameniť liek (IFX za ADA a naopak). Pri nedostačujúcej odpovedi na anti-TNF, ktorá sa môže určiť po 12 týždňoch je vhodné zameniť anti-TNF prípravok (3, C).

### 3.5.4 Biologická liečba CD v tehotenstve

Ženy s IBD majú rovnakú plodnosť v porovnaní s bežnou populáciou, zároveň však majú vyšší počet nežiaducich udalostí bez súvisu s aktivitou základného ochorenia. Iba aktívne ochorenie vedie k redukcii plodnosti (3b, B). Neplodnosť je vyššia pri stavoch po ileo-pouch-análnej anastomóze. CD je rizikovým faktorom pre predčasný pôrod a nízku pôrodnú hmotnosť (1a, B). Doterajšie klinické dáta preukázali bezpečnosť podávania IFX i ADA v priebehu gravidity. IFX v tehotenstve je považovaný za nízkorizikový a zlučiteľný s podávaním u mužov a žien počas počatia a u žien minimálne počas prvých dvoch trimestrov (3b). Keďže sa jedná o monoklonálne protilátky, ktoré aktívne prestupujú placentárnou bariérou od konca 2. trimestra, doporučuje sa ukončiť liečbu IFX alebo ADA na konci 2. trimestra gravidity. Nie je celkom jednoznačné, či anti-TNF prechádza do mlieka alebo po jeho použití sa systémovo absorbuje. Keďže ľudské imunoglobulíny prechádzajú do mlieka, odporúča sa do 6 mesiacov od ukončenia biologickej liečby nekojiť. ADA v tehotenstve je považovaný taktiež za nízkorizikový a zlučiteľný s podávaním u žien počas počatia a minimálne počas prvých dvoch trimestrov (4). V indikovaných prípadoch je možné biologickú liečbu podať aj v 3. trimestri. Ojedinelé klinické skúsenosti poukazujú na to, že je možné biologickú liečbu výnimočne začať, ak dôjde k zhoršeniu CD (relaps IBD) v priebehu gravidity. V súčasnej dobe však nie sú dostatočné dáta potvrdzujúce jednoznačnú bezpečnosť tohto postupu.

### 3.5.5 Biologická liečba CD u detí

Použitie biologických liekov u detí mladších ako šesť rokov je v kompetencii príslušného špecialistu na detskú gastroenterológiu. Biologická terapia je indikovaná najmä u detí s CD, ktoré majú perianálnu formu ochorenia, poruchu rastu či extraintestinálne príznaky. Nesie však so sebou malé, zato významné riziko vzniku infekcie. Pre uvedené je potrebná opatrnosť pri podávaní u detí. U detských pacientov s CD a UC starších ako šesť rokov je schválené podávanie IFX, pokiaľ bola predchádzajúca terapia kortikoidmi a/alebo imunosupresívami neúčinná alebo bola spojená s významnými nežiaducimi účinkami. IFX je účinný v indukcii odpovede a remisie (2b) a udržaní odpovede a remisie u pediatrických pacientov s CD (2b). Pravidelné infúzie IFX môžu udržať remisiu, ak ju už raz dosiahli (1b, A) a môžu byť účinné aj v uzavretí fistuly (4, C). IFX má i u detí kortikoidy šetriaci efekt (2b) a je účinný v dosiahnutí slizničného hojenia (4). ADA je účinný v indukcii a udržaní remisie u detí s CD (3b). U detských pacientov má byť biologická terapia dlhodobá z dôvodu udržania optimálneho rastu a vývoja organizmu.

### 3.5.6 Pred a perioperačné podávanie biologickej liečby

Predoperačné podávanie biologickej terapie je v indikovaných prípadoch výhodné z dôvodu zníženia rozsahu zápalového infiltrátu a redukcie následnej chirurgickej resekcie. Kombinácia chirurgickej liečby a biologickej terapie je základom liečby komplexných perianálnych fistúl u pacientov s CD. Perioperačné podanie IFX a pravdepodobne ADA u pacientov s CD nezvyšuje riziko včasných ani oneskorených pooperačných komplikácií.

### 3.6 Nutričná terapia

V súčasnosti nie je dostatok dôkazov podporujúcich úlohu nutričnej terapie v udržaní remisie CD (1b). Keďže neexistujú placebo kontrolované štúdie sledujúce efekt nutričnej liečby u aktívnej CD dospelých je enterálna liečba odporúčaná iba ako podporná. Úplná parenterálna vý-

živa je vhodný doplnok liečby pacientov s fistulujúcou formou.

### 3.7 Probiotiká

V súčasnosti neexistuje dostatok dôkazov potvrdzujúcich benefit probiotík v udržaní remisie pacientov s CD (1b).

### 3.8 Iná liečba

Je veľmi pravdepodobné, že v blízkej budúcnosti sa paleta biologických liekov rozšíri aj na Slovensku o nové protilátky proti TNF  $\alpha$ , nakoľko sa tieto v niektorých krajinách používajú už v klinickej praxi. Certolizumab sa ukázal ako účinný v udržaní remisie u pacientov s lumenálnym ochorením, ktorí majú klinickú odpoveď na indukčnú terapiu (1a). Do klinického skúšania boli zaradené nové molekuly blokujúce najrôznejšie špecifické miesta aktivácie leukocytov a lymfocytov (abatacept, rituximab, basiliximab, interferon  $2\alpha$  b). Až výsledky klinických štúdií určia postavenie a klinický význam nových potenciálnych liečiv.

## 4 Liečba

### 4.1 Liečba aktívnej CD

Cieľom liečby pacientov s CD je čo najrýchlejšie dosiahnuť remisiu. Liečba aktívnej CD má trvať do doby kým sa nedosiahne symptomatická remisia. Vo všeobecnosti klinický dôkaz zlepšenia možno dosiahnuť o 2 – 4 týždne, pričom maximálne zlepšenie možno očakávať o 12 – 16 týždňov. Pacientom, ktorí dosiahli remisiu, je potrebné začať podávanie udržiavacej liečby.

#### 4.1.1 Liečba CD podľa aktivity a lokalizácie ochorenia

Terapeutické odporúčania závisia od lokality, závažnosti a komplikácií ochorenia. Terapeutický prístup preto musí byť individualizovaný vzhľadom na symptomatickú odpoveď a toleranciu liečby.

##### 4.1.1.1 Ileocekálna oblasť

*Lahká aktivita.* Ileálna, ileokolonická alebo kolonická forma ochorenia bola zvyčajne liečená mesalazínom v dávke 3,2 – 4 g denne alebo sulfasalazínom v dávke 3 – 6 g denne. Tento postup sa však ukázal ako minimálne účinný v porovnaní s placebom a menej účinný ako podávanie budenozidu alebo kortikoidov. Pre uvedené je zrejme, že benefit podávania mesalazínu je limitovaný (1a, B). Budezonid (9 mg/deň) je účinný a mal by byť uprednostňovaný v prípade, ak je CD lokalizovaná v ileu a/alebo pravej časti hrubého čreva (2a, B). Podávanie antibiotík s alebo bez mesalazínu sa neodporúča (1b, A). To isté platí aj pre nutričnú liečbu.

*Stredná aktivita.* U pacientov s CD lokalizovanou v ileocekálnnej oblasti so strednou aktivitou sa uprednostňuje podávanie budenozidu v dávke 9 mg/deň (1a, A) alebo podávanie kortikosteroidov (prednizón v dávke 40 mg/deň) (1a, A). Podávanie prednizónu nie je výhodné pre početné nežiaduce účinky. Podávanie kortikosteroidov má byť čo najkratšie pre nežiaduce účinky. Antibiotiká (ciprofloxacín a/alebo metronidazol) možno pridať do liečby ak sa predpokladajú septické komplikácie (5, D). AZA, resp. MTX v kombinácii s kortikosteroidmi je metódou voľby. Podávanie anti-TNF liečby je možno zvážiť ako alternatívu v prípade, že má pacient objektívne dokázanú aktívnu CD alebo mal v minulosti na steroidy refraktérnu, poprípade dependentnú formu ochorenia alebo steroidy netoleroval, keďže sa u týchto pacientov ukázalo, že skoré pridanie anti-TNF do liečby môže viesť k väčšiemu úžitku (1b, B).

Pri dosiahnutí remisie bez nutnosti podávania kortikosteroidov je prospešnejšia kombinovaná liečba anti-TNF a AZA v porovnaní s podávaním IFX samostatne.

**Ťažká aktivita.** U pacientov s CD lokalizovanou v ileocekálnnej oblasti a vysokou aktivitou sa uprednostňuje podávanie kortikosteroidov (prednizón p.o. v dávke 40 až 60 mg/deň, poprípade hydrokortizón i.v.) (1a, A). Ak pacient neodpovedá na liečbu kortikoidmi alebo má relaps ochorenia, treba podať biologickú liečbu s alebo bez prídania imunomodulátora (1a, B pre IFX). Chirurgickú liečbu treba zvážiť v prípade, že medikamentózna liečba nie je účinná v priebehu 2 – 6 týždňov.

#### 4.1.1.2 CD lokalizovaná v hrubom čreve

Aktívna CD v hrubom čreve môže byť liečená 5-ASA (4 g/deň) alebo kortikoidmi (prednizón), ak sa jedná o strednú aktivitu (1b, A). Niet dôkazov o účinnosti mesalazínu v prípade aktívnej CD lokalizovanej v hrubom čreve. Pre uvedené sú teda liekom prvej voľby kortikosteroidy (1a, A) s prídanim imunomodulátora, ako steroidy šetriaceho lieku. Anti-TNF liečba s alebo bez imunomodulátora je indikovaná v prípade, že pacient so strednou a ťažkou aktivitou relapsuje alebo neodpovedá na liečbu steroidmi (s alebo bez imunomodulačnej liečby) (1a, B pre IFX). Ak pacient neodpovedá na liečbu anti-TNF, zvážujeme chirurgické riešenie.

#### 4.1.1.3 Fistulujúca forma

Do skupiny pacientov s fistulujúcou formou patria pacienti s fistulami z perianálnej oblasti, ako aj s fistulami komunikujúcimi medzi črevom a orgánmi alebo brušnou stenou. Pri plánovaní liečebnej stratégie je vždy potrebné lokalizovať pôvod fistuly a jej anatomický priebeh, vyšetriť časť čreva odkiaľ vychádza (určiť prítomnosť zápalu a/alebo stenózy), pátrať po prítomnom abscese, zhodnotiť orgánové postihnutie a určiť nutričný status pacienta.

**Perianálna fistula.** Doposiaľ nie je k dispozícii všeobecne prijatá klasifikácia perianálnych fistúl pri CD (5, D). Ako prvé je potrebné vylúčiť prítomnosť abscesového ložiska a v pozitívnom prípade realizovať čím skôr drenáž (5, D). Liečba (fistulotómia a „non-cutting Seton“) je indikovaná iba u symptomatických fistúl (3, D). Potrebné je pridať do liečby antibiotiká (metronidazol v dávke 750 – 1500 mg/deň alebo ciprofloxacín v dávke 1000 mg/deň) (3, D). V prípade prítomného komplikovaného perianálneho ochorenia je indikovaný „non-cutting Seton“ (4, D). Ak je prítomný aktívny zápal v čreve, je tento potrebné adekvátne liečiť v spolupráci s chirurgickým riešením fistuly. Napriek nedostatku klinických štúdií sa odporúča podanie AZA a antibiotík v kombinácii s chirurgickým riešením ako terapia prvej voľby (4, D). IFX alebo ADA by mali byť použité ako terapia druhej voľby (1b, B). IFX sa podáva v dávke 5 mg/kg v 0., 2., 6. týždni (1a, A). Dosahuje sa rýchla odpoveď (za 2 – 4 týždne dochádza k 60% redukcii, resp. k uzavretiu fistuly). Zvyčajne je potrebná aj udržiavacia liečba (IFX 5 mg/kg v intervale 8 týždňov) a sprievodná liečba AZA. ADA sa podáva v dávke 160/80 mg v týždni 0, nasledovanej 80/40 mg v týždni 2. Ako udržiavaciu liečbu možno použiť AZA (2b, C), IFX (1b, A) alebo ADA (1b, B) po dobu minimálne 1 roka (1b, A).

**Fistula v inej lokalite ako perianálnej.** Neexistujú dostatočne randomizované kontrolované štúdie sledujúce účinnosť medikamentóznej liečby u ne-perianálnej fistulujúcej formy CD. Ukazuje sa, že aktívny zápal na čreve je potrebné liečiť pred chirurgickým riešením (5, D).

**Fistula v oblasti tenkého čreva alebo sigmoideo-gynekologickej fistula** sa zvyčajne rieši resekciou postihnutého segmentu čreva (5, D). **Enterovezikálna fistula** si väčšinou vyžaduje chirurgickú intervenciu (5, D). **Enterokutánná fistula** vzniknutá po chirurgickom zákroku by sa mala liečiť konzervatívne, nutričnou podporou a anatomickým vymedzením príslušnej časti čreva. Ak je **rektovaginálna fistula** symptomatická, chirurgické riešenie je indikované (5, D).

#### 4.1.1.4 Rozsiahle postihnutie tenkého čreva

Rozsiahle postihnutie tenkého čreva je treba liečiť kortikoidmi a v rámci kortikosteroidy šetriaceho efektu pridať čím skôr do terapie tiopuríny (5, D). AZA je odporúčaným liekom na udržanie remisie (1b, A). Ak dôjde k relapsu u pacientov so strednou a ťažkou aktivitou je voľbou anti-TNF liečba s alebo bez prídania imunomodulátorov (5, D). Skoré začatie anti-TNF liečby je vhodné u pacientov so zlou prognózou (anamnéza podávania kortikoidov 2x a viac, predchádzajúca hospitalizácia, vek < 40 rokov, prítomnosť perianálneho ochorenia). Vhodné je aj prídanie nutričnej podpory (4, D). Chirurgické riešenie prináša so sebou riziko vytvorenia syndrómu krátkeho čreva.

#### 4.1.1.5 Ezofageálna a gastroduodenálna lokalizácia

Ezofageálna a gastroduodenálna CD môže byť liečená inhibítormi protónovej pumpy (5, D), ktoré ak je potreba možno podávať spolu s kortikosteroidmi (4, C) a tiopurínom (4, D). Anti-TNF liečba je alternatívou pri ťažkom a refraktérnom priebehu (4, D). V prípade obštrukcie je indikovaná endoskopická alebo chirurgická liečba.

### 4.1.2 Liečba CD podľa priebehu ochorenia

#### 4.1.2.1 Liečba relapsu

Úvodná liečba závisí od predchádzajúcej úspešnej terapie. Pri liečbe relapsu možno najprv zvýšiť dávkovania liečiv, ktoré boli podávané v rámci udržania remisie (5, D). Ak došlo k skorému relapsu (< 3 mesiace) je potrebné pridať do liečby imunomodulátory, ktoré redujú riziko ďalšieho relapsu. V prípade relapsu na terapii AZA je treba optimalizovať dávkovanie AZA. Vhodná je aj zmena AZA za MTX (1b, B) alebo za anti-TNF (1a, B). V prípade lokalizovaného ochorenia je potrebné zvážiť chirurgické riešenie (4, D).

#### 4.1.2.2 Liečba kortikoid dependentnej formy

Pacienti s CD „závislou“ na podávaní kortikosteroidov by mali byť liečení AZA alebo MTX s alebo bez použitia anti-TNF terapie. (1a, A pre tiopuríny a MTX; 1a, B pre IFX a ADA). Pri neúčinnosti imunomodulačnej liečby alebo u pacientov, u ktorých je imunomodulačná terapia spojená s nežiaducimi účinkami alebo intoleranciou, by mala byť zvážaná biologická liečba. Cieľom je zníženie alebo vysadenie kortikosteroidov a minimalizácia ich časťých nežiaducich účinkov. U týchto pacientov možno zvážiť aj chirurgické riešenie.

#### 4.1.2.3 Liečba CD refraktérnej na kortikosteroidy

V prvom rade je potrebné vylúčiť lokálne komplikácie (absces) a iné príčiny zodpovedné za perzistujúce symptómy. Pacienti s objektívnym dôkazom aktívneho ochorenia refraktérneho na podanie kortikosteroidov by mali dostávať terapiu anti-TNF s alebo bez podania tiopurínov alebo MTX (1a, B pre IFX). Nutričná liečba je vhodná iba ako podporná terapia. V skorom štádiu je možné tiež zvážiť a prediskutovať chirurgické možnosti riešenia.

## 4.2 Liečba CD v remisii

Cieľom je udržať remisiu čo najdlhšie a zabrániť komplikáciám. Pacientov v klinickej remisii je potrebné pravidelne sledovať a zároveň monitorovať hladiny CRP. Voľba liečby závisí od priebehu ochorenia (úvodný stav, časť a závažnosť aták zhoršenia), rozsahu CD (lokalizovaná alebo rozsiahla choroba), účinnosti a tolerancie používanej liečby. Ak sa dosiahne remisia podávaním kortikosteroidov je potrebné čím skôr u pacienta začať podávanie AZA. Kortikosteroidy by nemali byť používané s cieľom udržať remisiu (1a). V prípade rozsiahleho ochorenia je pri udržaní remisie odporúčaný AZA. Neexistujú dôkazy o účinnosti 5-ASA v udržaní remisie CD (1b). Chýba dôkaz podporujúci úlohu antibiotík v udržaní remisie pacientov s CD (1b). Ak bola remisia dosiahnutá anti-TNF odporúča sa v udržiavacej liečbe pokračovať v podávaní anti-TNF (1b, B). Kombinácia AZA a anti-TNF je možná pri udržaní remisie (2b, C).

### 4.2.1 Trvanie udržiavacej liečby

U pacientov na udržiavacej liečbe AZA možno po 4 rokoch zvážiť vysadenie AZA z liečby (2b, C). Keďže neexistujú odporúčania ohľadom dĺžky trvania anti-TNF liečby, možné zvážiť dlhodobé používanie týchto liečiv (3, C), pri predchádzajúcom určení rizika takéhoto postupu a pravidelnom sledovaní pacienta.

## 4.3 Chirurgická liečba

Chirurgická liečba je indikovaná v prípade detekcie neoplastickej, poprípade preneoplastickej lézie, ak je prítomná obturujúca stenóza, ak sú prítomné hnisavé komplikácie alebo ak sa CD nedá zvládnuť farmakologicky. Lokalizovaná ileocekálna CD s príznakmi obštrukcie bez prítomného aktívneho zápalu je indikáciou na chirurgické riešenie (2b, C). V prípade prítomnej krátkej stenózy je vhodné pred chirurgickou liečbou preferovať endoskopické riešenie. Prednizolón v dávke 20 mg denne (alebo ekvivalentná dávka iného kortikosteroidu) podávaná po dobu viac ako 6 týždňov je rizikovým faktorom pre vznik komplikácií po chirurgickom zákroku. AZA môže byť bezpečne podávaný peri- aj postoperačne. Perioperačné podávanie biologickej liečby je opísané v odseku 3.5.6.

### 4.3.1 Liečba pacientov po chirurgickom zákroku

Prediktorom včasnej rekurencie po ileokolonickej resekcií pacienta s CD je fajčenie, predchádzajúci chirurgický zákrok na čreve (1, A), penetrujúce ochorenie, perianálna lokalizácia a extenzívne postihnutie čreva (2b, B). Nepodávanie profylaktickej liečby (1a, A) je spojené s vyšším rizikom relapsu. Zlatým štandardom v diagnostike pooperačného relapsu je kolonoskopické vyšetrenie s ileoskopiou a vyhodnotením tzv. Rutgeertovho skóre (tab. 4), ktoré je potrebné realizovať do roka od chirurgického zákroku (2a, B). Profylaktická liečba sa odporúča po resekcii tenkého čreva (1, A). Tiopuríny sú účinnejšie v porovnaní s mesalazínom alebo antibiotikami v prevencii klinickej a endoskopickej rekurencie ochorenia (1, A). Pre rizikových pacientov sa preto po operácii odporúča začať liečbu AZA/MP (3, C). U pacientov s izolovanou resekciou ilea je možnosťou liečby mesalazín vo vysokých dávkach (4 g/deň) (1b, B). S profylaktickou liečbou je najlepšie začať do 2 týždňov po chirurgickom zákroku (5, D). Trvanie profylaktickej liečby by malo byť minimálne 2 roky (1a, B).

Pacienti s nízkym rizikom (zvyčajne pacienti s dlhotrvajúcim ochorením > 10 rokov, ktorí mali prvú operáciu kvôli krátkej striktúre) nepotrebujú profylaktickú postoperačnú medikáciu a sledujú sa kolonoskopicky 6 – 12

mesiacov po operácii. U pacientov s endoskopickou rekurenciou (> i2) sa odporúča podávať 6MP/AZA alebo anti-TNF.

U pacientov so stredným rizikom rekurencie (s CD menej ako 10 rokov, chirurgický zákrok pre nepenetrujúce ochorenie postihujúce menej ako 10 cm čreva) sa odporúča podávanie AZA 2,5 mg/kg/deň alebo 6MP 1,5 mg/kg/deň. Ak sa po kolonoskopii po 6 – 12 mes ne-nájde žiadna rekurencia, pokračuje sa s tiopurínovým analógom, ak sa preukáže rekurencia, treba zvážiť podanie anti-TNF.

U pacientov s vysokým rizikom rekurencie (2 a viac chirurgických intervencií, penetrujúce ochorenie) sa odporúča začať s podávaním anti-TNF prípravkov 4. týždeň po operácii. V prípade rekurencie potvrdennej kolonoskopiou po 6 – 12 mesiacoch po operácii treba zvážiť intenzifikáciu liečby alebo zmenu anti-TNF prípravku.

Tabuľka 4. Rutgeertsove skóre

Rutgeertsovo skóre MC postoperačná rekurencia v anastomóze a neo-TI	
i0	žiadna lézia
i1	≤ 5 aftózných lézií
i2	> 5 aftózných lézií s normálnou sliznicou medzi aftami
i3	Difúzna aftózna ileitída s difúzne zapálenou sliznicou
i4	Difúzny zápal s veľkými ulceráciami, noduly a/alebo zúženie lumenu

## Ulcerózna kolitída

### 1 Definícia a klinický obraz

Ulcerózna kolitída (UC) je chronické ochorenie charakterizované difúznym slizničným zápalom ohraničeným na hrubé črevo. Asi u 95 % pacientov zápal postihuje rektum, odkiaľ sa môže šíriť proximálne, symetricky, po obvode celého lúmen a bez prerušenia postihovať časti hrubého čreva. Najčastejšími klinickými príznakmi sú krvavá hnačka, nutkanie na stolicu alebo tenezmy. Prítomné môžu byť aj extraintestinálne manifestácie závislé od aktivity ochorenia ako napríklad episkleritída, skleritída, uveitída, periférne artropatie, erythema nodosum a pyoderma gangrenosum. Medzi extraintestinálne manifestácie nezávislé od aktivity UC patria axiálne artropatie, sakroileitída, ankylozujúca spondylitída a primárna sklerotizujúca cholangitída. Pacienti s UC majú zvýšené riziko vzniku kolorektálneho karcinómu.

### 2 Diagnostika

Za účelom potvrdenia diagnózy je potrebné realizovať pankolonoskopické vyšetrenie s ileoskopiou a odberom vzoriek na histologické vyšetrenie.

Z praktického hľadiska je endoskopický rozsah a klinická závažnosť akútneho ataku rozhodujúca pre prístup k liečbe. U pacientov ktorí užívali nedávno antibiotiká alebo boli prepustení z nemocnice je potrebné vyšetriť toxín *Clostridium difficile*. Diferenciálne diagnosticky je treba realizovať mikrobiologické a parazitárne vyšetrenie stolice. Pri odbere anamnézy je vhodné sa zamerať aj na rizikové faktory exacerbácie UC ako sú užívanie nesteroidových antiflogistík alebo či pacient prestal fajčiť. Charakteristické endoskopické a histologické nálezy a nepotvrdená infekčná etiológia poukazujú na diagnózu UC. U 60 – 70 % pacientov



s UCsa potvrdí prítomnosť ANCA. Sú však prítomné aj u 40 % pacientov s CD.

## 2.1 Aktivita ochorenia

Rozsah a závažnosť ochorenia sú charakterizované na základe klinického stavu a endoskopického nálezu. Závažnosť sa klasifikuje ako ľahká, stredná a ťažká (tab. 5, 6). **Odpoď** na liečbu je definovaná ako klinické a endoskopické zlepšenie v indexe aktivity. **Remisia** je charakterizovaná poklesom počtu stolíc  $\leq 3$  bez krvácania alebo nutkania na stolicu. **Relaps** je vzplanutie symptómov u pacienta, ktorý je klinicky v remisii. **UC refraktérnu na kortikoidy podávané p.o.** majú pacienti ktorí majú aktívne ochorenie, napriek adekvátnemu dávkovaniu a trvaniu liečby prednizónom (0,75 – 1 mg/kg/deň) po dobu minimálne 2 týždne. **UC refraktérnu na kortikoidy podávané i.v.** majú pacienti s pretrvávajúcím aktívnym ochorením alebo zhoršením, napriek podávaniu metylprednizolónu v dávke 1mg/kg/deň po dobu 1 týždňa (alebo jeho ekvivalentu). **Kortikoid dependentný pacient** je ten, u ktorého nie je možné ukončiť podávanie kortikoidov v priebehu 3 mesiacov od začatia liečby, bez klinického relapsu alebo relapsu v priebehu 3 mesiacov od vysadenia kortikoidov.

Tabuľka 5. Truelove a Wittsov index aktivity ulceróznej kolitídy  
Truelove a Wittsova klasifikácia aktivity ochorenia pacientov s ulceróznou kolitídou.

<b>Ťažká aktivita:</b>	Hnačka: 6 a viac stolíc za deň s prímiesou krvi Horúčka: priemerná večerná teplota nad 37,5 °C alebo počas dňa nad 37,6 °C, najmenej počas 2 dní zo 4 Tachykardia: priemerná pulzová frekvencia nad 90 za minútu Anémia: hodnoty hemoglobínu 75% z normy a menej, stav vyžadujúci transfúziu Sedimentácia červených krviniek: viac ako 30 mm za 1 hodinu
<b>Ľahká aktivita:</b>	Hnačka: menej ako 4 stolice za deň s malou prímiesou krvi Źiadna horúčka Źiadna tachykardia Anémia mierneho stupňa Sedimentácia červených krviniek: pod 30 mm za 1 hodinu
<b>Stredne ťažká aktivita:</b>	Prechod medzi ťažkou a miernou aktivitou

Tabuľka 6. Montrealská klasifikácia závažnosti ulceróznej kolitídy

Závažnosť		Definícia
S0	Klinická remisia	asymptomatická
S1	Mierna UC	menej ako 4 stolice denne s malým množstvom krvi (alebo bez krvi), bez systémových príznakov ochorenia, s normálnymi zápalovými markermi FW
S2	Stredne ťažká UC	viac ako 4 stolice, s minimálnymi príznakmi systémovej toxicity
S3	Ťažká UC	6 a viac riedkych krvavých stolíc denne, febrilie nad 37 C, tachykardia nad 90/min, anémia – hemoglobín menej ako 10,5 g/100 ml, FW najmenej < 30 mm/hod

## 3 Lieky používané pri UC

### 3.1 Aminosalicyláty

*Kyselina 5-aminosalicylová (5-ASA)– mesalazín*

I keď sulfasalazín je rovnako účinný (1a, A), iné 5-ASA lieky podávané p.o. sa preferujú z dôvodov toxicity sulfasalazínu. Všetky dostupné, rozličné 5-ASA prípravky sú účinné (1a, A). I keď podľa výsledkov klinických štúdií dochádza k rýchlejšiemu nástupu remisie a jej dlhšiemu udržaniu pri užívaní mesalazínu s predĺženým uvoľňovaním pri dávkovaní 1x denne, chýbajú v súčasnosti jednoznačné dôkazy pre ktoré by mal byť preferovaný liek s obsahom 5-ASA v udržiavacej liečbe (1a, A).

### 3.2 Antibiotiká

Dáta dostupné v súčasnosti nie sú dostačujúce na to aby antibiotiká mohli byť jednoznačne odporúčané v terapii pacientov s UC.

### 3.3 Glukokortikoidy

Cieľom liečby v súčasnosti je minimalizovať používanie kortikoidov pre ich početné nežiaduce účinky a nedostačujúce dôkazy o účinnosti. V prípade nutnosti ich použitia je vhodné po docieľení remisie tieto postupne z liečby vysadiť a ponechať pacienta na inej udržiavacej liečbe.

### 3.4 Imunomodulačná terapia

#### 3.4.1 Tiopuríny

AZA/MP sa odporúča pacientom, ktorí mali skorý relaps alebo majú časté relapsy UC počas terapie 5-ASA v optimálnom dávkovaní alebo netolerujú liečbu 5-ASA (5, D) a pacientom ktorí sú kortikoid dependentní (1a, A) alebo pacientom ktorí odpovedali na indukčnú liečbu CsA (3, C). AZA/MP sa odporúča aj pacientom odpovedajúcim na i.v. podávanie kortikoidov v indukčii remisie (5, D). Pridanie alebo pokračovanie 5-ASA môže byť odporúčané, avšak so zreteľom na možnú myelotoxicitu (5, D).

#### 3.4.2 Metotrexát

Dáta dostupné v súčasnosti nie sú dostačujúce na to aby MTX v rámci EBM mohol byť jednoznačne odporúčaný v terapii pacientov s UC.

#### 3.4.3 Cyklosporín

Po i.v. podaní ako indukčnej liečby je potrebné (za predpokladu, že pacient dosiahol remisiu) začať čím skôr p.o. podávanie a toto brať iba ako určité premostenie do doby kým nezačne účinkovať v udržiavacej liečbe AZA. Najdlhšia doba podávania CsA by mala byť 6 mesiacov (nefrotoxicita).

### 3.5 Biologická liečba

Pre liečbu UC je v Slovenskej republike registrovaný IFX a ADA. Štandardné indikácie k začatiu biologickej liečby u pacientov s UC sú:

- stredná a ťažká aktivita UC
  - „záchranná“ liečba u pacientov s vysokou aktivitou
  - kortikoid dependentný a rezistentný priebeh UC
  - mimočrevné prejavy viazané na aktivitu črevného zápalu
  - mimočrevné prejavy neviazané na aktivitu črevného zápalu (ankylozujúca spondylitída a sakroileitída)
- Kontraindikácie biologickej liečby sú rovnaké ako pri CD (viď odsek 3.5 v časti CD).

#### 3.5.1 Infliximab

Indikácie podľa SPC sú nasledovné:

- UC u dospelých. Liečba stredne ťažkej až ťažkej aktívnej UC u dospelých pacientov, u ktorých nedošlo k adekvátnemu zlepšeniu po 4 týždňoch liečby 5-ASA a kortikoidmi.

vátnej odpovedi na bežnú liečbu, vrátane kortikosteroidov a MP alebo AZA, alebo u pacientov, ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované.

- *UC u detí a dospievajúcich.* Liečba ťažkej aktívnej UC u detských a dospievajúcich pacientov vo veku 6 až 17 rokov, u ktorých nedošlo k adekvátnej odpovedi na konvenčnú liečbu, vrátane kortikosteroidov a MP alebo AZA, alebo u pacientov, ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované.

Kontraindikácie podľa SPC sú uvedené v odseku 3.5.1.

Dávkovanie IFX je 5 mg/kg hmotnosti, ako aj podávanie indukčného a udržiavacieho režimu je rovnaké ako u pacientov s CD (odsek 3.5.1). IFX je možné použiť aj ako záchrannú liečbu u chorých s vysokou aktivitou UC, ktorí neodpovedajú na niekoľkodňové (3 – 5 dní) podávanie i.v. kortikosteroidov. Jednorazová infúzia IFX predstavuje alternatívu k i.v. podaniu CsA, ktorý predstavuje krátkodobú, tzv. premost'ujúcu terapiu k ďalšiemu dlhodobému podávaniu tiopurínov. Výhodou IFX je jeho vyššia bezpečnosť a možnosť dlhodobej udržiavacej terapie pri pozitívnej odpovedi. V súčasnej dobe je IFX v tejto indikácii preferovaný pred CsA.

### 3.5.2 Adalimumab

ADA je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej UC u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu konvenčnú liečbu, vrátane kortikosteroidov a MP alebo AZA nebola dostatočná alebo ktorí túto liečbu netolerovali alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná. Odporúčaná úvodná dávka ADA u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou UC je 160 mg v týždni 0 (dávku je možné podať ako 4 injekcie v jednom dni alebo 2 injekcie denne v dvoch po sebe nasledujúcich dňoch), ďalej potom 80 mg v 2. týždni. Po úvodnej liečbe je odporúčaná dávka 40 mg s.c. každý druhý týždeň.

Niektorí pacienti, u ktorých nebola odpoveď na liečbu adekvátne, môžu mať prínos zo zvýšenia frekvencie podávania 40 mg každý týždeň. Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 8 týždňov liečby. V liečbe ADA sa neodporúča pokračovať u pacientov, u ktorých došlo počas tohto obdobia k zlyhaniu odpovede na liečbu. Ďalšie podanie ADA sa posudzuje individuálne.

### 3.5.3 Biologická liečba UC v tehotnosti

Pre biologickú liečbu UC v tehotenstve platí uvedené v odseku 3.5.4 v časť CD.

### 3.5.4 Biologická liečba UC u detí

IFX je účinný ako v indukcii, tak v udržaní remisie u pediatrických pacientov so strednou a ťažkou UC neodpovedajúcou na konvenčnú liečbu (3 b) – platí uvedené v časti 3.5.5 (Biologická liečba CD u detí). ADA je účinný u pacientov, ktorí stratili odpoveď alebo netolerujú podávanie IFX (4).

### 3.6 Probiotiká

Kmene *E. Coli* Nissle 1917 sú alternatívou k podávaniu 5-ASA v udržiavacej liečbe (1b, A).

### 3.7 Omega 3-mastné kyseliny

Cochrane metaanalýza ukázala rovnakú odpoveď u pacientov s UC liečených omega 3-mastnými kyselinami v porovnaní s kontrolnou skupinou.

### 3.8 Helminti

Terapiu helmintmi je potrebné odsledovať vo väčších štúdiách zameraných na dokázanie nielen účinnosti, ale sledujúcich aj optimálnu dávku, interval podávania a trvanie liečby.

### 3.9 Heparín

Dáta dostupné v súčasnosti nie sú dostačujúce na to aby heparín v rámci EBM mohol byť jednoznačne odporučený v terapii pacientov s UC.

## 4 Liečba

### 4.1 Liečba UC podľa aktivity a lokalizácie ochorenia

Liečbou pacientov s UC je potrebné dosiahnuť indukciu a udržanie remisie s cieľom zlepšiť kvalitu života pacientov, redukovať dlhodobé podávanie kortikosteroidov a minimalizovať riziko vzniku karcinómu.

#### 4.1.1 Liečba aktívnej UC

Cieľom liečby pacientov s UC je čo najrýchlejšie dosiahnuť remisiu.

##### 4.1.1.1 Liečba proktitídy

*Lahká a stredná aktivita.* Suppositoria s obsahom mesalazínu (1g/deň) sú uprednostňovanou liečbou ľahkej a stredne aktívnej proktitídy (1b, B). Klinická a endoskopická remisia sa môže dosiahnuť pri tomto postupe v priebehu 2 týždňov. Pena alebo klyzmy s mesalazínom sú účinnou alternatívou (1b).

*Ťažká aktivita.* Zriedkavo môže byť pacient refraktérny na 5-ASA podávané p.o. a/alebo topicky v maximálnom dávkovaní alebo môže mať systémové príznaky ochorenia. V takomto prípade je potrebná liečba prednizónom podávaným p.o. v dávke 40 – 60 mg/deň alebo anti-TNF: IFX v indukčnom režime v dávke 5 mg/kg v 0., 2. a 6. týždni (C) alebo ADA v indukčnom režime 160/80 mg v 0. a 2 týždni (C).

##### 4.1.1.2 Liečba ľavostrannej formy

*Lahká a stredná aktivita.* Pacienti s distálnou UC v ľahkom a strednom štádiu by mali byť liečení 5-ASA (sulfasalazín, olsalazín, mesalazín alebo balsalazid) podávaným p.o., topickým mesalazínom alebo topickým kortikosteroidom, pričom topický mesalazín je účinnejší v porovnaní s topickým kortikosteoridom alebo aminosalicylátom podávaným p.o. Ľavostrannú kolitídu s ľahkou a strednou aktivitou je možné úvodom liečiť topickými 5-ASA liekmi (1b, B), kombinovanými s 5-ASA podávanými p.o. v dávke > 2g/deň (1a, A). Topické kortikosteroidy alebo mesalazín podávaný samostatne sú taktiež účinné, i keď menej ako kombinovaná liečba (1b, B). Topický mesalazín je účinnejší ako topický kortikosteroid (1a, A). 5-ASA lieky podávané p.o. samostatne sú menej účinné (1a, A). Rýchlejšie navodenie remisie bolo zistené pri dávkovaní mesalazínu s predĺženým uvoľňovaním p.o. 1x denne. Podanie systémových kortikosteroidov je indikované, ak symptómy aktívnej kolitídy neodpovedajú na mesalazín (1b, C).

*Ťažká aktivita.* Pacientov s distálnou formou UC a ťažkou aktivitou je potrebné prijať do nemocnice za účelom začatia intenzívnej systémovej liečby (1b, B).

##### 4.1.1.3 Liečba pankolitídy

*Lahká a stredná aktivita.* Liečba pacientov s pankolitídou a ľahkou až stredne aktívnou formou by mala byť začatá mesalazínom v dávke > 2 g/deň (1a, A) v kombinácii s topickým mesalazínom (1b, A). 5-ASA podávané samostat-

ne a p.o. indukujú remisiu iba u menšiny pacientov (1a, A). Kortikoidy sú vhodné pri nedostatočnej účinnosti mesalazínu (1b, C).

**Ťažká aktivita.** Ťažká rozsiahla kolitída je indikáciou na príjem do nemocnice za účelom intenzívnej liečby (1b, B). Ak nie je urgentná hospitalizácia potrebná alebo možná vhodné je podať IFX v dávke 5 mg/kg (A). Ťažká UC so známkami systémovej toxicity by mala byť liečená v nemocnici i.v. podávaním kortikoidov (v dávke ekvivalentnej 60 mg metylprednizolónu alebo 400 mg hydrokortizónu/deň) (1b, B). Odpoveď na i.v. podanie steroidov sa určuje na 3. deň na základe počtu stolíc/deň, hladiny CRP, poprípade RTG vyšetrenia brucha. Ako terapiu 2. voľby je vhodné zvážiť podanie CsA alebo anti-TNF. Pri klinickom zhoršení alebo nelepšení stavu v priebehu 3 – 7 dní je indikovaná kolektómia (5, D).

#### **4.1.2 Liečba UC podľa priebehu ochorenia**

##### **4.1.2.1 Liečba relapsu**

Ak pacient s UC relabuje mal by byť liečený postupom, ktorý už bol v minulosti účinný (5, D).

##### **4.1.2.2 Liečba na kortikoidoch závislej formy**

V prípade pacientov s kortikoid dependentnou formou UC je treba podať anti-TNF (1b, B) alebo zvážiť chirurgické riešenie. Pokračovať v terapii, ktorá nedosiahne vysadenie kortikoidov z liečby sa neodporúča (5, D).

##### **4.1.2.3 Liečba UC refraktérnej na kortikosteroidy**

Pacienti s aktívnym pretrvávajúcim ochorením refraktérnym na podávanie kortikoidov by mali byť liečení AZA/MP (1b, B), pričom je vždy potrebné zvážiť aj chirurgické riešenie. Taktiež je možno podať kortikoidy i.v. alebo anti-TNF (3, C).

##### **4.1.2.4 Liečba na imunomodulátory refraktérnej UC**

IFX (1b, B) alebo ADA alebo chirurgická alternatíva by mala byť zvažovaná. Pokračovanie medikamentózne liečby, ktorá nevedie k remisii bez steroidov sa neodporúča (5, D).

#### **4.2 Liečba UC v remisii**

Cieľom dlhodobej liečby je udržať remisiu bez nutnosti podávania kortikoidov (1, A). Udržiavacia liečba je indikovaná u všetkých pacientov (1a, A). Výber udržiavacej liečby závisí od rozsahu ochorenia (1b, B), priebehu ochorenia (5, D), zlyhania predchádzajúcej udržiavacej liečby (5, D), závažnosti posledného ataku relapsu (5, D), liečby použitej na indukciu remisie pred posledným relapsom (5, D), bezpečnosti udržiavacej liečby (1b, B) ako aj od možnosti prevencie kolorektálneho karcinómu (2a, B).

##### **4.2.1 Liečba proktitíd**

Udržiavacia liečba topickými 5-ASA liekmi je cennou alternatívou (1b, A), keďže mesalazínové suppositoria a klyzmy sú účinné v udržaní remisie pacientov s proktitídou (A). Kombinácia prípravkov (5-ASA p.o. a topicky) môže byť ako udržiavacia liečba druhej línie (1b, B).

##### **4.2.2 Liečba ľavostrannej formy**

Topické kortikoidy nemajú dokázanú účinnosť v udržaní remisie distálnej kolitídy (A). Udržiavacia liečba to-

pickými 5-ASA prípravkami je vhodnou alternatívou (1b, A). Lieky 5-ASA podávané p.o. sú liečbou prvej voľby u pacientov, ktorí odpovedali na terapiu 5-ASA alebo steroidmi (p.o. alebo topicky) (1a, A). Kombinácia liekov (5-ASA p.o. a topicky) môže byť použitá ako udržiavacia liečba druhej línie (1b, B). Ak uvedené prístupy zlyhajú v udržaní remisie, indikujeme MP, AZA alebo anti-TNF (B).

##### **4.2.3 Liečba pankolitídy**

Sulfasalazín, olsalazín, mesalazín a balsalazid sú účinné v redukcii relapsov (A). Pacienti by nemali byť dlhodobo liečení kortikoidmi. AZA alebo MP sú steroidy šetriace lieky a udržiavajú remisiu aj v prípade, ak 5-ASA bola neúčinná (A). IFX je účinný v udržaní remisie u pacientov, ktorí odpovedajú na indukčný režim IFX (A). Taktiež ADA je účinný v udržaní remisie u pacientov ktorí odpovedajú na indukčný režim ADA (A).

##### **4.2.4 Trvanie udržiavacej liečby**

Vo všeobecnosti sa odporúča dlhodobé podávanie 5-ASA v dávke > 1,2 g/deň (3b, C), nakoľko dokáže redukovať riziko vzniku kolorektálneho karcinómu (4, D). Taktiež je možno zvážiť prolongované podávanie AZA alebo biologickej liečby (4, D).

#### **4.3 Chirurgická liečba**

Absolútnou indikáciou chirurgickej liečby sú významné krvácanie, perforácia a diagnostikovaný karcinóm (C). Pacienti s neadenómovou dysplastickou léziou sú taktiež indikovaní na kolektómiu. Ďalšími indikáciami na chirurgické riešenie sú ťažká kolitída s alebo bez prítomného toxického megakolon neodpovedajúca na konvenčnú liečbu podávanú v maximálnom dávkovaní, netolerovateľné nežiaduce účinky liečby a medikamentózne neovládateľné symptómy ochorenia (C). Podávanie prednizolónu v dávke 20 mg/deň alebo ekvivalentných dávok iného kortikoidu po dobu viac ako 6 týždňov je rizikovým faktorom chirurgických komplikácií (3b, C). Predoperačné podávanie AZA nezvyšuje riziko pooperačných komplikácií (3b, C). Predoperačné podávanie CsA je pravdepodobne spojené s vyšším rizikom pooperačných komplikácií (2b, D).

#### **4.4 Manažment pouchitídy**

Pacienti s IBD a stavom po ileo-pouch-análnej-anastomóze a dokázanou pouchitídou by mali byť liečení antibiotikami (metronidazol v dávke 20 mg/kg/deň alebo ciprofloxacín v dávke 1000 mg/deň (A).

#### **4.5 Prevencia kolorektálneho karcinómu**

Vo väčšine prípadov UC vzniká kolorektálny karcinóm z dysplázie. V rámci prevencie sú preto indikované pravidelné kolonoskopické kontroly s odberom vzoriek na histologické vyšetrenie zo všetkých anatomických úsekov hrubého čreva. Podávanie ursodeoxycholovej kyseliny pacientom s UC a primárnou sklerotizujúcou cholangitídou významne redukuje vznik kolorektálneho karcinómu. 5-ASA v dávke > 1,2 g/deň pôsobí chemopreventívne nau vznik kolorektálneho karcinómu (4, D).

## Zoznam použitých skratiek

ADA- adalimumab  
anti-TNF- protilátky proti TNF  $\alpha$   
ASCA- anti-saccharomyces cerevisiae protilátky  
AZA- azatioprin  
CD- Crohnova choroba  
CDAI- Crohn's disease activity index  
CsA- Cyklosporín A  
EBM- Evidence based medicine  
EL- stupeň dôkazu  
IBD- chronické nešpecifické zápalý čreva  
IFX- infliximab

IGRA- interferon gamma release assays  
INH- izoniazid  
MP- merkaptopurin  
MTX- metotrexát  
pANCA- perinukleárne antineutrofilné cytoplazmatické protilátky  
RG- stupeň odporúčania  
RIF- rifampicín  
TBC- tuberkulóza  
UC - ulcerózna kolitída  
5-ASA- kyselina 5-aminosalicylová

---

## Literatúra

1. ASSCHE, G.V. et al.: The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2010, 4, s. 7 – 27.
2. ASSCHE, G.V. et al.: The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2010, 4, s. 63 – 101.
3. ASSCHE, G.V. et al.: The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: Safety. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106, s. 1594 - 1602.
4. BORTLIK, M., et al.: Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: 2. vydání. *Gastroenterol Hepatol*, 2012, 66, s. 12 – 22.
5. DIGNASS, A. et al.: The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2010, 4, s. 28 – 62.
6. D'HAENS, G.R. et al.: The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: When to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol*, 2011, 106, s. 199 – 212.
7. FORD, A.C. et al.: Glucocorticosteroid therapy in Inflammatory bowel disease: Systematic review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106, s. 590 – 599.
8. FORD, A.C. et al.: Efficacy of 5-aminosalicylates in Ulcerative colitis: Systematic review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106, s. 601 – 616.
9. FORD, A.C. et al.: Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: Systematic review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106, s. 617 – 629.
10. FORD, A.C. et al.: Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: Systematic review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106, s. 644 – 659.
11. KHAN, K.J. et al.: Efficacy of Immunosuppressive therapy for Inflammatory bowel disease: A systemic review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106, s. 630 – 642.
12. KHAN, K.J. et al.: Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106, s. 661 – 673.
13. KORNBLUTH, A., SACHAR, D.B. and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology.: Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105, s. 501 - 523.
14. MAHADEVAN, U. et al.: The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: Pregnancy and Pediatrics. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106, s. 214 – 223.
15. ORLANDO, A. et al.: The Italian society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian group for the study of inflammatory bowel disease (IG-IBD) clinical practice guidelines: the use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*, 2011, 43, s. 1 – 20.
16. Marc Schwartz & Miguel Regueiro: Prevention and Treatment of Postoperative Crohn's Disease Recurrence: An Update for a New Decade, *Curr Gastroenterol Rep* (2011) 13:95–100
17. Miguel D. Regueiro, MD: Management and Prevention of Postoperative Crohn's Disease, *Gastroenterology & Hepatology Volume 7, Issue 3 March 2011*
18. Dr. Jonas Mudter, MD, Series Edit: Risk of postoperative recurrence and postoperative management of Crohn's disease, *World J Gastroenterol* 2011 July 21; 17(27): 3213-3219
19. Konstantinos Papamichael: Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: A prospective, two-year, single center, pilot study. *Journal of Crohn's and Colitis* (2012)
20. Sandborn W et al. Presented at ECCO 2012: One-year response and remission rates in ulcerative colitis patients with week 8 response to adalimumab: Subanalysis of ULTRA 2, presentované na ECCO 2012: P207

---

## Autori

**doc. MUDr. Ladislav Kužela, CSc.**

NZZ Gastroentero-hepatologické centrum THALION, Bratislava

**MUDr. Mária Zakuciová**

I. interná klinika, UN L. Pasteura, Košice

## Oponenti

**doc. MUDr. Eubomír Jurgoš, PhD.**

Súkromná gastroenterologická ambulancia, Bratislava

**doc. MUDr. Eubomír Skladaný, PhD.**

HEGITO, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

**MUDr. Marek Rác**

Interná klinika, Fakultná nemocnica, Nitra

---

## Metodický list racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Edícia: Odborné odporúčania pre klinickú prax

### Redakčná rada:

Ján Bielik, Viliam Foltán, Peter Krištúfek, Jozef Hal'ko, Ján Gajdošík, Eubomír Jurgoš, Milan Kriška, Milan Pavlovič, Eva Čikelová, Ľubica Slobodová  
Jozef Holomáň – **vedúci redaktor**, Jozef Glasa – **výkonný redaktor**

SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava, tel.: 02/59370.838, 59370.769, fax: 02/59370.770, e-mail: katedra.kf@szu.sk

Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA, spol. s r. o., tel.: 02/5477 6683, [www.herba.sk](http://www.herba.sk)