



Pracovní
skupina
pro IBD



Sledování dětí exponovaných intrauterinně anti-TNF α léčbě

¹Dana Ďuricová, ¹Eva Dvořáková, ²Jana Koželuhová, ³Pavel Kohout, ^{1,5}Katarína Mitrová, ⁴Marianna Durilová, ⁵Kristýna Zárubová, ⁵Ondřej Hradský, ⁵Jiří Bronský, ⁶Nora Hradská, ⁶Eva Bronská, ⁶Miroslava Adamcová, ¹Naděžda Machková, ¹Veronika Hrubá, ¹Martin Bortlík, ¹Martin Lukáš, ¹Karin Malíčková, ¹Milan Lukáš

¹IBD klinické a výzkumné centrum pro IBD; ISCARE, Praha

²Odd. interní medicíny, Fakultní nemocnice Plzeň UK, Plzeň

³Odd. interní medicíny, Fakultní Thomayerova nemocnice UK, Praha

⁴Klinika pediatrické chirurgie, 2. LF UK, Fakultní nemocnice Motol, Praha

⁵Klinika pediatrie, 2. LF UK, Fakultní nemocnice Motol, Praha, Praha

⁶Ambulance PLDD, Praha

Úvod

- Klinicky významná část pacientek s IBD je léčena anti-TNFa terapií v průběhu gravidity
- Dobrá evidence o bezpečnosti anti-TNFa terapie na vývoj plodu a vlivu na novorozence
- Údaje o vlivu anti-TNFa *in utero* na dlouhodobý vývoj exponovaných dětí, hlavně s ohledem na jejich imunitní systém, jsou stále omezené

Cíl

- Sledování postnatálního vývoje dětí exponovaných anti-TNFa *in utero* z důvodu IBD matek
 - růst dětí
 - psychomotorický vývoj
 - vývoj imunitního systému s ohledem na infekční komplikace a vznik alergie/atopie

Metodika - Pacienti

- **Exponovaná skupina** (prospektivně zařazovaná):
 - Děti IBD matek exponované IFX nebo ADA *in utero* v období 2007-2016 ve 3 centrech v ČR
 - Věk ≥ 12 měsíců
- **Kontrolní skupina:**
 - Děti zdravých matek (bez IBD) – povinná plánovaná zdravotní prohlídka u PLDD (12m, 18m, 3r → a 2 roky do 18/19r)
 - „Matched by“ rok narození 1:1

Metodika – Sběr dat

- **Strukturovaný dotazník** (ošetřující pediatr, matka dítěte)
 - perinatální období (vedení porodu, hmotnost, komplikace, Apgar, VVV)
 - kojení (délka)
 - růst a psychomotorický vývoj
 - očkování (odchylky od očkovacího kalendáře, NÚ)
 - výskyt infekcí: vyžadující hospitalizace anebo ATB
 - typ infekce, druh ATB (+ časový údaj)
 - kouření matky v graviditě; atopie/alergie u rodiče
- **Zdravotní a očkovací průkaz dítěte**

Metodika – Krevní odběry

- **Exponovaná skupina**
- Hladina anti-TNFa v pupečnickové krvi (od roku 2010)
- Parametry celulární a humorální imunity
 - krevní obraz + diferenciál
 - hladiny imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM)
 - serologická odpověď na očkování
 - neživé vakcíny – *HiB*, *Strept. pneumoniae*, tetanus, diphtheria
 - živé vakcíny – parotitis, rubeola, morbilli

Výsledky



Výsledky

- Zařazeno **69** anti-TNFa **exponovaných** dětí a **60 ne-exponovaných** kontrol
- Medián věku v době posledního sledování (medián, rozmezí): $p=0.30$
 - exponované: 35.9 měsíců (12 - 121)
 - kontroly: 46.6 měsíců (12 - 163)

Výsledky

	Anti-TNF exponované n=69; n (%)	Kontroly n=60; n (%)	p
Dívky	33 (47.8)	30 (50)	0.81
Předčasný porod (<37 g.t.)	7 (10.1)	1 (1.7)	0.07
Porodní hmotnost (g)*	3140 (2210 - 4450)	3395 (2290 - 4760)	0.004
Nízká porodní hm (<2500g)	3 (4.3)	1 (1.7)	0.62
Sectio cesarea	45 (65.2)	11 (18.3)	<0.0001
Perinatální komplikace	7 (10.1)	6 (10.0)	1.00
VVV	7 (10.1)	1 (11.7)	0.79
Kouření matek	1 (1.4)	2 (3.3)	0.60
Kojení	58 (84.1)	58 (96.7)	0.02
- ≥ 4 měsíce	35 (50.7)	47 (78.3)	0.03
- celková délka (měsíce)*	5 (0.5-40)	10.5 (0.5-48)	0.001

*medián (rozmezí)

Výsledky - Exponované

	n=69 (%)
Diagnóza matky - CN	49 (71)
- UC	20 (29)
Typ anti-TNFa - IFX	53 (77)
- ADA	16 (23)
Gestační týden poslední aplikace*	28.5 (17 – 39)
Konkomitantní terapie - thiopuriny	42 (62)
- kortikoidy	7 (10)

* Medián (rozmezí)

Výsledky - Exponované

- Hladina anti-TNFa v pupečníkové krvi (n=43, 62%)

	IFX (n=29)	ADA (n=14)
Hladina anti-TNFa* (µg/ml)	8.3 (0 – 33.8)	1.65 (0.2 – 9.1)
Gestační týden poslední aplikace*	29 (18 – 36)	31.5 (24 – 39)

* Medián (rozmezí)

Výsledky

- Není signifikantní rozdíl v růstu a psychomotorickém vývoji mezi anti-TNFa exponovanými dětmi a kontrolami

Patologie	Exponované n=69 (%)	Kontroly n=60 (%)	p
Růst	1 (1.4)	0	-
Neurologický vývoj	6 (8.7)	7 (11.7)	0.77
Psychický vývoj	1 (1.4) - Aspergerův syndrom	2 (3.3) - Autismus - Noční a denní inkontinence moči	0.60

Výsledky – Infekce do 1 roku věku

	Anti-TNF exponované (n=69)	Kontroly (n=60)	p
Děti s infekcí	16 (23.2%)	11 (18.3%)	0.50
Celkový počet infekcí	23	13	
- Infekce HCD	8	5	
- Bronchitida	10*	1	
- Pneumonie	-	4	
- Otitis media	1**	1	
- Infekce močových cest	3	2	
- pyelonefritida	2	1	
Antibiotika – počet dětí	15 (21.7%)	11 (18.3%)	0.63
- 1 atb	11 (15.9%)	10 (16.7%)	
- ≥ 1 atb	4 (5.8%)	1 (1.7%)	

*4 infekce u 1 dítěte; **Pseudomonádová otitis media

Výsledky – infekční komplikace Exponované děti

• Vliv kombinované léčby matky v graviditě (anti-TNFa + thiopuriny)

	Thiopuriny - NE (n=42)	Thiopuriny - ANO (n=26)	p
Infekce (počet dětí)	9 (21.4%)	7 (26.9%)	0.77

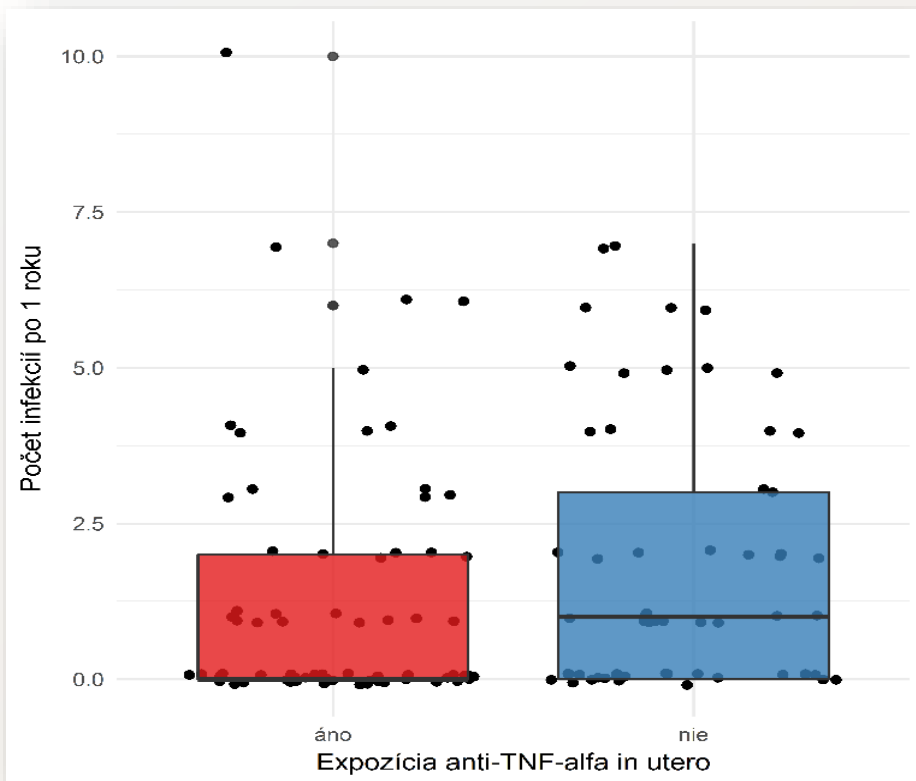
• Infekce ↔ Hladiny anti-TNFa v pupečníkové krvi

	Infekce – NE (n=33)	Infekce – ANO (n=10)	p
Hladina anti-TNFa (µg/ml)*	5 (0.2 – 33.8)	4.25 (0 – 29.2)	0.99

* medián (rozmezí)

Výsledky – Infekce: po 1r → konec sledování

- Není signifikantní rozdíl ve výskytu infekcí po 1 roku věku mezi anti-TNFa exponovanými dětmi a kontrolami



- Počet infekcí / počet měsíců sledování (medián, rozmezí)
 - Exponované vs. Kontroly ($p=0.22$)
0.0 (0-0.20) vs. 0.032 (0-0.29)

Výsledky – Alergie/atopie

- Není signifikantní rozdíl ve výskytu atopie/alergie mezi anti-TNFa exponovanými dětmi a kontrolami

	Exponované n=69 (%)	Kontroly n=60 (%)	p
Atopie/alergie	21 (30.4)	18 (30.0)	0.96
Pozitivní RA (otec/matka)	28 (40.6)	29 (48.3)	0.38

Výsledky

Serologická odpověď na vakcinace

Neživé vakcíny (n=47, 68%) - protektivní titr

Typ vakcíny	<i>HiB</i>	Diphtheria	Tetanus	<i>Strept. pneum.</i>
Děti (%)	30 (63.8)	46 (97.9)	45 (95.7)	43 (97.7)*

*n=44

Živé vakcíny (n=36, 52%) - protektivní titr

Typ vakcíny	Parotitida	Rubeola	Morbilli
Děti (%)	27 (75.0)	35 (97.2)	35 (97.2)

Závěr

- Léčba anti-TNFa v průběhu gravidity z důvodu IBD matek se zdá být bezpečná s ohledem na růst, psychomotorický vývoj a vývoj imunitního (atopie/alergie a infekční komplikace) u exponovaných dětí
- Konkomitantní léčba thiopuriny matek oproti anti-TNFa monoterapii nezvyšovala výskyt infekcí u anti-TNFa exponovaných dětí v průběhu 1. roku po narození
- Nebyl pozorován rozdíl v hladinách anti-TNFa v pupečníkové krvi exponovaných dětí s ohledem na výskyt infekcí v 1. roce života

Závěr

- Přes 95% dětí exponovaných anti-TNFa *in utero* měli adekvátní serologickou odpověď na očkování neživými a živými vakcínami s výjimkou očkování proti *HiB* (neživá) a parotitis (živá) – jenom 2/3 dětí protektivní titr protilátek
- Je potřeba stanovit serologickou odpověď na vakcinaci u kontrolní skupiny ne-exponovaných dětí v běžné populaci



Pracovní
skupina
pro IBD



Děkuji za pozornost

- Studie byla podpořena Nadačním fondem IBD-COMFORT