



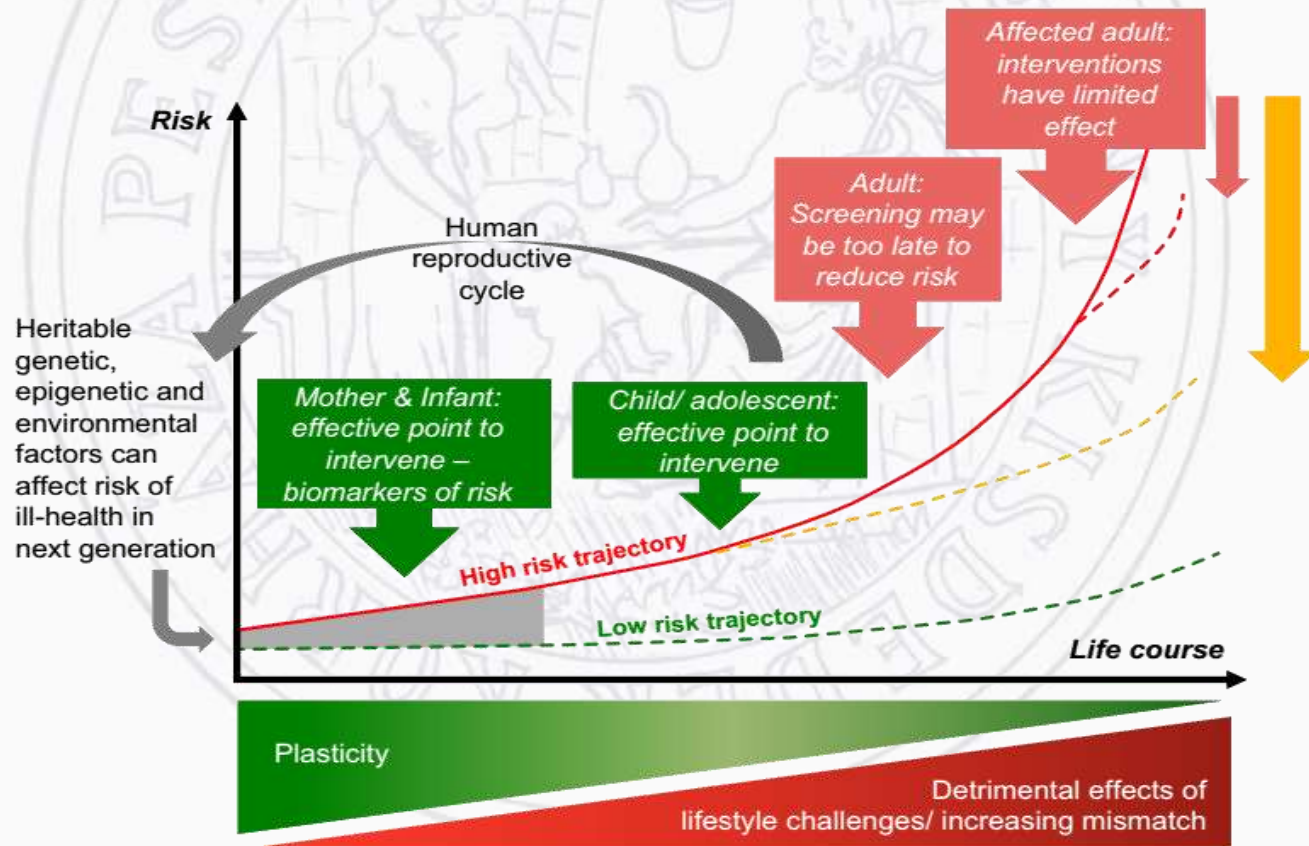
Cseh Áron

# Gyermekkori IBD sajátosságai

*Semmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekklinika*

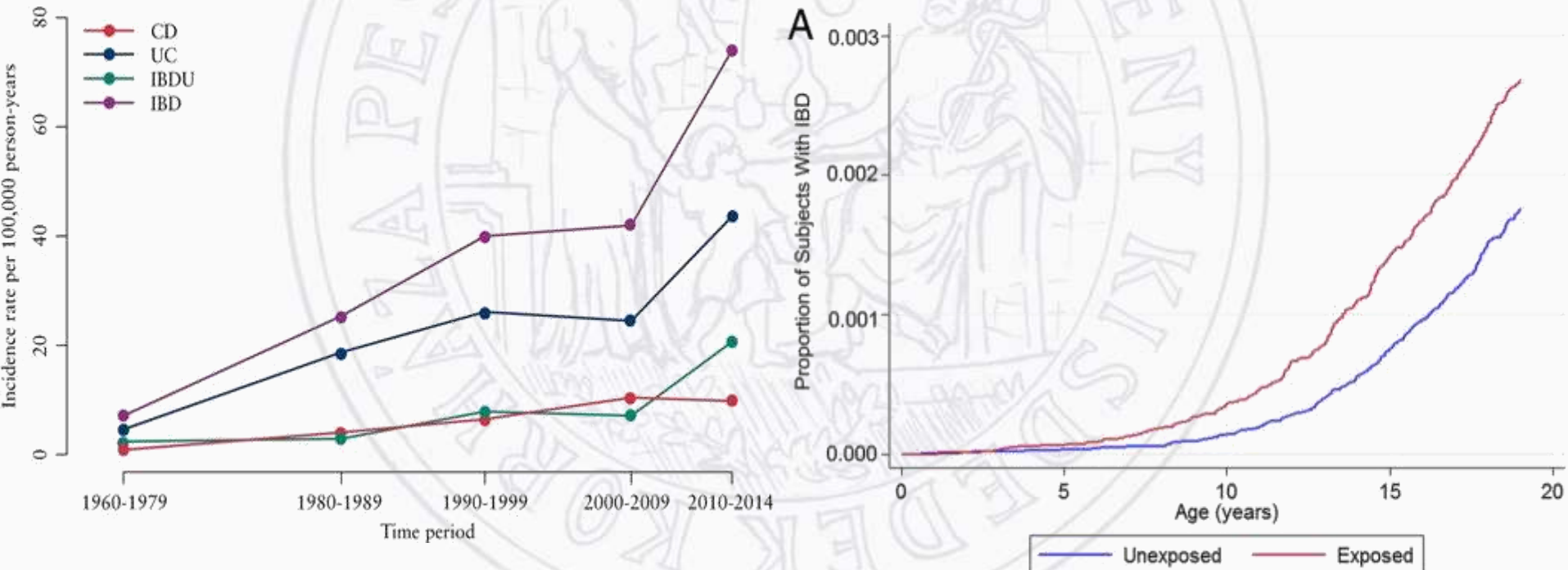
# Gyermekek késői hatásai

- Fejlett országban a magzati plaszticitás nem a túlélést, hanem a **felnttkori szövödményeket** befolyásolja



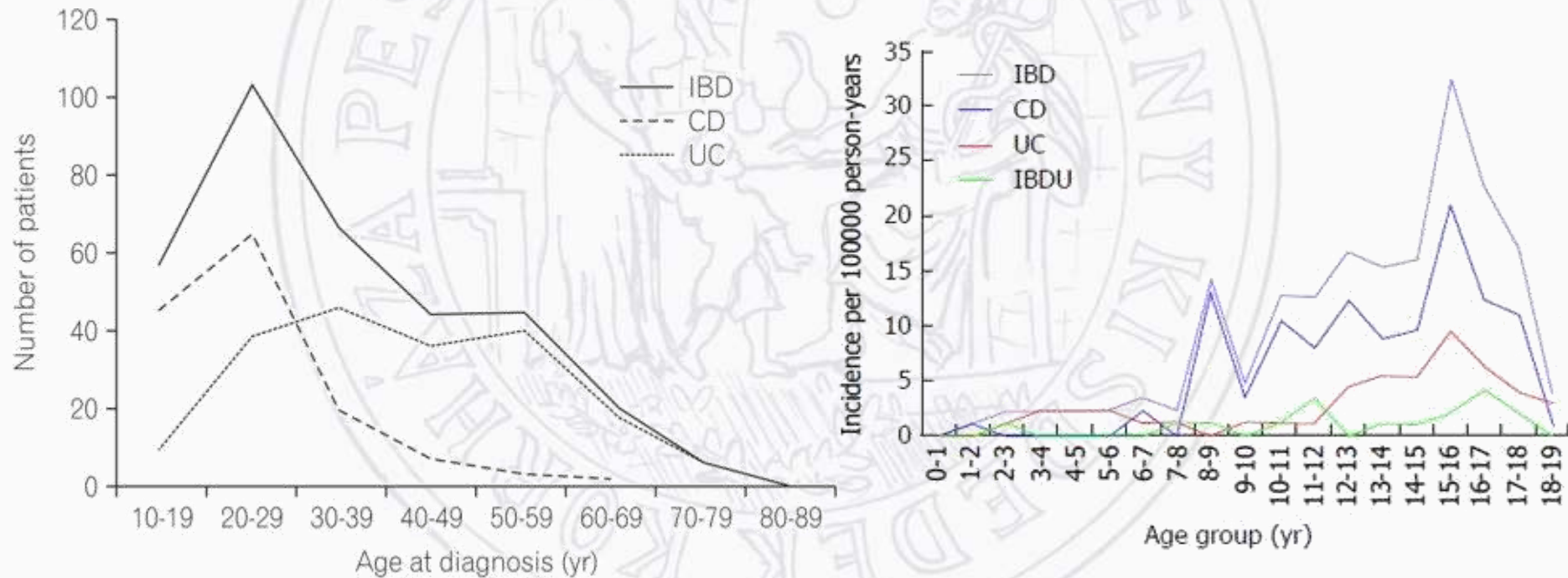
# IBD gyakorisága

- Évente kb. **7%-al nő az incidencia**, rizikófaktor a csecsemőkori antibiotikum adása, dohányzás, anyatejes táplálás hiánya, családban előforduló IBD



# IBD megjelenése

- Összes IBD-s **25%-a gyermekkorban** betegszik meg, 5%-a 5 év alatt, életünk során és gyermekkorban is két csúcsa van, összes IBD-s 10%-ban érintett családtag is



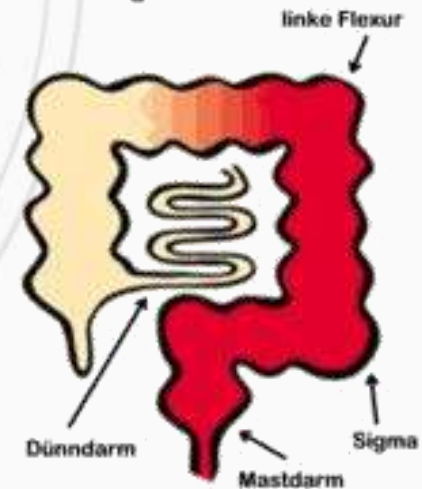
# Gyermekkori sajátosságok

- IBD incidenciája **7,5/100.000 lakos** (HUPIR)
- 30%-ban EIM-el indul, 60%-ban biológiai terápia
- Gyermekkorban Crohn (CD) 2x gyakoribb, ileokolonikus
- Kolitisz ulceróza (UC) gyermekben főleg extenzív

## Morbus Crohn

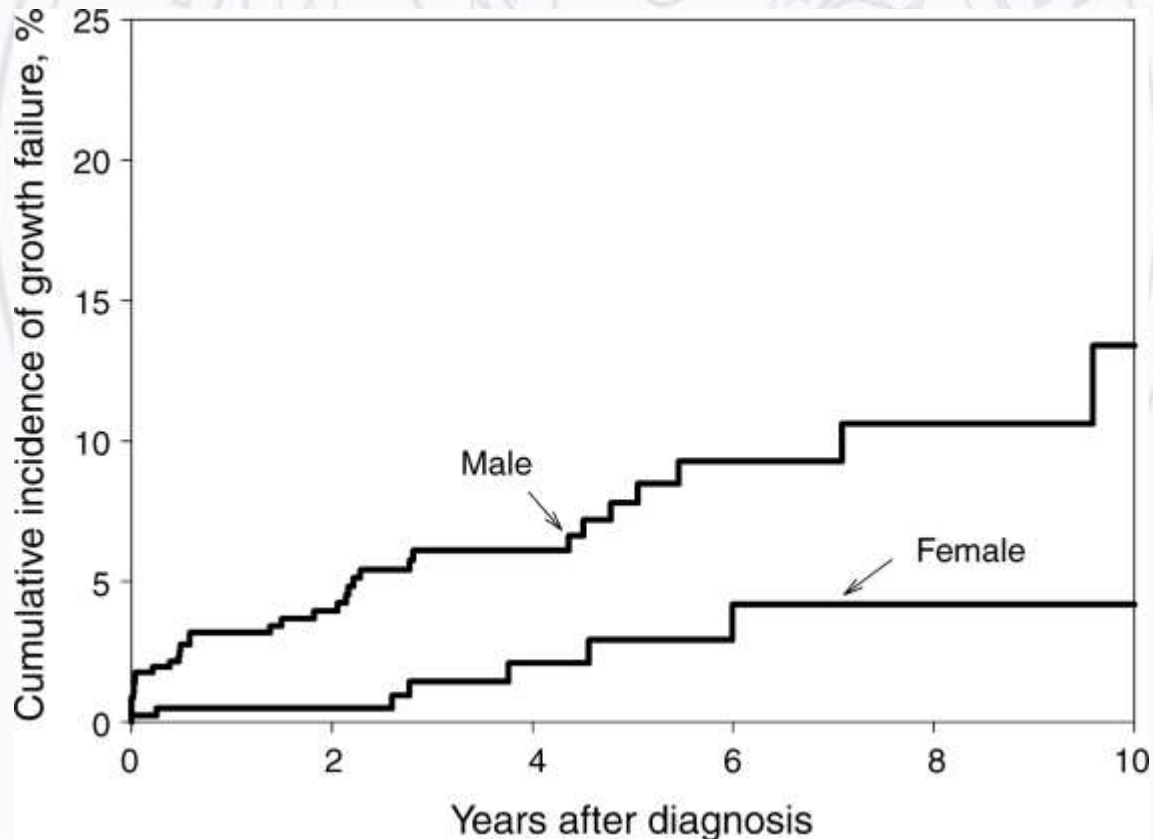


## Colitis ulcerosa aufsteigend im Dickdarm



# Növekedési elmaradás

- Gyakoribb az extraintesztinális tünet
- Növekedési elmaradás, pubertás késése
- Terápia szintén befolyásolja a növekedést



# VEO-IBD

- Gyermekkori esetek 15%-át kitevő 6 éves kor előtti nagyon korai kezdetű (very early onset IBD, VEO-IBD)
- Csecsemőkori IBD-re is, ami igen ritka, kb. 1%-os előfordulási gyakoriságú

| Életkor  | Klasszifikáció | Megnevezés                        | Jellemző monogén IBD                    |
|----------|----------------|-----------------------------------|---|
| <17 év   | Montreal A1    | Gyermekkori IBD                   | XIAP, CVID                              |
| 10-17 év | Párizs A1b     |                                   | XIAP, CVID                              |
| <10 év   | Párizs A1a     | Korai kezdetű IBD (EOIBD)         | IPEX, XIAP, CVID                        |
| <6 év    |                | Nagyon korai kezdetű IBD (VEOIBD) | SCID, IPEX, XIAP, CVID, WAS, CGD        |
| <2 év    |                | Kisdedkori IBD                    | SCID, IPEX, XIAP, WAS, CVID, CGD        |
| <1 hó    |                | Újszülöttkori IBD                 | IL-10, SCID, IPEX, XIAP, WAS, CVID, CGD |

# Perianális fisztula csecsemőben

- 1 hónaposan emelkedett CRP, 2 hónaposan otthonában észlelt táplálási nehezítettség, véres széklet és perianális sebek családi anamnézis: apai ágon sipoly és tályog előfordult
- **Újszülöttkori gyulladásoos bélbetegség (IBD)**
- Leukocita adhéziós deficiencia (LAD)
- Súlyos kombinált immunhiány (SCID)
- Interleukin-10 receptor hiány (IL10RD)
- Neonatális Behcet-kór (BD)



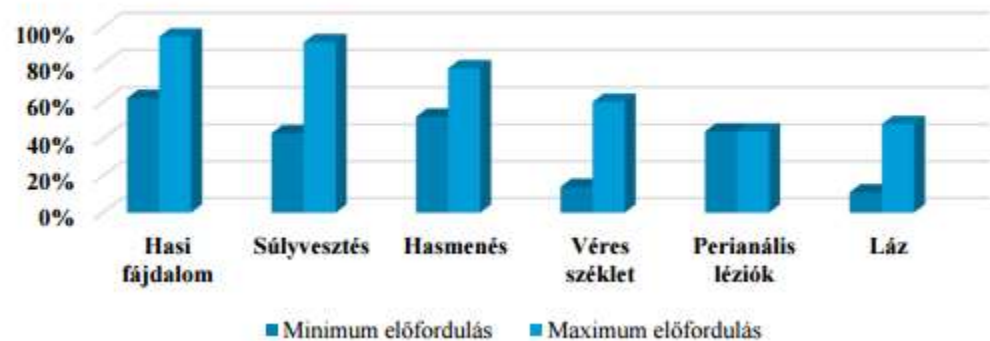


# Crohn aktivitás index (PCDAI)

- Hasfájás – Székletszám és vérzés – Általános állapot
- Hematokrit – CRP – Albumin
- Súlygyarapodás – Hosszgyarapodás
- Has tapintása – Perirektális elváltozás
- Extraintesztinális manifesztáció

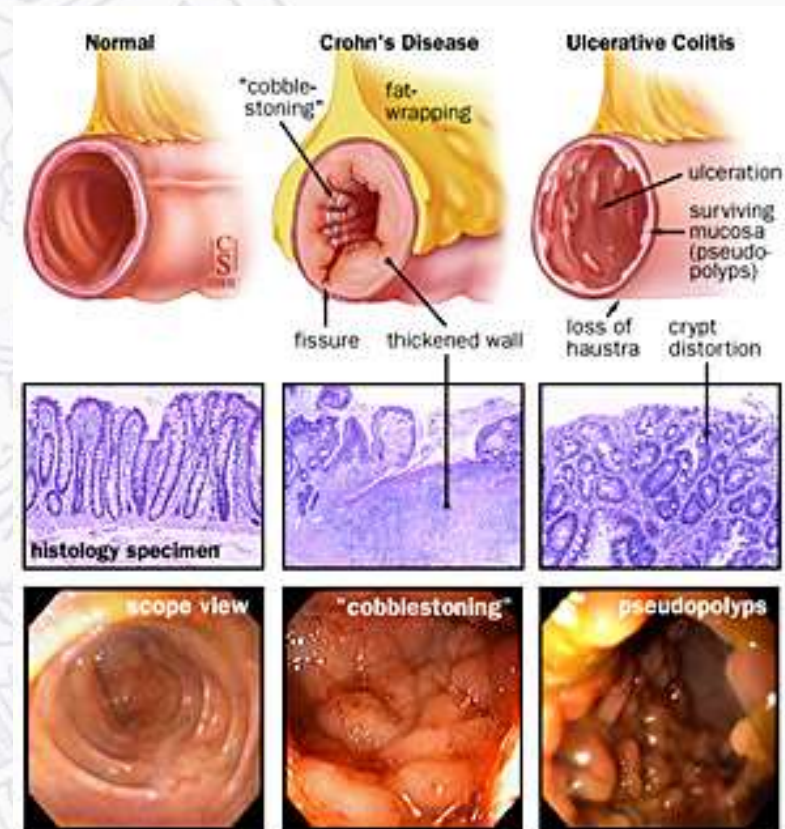
- **0-10 remisszió**
- **11-30 mérsékelt**
- **31-100 súlyos**

*A gyermekkori Crohn-betegség tünetei és előfordulási gyakoriságuk*



# Kolitisz ulceróza aktivitás (PUCAI)

- Hasfájás
  - Székletszám
  - Széklet konzisztencia
  - Rektális vérzés
  - Éjszakai székletürítés
  - Általános állapot
- 
- **0-10 remisszió**
  - **11-30 mérsékelt**
  - **31-85 súlyos**



# Crohn betegség lokalizáció

## • Életkor

- A1a <10év
- A1b 10-17 év
- A2 17-40 év
- A3 >40év

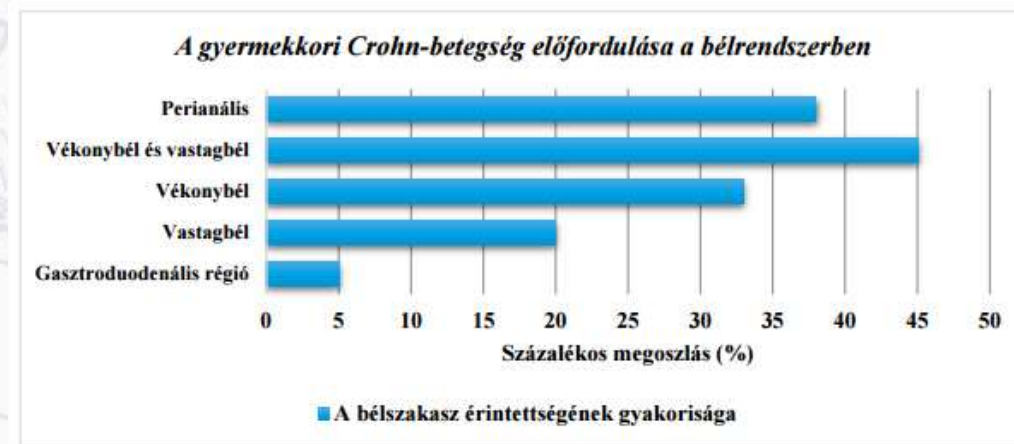
## • Lokalizáció

- L1 TI
- L2 kolon
- L3 TI+kolon
- L4a Treitz prox.
- L4b Treitz diszt.

## • Viselkedés

- B1 gyulladás
- B2 strikturáló
- B3 penetráló
- p perianális

## • Növekedés G0/1



# Kolitisz ulceróza lokalizáció

- **Lokalizáció**
  - E1 proctitis
  - E2 bal oldali (flexura lienalistól dist.)
  - E3 extenzív (flexura hepaticától dist.)
  - E4 pancolitis
- **Súlyosság**
  - S0 soha
  - S1 igen (PUCAI >65)



proctitis



proctosigmoiditis



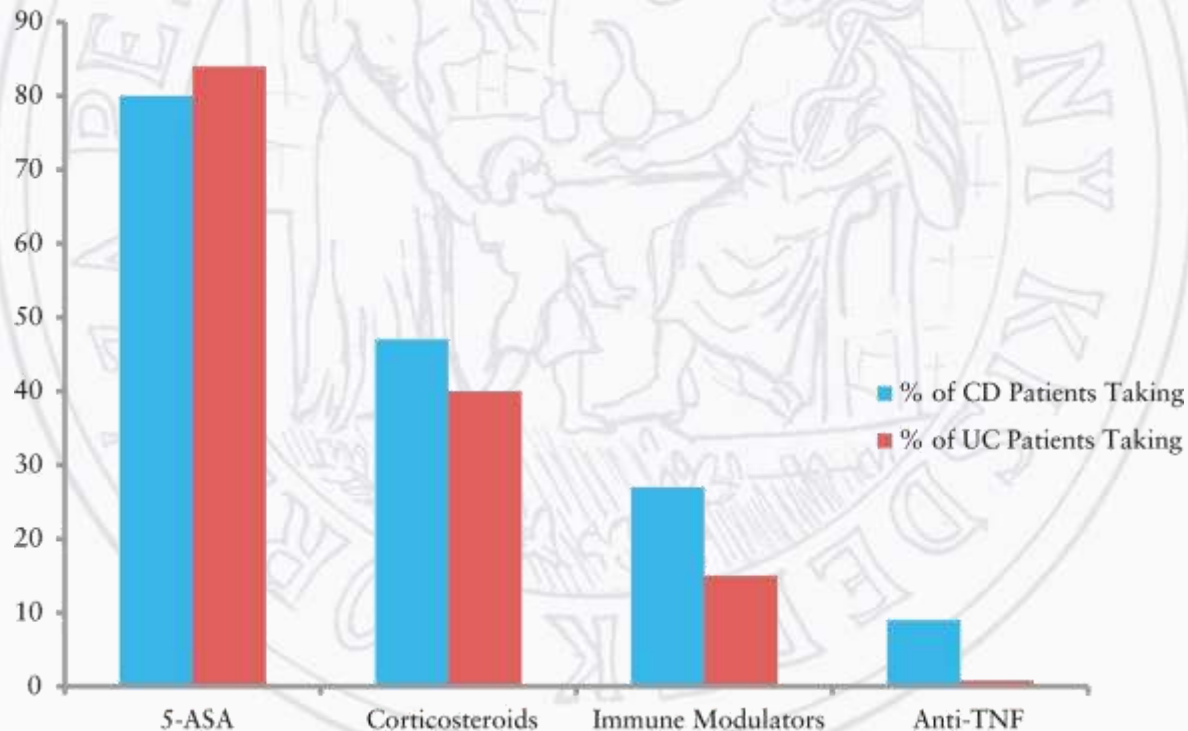
distal colitis



pancolitis

# IBD compliance

- Általában a compliance kevesebb, mint 50%
- Gyermekkorban **IBD esetében 50%**
- Serdülőkorban 25-35% körüli



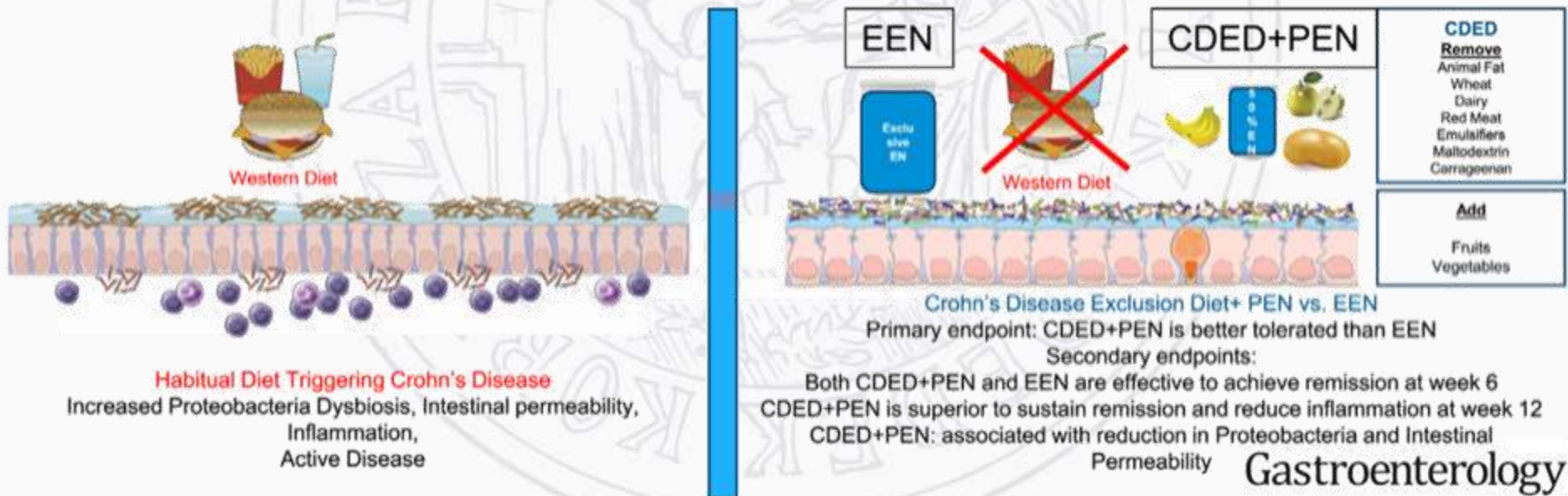
# Exkluzív enterális táplálás (EEN)

- **Anyatej CD 33%, UC 23%-al** előfordulását csökkenti
- Indukciós terápia exkluzív enterális táplálással
- **Szteroidhoz hasonló hatékonyság 6 hét alatt**
- Vékonybél érintettség esetén különösen hatásos
- Biológiai terápiához mérhető hatás



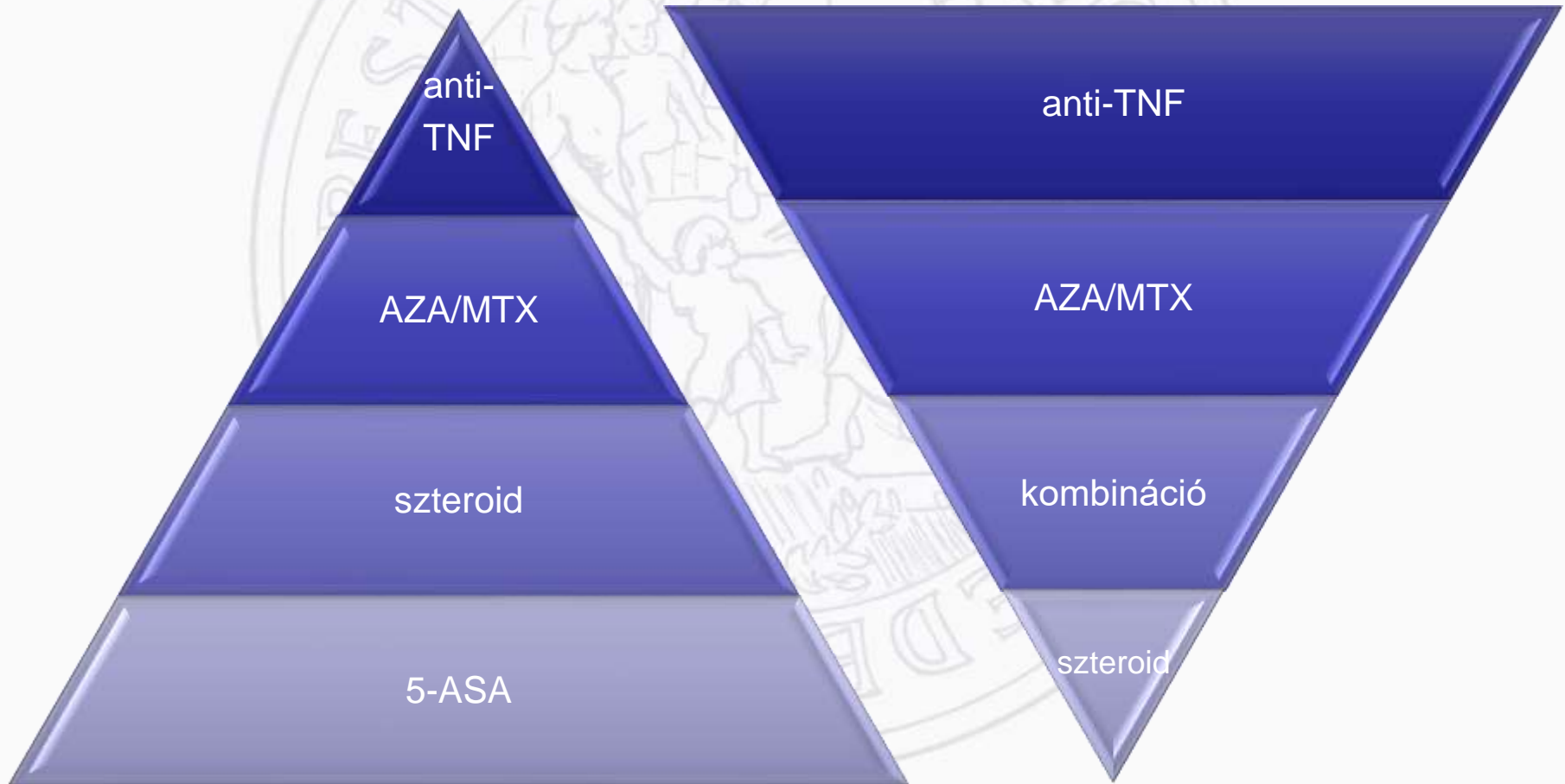
# Crohn betegség kizárásos diéta (CDED)

- EEN-hez hasonló **effektivitású** a CDED+PEN
- Feldolgozott, gyorsfagyasztott, félkész és gyorsételek, tejtermékek, gluténtartalmú ételek finomított szénhidrátok, alkohol és kávé elhagyása



# Step-up és top-down terápia

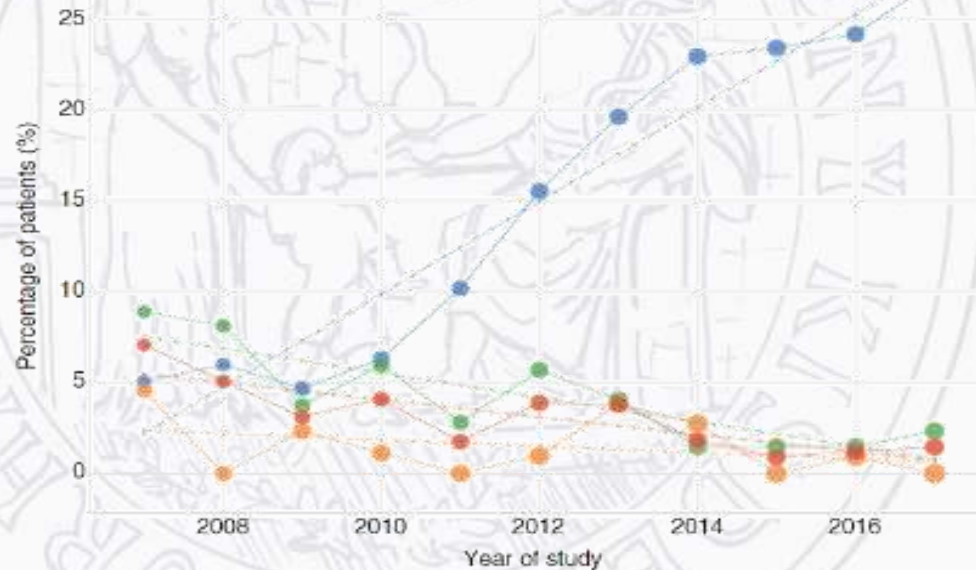
- 3 év relapszus mentesség **15% vs. 35,5%**





# AntiTNF kezelés hatása

- 855 gyermek 10 éves követése alapján a TNF kezelés **5,1-ről 27,1%-ra nőtt**, a rezekció Crohnban **8,9%-ról 2,3%-ra csökkent**, a rezekció a kezeléssel fordítottan arányos volt ( $p=0,011$ )



- Fit of Inflammatory bowel disease resection rate
- Fit of Crohn's disease resection rate
- Fit of Ulcerative colitis resection rate
- Fit of Overall anti-TNF therapy prevalence
- Inflammatory bowel disease resection rate
- Crohn's disease resection rate
- Ulcerative colitis resection rate
- Overall anti-TNF therapy prevalence

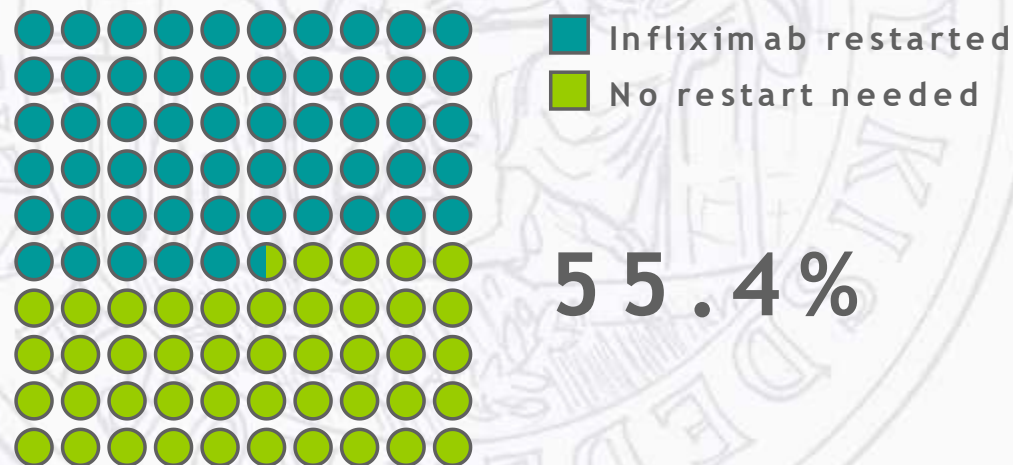
# Gyermekkori indikációk

- **Indikált: 6-18 éves súlyos Crohn-betegség, luminális esetben PCDAI>30 pont** ha szteroid refrakter vagy immunszuppresszáns kezelés elégtelen, vagy fisztulázó esetben az antibiotikum és immunszuppresszió elégtelen
- **Nem indikált: <6 éves gyermekben, kolitisz ulcerózában, PCDAI<30 pont** (korábbiakban 1 éves STOP szabály volt)



# Infliximab

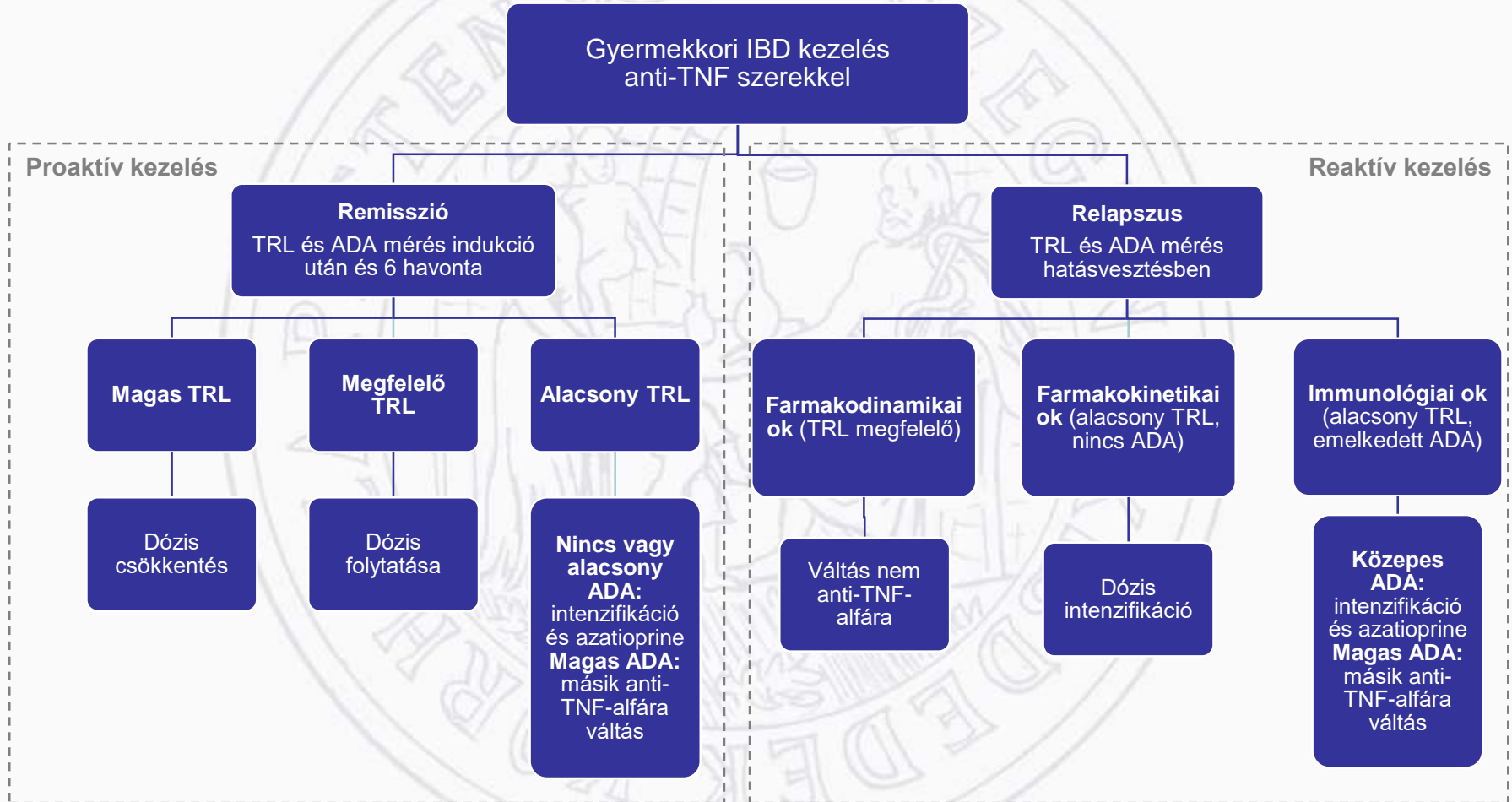
- A kezelés leállítása után a betegek több, mint **felében (55,4%)** átlagosan **0,8 [0,3-1,0] éven** belül újra lett indítva



# Terápiás gyógyszer-szint-monitorizálás

- Gyermekek közel akár harmada nem reagál a kezdeti terápiára, míg **minden második esetben hatásvesztés** lesz
- Antitestek megelőzésére alkalmas lehet a legalább **6 hónapig adott immunszuppresszív** együttes kezelés, de főleg a kiméra infliximab esetében, míg adalimumab esetében nem tűnik ilyen szempontból hatásosnak
- Optimálisan beállított **gyógyszer mélyszint (TRL)** és alacsonyan tartott **antitestszint (ADA)** hatásosabb kezelést eredményez mind rövid, mind pedig hosszútávon

# Proaktív és reaktív szemlélet

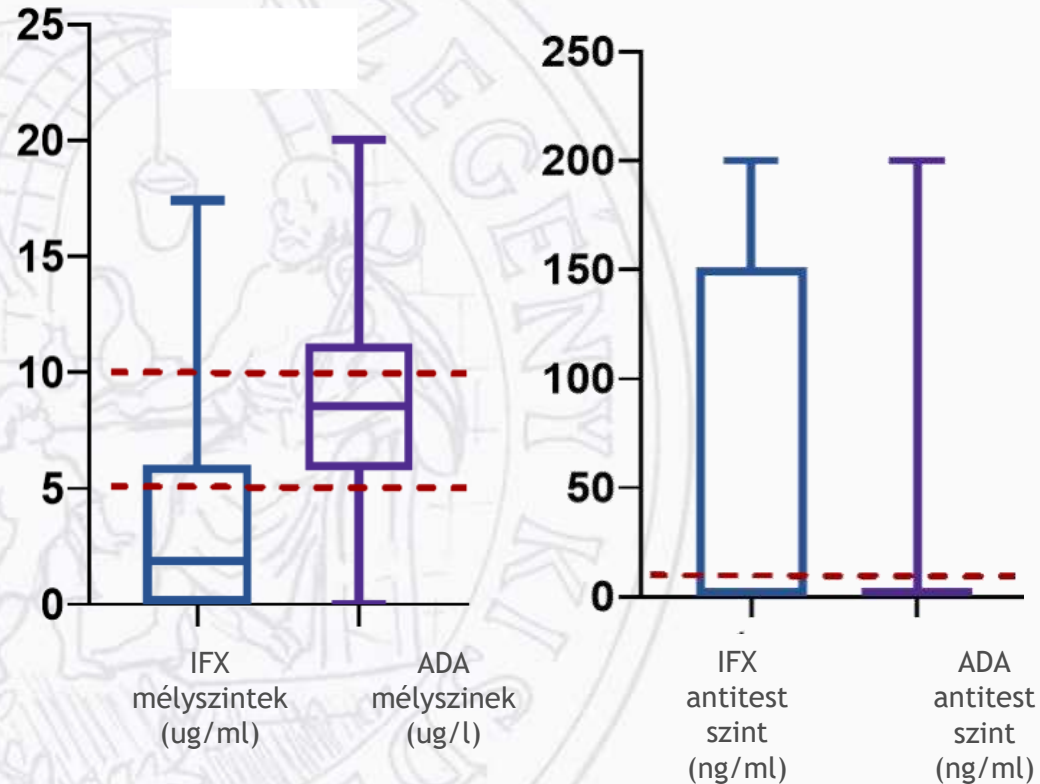


## Kiben és mikor?

- Különösen **magas kockázatú betegekben** (CD-ben: mély fekélyek, kiterjedt betegség, perianális érintettség, komplikált betegséglefolyás; UC-ben: akut súlyos kolitisz, alacsony albumin, magas CRP) javasolt a gyógyszerszintek mérése
- **Indukciónál**, amennyiben nincs megfelelő terápiás válasz, javasolt az anti-TNF-alfa mérés már a 3. dózis után is, valamint hatástalanság esetén az indukció után is, módosítások után, valamint a remisszió elérésekor is **6-12 havonta**

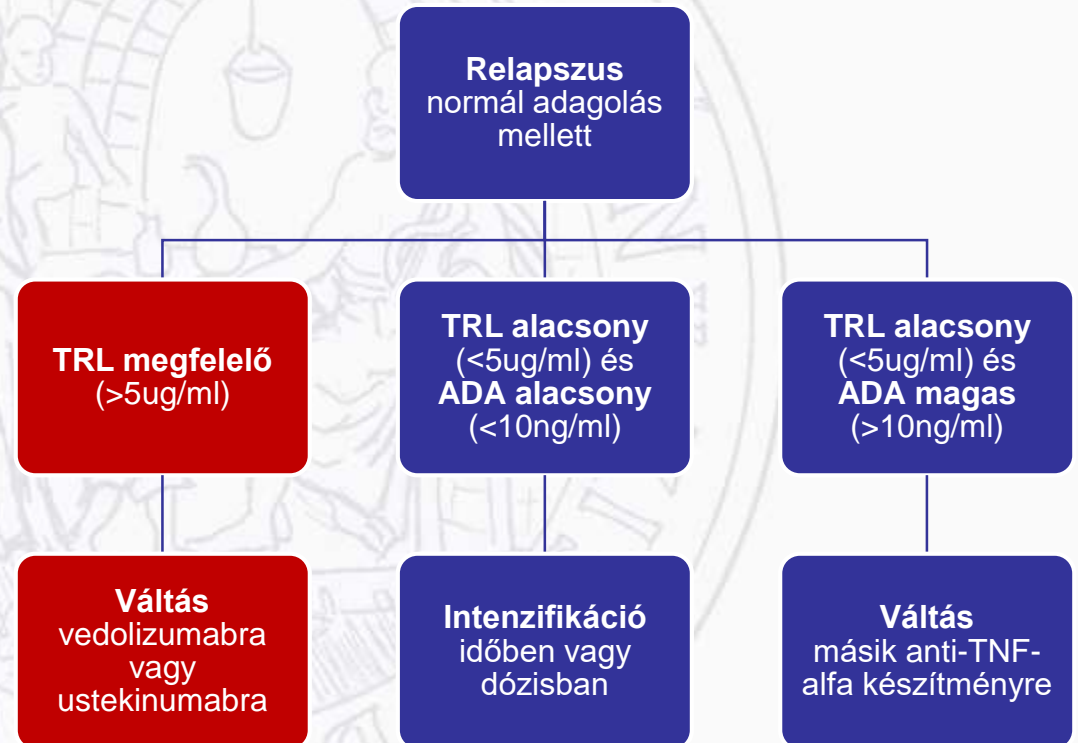
# Gyógyszerszintek, ellenanyagszintek

- **Gyógyszer mélysztint:**
  - IFX: 1,87 ug/ml (3-8,4 ug/ml)
  - ADA: 8,55 ug/ml (5-12 ug/ml)
- **Gyógyszer ellenes antitest szint:**
  - IFX: 0.0 ng/ml
  - ADA: 0.0 ng/ml



# Farmakodinamikai ok

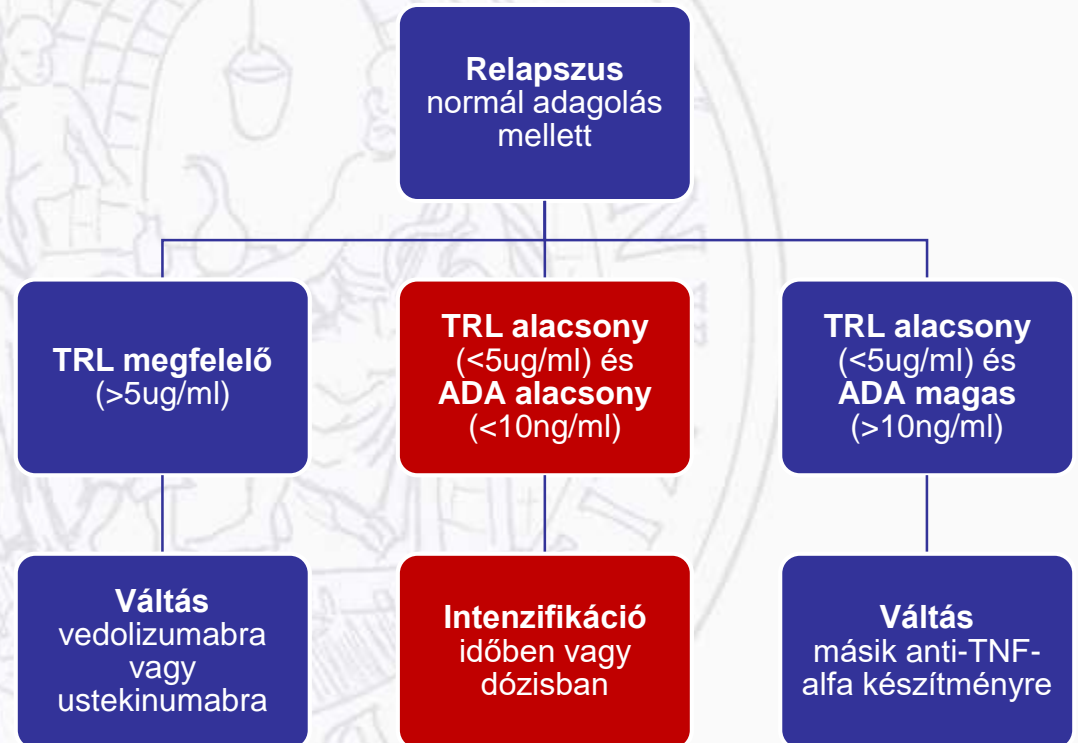
- Többféle, akár intenzifikált anti-TNF kezelés mellett is klinikailag aktív betegségnél, ha a gyógyszer- és ellenanyagszintek megfelelőek, **nem anti-TNF mediált a gyulladás**





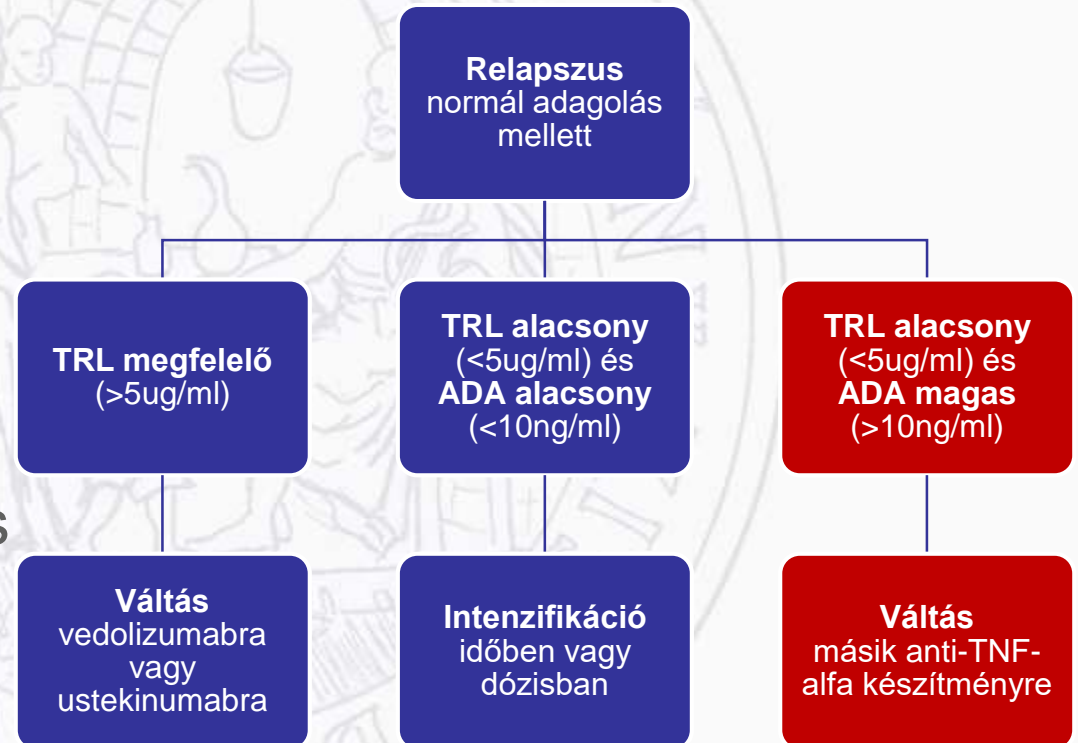
# Farmakokinetikai ok

- Klinikailag válaszkészség, de idővel esetleg romlás, a gyógyszer szint alacsony, de nincs ellenanyag szint, emiatt **az anti-TNF kezelés intenzifikációja**



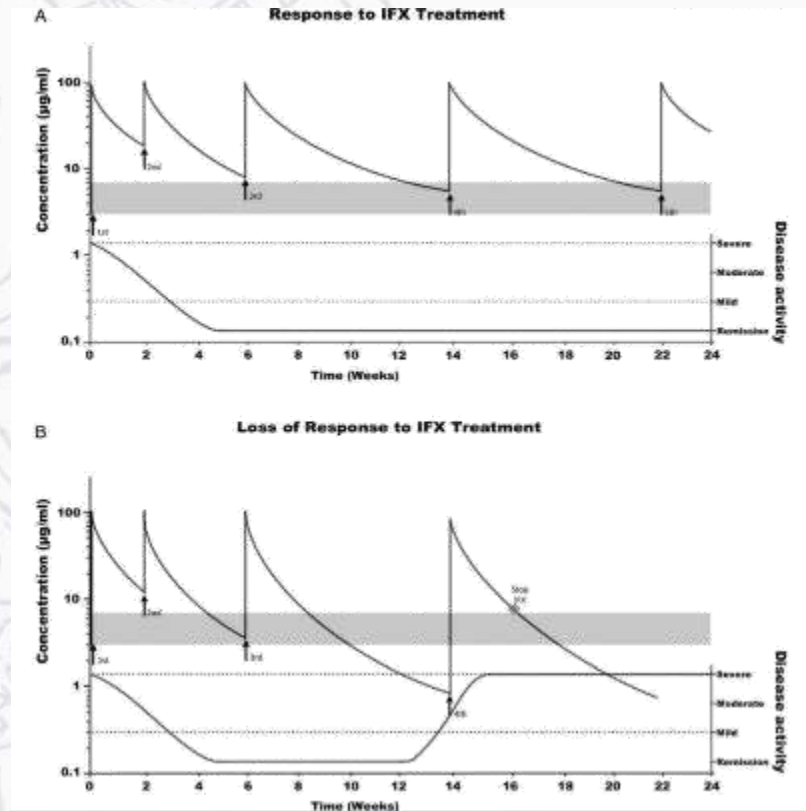
# Immunológiai ok

- Kezdetben akár megfelelő válaszkészség, főleg immunszuppresszió adásával együtt, de hatásvesztés magas antitestszint miatt, **másik anti-TNF indokolt**



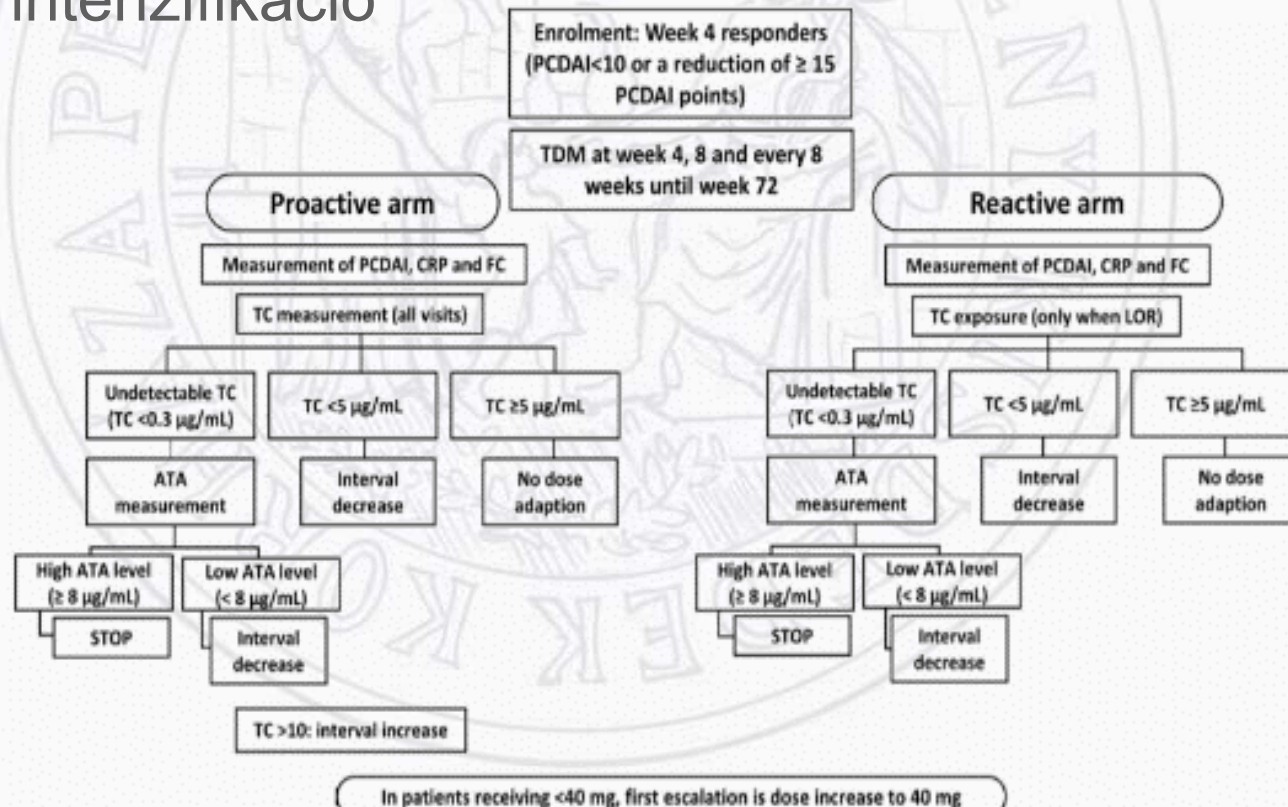
# Gyermekkori infliximab ajánlás

- 5mg/ttkg 0, 2, 6, 8. héten felnőtt ajánlásokból
- Cél fenntartó szérumszint 3-7 ug/ml tartós remisszióhoz
- Súlyos esetben >5mg/ttkg, célszint 5-10 ug/ml 14. héten
- <11 év >5mg/ttkg vagy <8 hét szükséges >3 ug/ml-hez
- Monoterápiában >5mg/ttkg



# Gyermekkori adalimumab ajánlás

- **Proaktívan 82%, reaktívan 48%-ban** érhető el az optimális gyógyszerszint (5 $\mu$ g/ml)
- 72. hétig proaktívan 87%-ban, reaktívan 60%-ban történt intenzifikáció



# Immunszuppresszió gyermekben

- Legalább 6 hónapig adott immunszuppresszió biztonsággal leállítható, ha **alacsony a kezdeti aktivitás** (PCDAI 35 vs. 47,5) és **magas a gyógyszer szint** (IFX mélyszint 6,2 vs. 3,8mg/mL)

TABLE 2. Investigated potential predictive factors of a clinical relapse in children with Crohn disease after discontinuation of immunomodulators

| Variable (median)                                     | Relapse (n = 9)         | No relapse (n = 80)    | P           | HR (95% CI)      |
|---|-------------------------|------------------------|-------------|------------------|
| Age at diagnosis                                      | 11.0 (IQR: 7.4–12.5)    | 11.7 (IQR: 10.0–13.9)  | 0.16        | 0.84 (0.65–1.07) |
| PCDAI at diagnosis                                    | 47.5 (IQR: 35.0–55.0)   | 35.0 (IQR: 20.0–52.5)  | <b>0.04</b> | 1.02 (0.98–1.06) |
| Immunomodulator duration, y                           | 2.3 (IQR: 0.5–3.0)      | 1.96 (IQR: 1.3–2.8)    | 0.72        | 0.92 (0.42–2.02) |
| Duration of follow-up (mo) from stopping IM           | 25.0 (IQR: 11.0–30.5)   | 12.0 (IQR: 5.3–18.0)   | 0.25        | 1.00 (0.93–1.08) |
| FCal ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ ) at stopping of IM    | 123.0 (IQR: 50.0–145.0) | 75.0 (IQR: 33.8–192.8) | 0.48        | 1.00 (0.99–1.00) |
| TDM IFX ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) at stopping of IM | 3.6 (IQR: 2.6–10.3)     | 6.1 (IQR: 4.0–10.0)    | 0.19        | 0.93 (0.77–1.13) |

# Összefoglalás

- Gyermekkori IBD **incidenciája** növekszik
- Általában **súlyosabb** betegség, élethosszig tartó
- Terápiás hűség jobb, **tápszeres** kezelés elfogadottabb
- Bizonyos gyógyszerek csak **egyedi** engedéllyel
- Gyógyszerszint és ellenanyagszint **proaktív** kezeléshez

