



**2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**  
UNIVERZITY KARLOVY



# **Rizikové faktory vzniku a průběhu zánětlivých střevních onemocnění u dětí**

MUDr. Ondřej Hradský, Ph.D.

Habilitační práce

2017

Obor: Pediatrie

Pracoviště: Pediatrická klinika  
2. lékařská fakulta  
Univerzita Karlova v Praze

## **Poděkování**

Z celé řady spolupracovníků bych chtěl především poděkovat:

- doc. Jiřímu Bronskému za přátelskou pomoc v mnoha projektech a umožnění na těchto projektech pracovat
- prof. Ondřeji Cinkovi za cenný intenzivní výcvik a vedení během mého pobytu v Laboratoři molekulární genetiky na Pediatrické klinice FN Motol.
- všem kolegům z Gastroenterologického oddělení Pediatrické kliniky Fakultní nemocnice Motol, včetně prof. Jiřího Nevorala, který mi umožnil se ponořit do problematiky zánětlivých střevních onemocnění
- všem spolupracovníkům z laboratoře molekulární genetiky
- MUDr. Martinovi Leníčkoví za spolupráci na projektech s genetickou tematikou
- vedení Pediatrické kliniky FN Motol za možnost na vědeckých projektech pracovat
- Heleně Maňasové za jazykovou korekci

Projekty vznikly za finanční podpory Ministerstva zdravotnictví ČR, Grantové agentury Univerzity Karlovy, Fakultní Nemocnice Motol.

**Rodině bych tímto chtěl moc poděkovat za trpělivost a laskavou podporu.**

## Obsah

1 Komentář k obsahu habilitace .....	4
2 Diagnóza.....	5
3 Výskyt zánětlivých střevních onemocnění.....	6
4 Etiologie a patogeneze .....	19
4.1 Genetické faktory .....	19
4.2 Faktory zevního prostředí.....	27
4.3 Mikrobiom a IBD.....	29
5 Diagnostika zánětlivých střevních onemocnění .....	31
5.1 Diagnostický postup u dětí s podezřením na IBD .....	31
5.2 Klasifikace IBD pacientů .....	31
6 Prediktivní faktory léčby a komplikací léčby IBD.....	35
6.1 Léčebné modality a jejich výběr .....	35
6.2 Komplikace léčby.....	43
7 Závěr.....	45
8 Přehled výsledů vlastních prací .....	46
8.1 Přehled v číslech .....	46
8.2 Genetické asociační studie .....	47
8.3 Epidemiologické studie u dětských pacientů s IBD .....	49
8.4 Ostatní publikace bez vztahu k IBD .....	54
9 Seznam vybraných příložených prací v plném rozsahu .....	55
10 Literatura .....	57
11 Přílohy .....	90

## **1 Komentář k obsahu habilitace**

V první části habilitace je pojednáno o zánětlivých střevních onemocnění u dětí obecně. Důraz je kladen na témata, kterých se týkaly publikace, jejichž jsem autorem či spoluautorem. Jednotlivé publikace tak jsou diskutovány v širším kontextu. Protože již delší dobu nebyl výskyt IBD v dětském věku přehledně zpracován, je součástí úvodu také systematický přehled této problematiky. V další části s názvem „Přehled výsledů vlastních prací“ jsou pak hlavní výsledky jednotlivých našich prací stručně zopakovány. Konečně vybrané publikace jsou v plném znění v poslední části přiloženy.

## 2 Diagnóza

Zánětlivá střevní onemocnění (IBD) v dětském věku jsou v poslední době chápána jako fenotypické kontinuum mezi klasickou Crohnovou chorobou (CD) postihující tenké střevo, Crohnovskou kolitidou, atypickou ulcerózní kolitidou (UC) a typickou UC s kontinuálním postižením [1], [2]. Pokud není možné onemocnění zařadit jako jednu z těchto dvou jednotek, nazýváme je nezařaditelné zánětlivé střevní onemocnění (IBD-U) [1].

Název zánětlivá střevní onemocnění se v dětském věku používá také pro jednotky, které mají symptomatologii IBD, ale za jejichž vznik je zodpovědný vzácný genetický defekt (např. defekty v signalizaci IL-10). Jiné nemoci, jejichž součástí jsou příznaky IBD, mají naopak samostatný název, často na základě molekulárního zařazení a o jejich projevech se hovoří jako o "IBD-like" [3].

Dle současných doporučení mezinárodních společností je diagnóza IBD v dětském věku stanovena až po provedení ezofagogastroduodenoskopie, totální koloskopie do terminálního ilea s histologickým vyšetřením biopsických vzorků ze všech etáží gastrointestinálního traktu (GIT) a zobrazení tenkého střeva (nejčastěji magnetickou rezonanční enterografií [MRE]) a jejich zhodnocení podle tzv. Portských kritérií [1], [4].

### 3 Výskyt zánětlivých střevních onemocnění

Celkově se odhaduje, že v Evropské unii je IBD postiženo 0,3 % populace [5]. Ročně stojí léčba IBD v Evropě 4,6–5,2 miliard Euro [5]. U dospělých pacientů dle recentní robustní studie je incidence IBD v Evropě 15,2 (95% CI 14,4–16,0) na 100 000 obyvatel a rok, incidence CD 5,4 (95% CI 4,9–5,8), incidence UC 8,2 (95% CI 7,6–8,7) a incidence IBD-U 1,7 (95% CI 1,4–1,9) na 100 000 obyvatel a rok [6]. Nejvyšší incidence byla nalezena na Faerských ostrovech (81,5/100000/rok) [6], přesné důvody k takto vysoké incidenci však známé nejsou [7], [8]. U dětí byl poslední systematický článek zabývající se incidencí publikován v roce 2011 [9]. Incidence IBD u dětí v jednotlivých zemích je uvedena v tabulce 1. Graficky je incidence znázorněna na obrázcích 2 až 5. V souvislosti s rozdílem incidencí v jednotlivých státech se hovoří o tzv. severojižním gradientu (tedy že nižší výskyt IBD je v zemích ležících „jižněji“) [9]. Pokud budeme přesnější, pak by bylo lepší si položit otázku, jestli incidence souvisí se vzdáleností od rovníku. Výše zmíněná incidenční data skutečně korelují se vzdáleností od rovníku (data nejsou ukázána). Pokud bychom předpokládali, že je za tento jev zodpovědná teplota, pak by bylo přesnější hledat vztah přímo s průměrnou teplotou v jednotlivých státech. Současně se také spekuluje, že tento gradient je spíše dán rozdílem v ekonomické situaci „bohatého severu“ a „chudého jihu“. Ekonomickou situaci zemně můžeme s určitou chybou nahradit hrubým národním produktem přepočítaným na jednoho obyvatele (HDP *per capita*). Pokud všechny tyto proměnné (teplota, HDP *per capita*, vzdálenost od rovníku) dosadíme do jednoho lineárního regresního modelu, a pomocí zpětné eliminace vyřadíme proměnné, které nepřinášejí další informaci, pak se zdá, že situaci nejlépe popisuje model obsahující HDP *per capita* a průměrnou teplotu (viz tabulku 2). Tato pozitivní asociace mezi HDP a incidencí byla již dříve popsána u dospělých pacientů [6].

Zásadní otázkou je, zda se incidence IBD v dětském věku stále zvyšuje. Autoři posledního systematického článku, který se zabýval touto tematikou (publikovaného v roce 2011) [9] uzavírají, že incidence CD roste zvláště v některých zemích a naopak, incidence UC ve většině zemí zůstává stejná. Z obrázku 7 je patrný nevýrazný (také nesignifikantní) nárůst incidence CD, jak v zemích „západních“ tak v zemích „východních“. Naopak u UC se zdá, že incidence roste v obou oblastech. Pokud však toto adjustujeme na HDP *per capita* a věkový limit, pak se zdá, že je tento vzestup vysvětlitelný nárůstem HDP *per capita* s přihlednutím k věkovému limitu studie (viz tabulku 3).

## Tabulka 1. Výskyt IBD v dětském věku

A. incidence IBD v dětském věku v jednotlivých zemích.

stát	Incidence IBD	Incidence CD	Incidence UC	Autor	Rok	Věková kategorie
CA	11,43	7,0	4,8	Benchimol [10]	2009	0-19
CA	5,19	3,69	0,96	Pinsk [11]	2007	0-16
CA	13,3	4,9	8,1	Grieci [12]	2009	0-17
CA	11,4	6,0	4,1	Benchimol [13]	2009	0-18
CA	12,20	7,05	5,1	Benchimol [14]	2014	0-19
CA		13,9		Lowe [15]	2009	0-19
CA		11,4	2,28	Bitton [16]	2014	0-19
CA	6,77	4,68	1,64	El-Matary [17]	2007	0-19
US	2,44	1,33	0,45	Malaty [18]	2010	0-17
US		4,3	4,9	Abramson [19]	2010	0-17
US		3,0	2,9	Herriton [20]	2008	0-18
US	7,05	4,56	2,14	Kugathasan [21]	2003	0-17
US	9,5	6,6	2,4	Adamiak [22]	2013	0-17
HR		8,69	0,86	Sincic [23]	2006	0-14
CZ	2,24	0,97	1,12	Kolek [24]	2004	0-15
CZ		1,26		Pozler [25]	2006	0-14
CZ	8	2,7	2,7	Burisch [6]	2013	0-18
CZ	9,24	5,14	4,03	Schwartz [26]	2013	0-18
DK	6,1	3,1	2,7	Jakobsen [27]	2008	0-14
DK	6,3	3,2	3,1	Jakobsen [28]	2011	0-15
DK		3,05	2,7	Norgard [29]	2014	0-14
DK		4,4	5	Vind2006 [30]	2006	0-17
DK	7,1	4,7	2,4	Burisch [6]	2013	0-15
DK	8,1	2,0	2,0	Burisch [6]	2013	0-15
FO	9,4	0	9,4	Burisch [6]	2013	0-15
GR	0	0	0	Burisch [6]	2013	0-15
IT	1,39			Castro[31]	2008	0-17
IT	1,5	0,4	1,1	Burisch [6]	2013	0-15
IT	11,18	5,58	5,03	Domenicantonio [32]	2014	0-19
MT		0,62	1,85	Cachia [33]	2008	0-15
ES		5,76	1,63	Rodrigo [34]	2004	0-14
ES	2,6	1,74	0,87	Arin Letamendia [35]	2008	0-14
ES	6,7	4,0	2,7	Burisch [6]	2013	0-15

stát	Incidence IBD	Incidence CD	Incidence UC	Autor	Rok	Věková kategorie
ES	2,8	1,7	0,88	De-Carpi [36]	2013	0-18
EE	5,6	5,6	0	Burisch [6]	2013	0-15
HU	4,7	2,3	2,3	Burisch [6]	2013	0-15
HU	7,48	4,72	2,32	Muller [37]	2013	0-19
HU		6,60	4,80	Lakatos [38]	2011	0-19
HU		7,2	5,2	Lovasz [39]	2014	0-19
LT	0	0	0	Burisch [6]	2013	0-15
MD	2,9	0,2	2,7	Burisch [6]	2013	0-15
IS	5	2,3	2,4	Agnarsson [40]	2013	0-16
IS	10,15	4,3	5,85	Bjornsson [41]	2015	0-19
SE	7,4	4,9	2,2	Hildebrand [42]	2003	0-15
SE			1,6	Lindberg [43]	2008	0-18
SE		11	10	Ronnblohm [44]	2010	0-19
SE			12,5	Sjoberg [45]	2013	0-19
SE	12,8	9,2	2,8	Malmberg [46]	2013	0-15
TW		0,11	0,13	Kuo [47]	2015	0-19
KR		5	2,38	Kim [48]	2015	0-19
SA	0,47	0,27	0,2	El Mouzan [49]	2014	0-14
GB	5,4	3,6	1,5	Ahmed [50]	2006	0-15
GB	9,37	5,85	2,67	Ashton [51]	2014	0-16
GB	7,82	4,75	2,06	Henderson [52]	2012	0-16
IE	5,6	2,8	2,7	Hope [53]	2012	0-16
NO	5,65	2,8	2,8	Perminow [54]	2006	0-15
NO	10,9	6,8	3,6	Perminow [55]	2009	0-17
SI	4,03	2,42	1,14	Orel [56]	2009	0-17
SI	8,9	5,0	3,4	Urlep [57]	2014	0-19
CN	1			Zhao [58]	2013	0-19
CN	5,5	2,9	2,5	Wang [59]	2013	0-19
AU		6	2	Wilson [60]	2010	0-14
AU			1,61	Schildkraut [61]	2013	0-16
AU		4,8	2,2	Petritsch [62]	2012	0-19
FR		4,25	1,38	Nerich [63]	2006	0-19
FR		12,36	2	Abakar-Mahamat [64]	2007	0-19
FR		5,9		Chouraki [65]	2011	0-19
FI	7	2,6	3,2	Turenen [66]	2006	0-17



stát	Incidence IBD	Incidence CD	Incidence UC	Autor	Rok	Věková kategorie
FI		3,75	5,75	Jussila [67]	2012	0-14
FI	15,0	4,9	9,1	Lehtinen [68]	2010	0-18
BA			0,2	Salkic [69]	2009	0-13
DE	3,96	2,44	1,11	Ott [70]	2008	0-15
NL		4,25	2	Romberg-Camps [71]	2009	0-19
NL	5,2	2,1	1,6	VanDerZaag-Loonen [72]	2004	0-17
PL	2,7	0,6	1,3	Karolewska-Bochenek [73]	2009	0-18

*B. Prevalence IBD v dětském věku v jednotlivých zemích.*

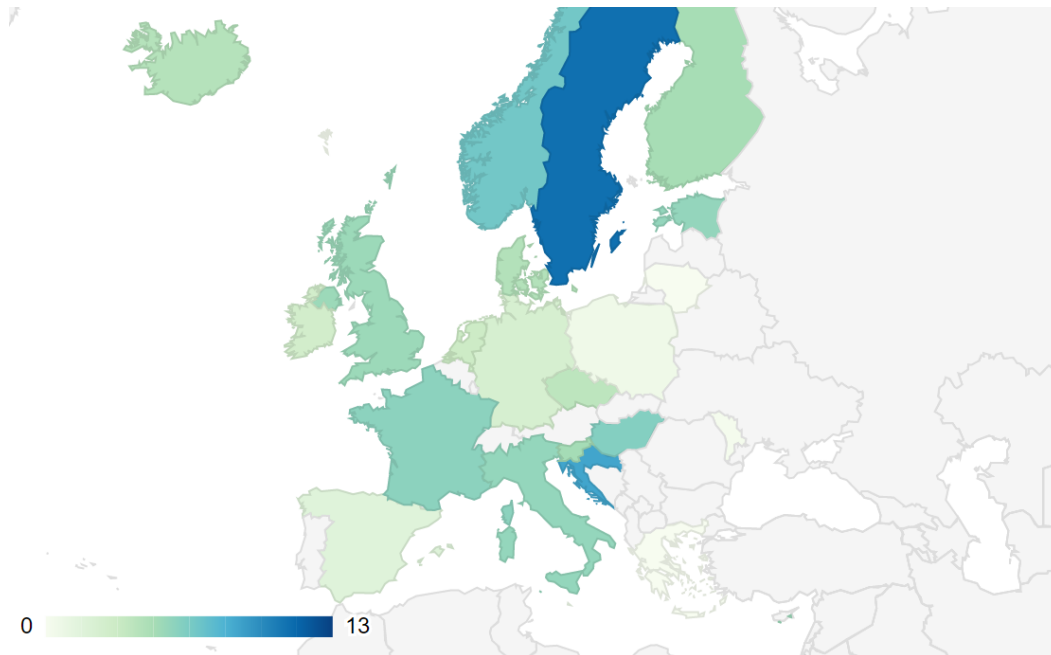
stát	Prevalence IBD	Prevalence CD	Prevalence UC	Autor a rok vydání	Rok vydání	Věková kategorie
CA	56,3	31,6	19,7	Benchimol [10]	2009	0-18
CA	33,9	18,9	12,7	El-Matary [17]	2007	0-19
US		58	34	Kappelman [74]	2012	0-19
US	71	40	31	Betteridge [75]	2013	0-19
IT	67,25	31,75	26,75	Domenicantonio [32]	2014	0-19
SE	60			Busch [76]	2013	0-17
LK		1,65	8	Niriella [77]	2010	0-19

***Poznámka k metodice vyhledávání:***

Relevantní publikace vyhledávány na MEDLINE výrazem: „((((inflammatory bowel disease) OR (ulcerative colitis) OR (crohn disease))) AND ((morbidity) OR (incidence) OR (prevalence)))) AND ("2009/12/24"[Date - Publication] : "2016/08/17"[Date - Publication]) Filters: Child: birth-18 years“. Z 1418 nalezených publikací poté vybráno 79 odpovídajícím následujícím kritériím. Publikace obsahují informaci o incidenci zánětlivých střevních onemocnění (IBD, CD, UC nebo IBD-U) v dětském věku (do 20 let). Dále byly informace doplněny z předchozího systematického přehledu o práce, které zkoumaly incidenci či prevalenci po roce 2000 [9]. Názvy zemí dle ISO 3166-1 alpha-2, viz přílohu.

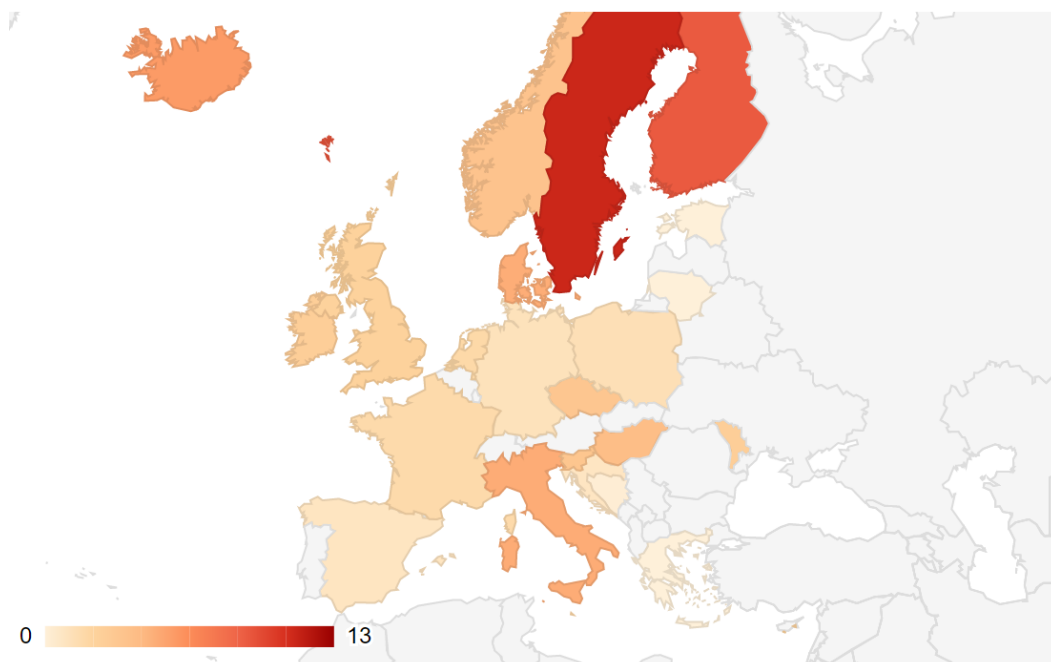
### Obrázek 1. Incidence CD v Evropě

Na obrázku je znázorněna incidence CD v Evropě vyjádřená počtem nově vzniklých onemocnění na 100 000 osob dle dat z tabulky 1A.



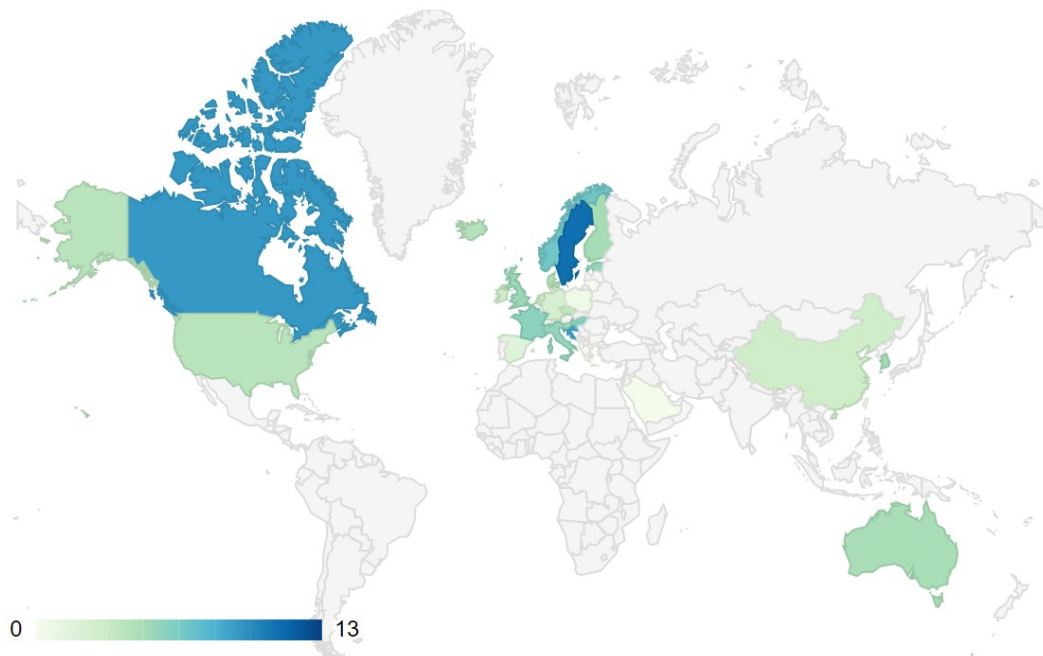
### Obrázek 2. Incidence UC v Evropě

Na obrázku je znázorněna incidence UC v Evropě vyjádřená počtem nově vzniklých onemocnění na 100 000 osob dle dat z tabulky 1A.



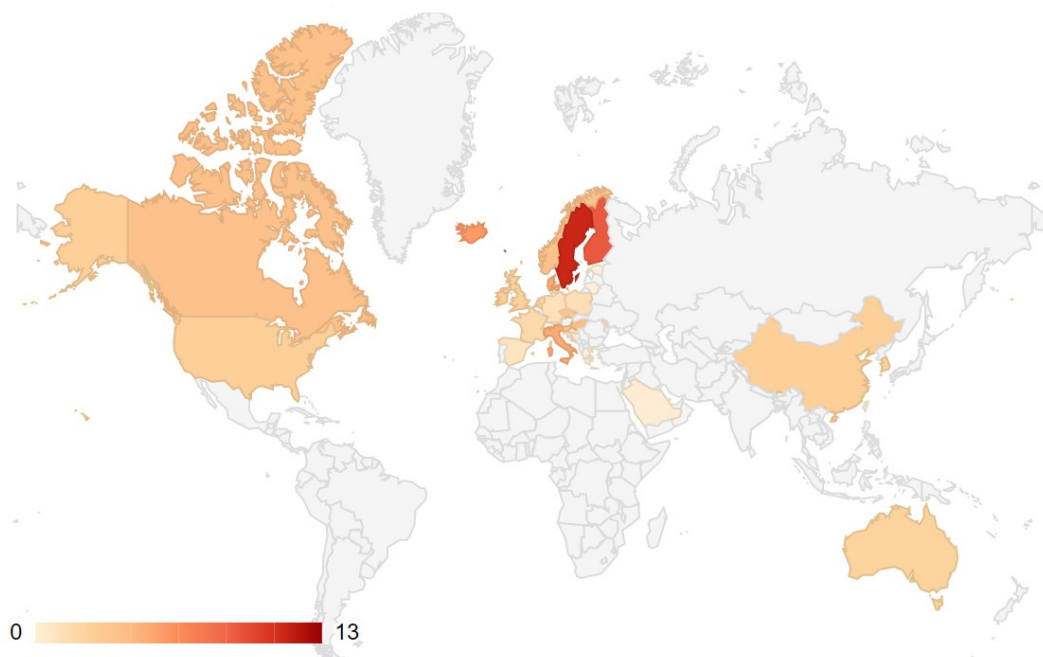
### Obrázek 3. Celková mapa incidence CD

Na obrázku je znázorněna incidence CD vyjádřená počtem nově vzniklých onemocnění na 100 000 osob dle dat z tabulky 1A.



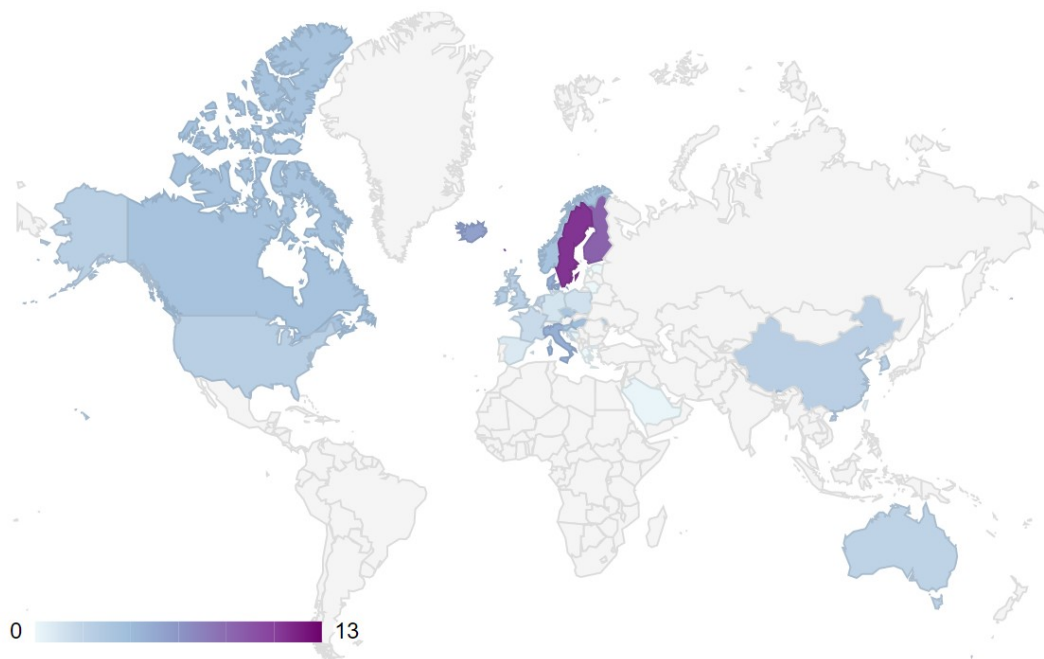
### Obrázek 4. Celková mapa incidence UC

Na obrázku je znázorněna incidence UC vyjádřená počtem nově vzniklých onemocnění na 100 000 osob dle dat z tabulky 1A.



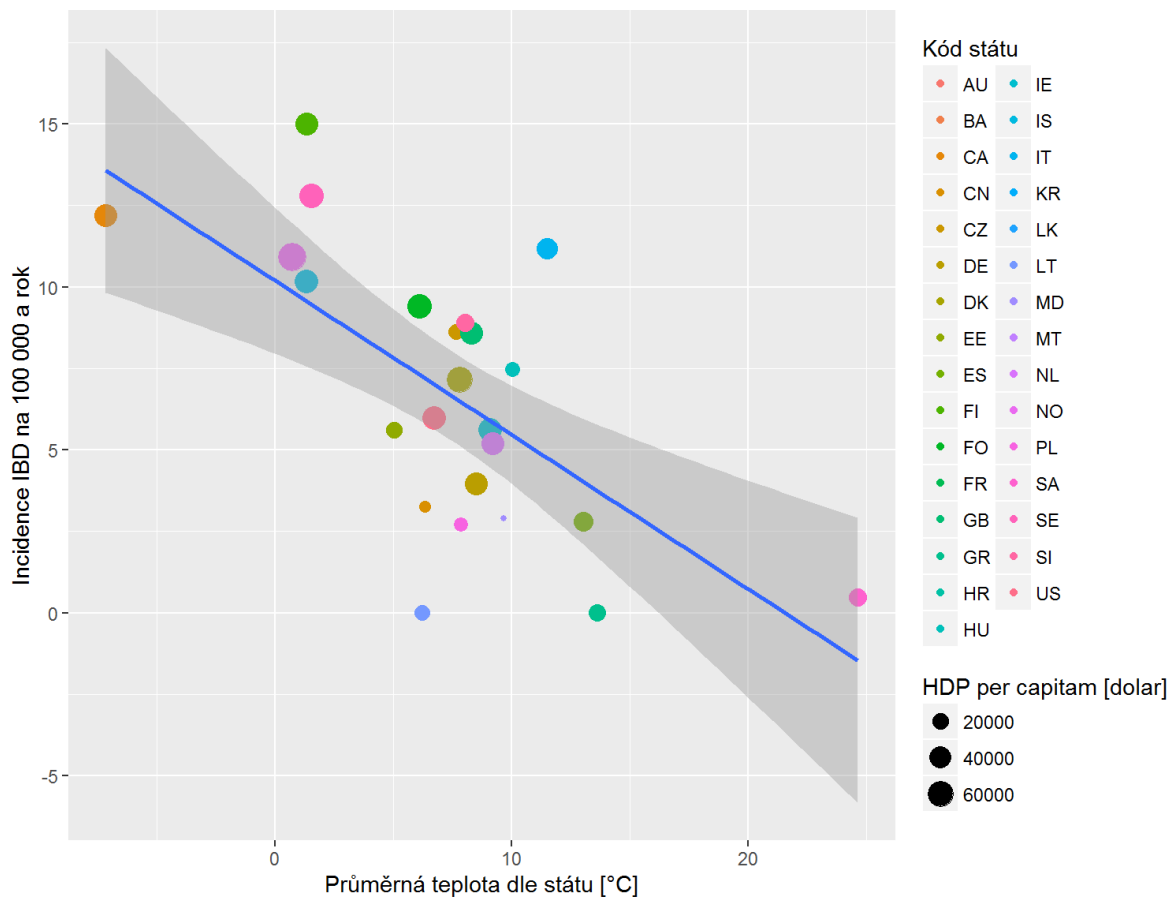
### Obrázek 5. Celková mapa incidence IBD

Na obrázku je znázorněna incidence IBD vyjádřená jako počet nově vzniklých onemocnění na 100 000 osob dle dat z tabulky 1A.



### Obrázek 6. Vztah mezi incidencí IBD a průměrnou teplotou daného státu

Na obrázku je negativní vztah mezi průměrnou roční teplotou v daném státu a incidencí IBD v jednotlivých zemích. Modrá křivka je výsledkem lineárního regresního modelu. Současně je zobrazen vztah mezi hrubým domácím produktem (v amerických dolarech) na jednoho obyvatele v jednotlivých státech. V regresním modelu jsou oba prediktory nezávisle asociovány s nárůstem incidence (průměrná teplota ve státě:  $p = 0,001$ , logaritmus HDP *per capita*:  $p = 0,024$ ). Vypočítáno z dat z tabulky 1A.



**Pozn. k obrázkům 2-6:** Za účelem uceleného a co nejaktuálnějšího přehledu výskytu IBD, byly do obrázku přednostně vybírány práce s horním věkovým rozmezím mezi 17 a 19 lety a publikované po 2010. Pokud z dané země tato informace nebyla dostupná, byla incidence doplněna o informace z publikací před 2010 a dále z věkového rozmezí s horní hranicí 16 či 15 let. Hodnota hrubého domácího produktu byla vztažena k průměrnému roku studií.

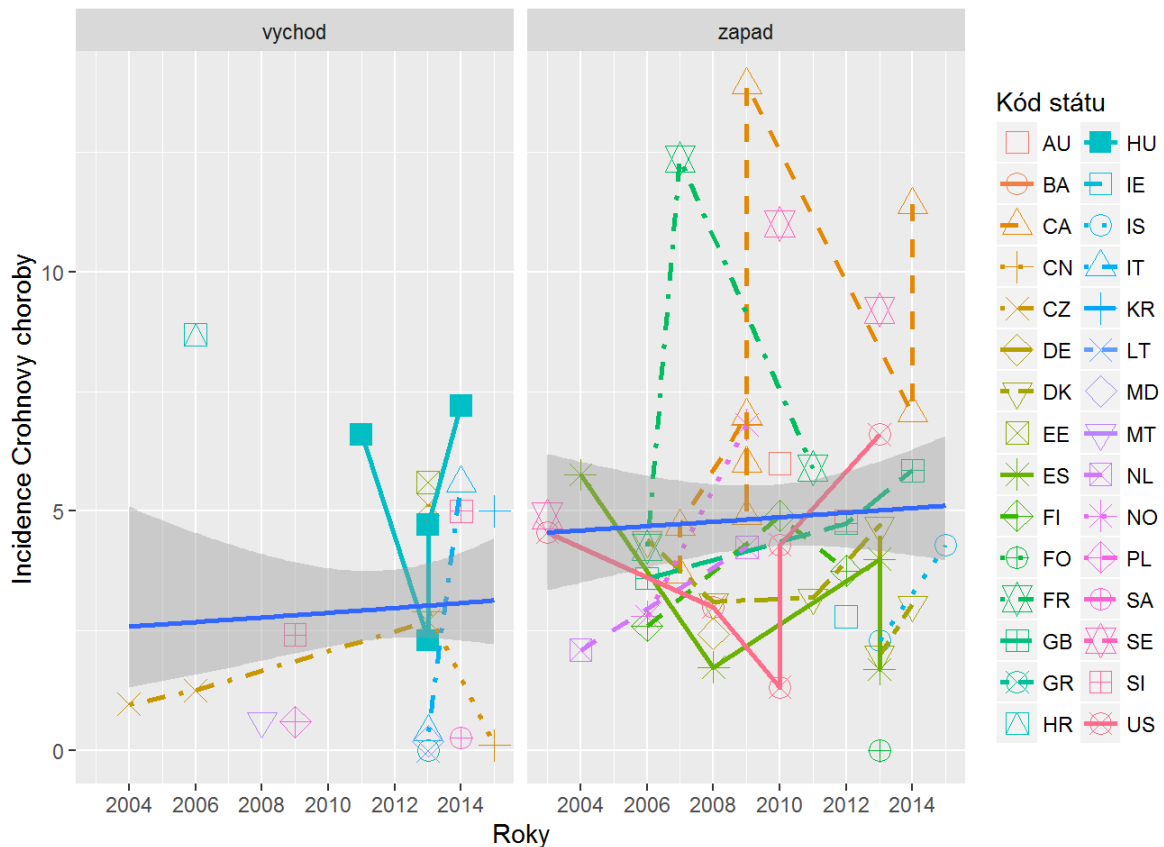
## Tabulka 2. Faktory asociované s incidencí IBD v dětském věku

V tabulce je model mnohočetné lineární regrese popisující vztah mezi incidencí IBD a průměrnou teplotou a HDP. Vypočítáno dle dat z tabulky 1A. 95CI označuje 95% konfidenční interval, HDP hrubý domácí produkt.

Prediktor	beta	95%CI	p
průměrná teplota ve státě	-0,40	(-0,63– -0,18)	0,001
logaritmus HDP <i>per capita</i>	1,92	(0,28–3,56)	0,024

## Obrázek 7. Změna incidence CD od roku 2002

Na obrázku je znázorněn vývoj incidence CD v jednotlivých zemích. Modrá křivka je výsledkem Poissonova regresního modelu z vývoje všech incidencí CD (nárůst je nesignifikantní). Vypočítáno dle dat z tabulky 1A.



### Obrázek 8. Změna incidence UC od roku 2002

Na obrázku je znázorněn vývoj incidence UC v jednotlivých zemích. Modrá křivka je výsledkem Poissonova regresního modelu z vývoje všech incidencí UC (po adjustaci je nárůst nesignifikantní a vysvětlitelný nárůstem HDP *per capita*, tabulka 3C). Vypočítáno dle dat z tabulky 1A.





**Tabulka 3 Poissonův regresní model změny incidence v čase po adjustaci na HDP *per capita* a věkový limit**

**A. Incidence IBD**

	beta	95%CI	p
Čas v letech	0,023	(-0,013-0,059)	0,214
log (HDP <i>per capita</i> )	0,579	(0,368-0,802)	<0,001
Věkový limit	0,167	(0,097-0,238)	<0,001

**B. Incidence CD**

	beta	95%CI	p
Čas v letech	-0,015	(-0,051-0,022)	0,418
log (HDP <i>per capita</i> )	0,388	(0,175-0,613)	0,001
Věkový limit	0,169	(0,104-0,235)	<0,001

**C. Incidence UC**

	beta	95%CI	p
Čas v letech	0,038	(-0,007-0,084)	0,105
log (HDP <i>per capita</i> )	0,470	(0,223-0,735)	<0,001
Věkový limit	0,150	(0,072-0,23)	<0,001

Definitivní závěry však z takto získaných údajů dělat nemůžeme. Především je třeba uvést, že chybí data z většiny zemí. Dalším zásadním problémem je heterogenita publikovaných studií. Některé studie zahrnovaly pacienty jen s center IBD, jindy se jednalo o populační studie a lišila se také definice případu (Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy, IBD a IBD-U). A jak již bylo zmíněno, incidenci zásadně ovlivňuje také nastavená hodnota horního limitu pro „dětský věk“ (viz tabulku 1). V některých ze studií byla incidence u jednotlivých států počítána z velmi malého počtu pacientů, což mohlo způsobit výrazné nepřesnosti [6]. V některých státech probíhá dlouhodobé sledování incidence za použití stále stejné techniky sběru dat, což sice nemusí zlepšovat odhad absolutní hodnoty incidence, ale lze tak zlepšit přesnost odhadu změny v čase v tom konkrétním prostředí. Velmi dobře zmapovaná je incidence a prevalence v Kanadských provinciích, zvláště v Ontariu [14], kde stále dochází k vzestupu incidence, a to zvláště u jedinců pod 18 let a zdá se, že také roste poměr incidence dětí k incidenci dospělých.

Ze zemí bývalého východního bloku je relativně dobře dokumentovaný vzestup incidence u pediatrických pacientů v Maďarsku, kde incidence CD vzrostla z 0 na 7,2 a incidence UC z 0,7 na 5,2 na 100000 jedinců a rok mezi obdobími 1977–1981 a 2007–2011 [39]. Nelze vyloučit, že alespoň částečně je za vzestup incidence zodpovědná lepší diagnostika IBD. Podobně u nás je s novějšími pracemi popisována vyšší incidence IBD v dětském věku. V české studii popisující děti do 15 let, které byly diagnostikovány v 25 gastroenterologických centrech, je popsán vzestup incidence CD z 0,25 v roce 1990 na 1,26/100000/rok v roce 2001 [25]. Přestože byl zaznamenán vzestup, je možné, že část pacientů nebyla takto vedenou studií zaznamenána. Pravděpodobně vyšší procento záchytu, při o něco vyšší možnosti chyby, vzhledem k malým číslům, měla studie z roku 2004 z Olomoucka, kde byl také potvrzen vzestup incidence IBD, ale aktuální hodnoty byly o něco vyšší (CD: 0 z 1990–1993 na 2,69 1998–2001, UC 0,68 z 1990–1993 na 1,84 1998–2001) [24]. Ve studii z roku 2013, byla incidence v plzeňském kraji stanovena u IBD na 9,24, u CD na 5,14 a u UC na 4,03 u dětí do 18 let věku [26]. Také velká evropská studie zahrnovala české dětské pacienty, jejich počet však byl poměrně malý (incidence IBD 8, CD 2,7, UC 2,7 a IBD-U 2,7 na 100 000 a rok) [6]. Z českých dat tak můžeme s poměrně velkou pravděpodobností uzavřít, že k nárůstu incidence po roce 1989 došlo. Zůstává otázkou, zda tento nárůst pokračuje také např. po roce 2010.

## 4 Etiologie a patogeneze

IBD v užším slova smyslu jsou multifaktoriální polygenní onemocnění. Na jejich vzniku se tedy podílí zevní prostředí a současně genetická dispozice jedince. Jak již bylo zmíněno v kapitole o diagnóze, existují také monogenně podmíněné typy IBD (např. defekty v *IL10R* [78], [79]). Monogenní typy onemocnění jsou tedy v podstatě krajním typem, kde zevní prostředí nehraje prakticky žádnou roli. Příčiny lze rozdělit na příčiny genetické a negenetické.

### 4.1 Genetické faktory

Genetické faktory se velmi pravděpodobně podílejí na všech typech IBD. Vyšší podíl genetického rizika je u pacientů s CD než u pacientů s UC [80]. Dle celonárodní německé studie na dvojčatech byla konkordance u monozygotních dvojčat 35 %, ale jen u 3 % dizygotních [80]. Prokázán byl také zvýšený výskyt IBD mezi prvostupňovými příbuznými pacientů [81]. Relativní riziko oproti běžné populaci je odhadováno na 26 u sourozenců a 9 u rodičů dětí s IBD [81].

Přenášené genetické riziko se liší v závislosti na jednotlivých populacích. Většina nynějších poznatků pochází z publikací zabývajících se jedinci s evropským původem. Teprve v poslední době přibývá informací z jiných oblastí, především z Asie.

V průběhu zkoumání genetické komponenty IBD se výrazně měnila metodika. Z počátku byly pomocí vazbových studií s použitím mikrosatelitních markerů vytipovány chromozomální regiony, kde by se geny podílející se na vzniku IBD mohly nacházet [82]–[91]. Prvním nalezeným genem asociovaným s CD byl gen *NOD2* [92], [93]. V tomto genu byly dále pomocí asociačních studií případů a kontrol identifikovány tři varianty, které jsou považovány za patogenní [94]. Asociaci těchto variant a vliv věku v době diagnózy na prevalenci těchto variant (především 1007fs varianty) jsme našli také v české populaci [95]. Tento gen kóduje protein, který je intracelulárním receptorem pro muramyl-dipeptid (část bakteriální stěny) [82] a dále pravděpodobně indukuje stress endoplazmatického retikula [96]. Ačkoli byly navrženy a experimentálně podpořeny cesty, kterými by varianty v *NOD2* genu mohly přispívat ke vzniku CD, není zatím přesný mechanismus znám [97]. Dle novějších experimentální prací se zdá, že *NOD2* spolu s *ATG16L1* (dalším genem asociovaným s CD) jsou součástí důležité autofagocytární dráhy vedoucí k eliminaci bakterií [98], [99]. Asociace s *NOD2* genem je specifická pro CD a nebyla nalezena u UC [100]. Také to podporuje obecně akceptovanou

myšlenku, že na rozdíl od ulcerózní kolitidy, je Crohnova choroba výsledkem poruchy vrozené obranyschopnosti [101]. Z doposud zkoumaných variant přenášejí ty v *NOD2* genu nejvyšší riziko. Z těchto variant je v české populaci nejsilněji asociována varianta 1007fs, která je současně asociována s nižším věkem v době manifestace a postižením ilea [95], kde je vyšší výskyt Panethových buněk, a kde se *NOD2* hojně exprimuje [102]. V české populaci přítomnost alespoň jedné ze tří variant zvyšuje riziko 2,3 krát a přítomnost více než jedné varianty 17x [95].

V dalším zkoumání genetické podstaty zánětlivých střevních onemocnění sehrály centrální roli GWAS (genome-wide association study) [103], [104]. Pomocí těchto studií a jejich meta-analýzou bylo nalezeno 163 lokusů, z nichž 110 je společných CD i UC, 30 je specifických pro CD a 23 pro UC [105], viz obrázek 9. Díky těmto postupům byly rychle identifikovány a dalšími asociačními studii potvrzeny další poměrně silné varianty. Jednalo se především o variantu v genu pro IL23 receptor (*IL23R*). Z popsáných variant v tomto genu, přenáší nejvyšší riziko záměna Arg381Gln, která způsobí ztrátu funkce výsledného proteinu, jež dále vede ke snížení Th17 odpovědi [106]. Nosičství varianty v genu *IL23R* chrání před rozvojem zánětlivých střevních onemocnění. Také asociace tohoto genu jsme potvrdili v české populaci s poměrem šancí 0,56 (95%CI 0,33–0,93) [107]. Zajímavé je, že u osob s touto ochrannou variantou nebyla popsána vyšší frekvence infekčních onemocnění. Objev tohoto genu měl zásadní dopad na vývoj nových preparátů biologické léčby. V současné době probíhá schvalování léčby monoklonální protilátkou proti p40 (ustekinumab) [108] podjednotky IL-23. Studie testující efekt molekul proti druhé podjednotce p19 jsou nyní ve druhé fázi klinického zkoušení [109].

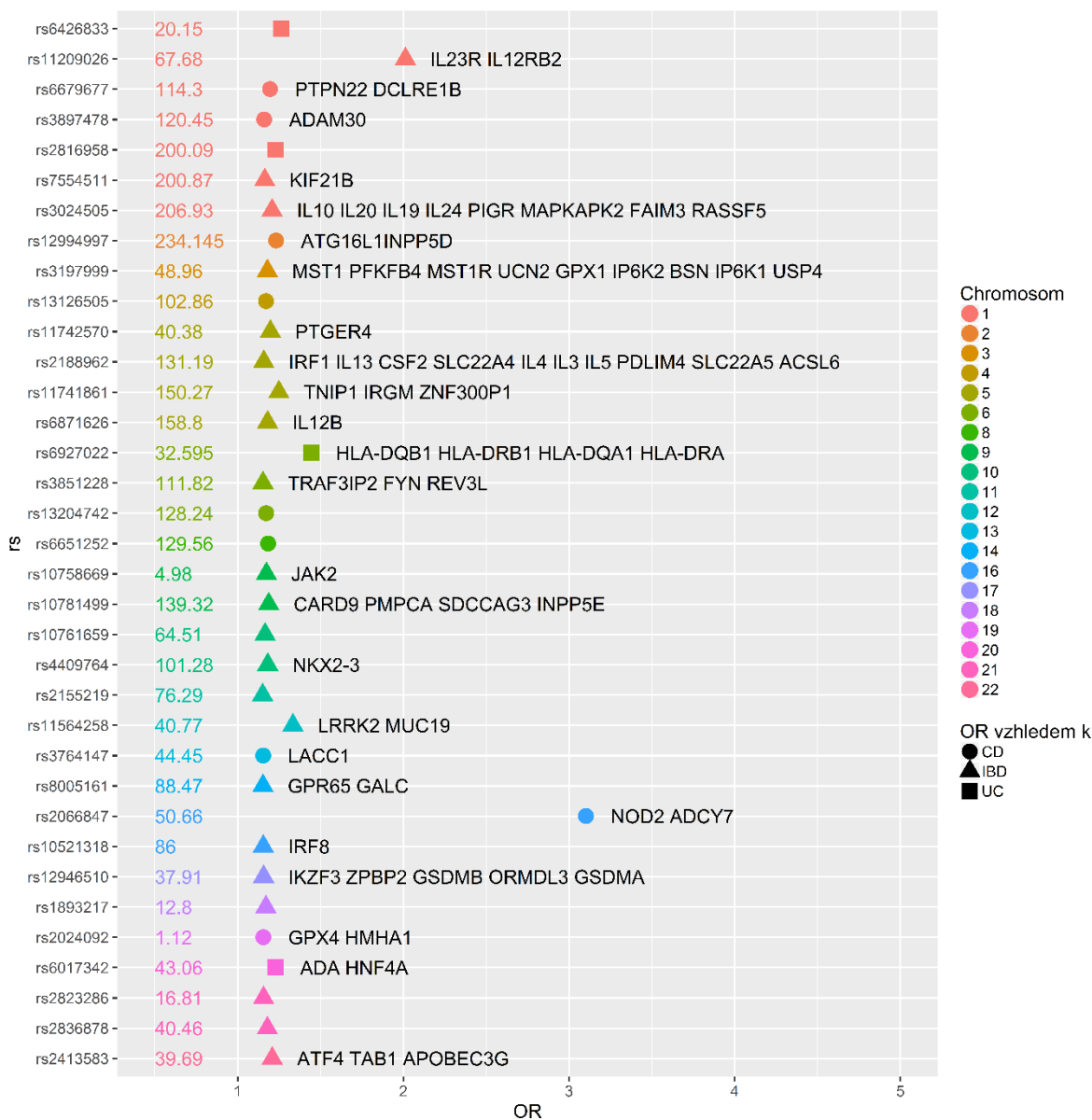
Dále byly těmito metodami identifikovány asociace CD s variantami v genech, jejichž produkty jsou, stejně jako *NOD2*, důležité pro autofagii: *ATG16LI*[98], [107], *IRGM*[110]. Pomocí meta-analýzy byla potvrzena také asociace variant v některých typických autoimunitních genech, např. *PTPN22*[95], [111]. Ještě před érou GWAS, jsme asociaci varianty rs6679677 s CD testovali v české populaci, kde asociace nalezena nebyla [95]. Může to být dáno odlišnostmi mezi jednotlivými populacemi nebo relativně nízkou silou našeho souboru pro odhalení velmi slabých asociací ( $OR < 1,2$ ). Naopak přímou asociaci IBD s variantami genu *CTLA4* (kódující protein, který vysílá negativní signál při interakci mezi T regulačním lymfocitem a antigen-prezentující buňkou), nebyla nalezena ani meta-analytickým přístupem [105], což je ve shodě s výsledky z české populace [112]. Na druhou stranu nelze vyloučit, že

při interakci s jinými geny (např. *NOD2* a *IL23R*) se i tento gen, asociovaný s mnoha imunitně podmíněnými onemocněními [113], může na vzniku IBD podílet, jak jsme ukázali v české populaci [112]. Podobné typy interakcí jsou pomocí GWAS nezachytitelné, a mohou vysvětlovat část zatím nepopsané genetické variability. Další z kandidátních genů, v jehož oblasti byla nalezena asociace, je gen pro prostaglandin E receptor 4 (*PTGER4*), který je pravděpodobně důležitý pro správnou obnovu epitelálních buněk [114]. Již před érou GWAS byla nalezena asociace lokusu označeného IBD5 [115]. Pomocí GWAS pak byla asociace varianty v tomto lokusu potvrzena [116]. Později se nám podařilo prokázat, že v IBD5 lokusu jsou pravděpodobně aspoň dva faktory, které jsou zodpovědné za jeho asociaci [117]. Toto podrobné prověření jednoho lokusu může ukazovat na slabiny, které s sebou GWAS přináší. S variant specifických pro UC je nejsilněji asociovaná oblast lokalizována do hlavního histokompatibilního komplexu [105].

Je pravděpodobné, že v patogenezi Crohnovy choroby sehrává určitou roli také antioxidační stress a antioxidační systémy [118]–[120]. Vzhledem k tomu, že je sérový bilirubin jednou z hlavních endogenních antioxidačních látek [121], byla zkoumána také jeho úloha v patogenezi IBD. Ačkoli jsou hladiny bilirubinu nižší u pacientů s CD než u zdravých kontrol, zdá se, že se jedná spíše o důsledek, neboť varianty, které snižují hladiny bilirubinu, nejsou u pacientů častější než ve zdravé populaci [122].

## Obrázek 9. Přehled síly jednotlivých variant asociovaných s IBD

Na obrázku je zobrazena síla jednotlivých variant asociovaných s IBD (s poměrem šancí nad 1,15). Barevně je odlišena pozice na jednotlivých chromozomech a přesnější pozice na chromozomu (v Mb) je zobrazena vlevo od bodu. Vpravo od bodu jsou zobrazeny názvy některých kandidátních genů. Tvarem je odlišeno, k čemu je vztažen poměr šancí (OR) : CD, UC či IBD. Data pocházejí z publikace Jostins *et al* [105].



### Epigenetické faktory

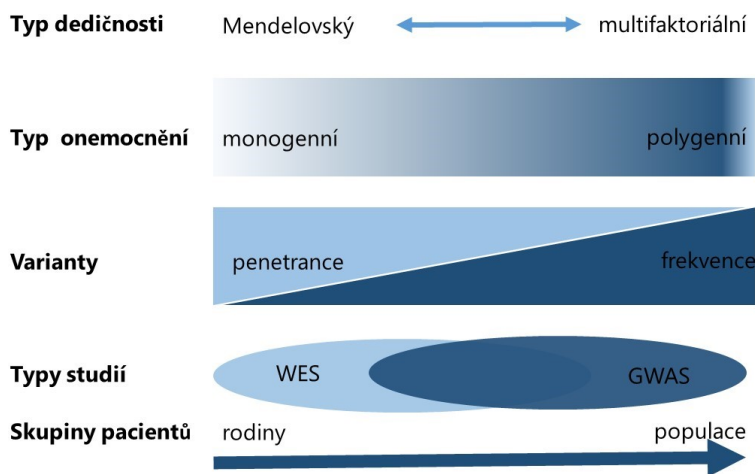
Díky GWAS se podařilo odhalit jen zhruba 13,6 % variability CD a 7,5 % variability UC [105]. Proto bylo zřejmé, že je třeba hledat další faktory, které jsou za heritabilitu zodpovědné. Jedním

ze směrů, kterým se další výzkum ubírá, je zkoumání epigenetiky IBD. Postupně byly popsány různé typy epigenetických změn, které mohou přispívat ke vzniku IBD (DNA metylace, modifikace histonu, RNA interference). Dalším krokem tedy bylo zkombinovat identifikaci lokusů obsahující varianty, které se podílejí na řízení genové exprese, tzv. expression quantitative trait loci (eQTL), s daty genetickými [123]. Pomocí toho přístupu bylo zjištěno, že varianty v oblasti 5p13.1 asociované s CD ovlivňují expresi již zmíněného genu *PTGER4* [124]. V nedávném článku se autoři pokusili na základě propojení epigenetických informací a informací z GWAS přímo identifikovat kauzální varianty a současně vysvětlit jejich funkci [125]. Bylo zjištěno, že většina kauzálních variant je lokalizována do oblastí enhancerů (oblastí vázající aktivační faktory) a ty se často shodují s vazebnými místy pro transkripční faktory souvisejícími s imunitním systémem. Přes jejich blízký vztah k těmto vazebným místům jen malá část nekódujících variant skutečně mění motivy, které jsou rozpoznatelné pro tyto transkripční faktory. U Crohnovy choroby byla tato nakupení signálů nalezena u podskupiny CD4<sup>+</sup> T-lymfocyty a méně u CD8<sup>+</sup> T-lymfocytů, B-lymfocytů a monocytů. U ulcerózní kolitidy bylo navíc nalezeno nakupení epigenetických markerů u buněk sliznice tlustého střeva [125].

Další část genetického rizika je tvořena variantami, které přímo zasahují do funkce proteinu a mají vyšší penetranci, ale díky selekci současně také velmi nízkou frekvenci v populaci [101]. Díky nízké frekvenci jsou tyto změny GWAS nezachytitelné a nutná je sekvenace, viz obrázek 10.

## Obrázek 10. Spektrum genetického rizika u IBD

Obrázek dle McGovern *at al.*[101]

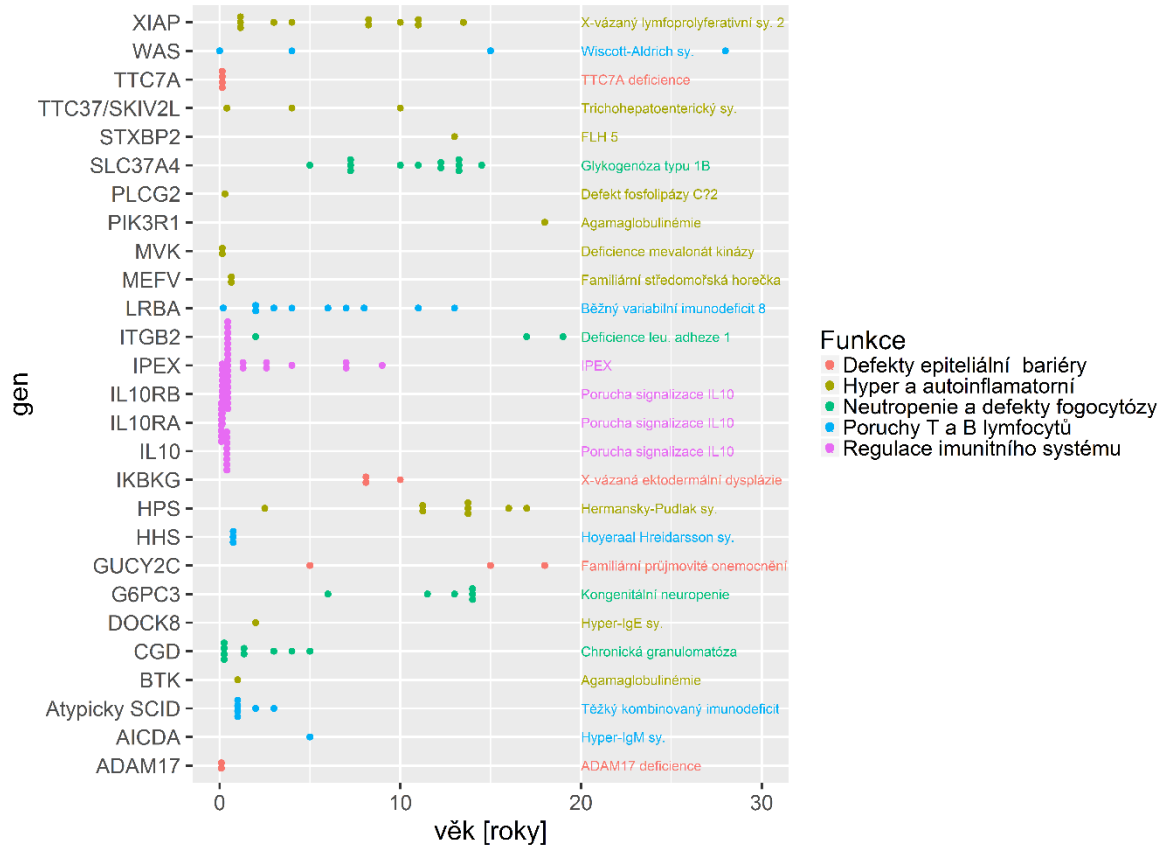


Pomocí tohoto přístupu byla postupně identifikována řada monogenních defektů, které způsobují příznaky shodné s IBD [3]. Většina těchto monogenních defektů byla nalezena u pacientů s velmi časným nástupem nemoci, viz obrázek 11. Mutace v popsáných genech vede k poruše regulace imunitního systému, k poruše T a B lymfocytů, hyperimunním či autoinflamatorním procesům nebo defektům epiteliální bariéry. Identifikace těchto defektů zásadně ovlivňuje strategii léčby. Je to především alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk (defekty IL10 signalizace, IPEX, Wiscott-Aldrichův syndrom, chronická granulomatóza, deficiencie XIAP) a léčba antagonistou IL-1 $\beta$  receptoru (deficiencie mevalonát kinázy, chronická granulomatóza). Zásadní je znalost defektu také pro předcházení komplikacím (infekce, malignity) a pro rodiny vzhledem k dalšímu výskytu. Na základě těchto znalostí jsme do vyšetřovacího programu dětí pod 6 let zařadili pátrání po těchto monogenních typech IBD [126]. Defekty signalizace IL10 tvoří skupinu monogenních IBD, které mají poměrně dobře popsáný fenotyp [79]. Typickými projevy jsou těžká progresivní (pan)kolitida s počátkem do 3 měsíců věku (16/16), krev ve stolici (16/16), neprospívání (15/16), rekurentní infekce a teploty (15/16), abscesy (15/16) a perianální fistule (13/16), folikulitidy v oblasti genitálu (11/16), afty v ústech (4/16) a artritida (4/16) [78].



## Obrázek 11. Monogenní defekty vedoucí k IBD a jejich závislost na věku

Každý bod na obrázku odpovídá jednomu pacientovi. Na ose y jsou jednotlivé geny či skupiny genů. Z obrázku je patrná závislost frekvence monogenních defektů na věku v době diagnózy (ev. lépe, prvních příznaků). Data převzata z publikace Uhlig et al. [3]



Nedávno byly na větší skupině velmi malých dětí (do 2 let) hledány faktory, které by mohly pomoci lépe vytipovat děti, u kterých bude pátrání po monogenním defektu úspěšné [127]. U třetiny IBD pacientů do dvou let věku byl nalezen monogenní defekt. U skupiny, kde se podařilo tento defekt prokázat, byla častější konsangvinita, nástup onemocnění před 6 měsícem (viz obrázek 12), porucha růstu, extenzivní postižení střeva, přítomnost epiteliálních abnormalit v histologickém vyšetření [127].

### Obrázek 12. Genetické abnormality ve skupině dětí do 2 let věku

Obrázek ukazuje nejčastější zjištěné monogenní defekty u pacientů s příznaky IBD do 2 let věku. Data jsou převzata z publikace Kammermeier et al. [127]



## 4.2 Faktory zevního prostředí

Stejně jako faktorům genetickým byla také velká pozornost věnována odhalení faktorů zevního prostředí, které by mohly přispívat ke vzniku IBD. Výsledky těchto studií jsou však velmi nejednotné. Zcela chybí intervenční studie, které by prokazovaly kauzalitu, a tak je možné jen pozorovat asociace. Z těchto observačních studií máme k dispozici poměrně konzistentní data pouze o kouření a apendektomii. Zdá se, že aktivní kouření cigaret je asociováno se zvýšeným rizikem CD a snížením rizika rozvoje UC [128]–[130] a dále, že jedinci, kteří přestali kouřit, mají zvýšené riziko UC [129], [130]. Pacienti, kteří kouří, mají o 90 % vyšší riziko, že onemocní CD ve srovnání s těmi, kteří nikdy nekouřili [129]. Celkově však kouření vysvětluje jen minimální část variability CD (cca 1,5 %) a ještě méně u UC [131]. Zkoumán byl také vliv pasivního kouření během prenatalního období a v dětství, avšak dle publikované metaanalýzy, se zdá, že zásadní vliv na vznik CD nebo UC pasivní kouření nemá [132].

Ačkoli jsou publikovaná data (především kohortových studií) ohledně rizika provedené apendektomie shodná (relativní riziko odhadnuto na 1,6), dle poslední metaanalýzy nelze vyloučit, že za tímto zvýšením stojí jen chybně stanovená diagnóza, neboť toto riziko se po pěti letech vrací na populační úroveň [133]. Protichůdně pak vyznívají závěry studií, které dokládají nižší výskyt UC u jedinců, u kterých byla apendektomie provedena do 20 let (pro apendicitidu) [134]. To by mohlo naznačovat, že by stejně jako u kouření měla apendektomie opačné účinky na CD a UC.

Oba tyto faktory se však týkají prakticky výhradně dospělých pacientů s IBD. U dalších zkoumaných faktorů (dieta, kojení, vitamin D, hormonální antikoncepce, antibiotika, infekce, fyzická aktivita, očkování, nesteroidní antiflogistika, přítomnost *H. pylori*, faktory hygienické hypotézy) jsou zatím závěry nejednoznačné [135]. Vliv některých z těchto faktorů byl zkoumán také na rozvoj IBD právě v dětském věku [136]. Rozporuplné výsledky máme k dispozici ohledně výskytu onemocnění během těhotenství [137], [138] a protichůdné jsou také výsledky zkoumající vliv porodu císařským řezem, ačkoli spíše naznačují, že zásadním rizikovým faktorem porod císařským řezem není [139]–[141]. Mnoho studií se věnovalo otázce, zda je kojení ochranným faktorem IBD. Přestože poslední metaanalýza našla hraniční asociaci IBD s kojením, autoři uvádějí, že kvalita zahrnutých studií je nízká, a zatím tuto otázku nelze uzavřít [142], [143]. Za účelem ověřit správnost hygienické hypotézy, bylo provedeno více studií případů a kontrol, a také ekologických studií zabývajících se faktory domácího prostředí [136]. Zatím nebyla publikována kohortová studie a stávající práce se často soustředily na jiný faktor

domácího prostředí, což znemožňuje metaanalytický přístup. Závěr, zda je hygienická teorie správná, tak zatím není možné vytvořit. Dalším podobným faktorem, který byl také poměrně intenzivně zkoumán, je vliv venkovského/městského prostředí. Dle metaanalýzy z roku 2012 se zdá, že venkovské prostředí v době diagnózy je ochranným faktorem pro vznik jak CD tak UC, ačkoli přenášené riziko je velmi malé (OR 1,42 pro CD a 1,16 pro UC) [144]. Ve shodě s tímto závěrem je také novější populační kohortová studie ze Skandinávie, která ukázala, že pobyt dětí na farmě, je ochranným faktorem pozdějšího vzniku IBD [145]. Často zmiňovanou otázkou, zvláště u laické veřejnosti, bývá, zda jsou zánětlivá střevní onemocnění vyvolána psychickým stresem. I těmito faktory se některé ze studií zabývaly. Zkoumané psychické faktory byly u jednotlivých studií (ekologické studie a studií případů a kontrol) dost rozdílné a také celkové závěry se hodně lišily [138], [146], [147]. V jedné ze studií byl například rozvod rodičů rizikovým faktorem, ale úmrtí v rodině nebo emigrace do jiné země nikoliv [138]. Je tedy možné, že nalezenou asociaci lze vysvětlit jinými, nezachycenými zavádějícími faktory.

Pravděpodobně nejatraktivnějším rizikovým faktorem zkoumaným v souvislosti s IBD je strava. Efekt výlučné enterální výživy (EEN), zvláště z pohledu dětského gastroenterologa, je nejsilnějším argumentem, že výživa skutečně hraje důležitou úlohu při vzniku IBD [148]. Vyloučení běžné stravy a současná náhrada enterální výživou vede k navození remise u minimálně stejného počtu pacientů jako při léčbě kortikosteroidy, což bylo opakovaně prokázáno formou kontrolovaných randomizovaných studií [149], [150] a navíc, mnohem častěji vede k úplnému uzdravení sliznice [151]. Ve velké kohortové studii u dospělých žen byla nalezena asociace mezi vysokým příjmem vlákniny (zvláště ze zeleniny) a sníženým rizikem vzniku CD [152], což je ve shodě se závěry dříve publikovaného systematického přehledu [153]. Ačkoli z této asociace nelze vyvodit závěr, svědčí to proti starším doporučením předepisovat pacientům s IBD bezesbytkovou stravu. V jiných studiích či jejich přehledech byly nalezeny další asociace mezi výskytem IBD a různými složkami stravy [153], [154] většinou naznačující negativní vliv „západního“ způsobu stravování. Některé z publikovaných studií ukázaly, že hladina vitamínu D u pacientů s IBD je nižší než ve zdravé populaci [155]. Bez kvalitních intervenčních dat, která zatím nejsou k dispozici, však nelze rozlišit, zda se jedná o příčinu či následek.

Velké množství observačních dat bylo publikováno také ohledně asociace mezi IBD a infekcemi či antibiotickou léčbou [136]. Lze shrnout, že za nalezenou asociaci bude spíše zodpovědná antibiotická léčba než samotná infekce [5], [156]. Efekt antibiotik by mohl být

vysvětlen třeba vlivem na bakteriální flóru střeva. Další vysvětlením pro vyšší výskyt infekcí a potažmo častější podávání antibiotik, může být primární porucha imunitního systému, čemuž nasvědčuje výzkum genetických faktorů (např. porucha autofagie [98]) a také překryv IBD s primárními imunodeficity [3].

Na rozdíl od genetických faktorů, lze konstatovat, že i přes velkou snahu se zatím v pátrání po zevních příčinách zásadním způsobem pokročit nepodařilo.

#### 4.3 Mikrobiom a IBD

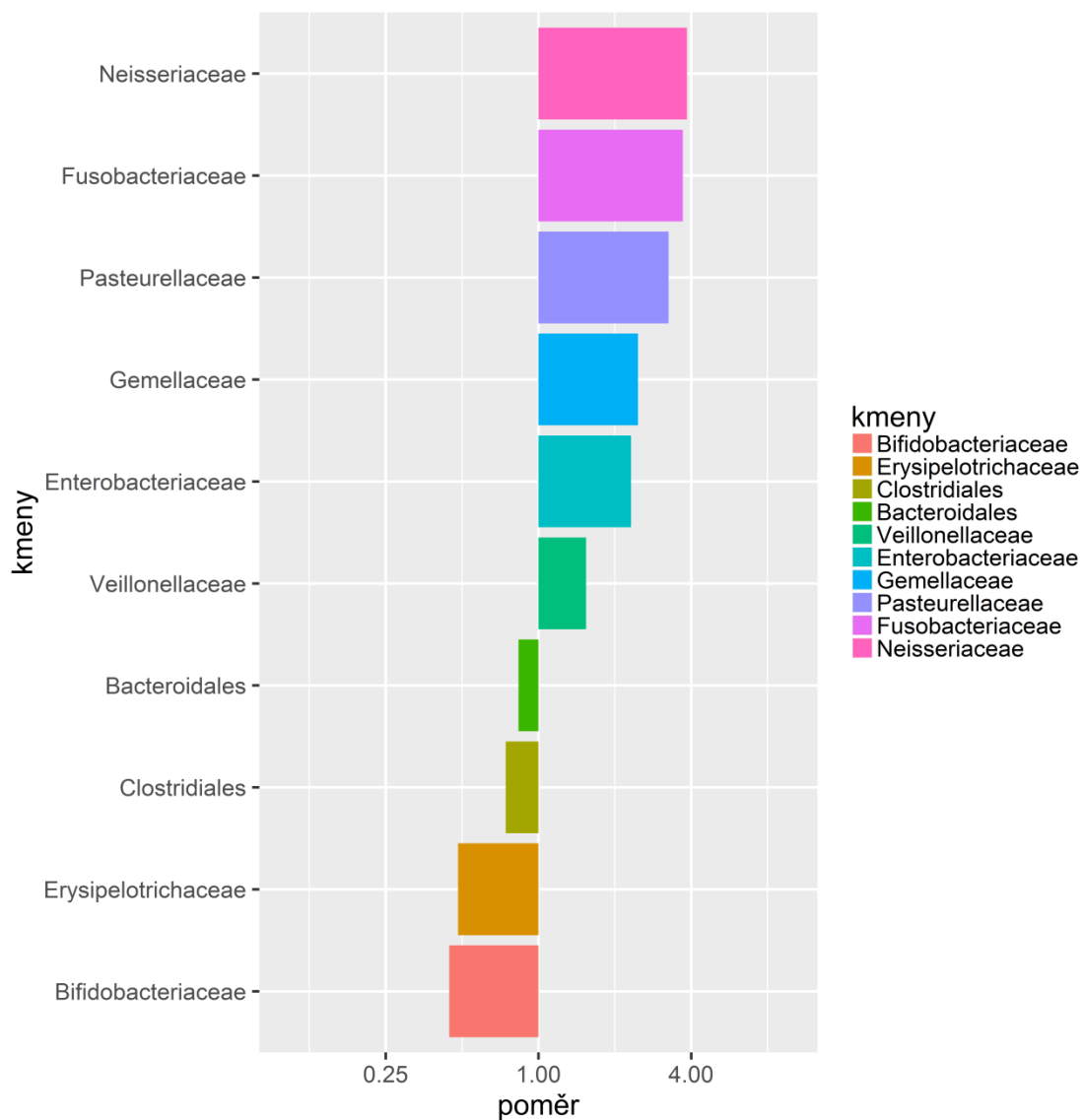
V posledních deseti letech bylo věnováno studiu mikrobiomu mnoho publikací a IBD patří k onemocněním, u kterých je střevní mikrobiota velmi intenzivně studována. Nové technologie nám umožnily nahlédnout do bakteriálního složení [157] a máme také první informace o zastoupení virů (především fágů) [158] a hub [159] u pacientů s IBD. Zdá se, že střevní mikrobiom pacientů (zvláště v době aktivity v postižených částech) se liší od zdravých jedinců nejen v diverzitě, ale také specificky v chybění či přebývání některých kmenů [160] (viz obrázek 13). V recentní práci se podařilo u dětských pacientů nalézt vazbu mezi tíží postižení a zastoupení jednotlivých bakteriálních kmenů [161]. Postupně se také daří pronikat do změn mikrobiálních metabolických drah a funkcí [162].

I přes to, že se tedy úspěšně našly jednoznačné odlišnosti u pacientů s IBD od zdravých, nemáme k dispozici důkaz, že jsou změny v mikrobiálním složení za IBD zodpovědné.

Ačkoli byla publikována první data, která ukazují na změnu střevního mikrobiomu po léčbě [163]–[165], není možné rozpoznat, zda díky změnám v mikrobiomu dochází k uzdravení sliznice, nebo zda na zdravé sliznici dochází k obnovení rovnováhy a normalizaci střevní mikrobioty. Dalšími úkoly bude tedy prokázat, zda změny v střevní mikrobiotě skutečně spouští IBD a zda by bylo možno změny v mikrobiomu využít k predikci relapsu onemocnění nebo účinnosti léčby.

### Obrázek 13. Porovnání relativního zastoupení jednotlivých bakteriálních kmenů u pacientů s IBD a zdravých jedinců

Data převzata z publikace Gevers et al. [160].



## 5 Diagnostika zánětlivých střevních onemocnění

### 5.1 Diagnostický postup u dětí s podezřením na IBD

Diagnostika zánětlivých střevních onemocnění se řídí tzv. portskými kritérii [4], jež byly v nedávné době aktualizovány [1] a hlavní body jsou součástí českých doporučení pro diagnostiku a léčbu IBD u dětí [166]. Při klinickém podezření na zánětlivá střevní onemocnění je třeba vyloučit infekci, provést základní laboratorní vyšetření. Mezi nejdůležitějšími parametry pro vytipování pacientů, u kterých bude muset být provedeno endoskopické vyšetření, patří sedimentace erytrocytů, počet destiček, hladina hemoglobinu, C-reaktivního proteinu a albuminu. Kombinace těchto markerů se zdá být levným diagnostickým nástrojem s uspokojivou sensitivitou a specificitou [167]–[170]. Je však třeba zdůraznit, že tyto parametry mohou být negativní, a to zvláště u pacientů s mírným postižením (u mírné UC až 54 %, u mírné CD v 21 %) [167]. Z těchto důvodů bylo třeba najít jiný, citlivější screeningový nástroj. Testována byla imunologická vyšetření, především protilátky proti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) a protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA), a přestože byla nalezena asociace mezi ASCA a CD a ANCA a UC, nezdá se, že by zlepšovaly přesnost vyšetření v porovnání s dříve zmíněnými snadno dostupnými laboratorními parametry (sedimentace erytrocytů, destičky, hemoglobin) [168]. Jako vysoce citlivé se zdají některé látky vyšetřované ze stolice. Zatím nejvíce prozkoumaným a také nejcitlivějším testem je vyšetření fekálního kalprotektinu a laktoferinu [171]. Role fekálního kalprotektinu jako citlivého markeru vhodného k primárnímu rozřazení pacientů na ty, u kterých bude endoskopie nezbytná, byla již opakovaně prokázána, a to včetně použití bedside testů [172]–[174]. Při vysokém podezření je třeba indikovat endoskopické vyšetření. U dětí je doporučeno provést současně ezofagogastroduodenoskopii a ileo-koloskopii s odběrem biopsií z každé etáže trávicího traktu. Vyšetření je pak vhodné doplnit o zobrazení tenkého střeva, v aktuálních podmínkách nejčastěji magneticko-rezonanční enterografií. Diagnostický postup u dětí do 6 let obsahuje navíc další vyšetření, která mají za cíl vyloučit některé typy primárních imunodeficitů, jež se projevují jako zánětlivá střevní onemocnění. Tento postup vychází především z nedávno publikované práce zabývající se monogenními typy IBD [3] a je součástí aktualizace doporučení pro diagnostiku a léčbu IBD (Bronský et al., v recenzním řízení).

### 5.2 Klasifikace IBD pacientů

Dalším krokem je na základě získaných informací pacienty klasifikovat, optimálně do skupin nejlépe odpovídajících na určitou terapii. Přestože novější data ukazují, že IBD je třeba dělit na

více forem [131] (CD s postižením ilea, CD s postižením kolon, UC), Portska kritéria[1] se drží tradičního dělení na CD, UC a IBD-U. U pediatrických pacientů je rozlišení CD a UC velmi často komplikované. Ve snaze omezit skupinu pacientů zařazených jako IBD-U, kdy jsou přítomny znaky, které jsou běžné pro oba póly IBD (tj. CD a UC), je endoskopicky doporučeno oddělit skupinu takzvané atypické ulcerózní kolitidy. Mezi znaky atypické UC patří „rectal sparing“, cékální „patch“, postižení horního gastrointestinálního traktu a některé další nálezy při krátce trvajícím onemocnění nebo ASC. Při rozlišení typu IBD lze připustit prediktivní hodnotu ASCA a ANCA. Při pozitivitě ASCA a negativitě ANCA je vyšší pravděpodobnost, že se jedná o CD [175], [176]. Pro podrobnější klasifikaci onemocnění, spíše však pro účely studií, byla vytvořena modifikací tzv. Montrealské klasifikace [177], klasifikace Pařížská [178], tabulka 2. Novější data dle genotypo-fenotypové analýzy naznačují, že rozsah onemocnění je u CD stacionární, zatímco vznik striktury nebo píštěle spíše odpovídá postupné progresi onemocnění [131].

**Tabulka 4. Pařížská klasifikace CD [178]**

Položka	Zkratka	Popis
<b>Věk v době diagnózy</b>	A1a	<10 let
	A1b	10–16 let
	A2	17–40 let
	10	> 40 let
<b>Lokalizace</b>	L1	Postižení distální 1/3 ilea ± omezené cékální postižení
	L2	Postižení kolon
	L3	Ileokolická forma postižení
	L4a	Postižení horního GIT po Treitzovo ligamentum
	L4b	Postižení horního GIT od Treitzova ligamenta po 1/3 ilea
<b>Chování choroby</b>	B1	Nestrikurující, nepenetrující
	B2	Strikurující
	B3	Penetrující
	B2B3	Strikurující a penetrující
	p	Perianální onemocnění
<b>Růst</b>	G0	Není porucha růstu
	G1	Porucha růstu

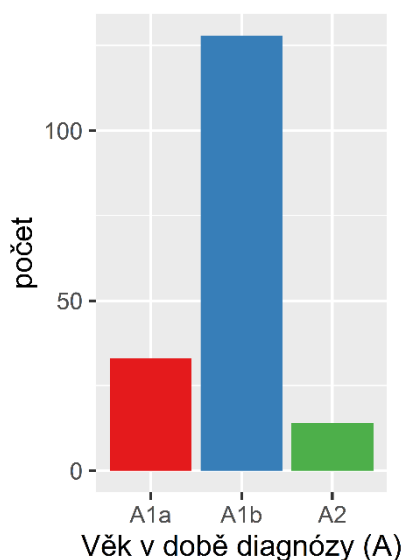


**Tabulka 5. Pařížská klasifikace UC [178]**

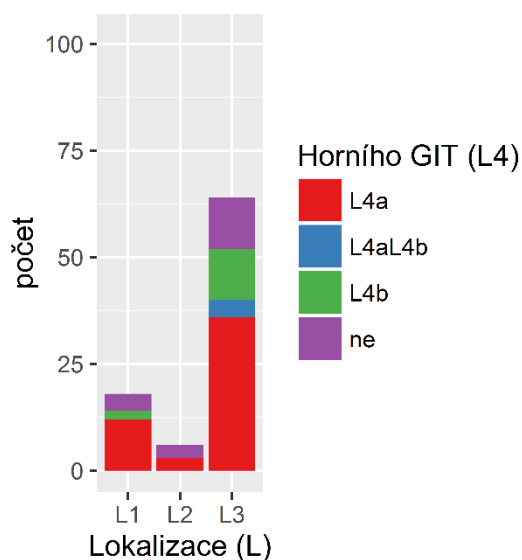
Položka	Zkratka	Popis
Rozsah	E1	Proktitida
	E2	Levostranná kolitida
	E3	Extenzivní kolitida (distálně od lienální flexury)
	E4	Pankolitida (proximálně od hepatální flexury)
Závažnost	S0	Bez akutní těžké kolitidy (definované PUCAI nad 65)
	S1	Alespoň 1x akutní těžká kolitida (definované PUCAI nad 65)

**Obrázek 14.** Pařížská klasifikace u pacientů pediatrické kliniky zařazených do incidenčního registru Eurokids [179]–[181]. Celkem bylo zadáno 260 pacientů (175 CD, 13 IBDU, 72 UC). Zobrazení jsou jen pacienti s kompletními informacemi. A. Věk v době diagnózy. B. Lokalizace. C. Chování. D. Perianální postižení. Nejčastější lokalizací CD dle incidenčního registru je ileokolická forma s postižením horního GIT. Nejčastějším typem chování nemoci je lumenální forma, podstatně vzácnější jsou pak strikturující, fistulující a nejméně častá je kombinace strikturující a fistulující formy. Dle rozsahu UC je jednoznačně nejčastější formou pankolitida, dále levostranná kolitida. Zhruba shodnou frekvenci má extenzivní kolitida a proktitida.

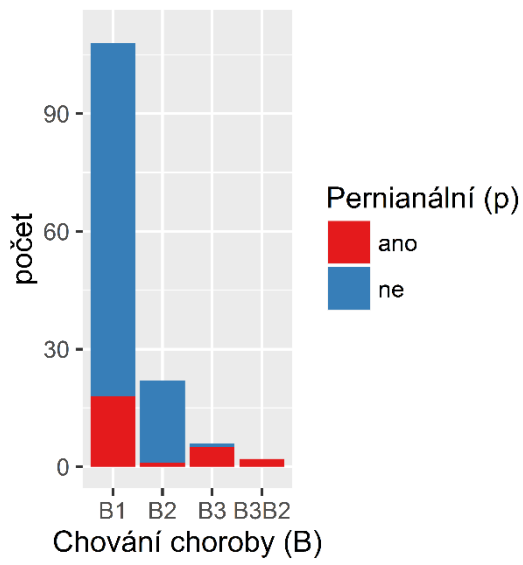
A.



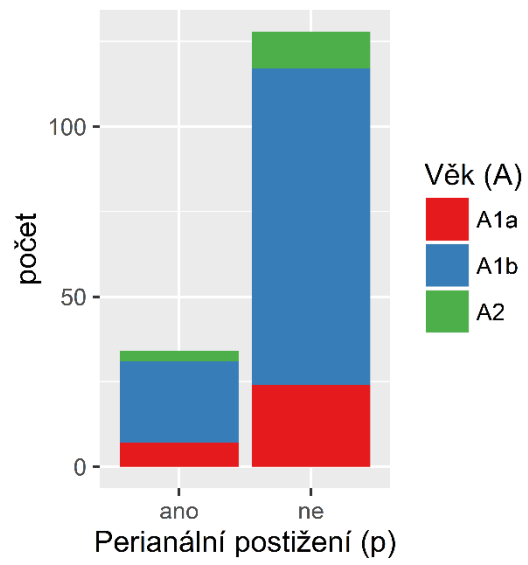
B.



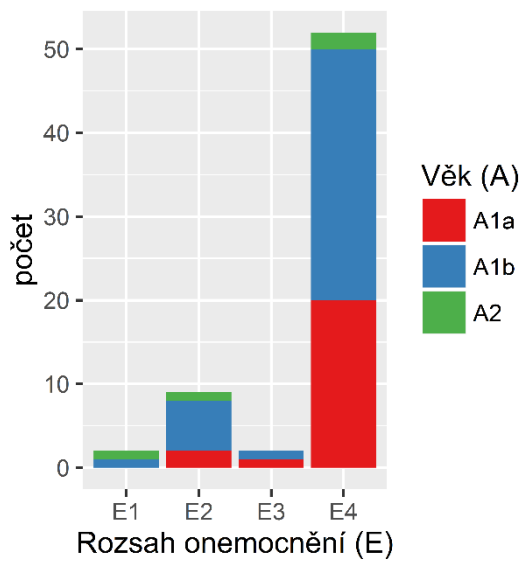
C.



D.



E.



## 6 Prediktivní faktory léčby a komplikací léčby IBD

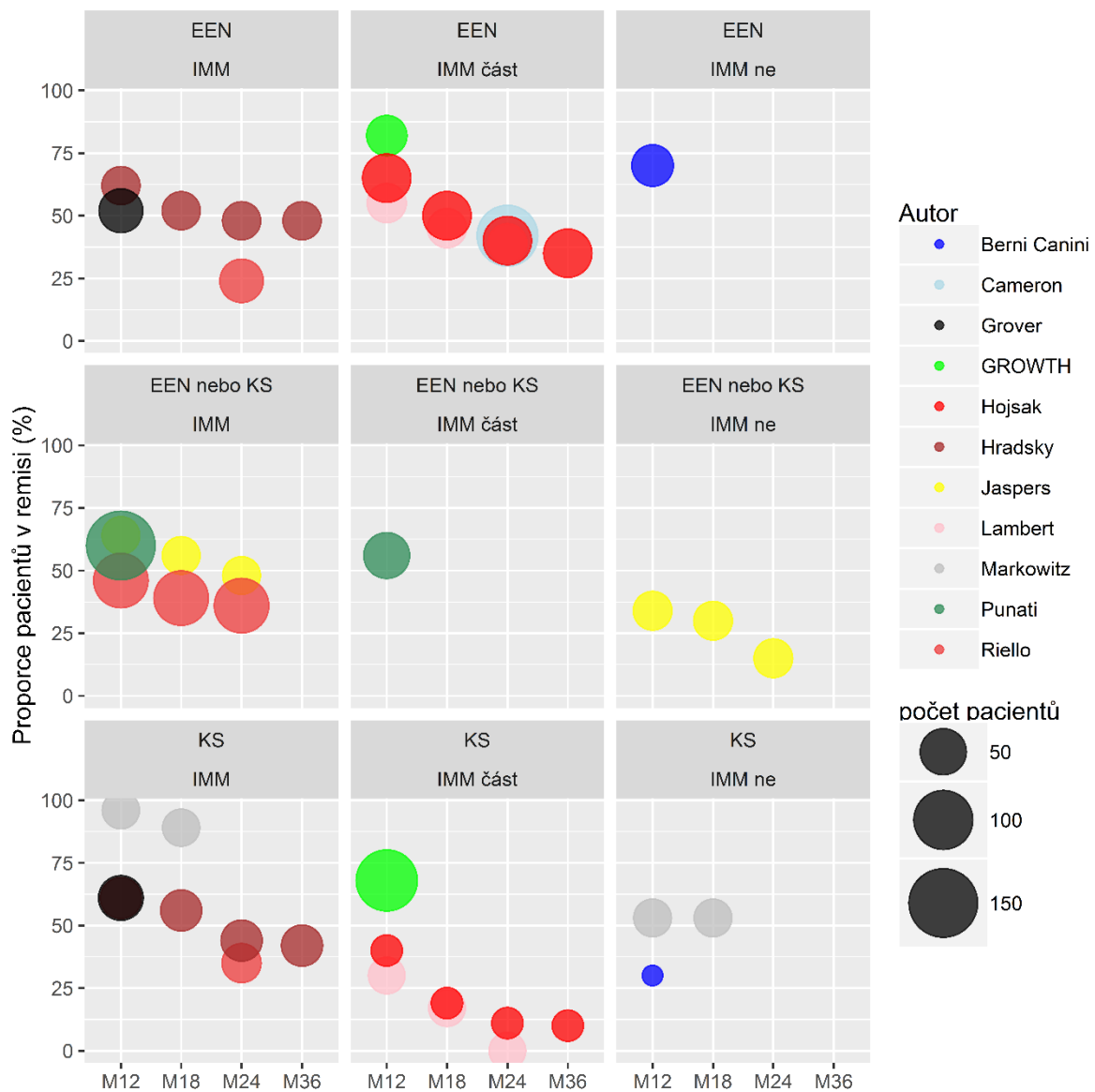
### 6.1 Léčebné modality a jejich výběr

Léčbu zánětlivých střevních onemocnění je možné rozdělit na fázi navození remise a na fázi, kdy se snažíme remisi u pacientů udržet. Přes výše popsané znalosti o podstatě zánětlivých střevních onemocnění se stále v léčbě uplatňuje především imunosupresivní léčba.

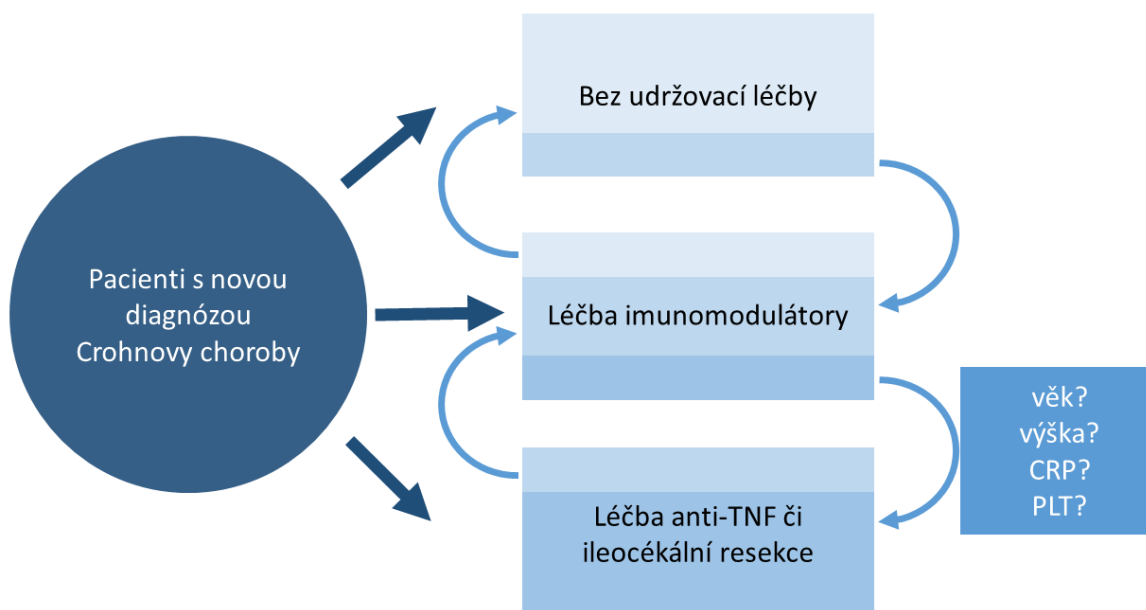
#### Crohnova choroba

Dle aktuálně platných evropských doporučení [182] (která jsou ve shodě s doporučeními české dětské gastroenterologické pracovní skupiny [166]) se v indukci Crohnovy choroby u pediatrických pacientů s CD používá především EEN. EEN jsou nejméně stejně účinné jako kortikosteroidy (KS) [149]. Ty jsou alternativou v situacích, kdy je EEN špatně tolerována. Další možností k navození remise u mírnějších forem je antibiotická léčba [183]. Zatímco krátkodobá výhoda EEN byla poměrně dobře dokumentována [149], [150], dlouhodobé výhody navození remise pomocí EEN jsou méně prověřeny. Ačkoli publikovaná data nejsou zcela jednotná, zdá se, že dlouhodobá remise není indukční léčbou příliš ovlivněna, pokud je současně zahájena imunosupresivní léčba [184], viz obrázek 14. Vyjma vzácných situací, velmi lehkého postižení, nebo naopak velmi závažné formy CD (viz dále), je dále doporučeno zahájit udržovací léčbu imunosupresivy. Prokázaný efekt oproti placebo mají především thiopuriny (azathioprin, 6-merkaptopurin, 6-thioguanin) [185]. Dalším používaným imunosupresivem je metotrexát (MTX). Jeho používání je založeno především na datech převzatých ze studií na dospělých pacientech. U dětí byly reportovány pouze retrospektivní zkušenosti [186], [187]. Krátkodobý efekt léčby byl také popsán v randomizované kontrolované studii (RCT) u thalidomidu [188]. K léčbě nejrizikovějších dětských pacientů s CD jsou používány anti-TNF preparáty: infliximab (IFX) nebo adalimumab (ADA). K rozlišení velmi lehkých pacientů, kteří by nevyžadovali dlouhodobou imunosupresivní léčbu, nebo naopak pacientů, kteří by vyžadovali velmi agresivní léčbu (ileocékální resekce, anti-TNF léčba) bychom potřebovali mít k dispozici silné prediktivní faktory, aby bylo možno vytvořit predikční model, jež by nám pacient pomohl rozdělit do jednotlivých skupin, viz obrázek 15.

**Obrázek 15.** Obrázek srovnává poměry pacientů v remisi v jednotlivých měsících (M12 až M36) mezi jednotlivými typy indukční léčby (jen výlučná enterální výživa (EEN), oba typy indukce, jen kortikosteroidy (KS)) a dále mezi pacienty s imunosupresivní léčbou, částečně na imunosupresivní léčbě (IMM část) a bez ní (IMM ne). Barevně jsou odlišena data z jednotlivých studií. Zobrazeno je sedm prospektivních studií (Berni Canini et al. [189], Cameron et al. [190], Hradsky et al. [184], Jaspers et al. [191], Lambert et al. [192], and Riello et al. [193], Hojsak et al. [194]), 2 prospektivní (studie GROWTH [195], Puanti et al. [196]) a jedna randomizovaná kontrolovaná studie (Markowitz et al. [185])



**Obrázek 16.** Rozdělení pacientů na základě informací zjištěných při diagnóze na skupinu s nízkými riziky, středním rizikem a vysokým rizikem. Dle současného doporučení je většina pacientů (střední riziko) léčena po diagnóze imunomodulátory, menší část (vysoké riziko) je indikována k anti-TNF léčbě a zcela minimální část pacientů (nízké riziko) zůstane bez udržovací léčby. Kdybychom měli k dispozici další prediktivní faktory určitelné již při diagnóze, část pacientů by se přesunula ze stávající skupiny do skupiny sousední.



Prediktory, které by měly definovat velmi rizikovou skupinu pacientů, však byly pouze převzaty z obecných dat u dospělých o horším průběhu (hluboké ulcerace při endoskopickém vyšetření tlustého střeva, trvající těžké postižení přes indukční léčbu, extenzivní (pan-enterické) postižení, těžké postižení růstu (o více než -2,5 SD výšky), závažná osteoporóza, strikturující či penetrující onemocnění již v době diagnózy, závažné perianální postižení) [197]–[201].

Ne všechna centra aktuálně respektují platná evropská doporučení a zvláště ve Spojených státech a Kanadě je použití imunomodulátorů vyhrazeno pro velmi rizikové pacienty a s vyšší dostupností anti-TNF léčby se imunomodulátory v monoterapii dostávají do pozadí. Studie pocházející z těchto oblastí tak často hledají spíše prediktory, které by pomohly pacienty, kteří nedostanou primárně žádnou udržovací léčbu, přesunout do skupiny, která dostane imunomodulátor či rovnou některý z anti-TNF preparátů. Díky těmto studiím byly identifikovány faktory, které nám mohou říct, který pacient by bez udržovací léčby zůstat neměl. Výsledky se lišily pravděpodobně především podle výběrů pacientů do této skupiny

pacientů primárně bez udržovací léčby. Jako poměrně silný prediktor byla identifikována potřeba podat intravenózní kortikosteroidy a dále těžká kolitida [202]. Dle aktuálních doporučení v obou případech tento nálezn znamená, že pacientům bude podán imunomodulátor ihned po zjištění diagnózy. O něco starší studie, ukazuje, že horší laboratorní hodnoty při diagnóze jsou asociovány s dřívějším použitím imunomodulátoru [203].

I ve studiích, které vycházejí s primárního rozdělení pacientů podle aktuálně platných evropských doporučení, jsou výsledky nejednotné. Některé práce naznačují, že by bylo možno prediktivní faktory, které by ze skupiny pacientů dosud léčených thiopuriny, byly schopny vyčlenit pacienty, pro něž by byla výhodnější léčba anti-TNF či léčba chirurgická již od počátku. Mezi zkoumané faktory patří především věk v době diagnózy [184], [193], [195], lokalizace onemocnění (například postižení horního GIT) [184], [193], [195], těžká růstová retardace [184], [193], [195], endoskopické skóre [204], CRP v době remise [184], [193], [195]. Naopak histologická skóre se jako prediktivní nezdají [204]. V dosud největší publikované studii pátrající po těchto prediktorech se však žádná nepodařilo najít [205].

Další léčebnou možností u lokalizované formy Crohnovy choroby je ileocékální resekce [166]. Ta je nejčastěji indikována při striktuře, těžké růstové retardaci (pokud ještě lze očekávat zlepšení) nebo pokud je lokalizované onemocnění refrakterní k medikamentózní léčbě [182]. Pomocí kombinace klinických a genetických faktorů (především variant v IL12B) se podařilo vytvořit model, který predikuje nutnost chirurgické léčby u pacientů s CD [206]. Je však třeba zdůraznit, že jeho přesnost není příliš vysoká (AUC 0,66; 95% CI 0,65–0,69). Vhodná léčebná strategie po provedení ileocékální resekce zatím nebyla u dětských pacientů dostatečně zkoumána. Dle aktuálního evropského doporučení lze volit z thiopurinů, podpůrné enterální výživy nebo anti-TNF léčby [207]. U dospělých pacientů se zdá, že prediktory pro další léčbu jsou kouření, penetrující onemocnění, již prodělaná resekce střeva, nálezn a endoskopický nálezn (dle Rutgeerts skóre [208]) šest měsíců po resekci [209]. U dětských pacientů je předchozí resekce velmi vzácná a kouření je neobvyklé. Prediktivní faktory byly prospektivně zatím zkoumány jen na malém souboru pacientů a nezdá se, že by předchozí léčba anti-TNF byla silným rizikovým faktorem rekurence onemocnění v 6 měsíci po léčbě [210].

## Ulcerózní kolitida

Léčbu ulcerózní kolitidy, stejně jako u CD, lze rozdělit na léčbu indukční a udržovací. Dle aktuálního evropského doporučení pro dětské pacienty s UC se volba indukční léčby liší dle závažnosti postižení [211]. Zásadním faktorem pro rozhodování je skóre aktivity nemoci: pediatric ulcerative colitis index (PUCAI) [212], viz tabulku 2. Při PUCAI 10–35 je doporučeno zahájit terapii 5-aminosalicyláty (5-ASA), v případě proktitidy pak lokální léčbou 5-ASA. Při PUCAI 40–60 dávají autoři možnost začít léčbu 5-ASA nebo, při celkové alteraci stavu pacienta, kortikosteroidy v kombinaci s 5-ASA. Při PUCAI 65–85 hovoříme o akutní těžké kolitidě (ASC) a v léčbě je doporučeno užít spíše intravenózní kortikosteroidy. U pacientů primárně léčených jen 5-ASA je při špatné odpovědi doporučeno použít KS. Léčba ASC se řídí vlastním doporučením (popsáno níže). Další terapie (udržovací) je závislá na odpovědi na podanou léčbu. Odpověď je definována jako pokles PUCAI o nejméně 20 bodů, ale optimální je dosažení remise definované jako PUCAI pod 10 bodů. Při dobré odpovědi na 5-ASA či na KS je doporučeno pokračovat v léčbě 5-ASA. Pokud je při této terapii onemocnění chronicky aktivní nebo dochází během roku více než 2–3 krát k relapsu, je doporučeno zahájit léčbu thiopuriny. Pokud je stále onemocnění chronicky aktivní nebo často dochází k relapsům onemocnění, je nutné zahájit léčbu anti-TNF preparáty. V případě, že ani anti-TNF léčba není úspěšná, je třeba zvažovat kolektomii.

Ačkoli toto doporučení maximálním možným způsobem vychází s dostupné literatury, je třeba přiznat, že primární rozhodnutí o terapii na základě PUCAI není podloženo daty. PUCAI jistě velmi dobře koreluje s PGA a také s Mayo skóre (a tedy s endoskopickým vyšetřením), jeho prediktivní role však byla testována pouze u ASC [213]–[215]. Budeme-li akceptovat převzetí predikčních faktorů od dospělých pacientů, pak je třeba za nejdůležitějším faktor považovat slizniční hojení na počátku léčby [216], [217]. K vytvoření predikčního modelu pro děti s UC by bylo třeba studovat skupinu pacientů léčených dle zmiňovaného doporučení 5-ASA a pokusit se identifikovat faktory, které jsou asociovány s dřívějším relapsem či kolektomií. V dalším kroku by pak bylo třeba zjistit, zda léčba imunosupresivem zlepší výsledky v této skupině rizikových pacientů.

Vzhledem k závažnosti byla vytvořena samostatná doporučení k léčbě ASC (definované jako PUCAI nad 60) [218]. Léčbu je třeba zahájit intravenózními kortikosteroidy a vysadit 5-ASA. Pro rozhodnutí o další léčbě je zásadní hodnota PUCAI pátý den léčby. Pokud je PUCAI nad 65 bodů je doporučeno zahájit léčbu druhé linie (mezi něž patří léčba infliximabem,

cyklosporinem či takrolimem) nebo provést kolektomii. Pokud nedojde do jedenáctého až čtrnáctého dne k poklesu PUCAI pod 65 bodů, nebo delší dobu trvá aktivita hodnocená od PUCAI 35 do 60, je doporučena kolektomie. Výhodou tohoto doporučení je, že predikční schopnost PUCAI v této situaci byla skutečně ověřena [213], [214].

**Tabulka 6. PUCAI [212]**

Položka	Body
<b>Bolest břicha</b>	
Žádná	0
Může být ignorována	5
Nemůže být ignorována	10
<b>Krev ve stolici</b>	
Žádná	0
Malé množství, v méně než 50 % stolic	10
Malé množství ve většině stolic	20
Velké množství (více než 50 % objemu stolice)	30
<b>Konzistence většiny stolic</b>	
Formovaná	0
Částečně formovaná	5
Zcela neformovaná	10
<b>Počet stolic za 24 h</b>	
0–2	0
3–5	5
6–8	10
>8	15
<b>Noční stolice (vedoucí k probuzení)</b>	
Ne	0
Ano	10
<b>Denní aktivita</b>	
Bez omezení	0
Občas omezení aktivity	5
Významné omezení aktivity	10



## Biologická léčba

Pro dětské pacienty s CD jsou v současné době schváleny jen dva preparáty biologické léčby. Jedná se o chimérickou (infiximab) a humanizovanou protilátku (adalimumab) proti tumor nekrozujícímu faktoru (anti-TNF). Kromě originálního infiximabu jsou pro dětský věk schváleny i dva biosimilární přípravky. Pro dospělé pacienty je dále dostupný vedolizumab a předpokládáno je brzké schválení použití ustekinumabu u CD. Vedolizumab je protilátka zaměřená proti integrinu  $\alpha 4\beta 7$ . Díky tomu by účinek vedolizumabu měl být selektivně namířen na střevo [219]. Ustekinumab je namířen proti Th17 odpovědi, konkrétně proti p40 podjednotce interleukinu 12 a 23. Pozici nových biologik (vedolizumab, ustekinumab) v managementu IBD ukáží až další data.

Přestože přímé porovnání jednotlivých preparátů biologické léčby v klinických studiích není k dispozici, na základě síťových meta-analýz se zdá, že adalimumab a kombinace azathioprinu s infiximabem jsou nejúčinnější léčbou CD [220]–[222]. U UC se zdá nejúčinnějším biologikem infiximab [223], [224]. Podobná data u dětí nejsou dostupná. Účinnost a bezpečnost u dětí byla u infiximabu ověřena ve studii REACH [225] u adalimumabu ve studii IMAgINE [226]. Jejich výsledky u anti-TNF naivních pacientů jsou obdobné. Oba preparáty jsou používány k navození i udržení remise. U dětských pacientů s Crohnovou chorobou pouze 6 % primárně neodpoví na léčbu infiximabem [227]. Na rozdíl od dospělých IBD pacientů [228], se u pediatrických nepodařilo identifikovat genetické prediktory této odpovědi [227].

Co se týče udržovací léčby, nejdelší zkušenosti jsou u pacientů léčených infiximabem. Ve studii sledující pacienty v průměru 3,5 roku jich každý rok 12 % ztratí odpověď [229]. Podle jiné studie, s průměrnou délkou sledování 4,5 roku, bylo odhadnuto, že benefit přetrvá po dobu pěti let u 56 % pacientů [230]. Při selhání léčby jedním preparátem biologické léčby je často třeba zaměnit jej za jiný typ. Vzhledem k omezeným možnostem, zvláště v pediatrii, je nutné se pokusit maximálně využít stávající léčbu. K tomuto účelu by mohla přispívat znalost hladin a protilátek proti infiximabu. Výsledky observačních studií naznačují vztah mezi klinickou remisí a hladinou a protilátkami proti infiximabu před podáním další dávky [231] [232]. Také hladiny na počátku léčby ( $>3\mu\text{g/ml}$  ve 14. týdnu) mohou předpovědět další průběh [233], [234]. Pro slizniční hojení se zdá, že je třeba vyšších hladin ( $>5\mu\text{g/ml}$ ) [235]. Ve studii, kde pacienti byli náhodně rozděleni na ty, u kterých byla léčba řízena dle hladin a protilátek, a ty, u nichž byly použity jen běžně užívané klinické a laboratorní markery, se nepodařilo prokázat rozdíl v počtu pacientů v remisi po 1 roce (TAXIT) [236]. Podobně také vypadají předběžné výsledky

klinické randomizované studie, prezentované zatím jen na ECCO kongresu v roce 2016, v níž se nepodařilo prokázat rozdíl mezi proporcí pacientů v remisi mezi větvemi, kde byla léčba řízena podle hladin a protilátek proti infliximabu (TAILORIX) [237].

## 6.2 Komplikace léčby

### Rizika léčby thiopuriny

Jak bylo uvedeno v kapitole o jednotlivých léčebných modalitách, jsou thiopuriny a konkrétně azathioprin u IBD v Evropě nejpoužívanějším imunosupresivem. Nežádoucí účinky thiopurinů, které byly popsány u 15 až 46 % léčených pacientů [238]–[240], lze rozdělit podle závislosti na dávce. Na dávce nezávislé reakce se nejčastěji objevují během prvních týdnů léčby. Nejvýznamnější z těchto reakcí jsou akutní pankreatitida, gastrointestinální intolerance a dále chřipkovité příznaky, myalgie, artralgie a vyrážka [239]. Mezi nežádoucí účinky, které jsou závislé na dávce a mohou se projevit kdykoli během léčby, patří především hepatotoxicita a útlum dřeně, který je popisován u 1,8–13,7 % [238]–[240]. Před zahájením léčby je proto doporučeno provést vyšetření thiopurin-methyl transferázy [207]. Ačkoli některé práce ukazují zvýšené riziko infekcí u IBD [238], podle informací z registrů není zásadně zvýšeno [241]. Nejobávanějšími komplikacemi ve spojitosti s léčbou thiopuriny jsou malignity [242]. V souvislosti s touto léčbou byly popsány především lymfomy, kožní a gynekologické tumory [242]. Podle posledních údajů se zdá, že léčba thiopuriny je spojena se zhruba šestinásobným zvýšením rizika vzniku lymfomu [243]–[245]. U dvou typů lymfomů, které byly popsány častěji u pacientů na imunosupresivní léčbě, hraje zásadní úlohu infekce Epstein-Barrové virem (EBV). Jedná se o posttransplantační lymfom a časnou lymfoproliferci po mononukleóze [245]. Dále je léčba thiopuriny asociována s hemofagocytující lymfohistiocytózou a také, především v kombinaci s anti-TNF léčbou, s T buněčným lymfomem [242]. Pediatrická data ohledně EBV jsou velmi sporá. V celé populaci léčených pacientů s IBD jsme našli 64 % seropozitivních [246]. Před zahájením léčby jich v jiné práci bylo nalezeno seropozitivních 37 % [247]. Zdá se, že léčba azathioprinem je u dětí faktorem asociovaným s časnou EBV seropozitivitou [246]. Zásadní otázkou zůstává, zda u seronegativních dětí volit jiný typ léčby než thiopuriny (např. metotrexát, anti-TNF léčbu).

### Rizika anti-TNF terapie

Jak již bylo uvedeno v kapitole o léčebných modalitách, jsou v současné době anti-TNF preparáty nejsilnější terapeutickou možností v léčbě IBD. Přítomnost protilátek může vést nejen ke ztrátě odpovědi, jak bylo zmíněno výše, ale také ke vzniku akutní infuzní reakce. Přítomnost protilátek je u dětí léčených infliximabem popisována zhruba u 23 % vyšetření [232] a u pacientů léčených adalimumabem u 3 % pacientů [248]. Frekvence infuzních reakcí po podání infliximabu je po sloučení výsledků jednotlivých studií uváděna u zhruba 3 % infuzí

[207]. Oddálený typ reakce (nejčastěji artralgie, otoky kloubů, vyrážka a teplota) se vyskytuje u 8 % [207]. Podávání anti-TNF léčby je spojeno s rizikem závažněji probíhajících a oportunních infekcí [249]. Vzhledem k tomu, že cytokin TNF $\alpha$  je klíčový při potlačení infekce mykobakterií [250], je nezbytné, před zahájením léčby prověřit, že pacient nemá latentní tuberkulózu. Kromě anamnézy, fyzikálního vyšetření a prostého snímku plic se nejčastěji provádí vyšetření tuberkulínovým kožním testem (Mantoux II.) a vyšetření IGRA (interferon- $\gamma$  release assay). Situaci komplikuje poměrně vysoká frekvence neurčitých výsledků IGRA. Zjistili jsme, že právě u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění, kde je nezbytné léčbu co nejdříve zahájit, je vyšší výskyt těchto neurčitých výsledků [251]. Vzhledem k přechodným pozitivitám IGRA testů během pravidelného testování a k nízké pravděpodobnosti vzniku latentní tuberkulózy (spíše by se projevila manifestní forma) není doporučeno pacienty po zahájení pravidelně re-testovat [126]. Dále byly u pacientů na anti-TNF léčbě popsány např. listeriové meningitidy, závažné infekce virem varicella-zoster, EBV, pseudomonádou a plísňové infekce [249]. Popsán byl také případ úmrtí jedenáctiletého chlapce na septické komplikace abscesu v blízkosti striktury kolon [252]. Chlapec byl léčen kombinací infliximab, kortikosteroidy, parenterální výživa a azathioprin.

Dle dostupných údajů lze považovat léčbu anti-TNF preparáty za bezpečnou v období těhotenství [253], [254]. Vzhledem k aktivnímu transportu přes placentární bariéru může být koncentrace anti-TNF léčiva zvýšená také měsíce po porodu [255]. Přesto se zdá, že anti-TNF léčba je bezpečná pro psychomotorický vývoj a růst, ani výskyt infekcí a alergií nebyl u exponovaných dětí zásadně vyšší [256]. Další otázky stran bezpečnosti pro děti matek léčených biologickými preparáty snad budou dostupné po publikaci dat z registru PIANO (NCT00904878).

## 7 Závěr

Za posledních deset let se postupy u zánětlivých střevních onemocnění velmi výrazně změnilly. Na jedné straně se pomocí genetických asociačních studií (převážně GWAS) podařilo lehce nahlédnout do jednotlivých patofyziologických drah, a díky těmto znalostem navrhovat nové molekuly, které se zdají být nadějí na efektivnější léčbu. Současně se nám výrazně rozšířily znalosti o rizicích a výhodách jednotlivých, již delší dobu používaných léčiv a díky těmto informacím se nám lépe daří indikovat stávající postupy přesněji, „na míru“, a posouvat se tak blíže k personalizované medicíně. Další podobná epidemiologická data jsou, a v blízké budoucnosti stále častěji budou, sbírána především pomocí prospektivních elektronických databázových softwarů, které budou současně sloužit k běžné klinické práci tak, aby nebylo třeba informace zadávat vícekrát. Lze předpokládat, že postupně bude takovýto software obsahovat znalostní složky a mechanismy strojového učení k trvalému zpřesňování predikce rizika relapsů nebo komplikací. Tyto informace se pravděpodobně budou kombinovat s vyšetřeními, která si budou pacienti provádět v domácím prostředí. Příkladem je testovaná domácí sada na určení fekálního kalprotektinu, jejíž výsledek je snímán mobilním telefonem a současně přímo odeslán lékaři. Lze také předpokládat, že postupně bude možné nalézt (např. mezi sourozenci dětí s IBD) jedince s vysokým rizikem a v období před manifestací klinických obtíží léčebně zasáhnout.

Na druhou stranu, je třeba přiznat, že při pátrání po etiologii IBD se zatím pokročit příliš nepodařilo. Víme, že vznik tohoto spektra onemocnění je velmi komplexní. V některých přehledných člancích snažících se vysvětlit komplexnost této nemoci jsou zobrazovány sítě jednotlivých „omů“ (genom, mikrobiom, metabolom, expozom, imunom), které spolu zatím nevyjasněným způsobem interagují. Dle mého názoru komplexnost této nemoci nebudeme schopni pochopit přímo a teprve zapojení složitějších informačních technologií nám možná pomůže jednotlivé cesty vedoucí až k příznakům popsat.

## 8 Přehled výsledů vlastních prací

### 8.1 Přehled v číslech

Celkem jsem spoluautorem, autorem či členem řešitelského týmu u 24 publikací s faktorem impaktu (IF). Tři z těchto publikací jsou aktuálně v tisku. U čtyř z těchto publikací jsem jen členem řešitelského týmu. Dle databáze *Web of Science Core Collection* je celkový počet citací 118 (115 bez autocitací) a průměr citací na publikaci 7,12. H-index 7. Dle databáze *Google Scholar* je celkový počet citací 196 a h-index 8 (i10-index 8). Z těchto 24 publikací je 18 přímo zaměřených na problematiku IBD. Mimo tento počet, další publikace, také zaměřena na problematiku IBD u dětí, je aktuálně v recenzním řízení v časopisech s IF. Ze zmíněných 18 publikací zaměřených na IBD problematiku jsem hlavním autorem devětkrát, pětkrát spoluautorem a čtyřikrát členem řešitelského týmu.

Dále jsem autorem či spoluautorem 5 česky psaných článků bez IF (v recenzovaných časopisech). Tři z těchto článků jsou doporučené postupy.

## 8.2 Genetické asociační studie

Jedním z témat, jímž jsem se systematicky zabýval, bylo studium genetického rizika u pacientů s CD. Zkoumání genetického rizika je podrobně popsáno v teoretickém úvodu. Na toto téma jsme postupně publikovali práce zabývající se nejvýznamnějšími asociovanými geny a lokusy. Pacientů v průběhu doby přibývalo a v závěru jsme pracovali s 369 pacienty s CD (děti i dospělí) a s 470 kontrolami. Na tomto poměrně velkém souboru českých pacientů byla potvrzena asociace tří variant v genu *NOD2*. V sub-analýze případů byla dále nalezena asociace s věkem v době diagnózy a s postižením ilea. Potvrdili jsme asociaci variant v genu *IL23R* a *ATG16L1*. Zajímavým zjištěním byla ochranná role *IL23R* variant před postižením horního GIT. Vzhledem ke shodné metodice jsem se podílel na asociační studii, jež si kladla za cíl zodpovědět, která z variant je skutečně zodpovědná za dříve známou asociaci tohoto genu s diabetem 1. typu. Ve shodě s předchozími pracemi, ale v rozporu s novějšími meta-analytickými daty z GWAS [105], jsme nenalezli asociaci v genu *PTPN22*. Na souboru pacientů s CD se nám nepodařilo prokázat asociaci s variantami v genu *TNFA*. Ačkoli jsme neprokázali přímou asociaci mezi variantami v genu *CTLA4*, podařilo se nám nalézt významnou interakci s genem *NOD2* a *IL23R*. Tento nálezný zatím nebyl dalšími studiemi ověřen. Poslední z genetických asociačních studií se věnovala složitému lokusu IBD5. Vzhledem k velké vazebné nerovnováze, která ztěžovala identifikaci ev. kauzálních variant, jsme se pokoušeli identifikovat variantu, která by riziko přenášela nezávisle na ostatních. K našemu překvapení jsme našli dvě nezávislé varianty, které byly asociovány s CD. Identifikovali jsme, která z těchto variant je zodpovědná za již dříve popisovanou asociaci s penetrujícím onemocněním. Přes zásadní posun v genetice IBD je přesná úloha IBD5 lokusu stále nejasná.

- [Hradsky O](#), Lenicek M, Dusatkova P, Bronsky J, Nevorál J, Valtrova V, Kotalova R, Szitanyi P, Petro R, Starzykova V, Bortlik M, Vitek L, Lukas M, Cinek O. Variants of CARD15, TNFA and PTPN22 and susceptibility to Crohn's disease in the Czech population: high frequency of the CARD15 1007fs. *Tissue Antigens*. 2008 Jun;71(6):538–47. doi: 10.1111/j.1399-0039.2008.01047.x. PubMed PMID: 18489434. *Přiloženo in extenso*.
- Cinek O, [Hradsky O](#), Ahmedov G, Slavcev A, Kolouskova S, Kulich M, Sumnik Z. No independent role of the -1123 G>C and +2740 A>G variants in the association of PTPN22 with type 1 diabetes and juvenile idiopathic arthritis in two Caucasian populations. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 May;76(2):297–303. Epub 2006 Sep 26. PubMed PMID: 17000021.
- Dusatkova P, [Hradsky O](#), Lenicek M, Bronsky J, Nevorál J, Kotalova R, Bajerova K, Vitek L, Lukas M, Cinek O. Association of IL23R p.381Gln and ATG16L1 p.197Ala with Crohn disease in the Czech population. *J*

Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009 Oct;49(4):405–10. doi: 10.1097/MPG.0b013e31819344ee. PubMed PMID: 19590455. *Přiloženo in extenso.*

- Hradsky O, Dusatkova P, Lenicek M, Bronsky J, Nevoral J, Vitek L, Lukas M, Zeniskova I, Cinek O. The CTLA4 variants may interact with the IL23R- and NOD2-conferred risk in development of Crohn's disease. BMC Med Genet. 2010 Jun 10;11:91. doi: 10.1186/1471-2350-11-91. PubMed PMID: 20537165; PubMed Central PMCID: PMC2894789. *Přiloženo in extenso.*
- Hradsky O, Dusatkova P, Lenicek M, Bronsky J, Duricova D, Nevoral J, Vitek L, Lukas M, Cinek O. Two independent genetic factors responsible for the associations of the IBD5 locus with Crohn's disease in the Czech population. Inflamm Bowel Dis. 2011 Jul;17(7):1523–9. doi: 10.1002/ibd.21532. Epub 2010 Nov 8. PubMed PMID: 21674708. *Přiloženo in extenso.*

Součástí genetických asociačních studií byla také naše účast na mezinárodním projektu, který si kladl za cíl identifikovat rizikové faktory sléhání léčby IFX u dětských pacientů s CD. V jedné předchozí práci se u dospělých pacientů podařilo genetické prediktory nalézt [228]. Na rozdíl od jmenované studie jsme v naší práci varianty asociované s horší odpovědí na IFX nenalezli. Je však třeba přiznat, že i přes mezinárodní spolupráci s náběrem pacientů, měla studie šanci odhalit pouze silnější prediktory.

- Duricova D, Pedersen N, Lenicek M, Hradsky O, Bronsky J, Adamcova M, Elkjaer M, Andersen PS, Vitek L, Larsen K, Lukas M, Nevoral J, Wewer V, Munkholm P. Infliximab dependency in children with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Apr 1;29(7):792–9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03926.x. Epub 2009 Jan 13. PubMed PMID: 19183163. *Přiloženo in extenso.*

Ve studii na obdobném souboru pacientů a kontrol jsme zkoumali asociaci variant v genech ovlivňující metabolismus bilirubinu (HMOX1 a UGT1A1). Hladina bilirubinu byla významně nižší u pacientů s CD než u zdravých kontrol, homozygotní forma UGT1A1\*28 je zodpovědná za zvýšení systémových hladin bilirubinu a pravděpodobně přispívá k pozdějšímu nástupu CD. Varianty v HMOX1 genu nejsou asociovány s CD. Z těchto dat vyplývá, že nižší hladiny bilirubinu u pacientů s CD jsou spíše důsledkem zvýšeného oxidativního stresu vyvolaného zánětem.

- Leníček M, Duricová D, Hradsky O, Dušátková P, Jirásková A, Lukáš M, Nachtigal P, Vitek L. The relationship between serum bilirubin and Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2014 Mar;20(3):481–7. doi: 10.1097/01.MIB.0000440817.84251.98. PubMed PMID: 24407487. *Přiloženo in extenso.*



### 8.3 Epidemiologické studie u dětských pacientů s IBD

V další fázi výzkumu jsem se věnoval především zkoumání prediktivních faktorů v diagnostice a léčbě dětských pacientů s IBD. Na rozdíl od předchozího zkoumání, měly tyto práce za cíl přinést ihned odpovědi, na některé konkrétní klinicky významné otázky u našich pacientů.

S nástupem neinvazivních markerů jsme si chtěli ověřit přesnost předpovědi bed-side prováděného fekálního kalprotektinu v detekci zánětu u dětí indikovaných k endoskopickému vyšetření. U pacientů, u kterých bylo třeba provést koloskopické vyšetření, jsme před přípravou k výkonu odebrali stolicí na vyšetření fekálního kalprotektinu, jehož hodnota byla lékařům zaslepena. Zjistili jsme, že hladina kalprotektinu byla silněji asociována s mikroskopickým zánětem než s nálezem endoskopickým. Zásadním pro nás bylo také ujištění o vysoké sensitivitě testu a stanovení cut-off pro detekci endoskopicky (cca 280 ug/g) a histologicky (167 ug/g) detekovatelného zánětu. Aktuální poznatky o využití fekálního kalprotektinu jsme později shrnuly v český pasném přehledovém článku.

- Hradský O, Ohem J, Mitrova K, Durilova M, Kotalova R, Nevoral J, Kolho KL, Bronsky J. Fecal calprotectin levels in children is more tightly associated with histological than with macroscopic endoscopy findings. Clin Lab. 2014;60(12):1993–2000. PubMed PMID: 25651733. *Přiloženo in extenso*.
- Čopová I, Hradský O, Zárubová K, Gonsorčíková L, Bronský J. Význam fekálního kalprotektinu v diagnostice a sledování dospělých a dětských pacientů s idiopatickými střevními záněty. Gastroent Hepatol. 2016. 70(6): 480-484.

Od roku 2007 jsme na našem pracovišti postupně zaváděli EEN jako metodu první volby, která tak vystřídala indukční léčbu CS. Tento postup jsme také implementovali do doporučených postupů.

- Bronský J, Adamcová M, Bajer M, Bajerová K, Dědek P, Hradský O, Karásková E, Kavalcová L, Mitrová K, Netvalová S, Nevoral J, Pozler O, Schwarz J, Szitányi P, Škába R, Šuláková A. Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí. Česko-Slovenská pediatrie. 2012 67(suppl 2).
- Bronský J, Beránková K, Černá Z, Čopová I, Ďuricová D, Durilová M, Hradský O, Karásková E, Mitrová K, Nevoral J, Poš L, Schwarz J, Szitányi P, Škába R, Šuláková A, Tuková J. Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí - doplněk k 1. vydání. Gastroent Hepatol. 2016. 71(1). V tisku.

S rostoucím počtem pacientů indukovaných EEN se začaly objevovat obavy, zda tento typ indukce i přes následnou imunosupresivní léčbu nezpůsobuje časnější relaps onemocnění. Využili jsme období, kdy se naše postupy lišili pouze v typu indukční léčby (EEN a CS) a ve studii případů a kontrol jsme porovnávali délku remise u pacientů, kteří byli od počátku současně léčeni azathioprinem. Rozdíl mezi případy a kontrolami jsme nenalezli. Předchozí práce sice naznačovali, že by pacienti indukovaní EEN měli mít trvání remise delší [189], ale v žádné ze studií, nebyla od začátku použita imunosupresivní léčba. Lze tedy říci, že pokud jsou pacienti současně léčeni azathioprinem, indukční léčba nehraje zásadní roli v délce trvání remise. Ve zmíněné práci se nám také podařilo nalézt prediktory selhání léčby azathioprinem (nízký věk v době diagnózy, postižení horního GIT, vysoké destičky v době remise a výrazná růstová retardace v době diagnózy). Síla těchto prediktorů není dostatečná, aby bylo možno vytvořit robustní model k selekci pacientů již v době diagnózy.

- Hradsky O, Copova I, Zarubova K, Nevorál J, Bronský J. Time to Relapse in Children with Crohn's Disease Treated with Azathioprine and Nutritional Therapy or Corticosteroids. Dig Dis Sci. 2016 Jul;61(7):2041–50. doi: 10.1007/s10620-016-4103-8. Epub 2016 Mar 12. PubMed PMID: 26971092. *Přiloženo in extenso.*

Také další práce se zabývala prediktivními faktory v době diagnózy. Úloha histologického vyšetření při diagnostice IBD spočívá především v odlišení jiných typů zánětu a v pomoci při určení jednotlivých forem IBD [1]. Dosud však nebyla zkoumána případná prediktivní role histologického vyšetření při diagnóze IBD. V naší práci jsme na retrospektivně hodnoceném souboru dětských pacientů s CD zjišťovali, zda lze histologické skóre a endoskopické skóre využít k předpovědi délky trvání remise (relaps definován jako nutnost indukční léčby). Zjistili jsme, že na rozdíl od endoskopického, histologické skóre se prediktivní nejeví.

- Fabian O, Hradsky O, Potuznikova K, Kalfusova A, Krskova L, Hornofova L, Zamecnik J, Bronský J. Low predictive value of histopathological scoring system for complications development in pediatric patients with Crohn's disease. Pathol. Res. Pract. 2017. V tisku. *Přiloženo in extenso.*

Cílem další naší práce bylo popsat procento rekurence u dětských pacientů s CD po ileocékální resekci, pokud byli po výkonu léčeni azathioprinem. Jedná se o první prospektivní studii u dětských pacientů. Při endoskopickém vyšetření v šestém měsíci po ileocékální resekci byla nalezena recidiva onemocnění (definovaná pomocí Rutgeerts skóre jako i2 a více) v 38 %.

Nenalezli jsme rozdíl ve frekvenci recidivy mezi pacienty léčenými před ileocékální resekcí anti-TNF terapií a imunomodulátory.

- Zarubova K, Hradsky O, Copova I, Rouskova B, Pos L, Skaba R, Bronsky J. Endoscopic recurrence six months after ileocecal resection in children with Crohn's disease treated with azathioprine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016. V tisku. *Přiloženo in extenso.*

S přibývajícím informacemi se postupně zvětšoval podíl dětí s CD, u kterých byla již od počátku použita imunosupresivní léčba. S tímto rozšířením však také rostla obava z nežádoucích účinků, které se při léčbě thiopuriny mohou objevit. V doporučeních pro dospělé pacienty se objevily otázky, zda je vhodné tuto léčbu podávat mladým EBV seronegativním jedincům s IBD. Vzhledem ke zcela insuficientním informacím o prevalenci EBV seropozitivity u dětí s IBD jsme se rozhodli v průřezové studii zjistit nejen prevalenci serologickou, ale také prevalenci EBV detekovaného pomocí real-time PCR. Současně byly vyšetřeny i další potenciálně nebezpečné viry (lidský cytomegalovirus, JC a BK polyomavirus). Ve studii jsme zjistili, že z celé skupiny IBD pacientů je jich třetina negativní. Současně jsme ukázali, že léčba azathioprinem snižuje dobu, ve které se pacienti stávají seropozitivní. Na druhou stranu počet kopií EBV byl asociován s podáváním anti-TNF léčby.

- Hradsky O, Copova I, Zarubova K, Durilova M, Nevoral J, Maminak M, Hubacek P, Bronsky J. Seroprevalence of Epstein-Barr Virus, Cytomegalovirus, and Polyomaviruses in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2015 Nov;60(11):3399–407. doi: 10.1007/s10620-015-3764-z. Epub 2015 Jun 20. PubMed PMID: 26091801. *Přiloženo in extenso.*

Na rozdíl od azathioprinu, kde je mírně zvýšené riziko tumorů dokumentováno [245], jsou větším nebezpečím při léčbě anti-TNF preparáty infekce [249]. Podkladem pro výrazně zvýšené riziko tuberkulózy je právě selektivní inhibice mechanismů, které jsou proti mykobakteriální infekci namířené [250]. Testování latentní tuberkulózy (většinou kombinací IGRA testu a tuberkulínové zkoušky) tak patří mezi standardní vyšetření před zahájením anti-TNF léčbou [207]. Často však u pacientů indikovaných k rychlému nasazení anti-TNF léčby vychází IGRA test neurčitelný. V našem dosud největším pediatrickém souboru jsme opakovaně testovali pacienty již léčené anti-TNF léčbou pomocí IGRA testu. Zjistili jsme, že častěji jsou neurčité výsledky právě u pacientů, jejichž onemocnění je výrazněji aktivní. Vzhledem k tomuto nálezu by neurčitý výsledek neměl vést k přílišnému oddalování podání anti-TNF léčby.

- Hradsky O, Ohem J, Zarubova K, Mitrova K, Durilova M, Kotalova R, Nevoral J, Zemanova I, Dryak P, Bronsky J. Disease activity is an important factor for indeterminate interferon- $\gamma$  release assay results in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Mar;58(3):320–4. doi: 10.1097/MPG.000000000000205. PubMed PMID: 24126833. *Přiloženo in extenso.*

Další z projektů týkajících se bezpečnosti léčby IBD se zabýval vlivem anti-TNF terapie podávané během těhotenství na vývoj a zdraví dětí. Dle výsledků se nezdá, že by tento typ léčby negativně ovlivňoval psychomotorický vývoj nebo výskyt alergických onemocnění či infekcí.

- Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Kozeluhova J, Kohout P, Hrdlicka L, Durilova M, Mitrova K, Hradsky O, Bronsky J, Malickova K, Lukas M. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Mar;20(3):495–501. doi: 10.1097/01.MIB.0000440984.86659.4f. PubMed PMID: 24407486. *Přiloženo in extenso.*

Naše centrum dlouhodobě přispívá do evropského incidenčního registru pacientů s IBD. Do této databáze již bylo celkem zařazeno více než 4900 pacientů. Výsledky se staly podkladem několika publikací, kde jsem uveden jako spolupracovník (indexováno na MEDLINE). První z nich popisuje postupné zlepšení v dodržování tzv. portských kritérií [4] při diagnostice IBD v dětském věku. Šlo především o vyšší počet pacientů, u kterých bylo zobrazeno tenké střevo pomocí magnetické rezonance. Další dvě byly změřeny na popis fenotypu při diagnóze CD a UC (viz obrázek 14). Tyto práce se později staly výchozím bodem pro nová portská kritéria [1] a také vedly k potřebě modifikovat Montrealskou klasifikaci [177] pro dětský věk (Pařížská klasifikace [178]). Zatím poslední práce na tomto souboru pacientů odhalila podstatné snížení frekvence diagnózy IBD-U při dodržení kompletního diagnostického algoritmu.

- de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, Escher JC; EUROKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Feb;19(2):378–85. doi: 10.1002/ibd.23008. PubMed PMID: 22573581.
- de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, de Ridder L, Paerregaard A, Veres G, Dias JA, Escher JC; EUROKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Mar;54(3):374–80. doi: 10.1097/MPG.0b013e318231d984. PubMed PMID: 21857248.
- Levine A, de Bie CI, Turner D, Cucchiara S, Sladek M, Murphy MS, Escher JC; EUROKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the

EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Feb;19(2):370–7. doi: 10.1002/ibd.23013. PubMed PMID: 22570259.

- Winter DA, Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Lionetti P, Mearin ML, Chong SK, Roma-Giannikou E, Maly J, Kolho KL, Shaoul R, Staiano A, Damen GM, de Meij T, Hendriks D, George EK, Turner D, Escher JC; Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. Pediatric IBD-unclassified Is Less Common than Previously Reported; Results of an 8-Year Audit of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Sep;21(9):2145–53. doi: 10.1097/MIB.0000000000000483. PubMed PMID: 26164665.

V současné době je v recenzním řízení další práce popisující asociaci mezi hladinami infliximabu a protilátkami proti infliximabu a zánětlivou aktivitou u dětských pacientů s CD. Optimální kombinace sensitivity a specificity pro určení remise (definované jako CRP pod 5 mg/l) pomocí hladin infliximabu byla nalezena při hladinách 1,1 µg/ml. To jsou hodnoty jen o něco málo nižší než v dříve publikovaných pracích u dospělých pacientů [231]. Na rozdíl od předchozích studií [236] se dle našich dat nezdá, že by samostatné určení hladin protilátek přinášelo klinicky podstatnou informaci.

Dosud poslední práce se zabývá svalově kostní jednotkou u IBD pacientů [257]. V prospektivní observační studii jsme společně s kolegy s dětské endokrinologie studovali změny kostních (hodnocených pomocí periferní kvantitativní počítačové tomografie) a svalových (hodnoceno pomocí mechanografie) parametrů při pravidelné suplementaci 2000 jednotkami cholecalciferolu. V našem souboru 55 pacientů jsme našli významné zlepšení hodnoty maximálního výkonu a trabekulární denzity kosti. Vzhledem k nízké síle asociace nalezených prediktorů, se nám nepodařilo vytvořit vhodný model k selekci pacientů pro substituci. S přihlédnutím k velké proporcii pacientů, u kterých došlo ke zlepšení alespoň v jednom ze zmíněných parametrů, považujeme za rozumné, tento typ substituce zvážit u všech dětských pacientů s IBD.

- Hradsky O, Soucek O, Maratova K, Matyskova J, Copova I, Zarubova K, Bronsky J, Sumnik Z. Supplementation with 2,000 IU of cholecalciferol is associated with improvement of trabecular bone mineral density and muscle power in pediatric patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2017. Přijato k publikaci. *Přiloženo in extenso.*

## 8.4 Ostatní publikace bez vztahu k IBD

V práci, kde jsem byl korespondenčním autorem, jsme se snažili zjistit jaká je přesnost nově zavedených diagnostických kritérií dle ESPGHAN. Zjistili jsme, že biopsii by bylo možno vynechat u 28 % pacientů. Za důležité zjištění považujeme, že přesnost sérologie byla dostatečně vysoká pouze u pacientů s příznaky.

- Nevorál J, Kotalová R, Hradský O, Valtrova V, Zarubová K, Lastovická J, Neubertová E, Trnková M, Bronský J. Symptom positivity is essential for omitting biopsy in children with suspected celiac disease according to the new ESPGHAN guidelines. *Eur J Pediatr*. 2013 Nov 15. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24233405.

V některých dalších projektech jsem se účastnil především na statistickém zpracování dat a pomáhal s designem.

- Kára R, Kabelka Z, Jurovcik M, Hradský O, Kraus J, Pavlík E, Nartová E, Lukes P, Astl J. Pilot study: Association between *Helicobacter pylori* in adenoid hyperplasia and reflux episodes detected by multiple intraluminal impedance in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Aug;78(8):1243–9. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.04.040. Epub 2014 May 2. PubMed PMID: 24865809.
- Petruželková L, Dušátková P, Cínek O, Sumník Z, Pruhová S, Hradský O, Vceláková J, Lebl J, Koloušková S. Substantial proportion of MODY among multiplex families participating in a Type 1 diabetes prediction programme. *Diabet Med*. 2015 Dec 7. doi: 10.1111/dme.13043. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26641800.
- Seeman T, Hradský O, Gilík J. Nocturnal blood pressure non-dipping is not associated with increased left ventricular mass index in hypertensive children without end-stage renal failure. *Eur J Pediatr*. 2016 Aug;175(8):1091–7. doi: 10.1007/s00431-016-2749-z. Epub 2016 Jun 25. PubMed PMID: 27344339.

## 9 Seznam vybraných příložených prací v plném rozsahu

1. Hradsky O, Lenicek M, Dusatkova P, Bronsky J, Nevoral J, Valtrova V, Kotalova R, Szitanyi P, Petro R, Starzykova V, Bortlik M, Vitek L, Lukas M, Cinek O. Variants of CARD15, TNFA and PTPN22 and susceptibility to Crohn's disease in the Czech population: high frequency of the CARD15 1007fs. *Tissue Antigens*. 2008 Jun;71(6):538–47. doi: 10.1111/j.1399-0039.2008.01047.x. PubMed PMID: 18489434.
2. Dusatkova P, Hradsky O, Lenicek M, Bronsky J, Nevoral J, Kotalova R, Bajerovala K, Vitek L, Lukas M, Cinek O. Association of IL23R p.381Gln and ATG16L1 p.197Ala with Crohn disease in the Czech population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Oct;49(4):405–10. doi: 10.1097/MPG.0b013e31819344ee. PubMed PMID: 19590455.
3. Hradsky O, Dusatkova P, Lenicek M, Bronsky J, Nevoral J, Vitek L, Lukas M, Zeniskova I, Cinek O. The CTLA4 variants may interact with the IL23R- and NOD2-conferred risk in development of Crohn's disease. *BMC Med Genet*. 2010 Jun 10;11:91. doi: 10.1186/1471-2350-11-91. PubMed PMID: 20537165; PubMed Central PMCID: PMC2894789.
4. Hradsky O, Dusatkova P, Lenicek M, Bronsky J, Duricova D, Nevoral J, Vitek L, Lukas M, Cinek O. Two independent genetic factors responsible for the associations of the IBD5 locus with Crohn's disease in the Czech population. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jul;17(7):1523–9. doi: 10.1002/ibd.21532. Epub 2010 Nov 8. PubMed PMID: 21674708.
5. Duricova D, Pedersen N, Lenicek M, Hradsky O, Bronsky J, Adamcova M, Elkjaer M, Andersen PS, Vitek L, Larsen K, Lukas M, Nevoral J, Wewer V, Munkholm P. Infliximab dependency in children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Apr 1;29(7):792-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03926.x. PubMed PMID: 19183163.
6. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Kozeluhova J, Kohout P, Hrdlicka L, Durilova M, Mitrova K, Hradsky O, Bronsky J, Malickova K, Lukas M. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Mar;20(3):495–501. doi: 10.1097/01.MIB.0000440984.86659.4f. PubMed PMID: 24407486.
7. Hradsky O, Ohem J, Mitrova K, Durilova M, Kotalova R, Nevoral J, Kolho KL, Bronsky J. Fecal calprotectin levels in children is more tightly associated with

- histological than with macroscopic endoscopy findings. Clin Lab. 2014;60(12):1993–2000. PubMed PMID: 25651733.
8. Leníček M, Duricová D, Hradsky O, Dušátková P, Jirásková A, Lukáš M, Nachtigal P, Vítek L. The relationship between serum bilirubin and Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2014 Mar;20(3):481–7. doi: 10.1097/01.MIB.0000440817.84251.98. PubMed PMID: 24407487.
  9. Hradsky O, Ohem J, Zarubova K, Mitrova K, Durilova M, Kotalova R, Nevoral J, Zemanova I, Dryak P, Bronsky J. Disease activity is an important factor for indeterminate interferon- $\gamma$  release assay results in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Mar;58(3):320–4. doi: 10.1097/MPG.0000000000000205. PubMed PMID: 24126833.
  10. Hradsky O, Copova I, Zarubova K, Durilova M, Nevoral J, Maminak M, Hubacek P, Bronsky J. Seroprevalence of Epstein-Barr Virus, Cytomegalovirus, and Polyomaviruses in Children with Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis Sci. 2015 Nov;60(11):3399–407. doi: 10.1007/s10620-015-3764-z. Epub 2015 Jun 20. PubMed PMID: 26091801.
  11. Hradsky O, Copova I, Zarubova K, Nevoral J, Bronsky J. Time to Relapse in Children with Crohn's Disease Treated with Azathioprine and Nutritional Therapy or Corticosteroids. Dig Dis Sci. 2016 Jul;61(7):2041–50. doi: 10.1007/s10620-016-4103-8. Epub 2016 Mar 12. PubMed PMID: 26971092.
  12. Zarubova K, Hradsky O, Copova I, Rouskova B, Pos L, Skaba R, Bronsky J. Endoscopic recurrence six months after ileocecal resection in children with Crohn's disease treated with azathioprine. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016. V tisku.
  13. Fabian O, Hradsky O, Potuznikova K, Kalfusova A, Krskova L, Hornofova L, Zamecnik J, Bronsky J. Low predictive value of histopathological scoring system for complications development in pediatric patients with Crohn's disease. Pathol. Res. Pract. 2017. V tisku.
  14. Hradsky O, Soucek O, Maratova K, Matyskova J, Copova I, Zarubova K, Bronsky J, Sumnik Z. Supplementation with 2,000 IU of cholecalciferol is associated with improvement of trabecular bone mineral density and muscle power in pediatric patients with IBD. Inflamm Bowel Dis. 2017. V tisku.
  15. Ohem J, Hradsky O, Zarubova K, Copova I, Bukovska P, Prusa R, Malickova K, Bronsky J. Evaluation of infliximab therapy in children with Crohn's disease using trough level predictors. Dig. Dis. 2017. *V recenzním řízení.*



## 10 Literatura

- [1] A. Levine, S. Koletzko, D. Turner, J. C. Escher, S. Cucchiara, L. de Ridder, K.-L. Kolho, G. Veres, R. K. Russell, A. Paerregaard, S. Buderus, M.-L. C. Greer, J. a Dias, G. Veereman-Wauters, P. Lionetti, M. Sladek, J. Martin de Carpi, A. Staiano, F. M. Ruemmele, and D. C. Wilson, “ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents.,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 58, no. 6, pp. 795–806, Jun. 2014.
- [2] L. Birimberg-Schwartz, D. C. Wilson, K.-L. Kolho, K. Karolewska-Bochenek, N. A. Afzal, C. Spray, C. Romano, P. Lionetti, A. C. Hauer, C. Martinez-Vinson, G. Veres, J. C. Escher, and D. Turner, “pANCA and ASCA in Children with IBD-Unclassified, Crohn’s Colitis, and Ulcerative Colitis-A Longitudinal Report from the IBD Porto Group of ESPGHAN.,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 22, no. 8, pp. 1908–1914, 2016.
- [3] H. H. Uhlig, T. Schwerd, S. Koletzko, N. Shah, J. Kammermeier, A. Elkadri, J. Ouahed, D. C. Wilson, S. P. Travis, D. Turner, C. Klein, S. B. Snapper, and A. M. Muise, “The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease,” *Gastroenterology*, vol. 147, no. 5, pp. 990–1007, 2014.
- [4] “Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria.,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 41, no. 1, pp. 1–7, Jul. 2005.
- [5] J. Burisch, T. Jess, M. Martinato, and P. L. Lakatos, “The burden of inflammatory bowel disease in Europe.,” *J. Crohns. Colitis*, vol. 7, no. 4, pp. 322–37, May 2013.
- [6] J. Burisch, N. Pedersen, S. Čuković-Čavka, M. Brinar, I. Kaimakliotis, D. Duricova, O. Shonová, I. Vind, S. Avnstrøm, N. Thorsgaard, V. Andersen, S. Krabbe, J. F. Dahlerup, R. Salupere, K. R. Nielsen, J. Olsen, P. Manninen, P. Collin, E. V Tsianos, K. H. Katsanos, K. Ladefoged, L. Lakatos, E. Björnsson, G. Ragnarsson, Y. Bailey, S. Odes, D. Schwartz, M. Martinato, G. Lupinacci, M. Milla, A. De Padova, R. D’Inca, M. Beltrami, L. Kupcinskis, G. Kiudelis, S. Turcan, O. Tighineanu, I. Mihu, F. Magro, L. F. Barros, A. Goldis, D. Lazar, E. Belousova, I. Nikulina, V. Hernandez, D. Martinez-Ares, S. Almer, Y. Zhulina, J. Halfvarson, N. Arebi, S. Sebastian, P. L. Lakatos, E. Langholz, P. Munkholm, and EpiCom-group, “East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort.,” *Gut*, vol. 63, no. 4, pp. 588–97, Apr. 2014.
- [7] T. D. Als, T. H. Jorgensen, A. D. Børglum, P. A. Petersen, O. Mors, and A. G. Wang, “Highly discrepant proportions of female and male Scandinavian and British Isles ancestry within the isolated population of the Faroe Islands.,” *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 14, no. 4, pp. 497–504, Apr. 2006.
- [8] P. Weihe and H. D. Joensen, “Dietary recommendations regarding pilot whale meat and blubber in the Faroe Islands.,” *Int. J. Circumpolar Health*, vol. 71, p. 18594, 2012.

- [9] E. I. Benchimol, K. J. Fortinsky, P. Gozdyra, M. Van Den Heuvel, J. Van Limbergen, and A. M. Griffiths, “Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 17, no. 1, pp. 423–439, 2011.
- [10] E. I. Benchimol, A. Guttman, A. M. Griffiths, L. Rabeneck, D. R. Mack, H. Brill, J. Howard, J. Guan, and T. To, “Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: Evidence from health administrative data,” *Gut*, vol. 58, no. 11, pp. 1490–1497, 2009.
- [11] V. Pinsk, D. A. Lemberg, K. Grewal, C. C. Barker, R. A. Schreiber, and K. Jacobson, “Inflammatory bowel disease in the South Asian pediatric population of British Columbia,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 102, no. 5, pp. 1077–83, May 2007.
- [12] T. Grieci and A. Bütter, “The incidence of inflammatory bowel disease in the pediatric population of Southwestern Ontario,” *J. Pediatr. Surg.*, vol. 44, no. 5, pp. 977–80, May 2009.
- [13] E. I. Benchimol, D. R. MacK, G. C. Nguyen, S. B. Snapper, W. Li, N. Mojaverian, P. Quach, and A. M. Muise, “Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease,” *Gastroenterology*, vol. 147, no. 4, p. 803–813.e7, 2014.
- [14] E. I. Benchimol, D. G. Manuel, A. Guttman, G. C. Nguyen, N. Mojaverian, P. Quach, and D. R. Mack, “Changing Age Demographics of Inflammatory Bowel Disease in Ontario, Canada: A Population-based Cohort Study of Epidemiology Trends,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 0, no. 0, pp. 1–9, 2014.
- [15] A.-M. Lowe, P.-O. Roy, M. B-Poulin, P. Michel, A. Bitton, L. St-Onge, and P. Brassard, “Epidemiology of Crohn’s disease in Québec, Canada,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 15, no. 3, pp. 429–35, Mar. 2009.
- [16] A. Bitton, M. Vutcovici, V. Patenaude, M. Sewitch, S. Suissa, and P. Brassard, “Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Québec,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 20, no. 10, pp. 1770–1776, 2014.
- [17] W. El-Matary, S. P. Moroz, and C. N. Bernstein, “Inflammatory bowel disease in children of Manitoba: 30 years’ experience of a tertiary center,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 59, no. 6, pp. 763–6, Dec. 2014.
- [18] H. M. Malaty, X. Fan, A. R. Opekun, C. Thibodeaux, and G. D. Ferry, “Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 50, no. 1, pp. 27–31, 2010.
- [19] O. Abramson, M. Durant, W. Mow, A. Finley, P. Kodali, A. Wong, V. Tavares, E. McCroskey, L. Liu, J. D. Lewis, J. E. Allison, N. Flowers, S. Hutfless, F. S. Velayos, G. S. Perry, R. Cannon, and L. J. Herrinton, “Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006,” *J. Pediatr.*, vol. 157, no. 2, p. 233–239.e1, 2010.
- [20] L. J. Herrinton, L. Liu, J. D. Lewis, P. M. Griffin, and J. Allison, “Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a Northern California managed care organization, 1996-2002,”

- Am. J. Gastroenterol.*, vol. 103, no. 8, pp. 1998–2006, Aug. 2008.
- [21] S. Kugathasan, R. H. Judd, R. G. Hoffmann, J. Heikenen, G. Telega, F. Khan, S. Weisdorf-Schindele, W. San Pablo, J. Perrault, R. Park, M. Yaffe, C. Brown, M. T. Rivera-Bennett, I. Halabi, A. Martinez, E. Blank, S. L. Werlin, C. D. Rudolph, D. G. Binion, and Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance, “Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study.,” *J. Pediatr.*, vol. 143, no. 4, pp. 525–31, Oct. 2003.
- [22] T. Adamiak, D. Walkiewicz-Jedrzejczak, D. Fish, C. Brown, J. Tung, K. Khan, W. Faubion, R. Park, J. Heikenen, M. Yaffee, M. T. Rivera-Bennett, M. Wiedkamp, M. Stephens, R. Noel, M. Nugent, J. Nebel, P. Simpson, M. D. Kappelman, and S. Kugathasan, “Incidence, Clinical Characteristics, and Natural History of Pediatric IBD in Wisconsin: a Population-based Epidemiological Study.,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 19, no. 6, pp. 1218–1223, 2013.
- [23] B. M. Sincić, B. Vucelić, M. Persić, N. Brncić, D. J. Erzen, B. Radaković, V. Mićović, and D. Stimac, “Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study.,” *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 41, no. 4, pp. 437–44, Apr. 2006.
- [24] A. Kolek, V. Janout, M. Tichý, and M. Grepl, “The incidence of inflammatory bowel disease is increasing among children 15 years old and younger in the Czech Republic.,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 38, no. 3, pp. 362–3, Mar. 2004.
- [25] O. Pozler, J. Maly, O. Bonova, P. Dedek, P. Frühauf, A. Havlickova, T. Janatova, F. Jimramovsky, L. Klimova, D. Klusacek, D. Kocourkova, A. Kolek, R. Kotalova, D. Marx, J. Nevoral, R. Petro, O. Petru, I. Plasilova, Z. Seidl, I. Sekyrova, N. Semendak, I. Schreierova, J. Stanek, J. Sykora, A. Sulakova, L. Toukalkova, R. Travnickova, V. Volf, L. Zahradnicek, and I. Zenisková, “Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the years 1990 to 2001 and assessment of pediatric population with inflammatory bowel disease.,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 42, no. 2, pp. 186–9, Feb. 2006.
- [26] J. Schwarz and J. Sýkora, “Incidence idiopatických střevních zánětů u dětí a dospívajících v Plzeňském kraji v letech 2001 – 2011 Prospektivní studie,” *Česko-slovenská Pediatr.*, vol. 68, no. 3, pp. 149–157, 2013.
- [27] C. Jakobsen, V. Wewer, F. Urne, J. Andersen, J. Faerk, I. Kramer, B. Stagegaard, B. Pilgaard, B. Weile, and A. Paerregaard, “Incidence of ulcerative colitis and Crohn’s disease in Danish children: Still rising or levelling out?,” *J. Crohns. Colitis*, vol. 2, no. 2, pp. 152–7, Jun. 2008.
- [28] C. Jakobsen, A. Paerregaard, P. Munkholm, J. Faerk, A. Lange, J. Andersen, M. Jakobsen, I. Kramer, J. Czernia-Mazurkiewicz, and V. Wewer, “Pediatric inflammatory bowel disease: Increasing incidence, decreasing surgery rate, and compromised nutritional status: A prospective population-based cohort study 2007-2009,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 17, no. 12, pp. 2541–2550, 2011.

- [29] B. M. Nørgård, J. Nielsen, K. Fonager, J. Kjeldsen, B. A. Jacobsen, and N. Qvist, “The incidence of ulcerative colitis (1995-2011) and Crohn’s disease (1995-2012) - Based on nationwide Danish registry data,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 8, no. 10, pp. 1274–1280, Oct. 2014.
- [30] I. Vind, L. Riis, T. Jess, E. Knudsen, N. Pedersen, M. Elkjaer, I. Bak Andersen, V. Wewer, P. Nørregaard, F. Moesgaard, F. Bendtsen, P. Munkholm, and DCCD study group, “Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database.,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 101, no. 6, pp. 1274–82, Jun. 2006.
- [31] M. Castro, B. Papadatou, M. Baldassare, F. Balli, A. Barabino, C. Barbera, S. Barca, G. Barera, F. Bascietto, R. Berni Canani, M. Calacoci, A. Campanozzi, G. Castellucci, C. Catassi, M. Colombo, M. R. Covoni, S. Cucchiara, M. R. D’Altília, G. L. De Angelis, S. De Virgillis, V. Di Ciommo, M. Fontana, G. Guariso, D. Knafelz, A. Lambertini, S. Licciardi, P. Lionetti, L. Liotta, G. Lombardi, L. Maestri, S. Martellosi, G. Mastella, G. Oderda, R. Perini, F. Pesce, A. Ravelli, P. Roggero, C. Romano, N. Rotolo, V. Rutigliano, S. Scotta, C. Sferlazzas, A. Staiano, A. Ventura, and M. G. Zaniboni, “Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996-2003).,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 14, no. 9, pp. 1246–52, Sep. 2008.
- [32] R. Di Domenicantonio, G. Cappai, M. Arcà, N. Agabiti, A. Kohn, P. Vernia, L. Biancone, A. Armuzzi, C. Papi, and M. Davoli, “Occurrence of inflammatory bowel disease in central Italy: A study based on health information systems,” *Dig. Liver Dis.*, vol. 46, no. 9, pp. 777–782, 2014.
- [33] E. Cachia, N. Calleja, R. Aakeroy, J. Degaetano, and M. Vassallo, “Incidence of inflammatory bowel disease in Malta between 1993 and 2005: a retrospective study.,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 14, no. 4, pp. 550–3, Apr. 2008.
- [34] L. Rodrigo, S. Riestra, P. Niño, V. Cadahía, R. Tojo, D. Fuentes, M. Moreno, E. González Ballina, and E. Fernández, “A population-based study on the incidence of inflammatory bowel disease in Oviedo (Northern Spain).,” *Rev. española enfermedades Dig. organo Of. la Soc. Española Patol. Dig.*, vol. 96, no. 5, pp. 296–305, May 2004.
- [35] A. Arin Letamendia, F. Borda Celaya, M. J. Burusco Paternain, C. Prieto Martínez, A. Martínez Echeverría, I. Elizalde Apestegui, M. Laiglesia Izquierdo, E. Macias Mendizábal, P. Tamburri Moso, and F. Sánchez Valverde, “[High incidence rates of inflammatory bowel disease in Navarra (Spain). Results of a prospective, population-based study].,” *Gastroenterol. y Hepatol.*, vol. 31, no. 3, pp. 111–6, Mar. 2008.
- [36] J. Martín-de-Carpi, A. Rodríguez, E. Ramos, S. Jiménez, M. J. Martínez-Gómez, and Enrique Medina, “Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): The SPIRIT registry,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 19, no. 1, pp. 73–80, 2013.
- [37] K. E. Müller, P. L. Lakatos, A. Arató, J. B. Kovács, A. Várkonyi, D. Szűcs, E. Szakos, E.

- Sólyom, M. Kovács, M. Polgár, E. Nemes, I. Guthy, I. Tokodi, G. Tóth, A. Horváth, A. Tárnok, N. Csozánzski, M. Balogh, N. Vass, P. Bódi, A. Dezsőfi, L. Gárdos, E. Micskey, M. Papp, A. Cseh, D. Szabó, P. Vörös, and G. Veres, “Incidence, Paris Classification, and Follow-up in a Nationwide Incident Cohort of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease.,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 57, no. 5, pp. 576–82, 2013.
- [38] L. Lakatos, L. S. Kiss, G. David, T. Pandur, Z. Erdelyi, G. Mester, M. Balogh, I. Szipocs, C. Molnar, E. Komaromi, and P. Laszlo Lakatos, “Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 17, no. 12, pp. 2558–2565, 2011.
- [39] B. D. Lovasz, L. Lakatos, A. Horvath, T. Pandur, Z. Erdelyi, M. Balogh, I. Szipocs, Z. Vegh, G. Veres, K. E. Müller, P. A. Golovics, L. S. Kiss, M. D. Mandel, P. L. Lakatos, K. E. Müller, P. A. Golovics, L. S. Kiss, M. D. Mandel, and P. L. Lakatos, “Incidence rates and disease course of paediatric inflammatory bowel diseases in Western Hungary between 1977 and 2011,” *Dig. Liver Dis.*, vol. 46, no. 5, pp. 405–411, May 2014.
- [40] U. Agnarsson, S. Björnsson, J. H. Jóhansson, and L. Sigurdsson, “Inflammatory bowel disease in Icelandic children 1951-2010. Population-based study involving one nation over six decades.,” *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 48, no. 12, pp. 1399–404, 2013.
- [41] S. Björnsson, F. Þ. Tryggvason, J. G. Jónasson, N. Cariglia, K. Örvar, S. Kristjánsdóttir, and T. Stefansson, “Incidence of inflammatory bowel disease in Iceland 1995 – 2009. A nationwide population-based study,” *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 5521, no. April, pp. 1–8, 2015.
- [42] H. Hildebrand, Y. Finkel, L. Grahnquist, J. Lindholm, A. Ekbom, and J. Askling, “Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001.,” *Gut*, vol. 52, no. 10, pp. 1432–4, Oct. 2003.
- [43] J. Lindberg, R. Stenling, R. Palmqvist, and J. Rutegård, “Early onset of ulcerative colitis: long-term follow-up with special reference to colorectal cancer and primary sclerosing cholangitis.,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 46, no. 5, pp. 534–8, May 2008.
- [44] A. Rönnblom, S. M. Samuelsson, and A. Ekbom, “Ulcerative colitis in the county of Uppsala 1945-2007: Incidence and clinical characteristics.,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 4, no. 5, pp. 532–536, 2010.
- [45] D. Sjöberg, T. Holmström, M. Larsson, A. L. Nielsen, L. Holmquist, A. Ekbom, and A. Rönnblom, “Incidence and natural history of ulcerative colitis in the Uppsala Region of Sweden 2005-2009 - Results from the IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE),” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 7, no. 9, pp. e351–e357, 2013.
- [46] P. Malmborg, L. Grahnquist, J. Lindholm, S. Montgomery, and H. Hildebrand, “Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002-2007.,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 57, no. 1, pp. 29–34, 2013.
- [47] C. J. Kuo, K. H. Yu, L. C. See, C. T. Chiu, M. Y. Su, C. M. Hsu, C. F. Kuo, M. J. Chiou, J. R.

- Liu, and H. W. Wang, “The Trend of Inflammatory Bowel Diseases in Taiwan: A Population-Based Study,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 60, no. 8, pp. 2454–2462, 2015.
- [48] H. J. Kim, H. J. Hann, S. N. Hong, K. H. Kim, I. M. Ahn, J. Y. Song, S. H. Lee, and H. S. Ahn, “Incidence and natural course of inflammatory bowel disease in Korea, 2006-2012: A nationwide population-based study,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 21, no. 3, pp. 623–630, Mar. 2015.
- [49] M. I. El Mouzan, O. Saadah, K. Al-Saleem, M. Al Edreesi, M. Hasosah, A. Alanazi, M. Al Mofarreh, A. Asery, A. Al Qourain, K. Nouli, A. Al Hussaini, A. Telmesani, K. AlReheili, S. Alghamdi, N. Alrobiaa, A. Alzaben, A. Mehmadi, H. Al Hebbi, A. Al Sarkhy, A. Al Mehaidib, B. Al Saleem, A. Assiri, and S. Wali, “Incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: a multicenter national study,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 20, no. 6, pp. 1085–1090, 2014.
- [50] M. Ahmed, I. H. Davies, K. Hood, and H. R. Jenkins, “Incidence of paediatric inflammatory bowel disease in South Wales,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 91, no. 4, pp. 344–5, Apr. 2006.
- [51] J. J. Ashton, A. E. Wiskin, S. Ennis, A. Batra, N. A. Afzal, and R. M. Beattie, “Rising incidence of paediatric inflammatory bowel disease (PIBD) in Wessex, Southern England,” *Arch. Dis. Child.*, pp. 659–664, 2014.
- [52] P. Henderson, R. Hansen, F. L. Cameron, K. Gerasimidis, P. Rogers, W. M. Bisset, E. L. Reynish, H. E. Drummond, N. H. Anderson, J. Van Limbergen, R. K. Russell, J. Satsangi, and D. C. Wilson, “Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 18, no. 6, pp. 999–1005, 2012.
- [53] B. Hope, R. Shahdarpuri, C. Dunne, a. M. Broderick, T. Grant, M. Hamzawi, K. O’Driscoll, S. Quinn, S. Hussey, and B. Bourke, “Rapid rise in incidence of Irish paediatric inflammatory bowel disease,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 97, no. 7, pp. 590–594, 2012.
- [54] G. Perminow, A. Frigessi, A. Rydning, B. Nakstad, and M. H. Vatn, “Incidence and clinical presentation of IBD in children: comparison between prospective and retrospective data in a selected Norwegian population,” *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 41, no. 12, pp. 1433–9, Dec. 2006.
- [55] G. Perminow, S. Brackmann, L. G. Lyckander, A. Franke, A. Borthne, A. Rydning, G. Aamodt, S. Schreiber, and M. H. Vatn, “A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based inception cohort from South-Eastern Norway, 2005-07, showing increased incidence in Crohn’s disease,” *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 44, no. 4, pp. 446–456, 2009.
- [56] R. Orel, T. Kamhi, G. Vidmar, and P. Mamula, “Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994-2005,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 48, no. 5, pp. 579–86, May 2009.
- [57] U. D., T. T.K., B. R., and O. R., “Incidence and phenotypic characteristics of pediatric IBD in

- Northeastern Slovenia, 2002-2010,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 58, no. 3, pp. 325–332, 2014.
- [58] J. Zhao, S. C. Ng, Y. Lei, F. Yi, J. Li, L. Yu, K. Zou, Z. Dan, M. Dai, Y. Ding, M. Song, Q. Mei, X. Fang, H. Liu, Z. Shi, R. Zhou, M. Xia, Q. Wu, Z. Xiong, W. Zhu, L. Deng, M. a Kamm, and B. Xia, “First Prospective, Population-Based Inflammatory Bowel Disease Incidence Study in Mainland of China: The Emergence of ‘Western’ Disease.,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 19, no. 9, pp. 1839–1845, 2013.
- [59] S.-C. Wei, M.-H. Lin, C.-C. Tung, M.-T. Weng, J.-S. Kuo, M.-J. Shieh, C.-Y. Wang, W.-C. Ho, J.-M. Wong, and P.-C. Chen, “A nationwide population-based study of the inflammatory bowel diseases between 1998 and 2008 in Taiwan.,” *BMC Gastroenterol.*, vol. 13, p. 166, 2013.
- [60] J. Wilson, C. Hair, R. Knight, A. Catto-Smith, S. Bell, M. Kamm, P. Desmond, J. McNeil, and W. Connell, “High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: A prospective population-based Australian incidence study,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 16, no. 9, pp. 1550–1556, 2010.
- [61] V. Schildkraut, G. Alex, D. J. S. Cameron, W. Hardikar, B. Lipschitz, M. R. Oliver, D. M. Simpson, and A. G. Catto-Smith, “Sixty-year study of incidence of childhood ulcerative colitis finds eleven-fold increase beginning in 1990s,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 19, no. 1, pp. 1–6, 2013.
- [62] W. Petritsch, S. Fuchs, A. Berghold, G. Bachmaier, C. H??genauer, A. C. Hauer, U. Weiglhofer, and H. H. Wenzl, “Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: A population-based study,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 7, no. 1, pp. 58–69, 2013.
- [63] V. Nerich, E. Monnet, A. Etienne, S. Louafi, C. Ramée, S. Rican, A. Weill, N. Vallier, V. Vanbockstael, G.-R. Auleley, H. Allemand, and F. Carbonnel, “Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data.,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 12, no. 3, pp. 218–26, Mar. 2006.
- [64] A. Abakar-Mahamat, J. Filippi, C. Pradier, A. Dozol, and X. Hébuterne, “Incidence of inflammatory bowel disease in Corsica from 2002 to 2003.,” *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 31, no. 12, pp. 1098–103, Dec. 2007.
- [65] V. Chouraki, G. Savoye, L. Dauchet, G. Vernier-Massouille, J. L. Dupas, V. Merle, J. E. Laberrenne, J. L. Salomez, E. Lerebours, D. Turck, A. Cortot, C. Gower-Rousseau, and J. F. Colombel, “The changing pattern of Crohn’s disease incidence in northern France: A continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007),” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 33, no. 10, pp. 1133–1142, 2011.
- [66] P. Turunen, K.-L. Kolho, A. Auvinen, S. Iltanen, H. Huhtala, and M. Ashorn, “Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Finnish Children, 1987-2003.,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 12,

- no. 8, pp. 677–83, Aug. 2006.
- [67] A. Jussila, L. J. Virta, H. Kautiainen, M. Rekiaro, U. Nieminen, and M. A. Färkkilä, “Increasing incidence of inflammatory bowel diseases between 2000 and 2007: A nationwide register study in Finland,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 18, no. 3, pp. 555–561, 2012.
- [68] P. Lehtinen, M. Ashorn, S. Iltanen, R. Jauhola, P. Jauhonen, K. L. Kolho, and A. Auvinen, “Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003, a nationwide study,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 17, no. 8, pp. 1778–1783, 2011.
- [69] N. N. Salkic, N. Pavlovic-Calic, A. Gegic, P. Jovanovic, and M. Basic, “Ulcerative colitis in the Tuzla region of Bosnia and Herzegovina between 1995 and 2006: epidemiological and clinical characteristics.,” *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 22, no. 3, pp. 346–353, 2010.
- [70] C. Ott, F. Obermeier, S. Thieler, D. Kemptner, A. Bauer, J. Schölmerich, G. Rogler, and A. Timmer, “The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study.,” *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 20, no. 9, pp. 917–23, Sep. 2008.
- [71] M. J. L. Romberg-Camps, M. A. M. Hesselink-van de Kruijs, L. J. Schouten, P. C. Dagnelie, C. B. Limonard, A. D. M. Kester, L. P. Bos, J. Goedhard, W. H. A. Hameeteman, F. L. Wolters, M. G. V. M. Russel, and R. W. Stockbr??gger, “Inflammatory Bowel Disease in South Limburg (the Netherlands) 1991-2002: Incidence, diagnostic delay, and seasonal variations in onset of symptoms,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 3, no. 2, pp. 115–124, 2009.
- [72] H. J. van der Zaag-Loonen, M. Casparie, J. A. J. M. Taminiau, J. C. Escher, R. R. Pereira, and H. H. F. Derkx, “The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001.,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 38, no. 3, pp. 302–7, Mar. 2004.
- [73] K. Karolewska-Bochenek, I. Lazowska-Przeorek, P. Albrecht, K. Grzybowska, J. Ryzko, K. Szamotulska, A. Radzikowski, P. Landowski, E. Krzesiek, I. Ignys, K. Fyderek, M. Czerwionka-Szaflarska, and E. Jarocka-Cyrta, “Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. A prospective, population-based, 2-year study, 2002-2004.,” *Digestion*, vol. 79, no. 2, pp. 121–9, 2009.
- [74] M. D. Kappelman, K. R. Moore, J. K. Allen, and S. F. Cook, “Recent trends in the prevalence of Crohn’s disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 58, no. 2, pp. 519–525, 2013.
- [75] J. D. Betteridge, S. P. Armbruster, C. Maydonovitch, and G. R. Veerappan, “Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population.,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 19, no. 7, pp. 1421–7, 2013.
- [76] K. Büsch, J. F. Ludvigsson, K. Ekström-Smedby, A. Ekblom, J. Askling, and M. Neovius, “Nationwide prevalence of inflammatory bowel disease in Sweden: A population-based register study,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 39, no. 1, pp. 57–68, 2014.
- [77] M. A. Niriella, A. P. De Silva, A. H. G. K. Dayaratne, M. H. A. D. P. Ariyasinghe, M. M. N.



- Navarathne, R. S. K. Peiris, D. N. Samarasekara, R. L. Satharasinghe, S. Rajindrajith, A. S. Dassanayake, A. R. Wickramasinghe, and H. J. de Silva, "Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: a hospital based survey.," *BMC Gastroenterol.*, vol. 10, no. 1, p. 32, 2010.
- [78] D. Kotlarz, R. Beier, D. Murugan, J. Diestelhorst, O. Jensen, K. Boztug, D. Pfeifer, H. Kreipe, E.-D. Pfister, U. Baumann, J. Puchalka, J. Bohne, O. Egritas, B. Dalgic, K.-L. Kolho, A. Sauerbrey, S. Buderus, T. Güngör, A. Enninger, Y. K. L. Koda, G. Guariso, B. Weiss, S. Corbacioglu, P. Socha, N. Uslu, A. Metin, G. T. Wahbeh, K. Husain, D. Ramadan, W. Al-Herz, B. Grimbacher, M. Sauer, K.-W. Sykora, S. Koletzko, and C. Klein, "Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy.," *Gastroenterology*, vol. 143, no. 2, pp. 347–55, Aug. 2012.
- [79] E.-O. Glocker, D. Kotlarz, K. Boztug, E. M. Gertz, A. A. Schäffer, F. Noyan, M. Perro, J. Diestelhorst, A. Allroth, D. Murugan, N. Hätscher, D. Pfeifer, K.-W. Sykora, M. Sauer, H. Kreipe, M. Lacher, R. Nustede, C. Woellner, U. Baumann, U. Salzer, S. Koletzko, N. Shah, A. W. Segal, A. Sauerbrey, S. Buderus, S. B. Snapper, B. Grimbacher, and C. Klein, "Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. 21, pp. 2033–45, Nov. 2009.
- [80] M. E. Spehlmann, A. Z. Begun, J. Burghardt, P. Lepage, A. Raedler, and S. Schreiber, "Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study.," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 14, no. 7, pp. 968–76, Jul. 2008.
- [81] M.-B. Bengtson, C. Solberg, G. Aamodt, J. Sauar, J. Jahnsen, B. Moum, I. Lygren, M. H. Vatn, and IBSEN study group, "Familial aggregation in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten years.," *J. Crohns. Colitis*, vol. 3, no. 2, pp. 92–9, Jun. 2009.
- [82] D. A. van Heel, S. A. Fisher, A. Kirby, M. J. Daly, J. D. Rioux, C. M. Lewis, and Genome Scan Meta-Analysis Group of the IBD International Genetics Consortium, "Inflammatory bowel disease susceptibility loci defined by genome scan meta-analysis of 1952 affected relative pairs.," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 13, no. 7, pp. 763–70, Apr. 2004.
- [83] P. Paavola-Sakki, V. Ollikainen, T. Heliö, L. Halme, U. Turunen, P. Lahermo, M. Lappalainen, M. Färkkilä, and K. Kontula, "Genome-wide search in Finnish families with inflammatory bowel disease provides evidence for novel susceptibility loci.," *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 11, no. 2, pp. 112–20, Feb. 2003.
- [84] C. N. Williams, K. Kocher, E. S. Lander, M. J. Daly, and J. D. Rioux, "Using a genome-wide scan and meta-analysis to identify a novel IBD locus and confirm previously identified IBD loci.," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 8, no. 6, pp. 375–81, Nov. 2002.
- [85] R. H. Duerr, M. M. Barmada, L. Zhang, R. Pfützer, and D. E. Weeks, "High-density genome scan in Crohn disease shows confirmed linkage to chromosome 14q11-12.," *Am. J. Hum.*

- Genet.*, vol. 66, no. 6, pp. 1857–62, Jun. 2000.
- [86] J. D. Rioux, M. S. Silverberg, M. J. Daly, A. H. Steinhart, R. S. McLeod, A. M. Griffiths, T. Green, T. S. Brettin, V. Stone, S. B. Bull, A. Bitton, C. N. Williams, G. R. Greenberg, Z. Cohen, E. S. Lander, T. J. Hudson, and K. A. Siminovitch, “Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci.,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 66, no. 6, pp. 1863–70, Jun. 2000.
- [87] Y. Ma, J. D. Ohmen, Z. Li, L. G. Bentley, C. McElree, S. Pressman, S. R. Targan, N. Fischel-Ghodsian, J. I. Rotter, and H. Yang, “A genome-wide search identifies potential new susceptibility loci for Crohn’s disease.,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 5, no. 4, pp. 271–8, Nov. 1999.
- [88] J. Hampe, S. Schreiber, S. H. Shaw, K. F. Lau, S. Bridger, A. J. Macpherson, L. R. Cardon, H. Sakul, T. J. Harris, A. Buckler, J. Hall, P. Stokkers, S. J. van Deventer, P. Nürnberg, M. M. Mirza, J. C. Lee, J. E. Lennard-Jones, C. G. Mathew, and M. E. Curran, “A genomewide analysis provides evidence for novel linkages in inflammatory bowel disease in a large European cohort.,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 64, no. 3, pp. 808–16, Mar. 1999.
- [89] J. H. Cho, D. L. Nicolae, L. H. Gold, C. T. Fields, M. C. LaBuda, P. M. Rohal, M. R. Pickles, L. Qin, Y. Fu, J. S. Mann, B. S. Kirschner, E. W. Jabs, J. Weber, S. B. Hanauer, T. M. Bayless, and S. R. Brant, “Identification of novel susceptibility loci for inflammatory bowel disease on chromosomes 1p, 3q, and 4q: evidence for epistasis between 1p and IBD1.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 95, no. 13, pp. 7502–7, Jun. 1998.
- [90] J. Satsangi, M. Parkes, E. Louis, L. Hashimoto, N. Kato, K. Welsh, J. D. Terwilliger, G. M. Lathrop, J. I. Bell, and D. P. Jewell, “Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12.,” *Nat. Genet.*, vol. 14, no. 2, pp. 199–202, Oct. 1996.
- [91] J. P. Hugot, P. Laurent-Puig, C. Gower-Rousseau, J. M. Olson, J. C. Lee, L. Beaugerie, I. Naom, J. L. Dupas, A. Van Gossum, M. Orholm, C. Bonaiti-Pellie, J. Weissenbach, C. G. Mathew, J. E. Lennard-Jones, A. Cortot, J. F. Colombel, and G. Thomas, “Mapping of a susceptibility locus for Crohn’s disease on chromosome 16.,” *Nature*, vol. 379, no. 6568, pp. 821–3, Feb. 1996.
- [92] J. P. Hugot, M. Chamaillard, H. Zouali, S. Lesage, J. P. Cézard, J. Belaiche, S. Almer, C. Tysk, C. A. O’Morain, M. Gassull, V. Binder, Y. Finkel, A. Cortot, R. Modigliani, P. Laurent-Puig, C. Gower-Rousseau, J. Macry, J. F. Colombel, M. Sahbatou, and G. Thomas, “Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn’s disease.,” *Nature*, vol. 411, no. 6837, pp. 599–603, May 2001.
- [93] Y. Ogura, D. K. Bonen, N. Inohara, D. L. Nicolae, F. F. Chen, R. Ramos, H. Britton, T. Moran, R. Karaliuskas, R. H. Duerr, J.-P. Achkar, S. R. Brant, T. M. Bayless, B. S. Kirschner, S. B. Hanauer, G. Nuñez, and J. H. Cho, “A frameshift mutation in NOD2 associated with

- susceptibility to Crohn's disease," *Nature*, vol. 411, no. 6837, pp. 603–606, May 2001.
- [94] J. Hampe, J. Grebe, S. Nikolaus, C. Solberg, P. J. P. Croucher, S. Mascheretti, J. Jahnsen, B. Moum, B. Klump, M. Krawczak, M. M. Mirza, U. R. Foelsch, M. Vatn, and S. Schreiber, "Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study.," *Lancet (London, England)*, vol. 359, no. 9318, pp. 1661–5, May 2002.
- [95] O. Hradsky, M. Lenicek, P. Dusatkova, J. Bronsky, J. Nevoral, V. Valtrova, R. Kotalova, P. Szitanyi, R. Petro, V. Starzykova, M. Bortlik, L. Vitek, M. Lukas, and O. Cinek, "Variants of CARD15, TNFA and PTPN22 and susceptibility to Crohn's disease in the Czech population: high frequency of the CARD15 1007fs.," *Tissue Antigens*, vol. 71, no. 6, pp. 538–47, Jun. 2008.
- [96] A. M. Keestra-Gounder, M. X. Byndloss, N. Seyffert, B. M. Young, A. Chávez-Arroyo, A. Y. Tsai, S. A. Cevallos, M. G. Winter, O. H. Pham, C. R. Tiffany, M. F. de Jong, T. Kerrinnes, R. Ravindran, P. A. Luciw, S. J. McSorley, A. J. Bäumlner, and R. M. Tsois, "NOD1 and NOD2 signalling links ER stress with inflammation.," *Nature*, vol. 532, no. 7599, pp. 394–7, Apr. 2016.
- [97] W. Strober, P. J. Murray, A. Kitani, and T. Watanabe, "Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 6, no. 1, pp. 9–20, Jan. 2006.
- [98] R. Cooney, J. Baker, O. Brain, B. Danis, T. Pichulik, P. Allan, D. J. P. Ferguson, B. J. Campbell, D. Jewell, and A. Simmons, "NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation.," *Nat. Med.*, vol. 16, no. 1, pp. 90–7, Jan. 2010.
- [99] C. R. Homer, A. L. Richmond, N. A. Rebert, J.-P. Achkar, and C. McDonald, "ATG16L1 and NOD2 interact in an autophagy-dependent antibacterial pathway implicated in Crohn's disease pathogenesis.," *Gastroenterology*, vol. 139, no. 5, pp. 1630–41, 1641–2, Nov. 2010.
- [100] C. A. Anderson, G. Boucher, C. W. Lees, A. Franke, M. D'Amato, K. D. Taylor, J. C. Lee, P. Goyette, M. Imielinski, A. Latiano, C. Lagacé, R. Scott, L. Amininejad, S. Bumpstead, L. Baidoo, R. N. Baldassano, M. Barclay, T. M. Bayless, S. Brand, C. Büning, J.-F. Colombel, L. A. Denson, M. De Vos, M. Dubinsky, C. Edwards, D. Ellinghaus, R. S. N. Fehrmann, J. A. B. Floyd, T. Florin, D. Franchimont, L. Franke, M. Georges, J. Glas, N. L. Glazer, S. L. Guthery, T. Haritunians, N. K. Hayward, J.-P. Hugot, G. Jobin, D. Laukens, I. Lawrance, M. Lémann, A. Levine, C. Libioulle, E. Louis, D. P. McGovern, M. Milla, G. W. Montgomery, K. I. Morley, C. Mowat, A. Ng, W. Newman, R. A. Ophoff, L. Papi, O. Palmieri, L. Peyrin-Biroulet, J. Panés, A. Phillips, N. J. Prescott, D. D. Proctor, R. Roberts, R. Russell, P. Rutgeerts, J. Sanderson, M. Sans, P. Schumm, F. Seibold, Y. Sharma, L. A. Simms, M. Seielstad, A. H. Steinhart, S. R. Targan, L. H. van den Berg, M. Vatn, H. Verspaget, T. Walters, C. Wijmenga, D. C. Wilson, H.-J. Westra, R. J. Xavier, Z. Z. Zhao, C. Y. Ponsioen, V. Andersen, L. Torkvist, M. Gazouli, N. P. Anagnou, T. H. Karlsen, L. Kupcinskis, J. Sventoraityte, J. C. Mansfield, S.

- Kugathasan, M. S. Silverberg, J. Halfvarson, J. I. Rotter, C. G. Mathew, A. M. Griffiths, R. Geary, T. Ahmad, S. R. Brant, M. Chamaillard, J. Satsangi, J. H. Cho, S. Schreiber, M. J. Daly, J. C. Barrett, M. Parkes, V. Annese, H. Hakonarson, G. Radford-Smith, R. H. Duerr, S. Vermeire, R. K. Weersma, and J. D. Rioux, “Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47,” *Nat. Genet.*, vol. 43, no. 3, pp. 246–252, Mar. 2011.
- [101] D. P. B. McGovern, S. Kugathasan, and J. H. Cho, “Genetics of Inflammatory Bowel Diseases,” *Gastroenterology*, vol. 149, no. 5, pp. 1163–1176, 2015.
- [102] Y. Ogura, S. Lala, W. Xin, E. Smith, T. A. Dowds, F. F. Chen, E. Zimmermann, M. Treiakova, J. H. Cho, J. Hart, J. K. Greenson, S. Keshav, and G. Nuñez, “Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn’s ileitis,” *Gut*, vol. 52, no. 11, pp. 1591–7, Nov. 2003.
- [103] K. Yamazaki, D. McGovern, J. Ragoussis, M. Paolucci, H. Butler, D. Jewell, L. Cardon, M. Takazoe, T. Tanaka, T. Ichimori, S. Saito, A. Sekine, A. Iida, A. Takahashi, T. Tsunoda, M. Lathrop, and Y. Nakamura, “Single nucleotide polymorphisms in TNFSF15 confer susceptibility to Crohn’s disease,” *Hum. Mol. Genet.*, vol. 14, no. 22, pp. 3499–3506, Oct. 2005.
- [104] J. C. Barrett, D. G. Clayton, P. Concannon, B. Akolkar, J. D. Cooper, H. A. Erlich, C. Julier, G. Morahan, J. Nerup, C. Nierras, V. Plagnol, F. Pociot, H. Schuilenburg, D. J. Smyth, H. Stevens, J. A. Todd, N. M. Walker, and S. S. Rich, “Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes,” *Nat. Genet.*, vol. 41, no. 6, pp. 703–707, Jun. 2009.
- [105] L. Jostins, S. Ripke, R. K. Weersma, R. H. Duerr, D. P. McGovern, K. Y. Hui, J. C. Lee, L. Philip Schumm, Y. Sharma, C. A. Anderson, J. Essers, M. Mitrovic, K. Ning, I. Cleynen, E. Theate, S. L. Spain, S. Raychaudhuri, P. Goyette, Z. Wei, C. Abraham, J.-P. Achkar, T. Ahmad, L. Amininejad, A. N. Ananthakrishnan, V. Andersen, J. M. Andrews, L. Baidoo, T. Balschun, P. A. Bampton, A. Bitton, G. Boucher, S. Brand, C. Büning, A. Cohain, S. Cichon, M. D’Amato, D. De Jong, K. L. Devaney, M. Dubinsky, C. Edwards, D. Ellinghaus, L. R. Ferguson, D. Franchimont, K. Fransen, R. Geary, M. Georges, C. Gieger, J. Glas, T. Haritunians, A. Hart, C. Hawkey, M. Hedl, X. Hu, T. H. Karlsen, L. Kupcinskis, S. Kugathasan, A. Latiano, D. Laukens, I. C. Lawrance, C. W. Lees, E. Louis, G. Mahy, J. Mansfield, A. R. Morgan, C. Mowat, W. Newman, O. Palmieri, C. Y. Ponsioen, U. Potocnik, N. J. Prescott, M. Regueiro, J. I. Rotter, R. K. Russell, J. D. Sanderson, M. Sans, J. Satsangi, S. Schreiber, L. A. Simms, J. Sventoraityte, S. R. Targan, K. D. Taylor, M. Tremelling, H. W. Verspaget, M. De Vos, C. Wijmenga, D. C. Wilson, J. Winkelmann, R. J. Xavier, S. Zeissig, B. Zhang, C. K. Zhang, H. Zhao, M. S. Silverberg, V. Annese, H. Hakonarson, S. R. Brant, G. Radford-Smith, C. G. Mathew, J. D. Rioux, E. E. Schadt, M. J. Daly, A. Franke, M. Parkes, S. Vermeire, J. C. Barrett, J. H. Cho, and J. H. Cho, “Host–microbe interactions have shaped the

- genetic architecture of inflammatory bowel disease,” *Nature*, vol. 491, no. 7422, pp. 119–124, Oct. 2012.
- [106] R. Sarin, X. Wu, and C. Abraham, “Inflammatory disease protective R381Q IL23 receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T-cell functional responses,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 108, no. 23, pp. 9560–9565, Jun. 2011.
- [107] P. Dusatkova, O. Hradsky, M. Lenicek, J. Bronsky, J. Nevoral, R. Kotalova, K. Bajeroval, L. Vitek, M. Lukas, and O. Cinek, “Association of IL23R p.381Gln and ATG16L1 p.197Ala with Crohn disease in the Czech population.,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 49, no. 4, pp. 405–10, Oct. 2009.
- [108] W. J. Sandborn, C. Gasink, L.-L. Gao, M. A. Blank, J. Johanns, C. Guzzo, B. E. Sands, S. B. Hanauer, S. Targan, P. Rutgeerts, S. Ghosh, W. J. S. de Villiers, R. Panaccione, G. Greenberg, S. Schreiber, S. Lichtiger, and B. G. Feagan, “Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn’s Disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, no. 16, pp. 1519–1528, Oct. 2012.
- [109] W. J. Sandborn, “The Present and Future of Inflammatory Bowel Disease Treatment.,” *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)*, vol. 12, no. 7, pp. 438–41, Jul. 2016.
- [110] M. Parkes, J. C. Barrett, N. J. Prescott, M. Tremelling, C. A. Anderson, S. A. Fisher, R. G. Roberts, E. R. Nimmo, F. R. Cummings, D. Soars, H. Drummond, C. W. Lees, S. A. Khawaja, R. Bagnall, D. A. Burke, C. E. Todhunter, T. Ahmad, C. M. Onnie, W. McArdle, D. Strachan, G. Bethel, C. Bryan, C. M. Lewis, P. Deloukas, A. Forbes, J. Sanderson, D. P. Jewell, J. Satsangi, J. C. Mansfield, Wellcome Trust Case Control Consortium, L. Cardon, and C. G. Mathew, “Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn’s disease susceptibility.,” *Nat. Genet.*, vol. 39, no. 7, pp. 830–2, Jul. 2007.
- [111] O. Cinek, O. Hradsky, G. Ahmedov, A. Slavcev, S. Kolouskova, M. Kulich, and Z. Sumnik, “No independent role of the -1123 G>C and +2740 A>G variants in the association of PTPN22 with type 1 diabetes and juvenile idiopathic arthritis in two Caucasian populations.,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 76, no. 2, pp. 297–303, May 2007.
- [112] O. Hradsky, P. Dusatkova, M. Lenicek, J. Bronsky, J. Nevoral, L. Vitek, M. Lukas, I. Zeniskova, and O. Cinek, “The CTLA4 variants may interact with the IL23R- and NOD2-conferred risk in development of Crohn’s disease.,” *BMC Med. Genet.*, vol. 11, p. 91, 2010.
- [113] H. Ueda, J. M. M. Howson, L. Esposito, J. Heward, H. Snook, G. Chamberlain, D. B. Rainbow, K. M. D. Hunter, A. N. Smith, G. Di Genova, M. H. Herr, I. Dahlman, F. Payne, D. Smyth, C. Lowe, R. C. J. Twells, S. Howlett, B. Healy, S. Nutland, H. E. Rance, V. Everett, L. J. Smink, A. C. Lam, H. J. Cordell, N. M. Walker, C. Bordin, J. Hulme, C. Motzo, F. Cucca, J. F. Hess, M. L. Metzker, J. Rogers, S. Gregory, A. Allahabadia, R. Nithiyanthan, E. Tuomilehto-Wolf, J. Tuomilehto, P. Bingley, K. M. Gillespie, D. E. Undlien, K. S. Rønningen, C. Guja, C. Ionescu-Tîrgoviște, D. A. Savage, A. P. Maxwell, D. J. Carson, C. C. Patterson, J.

- A. Franklyn, D. G. Clayton, L. B. Peterson, L. S. Wicker, J. A. Todd, and S. C. L. Gough, "Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease.," *Nature*, vol. 423, no. 6939, pp. 506–11, May 2003.
- [114] G.-L. Jiang, A. Nieves, W. Bin Im, D. W. Old, D. T. Dinh, and L. Wheeler, "The prevention of colitis by E Prostanoid receptor 4 agonist through enhancement of epithelium survival and regeneration.," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 320, no. 1, pp. 22–8, Jan. 2007.
- [115] J. D. Rioux, M. J. Daly, M. S. Silverberg, K. Lindblad, H. Steinhart, Z. Cohen, T. Delmonte, K. Kocher, K. Miller, S. Guschwan, E. J. Kulbokas, S. O'Leary, E. Winchester, K. Dewar, T. Green, V. Stone, C. Chow, A. Cohen, D. Langelier, G. Lapointe, D. Gaudet, J. Faith, N. Branco, S. B. Bull, R. S. McLeod, A. M. Griffiths, A. Bitton, G. R. Greenberg, E. S. Lander, K. A. Siminovitch, and T. J. Hudson, "Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohn disease.," *Nat. Genet.*, vol. 29, no. 2, pp. 223–8, Oct. 2001.
- [116] T. Wellcome, T. Case, and C. Consortium, "Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls.," *Nature*, vol. 447, no. 7145, pp. 661–78, Jun. 2007.
- [117] O. Hradsky, P. Dusatkova, M. Lenicek, J. Bronsky, D. Duricova, J. Nevoral, L. Vitek, M. Lukas, and O. Cinek, "Two independent genetic factors responsible for the associations of the IBD5 locus with Crohn's disease in the Czech population," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 17, no. 7, pp. 1523–1529, 2011.
- [118] L. Kruidenier, I. Kuiper, W. van Duijn, M. A. C. Mieremet-Ooms, R. A. van Hogezaand, C. B. H. W. Lamers, and H. W. Verspaget, "Imbalanced secondary mucosal antioxidant response in inflammatory bowel disease," *J. Pathol.*, vol. 201, no. 1, pp. 17–27, Sep. 2003.
- [119] A. D'Odorico, S. Bortolan, R. Cardin, R. D'Inca, D. Martines, A. Ferronato, and G. C. Sturniolo, "Reduced Plasma Antioxidant Concentrations and Increased Oxidative DNA Damage in Inflammatory Bowel Disease," *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 36, no. 12, pp. 1289–1294, Dec. 2001.
- [120] I. Maor, T. Rainis, A. Lanir, and A. Lavy, "Oxidative stress, inflammation and neutrophil superoxide release in patients with Crohn's disease: distinction between active and non-active disease.," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 53, no. 8, pp. 2208–14, Aug. 2008.
- [121] B. Frei, R. Stocker, and B. N. Ames, "Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 85, no. 24, pp. 9748–52, Dec. 1988.
- [122] M. Leniček, D. Ďuricová, O. Hradsky, P. Dušátková, A. Jirásková, M. Lukáš, P. Nachtigal, and L. Vitek, "The Relationship Between Serum Bilirubin and Crohn's Disease," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 20, no. 3, pp. 481–487, Mar. 2014.
- [123] B. Kabakchiev and M. S. Silverberg, "Expression Quantitative Trait Loci Analysis Identifies Associations Between Genotype and Gene Expression in Human Intestine," *Gastroenterology*, vol. 144, no. 7, p. 1488–1496.e3, 2013.

- [124] J. Glas, J. Seiderer, D. Czamara, G. Pasciuto, J. Diegelmann, M. Wetzke, T. Olszak, C. Wolf, B. Müller-Myhsok, T. Balschun, J.-P. Achkar, M. I. Kamboh, A. Franke, R. H. Duerr, and S. Brand, “PTGER4 expression-modulating polymorphisms in the 5p13.1 region predispose to Crohn’s disease and affect NF-κB and XBP1 binding sites.,” *PLoS One*, vol. 7, no. 12, p. e52873, 2012.
- [125] K. K.-H. Farh, A. Marson, J. Zhu, M. Kleinewietfeld, W. J. Housley, S. Beik, N. Shores, H. Whitton, R. J. H. Ryan, A. A. Shishkin, M. Hatan, M. J. Carrasco-Alfonso, D. Mayer, C. J. Luckey, N. A. Patsopoulos, P. L. De Jager, V. K. Kuchroo, C. B. Epstein, M. J. Daly, D. A. Hafler, and B. E. Bernstein, “Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants.,” *Nature*, vol. 518, no. 7539, pp. 337–43, 2015.
- [126] J. Bronský, K. Beránková, Z. Černá, I. Čopová, D. Ďuricová, M. Durilová, O. Hradský, E. Karásková, K. Mitrová, J. Nevoral, L. Poš, J. Schwartz, P. Szitányi, R. Škába, A. Šuláková, and J. Tuková, “Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí - doplněk k 1. vydání,” *Gastroent Hepatol*, vol. 71, no. 1, 2017. V tisku.
- [127] J. Kammermeier, R. Dziubak, M. Pescarin, S. Drury, H. Godwin, K. Reeve, S. Chadokufa, B. Huggett, S. Sider, C. James, N. Acton, E. Cernat, M. Gasparetto, G. Noble-Jamieson, F. Kiparissi, M. Elawad, P. L. Beales, N. J. Sebire, K. Gilmour, H. H. Uhlig, C. Bacchelli, and N. Shah, “Phenotypic and genotypic characterisation of inflammatory bowel disease presenting before the age of 2 years.,” *J. Crohns. Colitis*, Jun. 2016.
- [128] P. L. Lakatos, Z. Vegh, B. D. Lovasz, G. David, T. Pandur, Z. Erdelyi, I. Szita, G. Mester, M. Balogh, I. Szipocs, C. Molnar, E. Komaromi, P. A. Golovics, M. Mandel, A. Horvath, M. Szathmari, L. S. Kiss, and L. Lakatos, “Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort.,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 19, no. 5, pp. 1010–7, Apr. 2013.
- [129] L. M. Higuchi, H. Khalili, A. T. Chan, J. M. Richter, A. Bousvaros, and C. S. Fuchs, “A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women.,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 107, no. 9, pp. 1399–406, Sep. 2012.
- [130] S. S. Mahid, K. S. Minor, R. E. Soto, C. A. Hornung, and S. Galandiuk, “Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis.,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 81, no. 11, pp. 1462–71, Nov. 2006.
- [131] I. Cleynen, G. Boucher, L. Jostins, L. P. Schumm, S. Zeissig, T. Ahmad, V. Andersen, J. M. Andrews, V. Annese, S. Brand, S. R. Brant, J. H. Cho, M. J. Daly, M. Dubinsky, R. H. Duerr, L. R. Ferguson, A. Franke, R. B. Gearry, P. Goyette, H. Hakonarson, J. Halfvarson, J. R. Hov, H. Huang, N. A. Kennedy, L. Kupcinkas, I. C. Lawrance, J. C. Lee, J. Satsangi, S. Schreiber, E. Théâtre, A. E. van der Meulen-de Jong, R. K. Weersma, D. C. Wilson, International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, M. Parkes, S. Vermeire, J. D. Rioux, J.

- Mansfield, M. S. Silverberg, G. Radford-Smith, D. P. B. McGovern, J. C. Barrett, and C. W. Lees, "Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study.," *Lancet (London, England)*, vol. 387, no. 10014, pp. 156–67, Jan. 2016.
- [132] D. T. Jones, M. T. Osterman, M. Bewtra, and J. D. Lewis, "Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 103, no. 9, pp. 2382–93, Sep. 2008.
- [133] G. G. Kaplan, T. Jackson, B. E. Sands, M. Frisch, R. E. Andersson, and J. Korzenik, "The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 103, no. 11, pp. 2925–31, Nov. 2008.
- [134] R. E. Andersson, G. Olaison, C. Tysk, and A. Ekblom, "Appendectomy and protection against ulcerative colitis.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, no. 11, pp. 808–14, Mar. 2001.
- [135] A. K. Dutta and A. Chacko, "Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease.," *World J. Gastroenterol.*, vol. 22, no. 3, pp. 1088–100, Jan. 2016.
- [136] A. Aujnarain, D. R. Mack, and E. I. Benchimol, "The role of the environment in the development of pediatric inflammatory bowel disease.," *Curr. Gastroenterol. Rep.*, vol. 15, no. 6, p. 326, 2013.
- [137] S. Baron, D. Turck, C. Leplat, V. Merle, C. Gower-Rousseau, R. Marti, T. Yzet, E. Lerebours, J.-L. Dupas, S. Debeugny, J.-L. Salomez, A. Cortot, and J.-F. Colombel, "Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study," *Gut*, vol. 54, no. 3, pp. 357–363, Mar. 2005.
- [138] C. Jakobsen, A. Paerregaard, P. Munkholm, and V. Wewer, "Environmental factors and risk of developing paediatric inflammatory bowel disease - A population based study 2007-2009," *J. Crohn's Colitis*, vol. 7, no. 1, pp. 79–88, Feb. 2013.
- [139] P. Bager, J. Simonsen, N. M. Nielsen, and M. Frisch, "Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study.," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 18, no. 5, pp. 857–62, May 2012.
- [140] M.-B. Bengtson, I. C. Solberg, G. Aamodt, J. Jahnsen, B. Moum, M. H. Vatn, and IBSEN Study Group, "Relationships between inflammatory bowel disease and perinatal factors: both maternal and paternal disease are related to preterm birth of offspring.," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 16, no. 5, pp. 847–55, May 2010.
- [141] C. N. Bernstein, A. Banerjee, L. E. Targownik, H. Singh, J. E. Ghia, C. Burchill, D. Chateau, and L. L. Roos, "Cesarean Section Delivery Is Not a Risk Factor for Development of Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Analysis.," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 14, no. 1, pp. 50–7, Jan. 2016.
- [142] E. Klement, R. V Cohen, J. Boxman, A. Joseph, and S. Reif, "Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis.," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol.



80, no. 5, pp. 1342–52, Nov. 2004.

- [143] A. R. Barclay, R. K. Russell, M. L. Wilson, W. H. Gilmour, J. Satsangi, and D. C. Wilson, “Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease,” *J. Pediatr.*, vol. 155, no. 3, pp. 421–6, Sep. 2009.
- [144] I. S. Soon, N. A. Molodecky, D. M. Rabi, W. A. Ghali, H. W. Barkema, G. G. Kaplan, D. Podolsky, T. Mikhailov, S. Furner, D. Jones, M. Osterman, M. Bewtra, J. Lewis, C. Bernstein, J. Blanchard, P. Rawsthorne, A. Wajda, C. Bernstein, F. Shanahan, J. Zheng, X. Zhu, Z. Huangfu, Z. Gao, Z. Guo, Z. Wang, H. Desai, P. Gupte, A. Ekbom, H. Adami, C. Helmick, A. Jonzon, M. Zack, J. Gollop, S. Phillips, L. Melton, F. Farrokhyar, E. Swarbrick, E. Irvine, E. Klement, J. Lysy, M. Hoshen, M. Avitan, E. Goldin, E. Israeli, K. Radon, J. Wurzelmann, C. Lyles, R. Sandler, O. Manousos, I. Koutroubakis, S. Potamianos, M. Roussomoustakaki, N. Gourtsoyiannis, I. Vlachonikolis, C. Green, L. Elliott, C. Beaudoin, C. Bernstein, F. Malekzadeh, C. Alberti, M. Nouraei, H. Vahedi, I. Zaccaria, U. Meinzer, S. Nasseri-Moghaddam, R. Sotoudehmanesh, S. Momenzadeh, R. Khaleghnejad, M. Feeney, F. Murphy, A. Clegg, T. Trebble, N. Sharer, J. Snook, D. Stroup, J. Berlin, S. Morton, I. Olkin, G. Williamson, D. Rennie, D. Moher, B. Becker, T. Sipe, S. Thacker, G. Linden, C. Moller, C. Moller, S. Kildebo, K. Nordgaard, O. Aronsen, R. Breckan, P. Burhol, R. Jorde, S. Kildebo, R. Breckan, K. Nordgaard, P. Burhol, R. Jorde, C. Gheorghe, O. Pascu, L. Gheorghe, R. Iacob, E. Dumitru, M. Tantau, R. Vadan, A. Goldis, G. Balan, S. Iacob, E. Tsianos, C. Masalas, M. Merkouropoulos, G. Dalekos, R. Logan, N. Phavichitr, D. Cameron, A. Catto-Smith, T. Parrello, M. Pavia, C. Bernstein, P. Rawsthorne, J. Blanchard, L. Jiang, B. Xia, J. Li, M. Ye, C. Deng, Y. Ding, H. Luo, H. Ren, X. Hou, H. Liu, N. Thompson, D. Fleming, J. Charlton, R. Pounder, A. Wakefield, V. R. Ochoa, R. Sedlack, J. Whisnant, L. Elveback, L. Kurland, C. Probert, V. Jayanthi, D. Pinder, A. Wicks, J. Mayberry, Y. Niv, D. Torten, A. Tamir, L. Epstein, S.-D. Ladas, E. Mallas, K. Giorgiotis, G. Karamanolis, D. Trigonis, A. Markadas, V. Sipsa, S.-A. Raptis, R. Wigley, B. Maclaurin, S. Shivananda, V. du Plessis, R. Beshiri, R. Bollman, H. Clemenson, J. Mate-Jimenez, S. Munoz, D. Vicent, J. Pajares, A. Ekbom, C. Helmick, M. Zack, H. Adami, B. Sincic, B. Vucelic, M. Persic, N. Brncic, D. Erzen, B. Radakovic, V. Micovic, D. Stimac, J. Blanchard, C. Bernstein, A. Wajda, P. Rawsthorne, L. Lakatos, G. Mester, Z. Erdelyi, M. Balogh, I. Szipocs, G. Kamaras, P. Lakatos, O. Manousos, E. Giannadaki, I. Mouzas, M. Tzardi, I. Koutroubakis, P. Skordilis, S. Vassilakis, E. Kouroumalis, I. Vlachonikolis, P. Latour, J. Belaiche, E. Louis, F. Fontaine, J. Deflandre, J. Loly, A. Oger, P. Defrance, A. Di Valentin, M. Delforge, J. M. Salmeron, M. Rodrigo, F. Nogueras, C. de Sola, I. Morales, R. Martin-Vivaldi, J. Kyle, V. Jayanthi, C. Probert, D. Pinder, A. Wicks, J. Mayberry, J. Kyle, B. Moum, H. Nyhlin, A. Danielsson, J. Brandes, H. Lorenz-Meyer, A.-L. Ponsonby, A. Catto-Smith, A. Pezic, S. Dupuis, J. Halliday, D. Cameron, R. Morley, J. Carlin, T. Dwyer, K. Radon, D. Windstetter, A. Poluda, B. Mueller, E. von

- Mutius, S. Koletzko, F. Shanahan, C. Bernstein, A. Gent, M. Hellier, R. Grace, E. Swarbrick, D. Coggon, J. Korzenik, B. Calkins, T. Card, R. Logan, L. Rodrigues, J. Wheeler, G. Kaplan, J. Hubbard, J. Korzenik, B. Sands, R. Panaccione, S. Ghosh, A. Wheeler, P. Villeneuve, X. Li, J. Sundquist, K. Sundquist, E. Loftus, D. Gaya, R. Russell, E. Nimmo, and J. Satsangi, "The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis," *BMC Gastroenterol.*, vol. 12, no. 1, p. 51, Dec. 2012.
- [145] S. Timm, C. Svanes, C. Janson, T. Sigsgaard, A. Johannessen, T. Gislason, R. Jogi, E. Omenaas, B. Forsberg, K. Torén, M. Holm, L. Bråbäck, and V. Schlünssen, "Place of upbringing in early childhood as related to inflammatory bowel diseases in adulthood: a population-based cohort study in Northern Europe.," *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 29, no. 6, pp. 429–37, Jun. 2014.
- [146] J. Li, B. Nørgard, D. H. Precht, and J. Olsen, "Psychological stress and inflammatory bowel disease: a follow-up study in parents who lost a child in Denmark.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 99, no. 6, pp. 1129–33, Jun. 2004.
- [147] E. Lerebours, C. Gower-Rousseau, V. Merle, F. Brazier, S. Debeugny, R. Marti, J. L. Salomez, M. F. Hellot, J. L. Dupas, J. F. Colombel, A. Cortot, and J. Benichou, "Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 102, no. 1, pp. 122–31, Jan. 2007.
- [148] A. Levine and E. Wine, "Effects of enteral nutrition on Crohn's disease: clues to the impact of diet on disease pathogenesis.," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 19, no. 6, pp. 1322–9, May 2013.
- [149] P. Dziechciarz, A. Horvath, R. Shamir, and H. Szajewska, "Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children.," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 26, no. 6, pp. 795–806, Sep. 2007.
- [150] A. S. Day, K. E. Whitten, M. Sidler, and D. A. Lemberg, "Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease.," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 27, no. 4, pp. 293–307, Feb. 2008.
- [151] Z. Grover, R. Muir, and P. Lewindon, "Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease.," *J. Gastroenterol.*, vol. 49, no. 4, pp. 638–45, Apr. 2014.
- [152] A. N. Ananthakrishnan, H. Khalili, G. G. Konijeti, L. M. Higuchi, P. de Silva, J. R. Korzenik, C. S. Fuchs, W. C. Willett, J. M. Richter, and A. T. Chan, "A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis.," *Gastroenterology*, vol. 145, no. 5, pp. 970–7, Nov. 2013.
- [153] J. K. Hou, B. Abraham, and H. El-Serag, "Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 106, no. 4, pp. 563–73, Apr. 2011.
- [154] V. Andersen, A. Olsen, F. Carbonnel, A. Tjønneland, and U. Vogel, "Diet and risk of

- inflammatory bowel disease.,” *Dig. Liver Dis.*, vol. 44, no. 3, pp. 185–94, Mar. 2012.
- [155] H. M. Pappa, C. M. Gordon, T. M. Saslowsky, A. Zholudev, B. Horr, M.-C. Shih, and R. J. Grand, “Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease.,” *Pediatrics*, vol. 118, no. 5, pp. 1950–61, Nov. 2006.
- [156] S. Y. Shaw, J. F. Blanchard, and C. N. Bernstein, “Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease.,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 105, no. 12, pp. 2687–92, Dec. 2010.
- [157] D. N. Frank, A. L. St. Amand, R. A. Feldman, E. C. Boedeker, N. Harpaz, and N. R. Pace, “Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 104, no. 34, pp. 13780–13785, Aug. 2007.
- [158] J. M. Norman, S. A. Handley, M. T. Baldridge, L. Droit, C. Y. Liu, B. C. Keller, A. Kambal, C. L. Monaco, G. Zhao, P. Fleshner, T. S. Stappenbeck, D. P. B. McGovern, A. Keshavarzian, E. A. Mutlu, J. Sauk, D. Gevers, R. J. Xavier, D. Wang, M. Parkes, H. W. Virgin, S. Angelberger, W. Reinisch, A. Makristathis, C. Lichtenberger, C. Dejaco, P. Papay, G. Novacek, M. Trauner, A. Loy, D. Berry, J. J. Barr, R. Auro, M. Furlan, K. L. Whiteson, M. L. Erb, J. Pogliano, A. Stotland, R. Wolkowicz, A. S. Cutting, K. S. Doran, et al., M. Basic, L. M. Keubler, M. Buettner, M. Achard, G. Breves, B. Schröder, A. Smoczek, A. Jörns, D. Wedekind, N. H. Zschemisch, et al., Y. Belkaid, T. W. Hand, M. Breitbart, I. Hewson, B. Felts, J. M. Mahaffy, J. Nulton, P. Salamon, F. Rohwer, H. Brüssow, C. Canchaya, W.-D. Hardt, A. D. Butterworth, A. G. Thomas, A. K. Akobeng, K. Cadwell, K. K. Patel, N. S. Maloney, T. C. Liu, A. C. Ng, C. E. Storer, R. D. Head, R. Xavier, T. S. Stappenbeck, H. W. Virgin, J. G. Caporaso, J. Kuczynski, J. Stombaugh, K. Bittinger, F. D. Bushman, E. K. Costello, N. Fierer, A. G. Peña, J. K. Goodrich, J. I. Gordon, et al., J. G. Caporaso, C. L. Lauber, W. A. Walters, D. Berg-Lyons, C. A. Lozupone, P. J. Turnbaugh, N. Fierer, R. Knight, M. R. Clokie, A. D. Millard, A. V. Letarov, S. Heaphy, B. A. Duerkop, L. V. Hooper, B. A. Duerkop, C. V. Clements, D. Rollins, J. L. M. Rodrigues, L. V. Hooper, B. E. Dutilh, N. Cassman, K. McNair, S. E. Sanchez, G. G. Z. Silva, L. Boling, J. J. Barr, D. R. Speth, V. Seguritan, R. K. Aziz, et al., F. Eriksson, P. Tsagozis, K. Lundberg, R. Parsa, S. M. Mangsbo, M. A. A. Persson, R. A. Harris, P. Pisa, S. R. Finkbeiner, A. F. Allred, P. I. Tarr, E. J. Klein, C. D. Kirkwood, D. Wang, L.-C. Fortier, O. Sekulovic, D. Gevers, S. Kugathasan, L. A. Denson, Y. Vázquez-Baeza, W. Van Treuren, B. Ren, E. Schwager, D. Knights, S. J. Song, M. Yassour, et al., A. Górski, E. Wazna, B.-W. Dabrowska, K. Dabrowska, K. Switała-Jeleń, R. Miedzybrodzki, S. A. Handley, L. B. Thackray, G. Zhao, R. Presti, A. D. Miller, L. Droit, P. Abbink, L. F. Maxfield, A. Kambal, E. Duan, et al., D. Hollander, C. M. Vadheim, E. Brettholz, G. M. Petersen, T. Delahunty, J. I. Rotter, D. H. Huson, S. Mitra, H.-J. Ruscheweyh, N. Weber, S. C. Schuster, P. M. Irving, P. R. Gibson, M. Joossens, G. Huys, M. Cnockaert, V. De Preter, K. Verbeke, P. Rutgeerts, P.

Vandamme, S. Vermeire, A. D. Kostic, R. J. Xavier, D. Gevers, P. K. Kump, H.-P. Gröchenig, S. Lackner, S. Trajanoski, G. Reicht, K. M. Hoffmann, A. Deutschmann, H. H. Wenzl, W. Petritsch, G. J. Krejs, et al., N. Larsen, F. K. Vogensen, F. W. van den Berg, D. S. Nielsen, A. S. Andreasen, B. K. Pedersen, W. A. Al-Soud, S. J. Sørensen, L. H. Hansen, M. Jakobsen, S. Lax, D. P. Smith, J. Hampton-Marcell, S. M. Owens, K. M. Handley, N. M. Scott, S. M. Gibbons, P. Larsen, B. D. Shogan, S. Weiss, et al., P. Lepage, J. Colombet, P. Marteau, T. Sime-Ngando, J. Doré, M. Leclerc, R. E. Ley, F. Bäckhed, P. Turnbaugh, C. A. Lozupone, R. D. Knight, J. I. Gordon, J. A. Lindsay, A. Ruzin, H. F. Ross, N. Kurepina, R. P. Novick, E. Maiques, C. Ubeda, S. Campoy, N. Salvador, I. Lasa, R. P. Novick, J. Barbé, J. R. Penadés, B. H. McArdle, M. J. Anderson, S. Minot, R. Sinha, J. Chen, H. Li, S. A. Keilbaugh, G. D. Wu, J. D. Lewis, F. D. Bushman, S. Minot, S. Grunberg, G. D. Wu, J. D. Lewis, F. D. Bushman, S. Minot, A. Bryson, C. Chehoud, G. D. Wu, J. D. Lewis, F. D. Bushman, X. C. Morgan, T. L. Tickle, H. Sokol, D. Gevers, K. L. Devaney, D. V. Ward, J. A. Reyes, S. A. Shah, N. LeLeiko, S. B. Snapper, et al., K. Naidoo, M. Gordon, A. O. Fagbemi, A. G. Thomas, A. K. Akobeng, J. K. Nicholson, E. Holmes, J. Kinross, R. Burcelin, G. Gibson, W. Jia, S. Pettersson, J. M. Norman, S. A. Handley, H. W. Virgin, K. Parent, I. D. Wilson, Y. Peng, H. C. M. Leung, S. M. Yiu, F. Y. L. Chin, V. Pérez-Brocal, R. García-López, J. F. Vázquez-Castellanos, P. Nos, B. Beltrán, A. Latorre, A. Moya, J. Qin, Y. Li, Z. Cai, S. Li, J. Zhu, F. Zhang, S. Liang, W. Zhang, Y. Guan, D. Shen, et al., A. Reyes, M. Haynes, N. Hanson, F. E. Angly, A. C. Heath, F. Rohwer, J. I. Gordon, A. Reyes, N. P. Semenkovich, K. Whiteson, F. Rohwer, J. I. Gordon, A. Reyes, M. Wu, N. P. McNulty, F. L. Rohwer, J. I. Gordon, F. Shanahan, E. M. M. Quigley, X. J. Shen, J. F. Rawls, T. Randall, L. Burcal, C. N. Mpande, N. Jenkins, B. Jovov, Z. Abdo, R. S. Sandler, T. O. Keku, T. S. Stappenbeck, J. D. Rioux, A. Mizoguchi, T. Saitoh, A. Huett, A. Darfeuille-Michaud, T. Wileman, N. Mizushima, S. Carding, S. Akira, et al., L. Sun, G. M. Nava, T. S. Stappenbeck, R. V. Thurber, M. Haynes, M. Breitbart, L. Wegley, F. Rohwer, P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald, V. Magrini, E. R. Mardis, J. I. Gordon, P. J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunenko, B. L. Cantarel, A. Duncan, R. E. Ley, M. L. Sogin, W. J. Jones, B. A. Roe, J. P. Affourtit, et al., J. W. Uhr, J. Dancis, E. C. Franklin, M. S. Finkelstein, E. W. Lewis, E. van Nood, A. Vrieze, M. Nieuwdorp, S. Fuentes, E. G. Zoetendal, W. M. de Vos, C. E. Visser, E. J. Kuijper, J. F. W. M. Bartelsman, J. G. P. Tijssen, et al., H. W. Virgin, J. Wagner, J. Maksimovic, G. Farries, W. H. Sim, R. F. Bishop, D. J. Cameron, A. G. Catto-Smith, C. D. Kirkwood, A. S. Waller, T. Yamada, D. M. Kristensen, J. R. Kultima, S. Sunagawa, E. V. Koonin, P. Bork, J. S. Weitz, S. W. Wilhelm, D. Willner, M. Furlan, M. Haynes, R. Schmieder, F. E. Angly, J. Silva, S. Tammadoni, B. Nosrat, D. Conrad, F. Rohwer, D. Willner, M. R. Haynes, M. Furlan, N. Hanson, B. Kirby, Y. W. Lim, P. B. Rainey, R. Schmieder, M. Youle, D. Conrad, F. Rohwer, J. P. Zackular, N. T. Baxter, K. D. Iverson, W. D. Sadler, J. F. Petrosino, G. Y. Chen, P. D. Schloss, Y. Zhang, J. T. LeJeune, X. Zhang, A. D.

- McDaniel, L. E. Wolf, G. T. Keusch, M. K. Waldor, D. W. Acheson, R. C. Edgar, D. P. Faith, A. M. Baker, S. R. Finkbeiner, Y. Li, S. Ruone, C. Conrardy, N. Gregoricus, D. Toney, H. W. Virgin, L. J. Anderson, J. Vinjé, D. Wang, S. Tong, L. Fu, B. Niu, Z. Zhu, S. Wu, W. Li, D. H. Huson, A. F. Auch, J. Qi, S. C. Schuster, H. Li, R. Durbin, D. McDonald, M. N. Price, J. Goodrich, E. P. Nawrocki, T. Z. DeSantis, A. Probst, G. L. Andersen, R. Knight, P. Hugenholtz, F. Meyer, D. Paarmann, M. D’Souza, R. Olson, E. M. Glass, M. Kubal, T. Paczian, A. Rodriguez, R. Stevens, A. Wilke, et al., J.-P. Rossi, D. Wang, A. Urisman, Y. T. Liu, M. Springer, T. G. Ksiazek, D. D. Erdman, E. R. Mardis, M. Hickenbotham, V. Magrini, J. Eldred, et al., Y. Zhou, Y. Liang, K. H. Lynch, J. J. Dennis, and D. S. Wishart, “Disease-Specific Alterations in the Enteric Virome in Inflammatory Bowel Disease,” *Cell*, vol. 160, no. 3, pp. 447–460, Jan. 2015.
- [159] S. J. Ott, T. Kühbacher, M. Musfeldt, P. Rosenstiel, S. Hellmig, A. Rehman, O. Drews, W. Weichert, K. N. Timmis, and S. Schreiber, “Fungi and inflammatory bowel diseases: Alterations of composition and diversity,” *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 43, no. 7, pp. 831–41, 2008.
- [160] D. Gevers, S. Kugathasan, L. A. Denson, Y. Vázquez-Baeza, W. Van Treuren, B. Ren, E. Schwager, D. Knights, S. J. Song, M. Yassour, X. C. Morgan, A. D. Kostic, C. Luo, A. González, D. McDonald, Y. Haberman, T. Walters, S. Baker, J. Rosh, M. Stephens, M. Heyman, J. Markowitz, R. Baldassano, A. Griffiths, F. Sylvester, D. Mack, S. Kim, W. Crandall, J. Hyams, C. Huttenhower, R. Knight, and R. J. Xavier, “The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn’s disease,” *Cell Host Microbe*, vol. 15, no. 3, pp. 382–92, Mar. 2014.
- [161] K.-L. Kolho, K. Korpela, T. Jaakkola, M. V. A. Pichai, E. G. Zoetendal, A. Salonen, and W. M. de Vos, “Fecal Microbiota in Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Its Relation to Inflammation,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 110, no. 6, pp. 921–30, Jun. 2015.
- [162] X. C. Morgan, T. L. Tickle, H. Sokol, D. Gevers, K. L. Devaney, D. V Ward, J. A. Reyes, S. A. Shah, N. LeLeiko, S. B. Snapper, A. Bousvaros, J. Korzenik, B. E. Sands, R. J. Xavier, and C. Huttenhower, “Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment,” *Genome Biol.*, vol. 13, no. 9, p. R79, 2012.
- [163] T. Schwerd, K. Frivolt, T. Clavel, I. Lagkouvardos, G. Katona, D. Mayr, H. H. Uhlig, D. Haller, S. Koletzko, P. Bufler, K. J. Maloy, F. Powrie, F. M. Ruemmele, G. Veres, K. L. Kolho, A. Griffiths, A. Levine, J. C. Escher, et al., X. Chen, X. Wu, Q. Zhou, O. M. Howard, M. G. Netea, J. J. Oppenheim, H. H. Uhlig, J. Coombes, C. Mottet, A. Izcue, C. Thompson, A. Fanger, et al., C. Mottet, H. H. Uhlig, F. Powrie, G. Boschetti, S. Nancey, F. Sardi, X. Roblin, B. Flourie, D. Kaiserlian, N. O. Kaakoush, A. S. Day, S. T. Leach, D. A. Lemberg, S. Nielsen, H. M. Mitchell, K. Gerasimidis, M. Bertz, L. Hanske, J. Junick, O. Biskou, M. Aguilera, et al., S. T. Leach, H. M. Mitchell, W. R. Eng, L. Zhang, A. S. Day, C. Quince, U. Z. Ijaz, N. Loman,

- A. M. Eren, D. Saulnier, J. Russell, et al., J. D. Lewis, E. Z. Chen, R. N. Baldassano, A. R. Otley, A. M. Griffiths, D. Lee, et al., S. R. Dalal, E. B. Chang, C. Manichanh, L. Rigottier-Gois, E. Bonnaud, K. Gloux, E. Pelletier, L. Frangeul, et al., I. Lagkouvardos, K. Klaring, S. S. Heinzmann, S. Platz, B. Scholz, K. H. Engel, et al., Y. Belkaid, and T. W. Hand, “Exclusive enteral nutrition in active pediatric Crohn disease: Effects on intestinal microbiota and immune regulation,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 138, no. 2, pp. 592–596, Aug. 2016.
- [164] C. Guinet-Charpentier, P. Lepage, A. Morali, M. Chamailard, and L. Peyrin-Biroulet, “Effects of enteral polymeric diet on gut microbiota in children with Crohn’s disease.,” *Gut*, Jan. 2016.
- [165] C. Quince, U. Z. Ijaz, N. Loman, A. M. Eren, D. Saulnier, J. Russell, S. J. Haig, S. T. Calus, J. Quick, A. Barclay, M. Bertz, M. Blaut, R. Hansen, P. McGrogan, R. K. Russell, C. A. Edwards, and K. Gerasimidis, “Extensive Modulation of the Fecal Metagenome in Children With Crohn’s Disease During Exclusive Enteral Nutrition.,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 110, no. 12, p. 1718–29; quiz 1730, Dec. 2015.
- [166] J. Bronský, M. Adamcová, M. Bajer, K. Bajerová, P. Dědek, P. Hradský, E. Karásková, L. Kavalcová, K. Mitrová, S. Netvalová, O. Pozler, J. Schwarz, P. Szitányi, R. Škába, and A. Šuláková, “Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí,” *Česko-slovenská Pediatr.*, vol. 67, no. suppl. 2, 2012.
- [167] D. R. Mack, C. Langton, J. Markowitz, N. LeLeiko, A. Griffiths, A. Bousvaros, J. Evans, S. Kugathasan, A. Otley, M. Pfefferkorn, J. Rosh, A. Mezoff, S. Moyer, M. Oliva-Hemker, R. Rothbaum, R. Wyllie, J. F. delRosario, D. Keljo, T. Lerer, J. Hyams, and Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group, “Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease.,” *Pediatrics*, vol. 119, no. 6, pp. 1113–9, Jun. 2007.
- [168] N. Sabery and D. Bass, “Use of serologic markers as a screening tool in inflammatory bowel disease compared with elevated erythrocyte sedimentation rate and anemia.,” *Pediatrics*, vol. 119, no. 1, pp. e193-9, Jan. 2007.
- [169] M. C. Dubinsky, J. J. Ofman, M. Urman, S. R. Targan, and E. G. Seidman, “Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease.,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 96, no. 3, pp. 758–65, Mar. 2001.
- [170] J. C. Cabrera-Abreu, P. Davies, Z. Matek, and M. S. Murphy, “Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic.,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 89, no. 1, pp. 69–71, Jan. 2004.
- [171] M. A. Sidler, S. T. Leach, and A. S. Day, “Fecal S100A12 and fecal calprotectin as noninvasive markers for inflammatory bowel disease in children.,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 14, no. 3, pp. 359–66, Mar. 2008.
- [172] O. Hradsky, J. Ohem, K. Mitrova, M. Durilova, R. Kotalova, J. Nevorál, K.-L. Kolho, and J.

- Bronsky, “Fecal calprotectin levels in children is more tightly associated with histological than with macroscopic endoscopy findings.” *Clin. Lab.*, vol. 60, no. 12, pp. 1993–2000, 2014.
- [173] S. K. Bunn, W. M. Bisset, M. J. Main, E. S. Gray, S. Olson, and B. E. Golden, “Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease.” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 33, no. 1, pp. 14–22, Jul. 2001.
- [174] P. Henderson, N. H. Anderson, and D. C. Wilson, “The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis.” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 109, no. 5, pp. 637–45, May 2014.
- [175] E. J. Hoffenberg, S. Fidanza, and A. Sauaia, “Serologic testing for inflammatory bowel disease.” *J. Pediatr.*, vol. 134, no. 4, pp. 447–52, Apr. 1999.
- [176] F. M. Ruemmele, S. R. Targan, G. Levy, M. Dubinsky, J. Braun, and E. G. Seidman, “Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease.” *Gastroenterology*, vol. 115, no. 4, pp. 822–9, Oct. 1998.
- [177] M. S. Silverberg, J. Satsangi, T. Ahmad, I. D. R. Arnott, C. N. Bernstein, S. R. Brant, R. Caprilli, J.-F. Colombel, C. Gasche, K. Geboes, D. P. Jewell, A. Karban, E. V Loftus, A. S. Peña, R. H. Riddell, D. B. Sachar, S. Schreiber, A. H. Steinhart, S. R. Targan, S. Vermeire, and B. F. Warren, “Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology.” *Can. J. Gastroenterol.*, vol. 19 Suppl A, p. 5A–36A, Sep. 2005.
- [178] A. Levine, A. Griffiths, J. Markowitz, D. C. Wilson, D. Turner, R. K. Russell, J. Fell, F. M. Ruemmele, T. Walters, M. Sherlock, M. Dubinsky, and J. S. Hyams, “Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification.” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 17, no. 6, pp. 1314–21, Jun. 2011.
- [179] A. Levine, C. I. De Bie, D. Turner, S. Cucchiara, M. Sladek, M. S. Murphy, and J. C. Escher, “Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS registry.” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 19, no. 2, pp. 370–377, 2013.
- [180] C. I. de Bie, S. Buderus, B. K. Sandhu, L. de Ridder, A. Paerregaard, G. Veres, J. A. Dias, and J. C. Escher, “Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry.” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 54, no. 3, pp. 374–80, Mar. 2012.
- [181] D. A. Winter, K. Karolewska-Bochenek, I. Lazowska-Przeorek, P. Lionetti, M. L. Mearin, S. K. Chong, E. Roma-Giannikou, J. Maly, K.-L. Kolho, R. Shaoul, A. Staiano, G. M. Damen, T. de Meij, D. Hendriks, E. K. George, D. Turner, and J. C. Escher, “Pediatric IBD-unclassified Is Less Common than Previously Reported; Results of an 8-Year Audit of the EUROKIDS Registry.” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 21, no. 9, pp. 2145–2153, 2015.

- [182] F. M. Ruemmele, G. Veres, K. L. Kolho, A. Griffiths, A. Levine, J. C. Escher, J. Amil Dias, A. Barabino, C. P. Braegger, J. Bronsky, S. Buderus, J. Martín-de-Carpi, L. De Ridder, U. L. Fagerberg, J. P. Hugot, J. Kierkus, S. Kolacek, S. Koletzko, P. Lionetti, E. Miele, V. M. Navas López, A. Paerregaard, R. K. Russell, D. E. Serban, R. Shaoul, P. Van Rheenen, G. Veereman, B. Weiss, D. Wilson, A. Dignass, A. Eliakim, H. Winter, D. Turner, European Crohn's and Colitis Organisation, and European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, "Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease.," *J. Crohns. Colitis*, vol. 8, no. 10, pp. 1179–207, Oct. 2014.
- [183] A. Levine and D. Turner, "Combined azithromycin and metronidazole therapy is effective in inducing remission in pediatric Crohn's disease.," *J. Crohns. Colitis*, vol. 5, no. 3, pp. 222–6, Jun. 2011.
- [184] O. Hradsky, I. Copova, K. Zarubova, J. Nevorál, and J. Bronsky, "Time to Relapse in Children with Crohn's Disease Treated with Azathioprine and Nutritional Therapy or Corticosteroids.," *Dig. Dis. Sci.*, Mar. 2016.
- [185] J. Markowitz, K. Grancher, N. Kohn, M. Lesser, and F. Daum, "A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease," *Gastroenterology*, vol. 119, no. 4, pp. 895–902, Oct. 2000.
- [186] S. Uhlen, R. Belbouab, K. Narebski, O. Goulet, J. Schmitz, J. P. Cézard, D. Turck, and F. M. Ruemmele, "Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study.," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 12, no. 11, pp. 1053–7, Nov. 2006.
- [187] D. Turner, A. B. Grossman, J. Rosh, S. Kugathasan, A. R. Gilman, R. Baldassano, and A. M. Griffiths, "Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 102, no. 12, pp. 2804–12, 2813, Dec. 2007.
- [188] M. Lazzerini, S. Martelossi, G. Magazzù, S. Pellegrino, M. C. Lucanto, A. Barabino, A. Calvi, S. Arrigo, P. Lionetti, M. Lorusso, F. Mangiantini, M. Fontana, G. Zuin, G. Palla, G. Maggiore, M. Bramuzzo, M. C. Pellegrin, M. Maschio, V. Villanacci, S. Manenti, G. Decorti, S. De Iudicibus, R. Paparazzo, M. Montico, and A. Ventura, "Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial.," *JAMA*, vol. 310, no. 20, pp. 2164–73, Nov. 2013.
- [189] R. Berni Canani, G. Terrin, O. Borrelli, M. T. Romano, F. Manguso, A. Coruzzo, F. D'Armiento, E. F. Romeo, and S. Cucchiara, "Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease," *Dig. Liver Dis.*, vol. 38, no. 6, pp. 381–387, 2006.
- [190] F. L. Cameron, K. Gerasimidis, A. Papangelou, D. Missiou, V. Garrick, T. Cardigan, E. Buchanan, A. R. Barclay, P. McGrogan, and R. K. Russell, "Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with Crohn's disease," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 37, no. 6, pp. 622–629, 2013.



- [191] G. J. Jaspers, H. J. Verkade, J. C. Escher, L. de Ridder, J. a J. M. Taminiau, and E. H. H. M. Rings, “Azathioprine maintains first remission in newly diagnosed pediatric Crohn’s disease.,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 12, no. 9, pp. 831–836, 2006.
- [192] B. Lambert, D. A. Lemberg, S. T. Leach, and A. S. Day, “Longer-term outcomes of nutritional management of Crohn’s disease in children,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 57, no. 8, pp. 2171–2177, 2012.
- [193] L. Riello, C. Talbotec, H. Garnier-Lengliné, B. Pigneur, J. Svahn, D. Canioni, O. Goulet, J. Schmitz, and F. M. Ruemmele, “Tolerance and efficacy of azathioprine in pediatric Crohn’s disease,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 17, no. 10, pp. 2138–2143, 2011.
- [194] I. Hojsak, A. M. Pavić, Z. Mišak, and S. Kolaček, “Risk factors for relapse and surgery rate in children with Crohn’s disease,” *Eur. J. Pediatr.*, vol. 173, no. 5, pp. 617–621, May 2014.
- [195] A. Levine, D. Turner, T. Pfeffer Gik, J. Amil Dias, G. Veres, R. Shaoul, A. Staiano, J. Escher, K. L. Kolho, A. Paerregaard, J. Martin de Carpi, G. Veereman Wauters, S. Koletzko, O. Shevah, L. Finnby, and M. Sladek, “Comparison of outcomes parameters for induction of remission in new onset pediatric Crohn’s disease: evaluation of the porto IBD group &quot;growth relapse and outcomes with therapy&quot; (GROWTH CD) study.,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 20, no. 2, pp. 278–85, Feb. 2014.
- [196] J. Punati, J. Markowitz, T. Lerer, J. Hyams, S. Kugathasan, A. Griffiths, A. Otle, J. Rosh, M. Pfefferkorn, D. Mack, J. Evans, A. Bousvaros, M. Susan Moyer, R. Wyllie, M. Oliva-Hemker, A. Mezoff, N. Leleiko, D. Keljo, and W. Crandall, “Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 14, no. 7, pp. 949–954, 2008.
- [197] B. Pigneur, P. Seksik, S. Viola, J. Viala, L. Beaugerie, J. P. Girardet, F. M. Ruemmele, and J. Cosnes, “Natural history of Crohn’s disease: Comparison between childhood- and adult-onset disease,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 16, no. 6, pp. 953–961, 2010.
- [198] L. Beaugerie, P. Seksik, I. Nion-Larmurier, J. P. Gendre, and J. Cosnes, “Predictors of crohn’s disease,” *Gastroenterology*, vol. 130, no. 3, pp. 650–656, 2006.
- [199] J. Cosnes, a. Bourrier, I. Nion-Larmurier, H. Sokol, L. Beaugerie, and P. Seksik, “Factors affecting outcomes in Crohn’s disease over 15 years,” *Gut*, vol. 61, no. 8, pp. 1140–1145, 2012.
- [200] L. Beaugerie and H. Sokol, “Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course.,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 18, no. 29, pp. 3806–13, 2012.
- [201] M. K. Vester-Andersen, I. Vind, M. V. Prosberg, B. G. Bengtsson, T. Blixt, P. Munkholm, M. Andersson, T. Jess, and F. Bendtsen, “Hospitalisation, surgical and medical recurrence rates in inflammatory bowel disease 2003-2011-A Danish population-based cohort study,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 8, no. 12, pp. 1675–1683, 2014.
- [202] H. Mossop, P. Davies, and M. Murphy, “Predicting the Need for Azathioprine at First

- Presentation in Children With Inflammatory Bowel Disease,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 47, no. 2, pp. 123–129, Aug. 2008.
- [203] D. A. Jacobstein, P. Mamula, J. E. Markowitz, M. Leonard, and R. N. Baldassano, “Predictors of immunomodulator use as early therapy in pediatric Crohn’s disease,” *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 40, no. 2, pp. 145–8, Feb. 2006.
- [204] O. Fabian, O. Hradsky, K. Potuznikova, A. Kalfusova, L. Krskova, L. Hornofova, J. Zamecnik, and J. Bronsky, “Low predictive value of histopathological scoring system for complications development in children with Crohn’s disease,” *Pathol. - Res. Pract.*, 2017. V tisku.
- [205] T. D. Walters, M. O. Kim, L. A. Denson, A. M. Griffiths, M. Dubinsky, J. Markowitz, R. Baldassano, W. Crandall, J. Rosh, M. Pfefferkorn, A. Otley, M. B. Heyman, N. Leleiko, S. Baker, S. L. Guthery, J. Evans, D. Ziring, R. Kellermayer, M. Stephens, D. Mack, M. Oliva-Hemker, A. S. Patel, B. Kirschner, D. Moulton, S. Cohen, S. Kim, C. Liu, J. Essers, S. Kugathasan, and J. S. Hyams, “Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  vs an immunomodulator in children with Crohn’s disease,” *Gastroenterology*, vol. 146, no. 2, pp. 383–391, Feb. 2014.
- [206] M. C. Dubinsky, S. Kugathasan, S. Kwon, T. Haritunians, I. Wrobel, G. Wahbeh, A. Quiros, R. Bahar, G. Silber, S. Farrior, M. Stephens, N. Teleten, D. Panikkath, A. Ippoliti, E. Vasiliauskas, P. Fleshner, C. Williams, C. Landers, J. I. Rotter, S. R. Targan, K. D. Taylor, and D. P. B. McGovern, “Multidimensional prognostic risk assessment identifies association between IL12B variation and surgery in Crohn’s disease,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 19, no. 8, pp. 1662–70, Jul. 2013.
- [207] F. M. Ruemmele, G. Veres, K. L. Kolho, A. Griffiths, A. Levine, J. C. Escher, J. Amil Dias, A. Barabino, C. P. Braegger, J. Bronsky, S. Buderus, J. Mart??n-de-Carpi, L. De Ridder, U. L. Fagerberg, J. P. Hugot, J. Kierkus, S. Kolacek, S. Koletzko, P. Lionetti, E. Miele, V. M. Navas L??pez, A. Paerregaard, R. K. Russell, D. E. Serban, R. Shaoul, P. Van Rheenen, G. Veereman, B. Weiss, D. Wilson, A. Dignass, A. Eliakim, H. Winter, and D. Turner, “Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn’s disease,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 8, no. 10, pp. 1179–1207, 2014.
- [208] P. Rutgeerts, K. Geboes, G. Vantrappen, J. Beyls, R. Kerremans, and M. Hiele, “Predictability of the postoperative course of Crohn’s disease,” *Gastroenterology*, vol. 99, no. 4, pp. 956–63, Oct. 1990.
- [209] P. De Cruz, M. A. Kamm, A. L. Hamilton, K. J. Ritchie, E. O. Krejany, A. Gorelik, D. Liew, L. Prideaux, I. C. Lawrance, J. M. Andrews, P. A. Bampton, P. R. Gibson, M. Sparrow, R. W. Leong, T. H. Florin, R. B. Gearry, G. Radford-Smith, F. A. Macrae, H. Debinski, W. Selby, I. Kronborg, M. J. Johnston, R. Woods, P. R. Elliott, S. J. Bell, S. J. Brown, W. R. Connell, P. V. Desmond, O. Bernell, A. Lapidus, G. Hellers, V. Binder, C. Hendriksen, S. Kreiner, P. Munkholm, E. Langholz, M. Davidsen, V. Binder, J. Cosnes, I. Nion-Larmurier, L. Beaugerie,

- P. Afchain, E. Tiret, J. Gendre, L. Peyrin-Biroulet, W. Harmsen, W. Tremaine, A. Zinsmeister, W. Sandborn, E. Loftus, G. Olaison, K. Smedh, R. Sjö Dahl, P. Rutgeerts, K. Geboes, G. Vantrappen, R. Kerremans, J. Coenegrachts, G. Coremans, P. Rutgeerts, K. Geboes, G. Vantrappen, J. Beyls, R. Kerremans, M. Hiele, E. Landsend, E. Johnson, H.-O. Johannessen, E. Carlsen, G. Reese, T. Nanidis, C. Borysiewicz, T. Yamamoto, T. Orchard, P. Tekkis, C. Simillis, T. Yamamoto, G. Reese, et al., R. McLeod, B. Wolff, S. Ross, R. Parkes, M. McKenzie, the I. of the C. Trial, G. Van Assche, A. Dignass, W. Reinisch, the E. C. and C. O. (ECCO), et al., P. Rutgeerts, G. Van Assche, P. Rutgeerts, M. Hiele, K. Geboes, et al., G. D’Haens, S. Vermeire, G. Van Assche, et al., M. Regueiro, W. Schraut, L. Baidoo, et al., D. Sorrentino, G. Terrosu, C. Avellini, S. Maiero, M. Regueiro, K. Kip, L. Baidoo, J. Swoger, W. Schraut, G. Van Assche, A. Dignass, J. Panes, the E. C. and C. O. (ECCO), et al., J. Mary, R. Modigliani, M. Daperno, G. D’Haens, G. Van Assche, et al., P. De Cruz, M. Kamm, L. Prideaux, P. Allen, P. Desmond, E. Savarino, G. Bodini, P. Dulbecco, et al., P. De Cruz, M. Kamm, A. Hamilton, et al., D. Sachar, E. Lemmer, C. Ibrahim, et al., G. Doherty, R. Miksad, A. Cheifetz, A. Moss, A. Ananthakrishnan, C. Hur, P. Juillerat, J. Korzenik, S. Ng, G. Lied, N. Arebi, R. Phillips, M. Kamm, P. De Cruz, M. Bernardi, M. Kamm, et al., P. Rutgeerts, R. Diamond, M. Bala, et al., K. Frøslie, J. Jahnsen, B. Moum, M. Vatn, the I. Group, F. Schnitzler, H. Fidder, M. Ferrante, et al., F. Baert, L. Moortgat, G. Van Assche, et al., M. Regueiro, L. Baidoo, K. Kip, et al., M. Aguas, G. Bastida, E. Cerrillo, et al., K. Papamichael, E. Archavlis, C. Lariou, G. Mantzaris, J. Colombel, W. Sandborn, W. Reinisch, the S. S. Group, et al., X. Hébuterne, M. Lémann, Y. Bouhnik, et al., P. Rutgeerts, G. Van Assche, W. Sandborn, et al., A. Viscido, G. Corrao, G. Taddei, R. Caprilli, T. Walters, A. Steinhart, C. Bernstein, and et al., “Crohn’s disease management after intestinal resection: a randomised trial.” *Lancet (London, England)*, vol. 385, no. 9976, pp. 1406–17, Apr. 2015.
- [210] K. Zarubova, O. Hradsky, I. Copova, B. Rouskova, L. Pos, R. Skaba, and J. Bronsky, “Endoscopic Recurrence Six Months After Ileocecal Resection in Children with Crohn’s Disease Treated with Azathioprine,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, p. 1, Nov. 2016. V tisku.
- [211] D. Turner, A. Levine, J. C. Escher, A. M. Griffiths, R. K. Russell, A. Dignass, J. A. Dias, J. Bronsky, C. P. Braegger, S. Cucchiara, L. de Ridder, U. L. Fagerberg, S. Hussey, J.-P. Hugot, S. Kolacek, K. L. Kolho, P. Lionetti, A. Paerregaard, A. Potapov, R. Rintala, D. E. Serban, A. Staiano, B. Sweeny, G. Veerman, G. Veres, D. C. Wilson, F. M. Ruemmele, European Crohn’s and Colitis Organization, and European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, “Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines.” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 55, no. 3, pp. 340–61, Sep. 2012.
- [212] D. Turner, A. R. Otley, D. Mack, J. Hyams, J. de Bruijne, K. Uusoue, T. D. Walters, M. Zachos, P. Mamula, D. E. Beaton, A. H. Steinhart, and A. M. Griffiths, “Development,

- validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study.," *Gastroenterology*, vol. 133, no. 2, pp. 423–32, Aug. 2007.
- [213] D. Turner, S. T. Leach, D. Mack, K. Uusoue, R. McLernon, J. Hyams, N. Leleiko, T. D. Walters, W. Crandall, J. Markowitz, A. R. Otley, A. M. Griffiths, and A. S. Day, "Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response.," *Gut*, vol. 59, no. 9, pp. 1207–12, Sep. 2010.
- [214] D. Turner, D. Mack, N. Leleiko, T. D. Walters, K. Uusoue, S. T. Leach, A. S. Day, W. Crandall, M. S. Silverberg, J. Markowitz, A. R. Otley, D. Keljo, P. Mamula, S. Kugathasan, J. Hyams, and A. M. Griffiths, "Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response.," *Gastroenterology*, vol. 138, no. 7, pp. 2282–91, Jun. 2010.
- [215] A. Schechter, C. Griffiths, J. C. Gana, R. Shaoul, R. Shamir, E. Shteyer, T. Bdolah-Abram, O. Ledder, and D. Turner, "Early endoscopic, laboratory and clinical predictors of poor disease course in paediatric ulcerative colitis.," *Gut*, pp. 1–9, 2014.
- [216] K. F. Frøslie, J. Jahnsen, B. A. Moum, M. H. Vatn, S. B. IBSEN Group, B. G. Feagan, G. R. Lichtenstein, L. F. Mayer, S. Schreiber, C. F. Colombel, D. Rachmilewitz, D. C. Wolf, A. Olson, B. Weihang, P. Rutgeerts, A. I. study group, P. Rutgeerts, B. G. Feagan, G. R. Lichtenstein, L. F. Mayer, S. Schreiber, J. F. Colombel, D. Rachmilewitz, D. C. Wolf, A. Olson, B. Weihang, S. B. Hanauer, M. Lemann, J.-Y. Mary, J. F. Colombel, B. Duclos, J. C. Soule, E. Lerebours, R. Modigliani, Y. Bouhinik, G. R. Lichtenstein, S. Yan, M. Bala, M. Blank, B. E. Sands, B. A. Moum, M. H. Vatn, A. Ekbo, O. Fausa, E. Aadland, I. Lygren, J. Sauar, T. Schulz, I. study group, J. E. Lennard-Jones, D. G. Altman, D. W. Hosmer, S. Lemeshow, J. Fox, T. de Lange, S. Larsen, L. Aabakken, S. B. Hanauer, W. J. Sandborn, A. Kornbluth, Katz, M. Safdi, S. Woogen, G. Regalli, C. Yeh, N. Smith-Hall, F. Ajayi, P. Rutgeerts, W. J. Sandborn, B. G. Feagan, W. Reinisch, A. Olson, J. Johanns, S. Travers, D. Rachmiewitz, S. B. Hanauer, G. R. Lichtenstein, W. J. S. deVilliers, D. Present, B. E. Sands, J. F. Colombel, and G. D'Haens, "Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort.," *Gastroenterology*, vol. 133, no. 2, pp. 412–22, Aug. 2007.
- [217] J. F. Colombel, P. Rutgeerts, W. Reinisch, D. Esser, Y. Wang, Y. Lang, C. W. Marano, R. Strauss, B. J. Oddens, B. G. Feagan, S. B. Hanauer, G. R. Lichtenstein, D. Present, B. E. Sands, W. J. Sandborn, D. C. Baumgart, W. J. Sandborn, D. S. Fefferman, R. J. Farrell, S. B. Hanauer, S. Lichtiger, D. H. Present, A. Kornbluth, et al., P. Rutgeerts, W. J. Sandborn, B. G. Feagan, et al., W. J. Sandborn, P. Rutgeerts, B. G. Feagan, et al., S. A. Riley, V. Mani, M. J. Goodman, et al., A. Bitton, M. A. Peppercorn, D. A. Antonioli, et al., K. F. Frøslie, J. Jahnsen, B. A. Moum, et al., I. C. Solberg, I. Lygren, J. Jøhnsen, et al., K. W. Schroeder, W. J. Tremaine, D.

- M. Ilstrup, E. Louis, A. Collard, A. F. Oger, et al., H. J. Freeman, J. Cosnes, S. Cattan, A. Blain, et al., M. H. Vatn, P. Rutgeerts, R. H. Diamond, M. Bala, et al., M. Ferrante, S. Vermeire, H. Fidder, et al., M. D. Rutter, B. P. Saunders, K. H. Wilkinson, et al., M. Rutter, B. Saunders, K. Wilkinson, et al., S. H. Itzkowitz, X. Yio, J. D. Lewis, S. Chuai, L. Nessel, and et al., “Early Mucosal Healing With Infliximab Is Associated With Improved Long-term Clinical Outcomes in Ulcerative Colitis,” *Gastroenterology*, vol. 141, no. 4, pp. 1194–1201, Oct. 2011.
- [218] D. Turner, S. P. L. Travis, A. M. Griffiths, F. M. Ruemmele, A. Levine, E. I. Benchimol, M. Dubinsky, G. Alex, R. N. Baldassano, J. C. Langer, R. Shamberger, J. S. Hyams, S. Cucchiara, A. Bousvaros, J. C. Escher, J. Markowitz, D. C. Wilson, G. van Assche, and R. K. Russell, “Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 106, no. 4, pp. 574–588, Apr. 2011.
- [219] E. R. Fedyk, T. Wyant, L.-L. Yang, V. Csizmadia, K. Burke, H. Yang, and V. J. Kadambi, “Exclusive antagonism of the  $\alpha 4 \beta 7$  integrin by vedolizumab confirms the gut-selectivity of this pathway in primates.,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 18, no. 11, pp. 2107–19, Nov. 2012.
- [220] S. Singh, S. K. Garg, D. S. Pardi, Z. Wang, M. H. Murad, and E. V Loftus, “Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis.,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 89, no. 12, pp. 1621–35, Dec. 2014.
- [221] R. W. Stidham, T. C. H. Lee, P. D. R. Higgins, A. R. Deshpande, D. A. Sussman, A. G. Singal, B. J. Elmunzer, S. D. Saini, S. Vijan, and A. K. Waljee, “Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn’s disease,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 39, no. 12, pp. 1349–1362, Jun. 2014.
- [222] G. S. Hazlewood, A. Rezaie, M. Borman, R. Panaccione, S. Ghosh, C. H. Seow, E. Kuenzig, G. Tomlinson, C. A. Siegel, G. Y. Melmed, and G. G. Kaplan, “Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn’s disease: a network meta-analysis.,” *Gastroenterology*, vol. 148, no. 2, pp. 344–54–5, Feb. 2015.
- [223] R. W. Stidham, T. C. H. Lee, P. D. R. Higgins, A. R. Deshpande, D. A. Sussman, A. G. Singal, B. J. Elmunzer, S. D. Saini, S. Vijan, and A. K. Waljee, “Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 39, no. 7, pp. 660–671, Apr. 2014.
- [224] S. Danese, G. Fiorino, L. Peyrin-Biroulet, E. Lucenteforte, G. Virgili, L. Moja, and S. Bonovas, “Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis.,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 160, no. 10, pp. 704–11, May 2014.
- [225] J. Hyams, W. Crandall, S. Kugathasan, A. Griffiths, A. Olson, J. Johanns, G. Liu, S. Travers, R. Heuschkel, J. Markowitz, S. Cohen, H. Winter, G. Veereman-Wauters, G. Ferry, R. Baldassano, and REACH Study Group, “Induction and maintenance infliximab therapy for the

- treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children.," *Gastroenterology*, vol. 132, no. 3, pp. 863-73–6, Mar. 2007.
- [226] J. S. Hyams, A. Griffiths, J. Markowitz, R. N. Baldassano, W. A. Faubion, R. B. Colletti, M. Dubinsky, J. Kierkus, J. Rosh, Y. Wang, B. Huang, B. Bittle, M. Marshall, and A. Lazar, "Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children.," *Gastroenterology*, vol. 143, no. 2, p. 365–74.e2, Aug. 2012.
- [227] D. Duricova, N. Pedersen, M. Lenicek, O. Hradsky, J. Bronsky, M. Adamcova, M. Elkjaer, P. S. Andersen, L. Vitek, K. Larsen, M. Lukas, J. Nevoral, V. Wewer, and P. Munkholm, "Infliximab dependency in children with Crohn's disease.," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 29, no. 7, pp. 792–9, Apr. 2009.
- [228] T. Hlavaty, M. Ferrante, L. Henckaerts, M. Pierik, P. Rutgeerts, and S. Vermeire, "Predictive Model for the Outcome of Infliximab Therapy in Crohn's Disease Based on Apoptotic Pharmacogenetic Index and Clinical Predictors," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 13, no. 4, pp. 372–379, Apr. 2007.
- [229] M. Chaparro, J. Panes, V. García, M. Mañosa, M. Esteve, O. Merino, M. Andreu, A. Gutierrez, F. Gomollón, J. L. Cabriada, M. A. Montoro, J. L. Mendoza, P. Nos, and J. P. Gisbert, "Long-term Durability of Infliximab Treatment in Crohn's Disease and Efficacy of Dose 'Escalation' in Patients Losing Response," *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 45, no. 2, pp. 113–118, Feb. 2011.
- [230] E. J. Eshuis, C. P. Peters, A. A. van Bodegraven, J. F. Bartelsman, W. Bemelman, P. Fockens, G. R. A. M. D'Haens, P. C. F. Stokkers, and C. Y. Ponsioen, "Ten years of infliximab for Crohn's disease: outcome in 469 patients from 2 tertiary referral centers.," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 19, no. 8, pp. 1622–30, Jul. 2013.
- [231] N. Vande Casteele, R. Khanna, B. G. Levesque, L. Stitt, G. Y. Zou, S. Singh, S. Lockton, S. Hauenstein, L. Ohrmund, G. R. Greenberg, P. J. Rutgeerts, A. Gils, W. J. Sandborn, S. Vermeire, and B. G. Feagan, "The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease.," *Gut*, vol. 64, no. 10, pp. 1539–45, Oct. 2015.
- [232] J. Ohem, O. Hradsky, K. Zarubova, I. Copova, P. Bukovska, R. Prusa, K. Malickova, and J. Bronsky, "Evaluation of infliximab therapy in children with Crohn's disease using trough level predictors," *Dig. Dis.* 2017. V recenzním řízení.
- [233] M. Bortlik, D. Duricova, K. Malickova, N. Machkova, E. Bouzkova, L. Hrdlicka, A. Komarek, and M. Lukas, "Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease.," *J. Crohns. Colitis*, vol. 7, no. 9, pp. 736–43, Oct. 2013.
- [234] N. Singh, C. J. Rosenthal, G. Y. Melmed, J. Mirocha, S. Farrior, S. Callejas, B. Tripuraneni, S. Rabizadeh, and M. C. Dubinsky, "Early infliximab trough levels are associated with persistent remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease.," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 20, no. 10, pp. 1708–13, Oct. 2014.

- [235] B. Ungar, I. Levy, Y. Yavne, M. Yavzori, O. Picard, E. Fudim, R. Loebstein, Y. Chowers, R. Eliakim, U. Kopylov, and S. Ben-Horin, “Optimizing Anti-TNF- $\alpha$  Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases.,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 14, no. 4, p. 550–557.e2, Apr. 2016.
- [236] N. Vande Casteele, M. Ferrante, G. Van Assche, V. Ballet, G. Compennolle, K. Van Steen, S. Simoens, P. Rutgeerts, A. Gils, and S. Vermeire, “Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease.,” *Gastroenterology*, vol. 148, no. 7, p. 1320–9.e3, Jun. 2015.
- [237] G. D’Haens, S. Vermeire, G. Lambrecht, F. Baert, P. Bossuyt, M. Nachury, A. Buisson, Y. Bouhnik, J. Filippi, J. vande Woude, P. Van Hootegem, J. Moreau, E. Louis, D. Franchimont, M. De Vos, F. Mana, L. Peyrin-Biroulet, H. Brixi, M. Allez, P. Caenepeel, A. Aubourg, B. Oldenburg, M. Pierik, A. Gils, S. Chevret, and D. Laharie, “Drug-concentration versus symptom-driven dose adaptation of Infliximab in patients with active Crohn ’ s disease : a prospective , randomised , multicentre trial ( Tailorix ) OP030 Factors associated with the first trough level of infliximab at week,” *J. Crohn ’ s Colitis*, vol. 10, no. suppl 1, p. 24, 2016.
- [238] B. S. Kirschner, “Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease.,” *Gastroenterology*, vol. 115, no. 4, pp. 813–21, Oct. 1998.
- [239] U. Hindorf, M. Lindqvist, H. Hildebrand, U. Fagerberg, and S. Almer, “Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease.,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 24, no. 2, pp. 331–42, Jul. 2006.
- [240] R. B. Gearry, M. L. Barclay, M. J. Burt, J. A. Collett, and B. A. Chapman, “Thiopurine drug adverse effects in a population of New Zealand patients with inflammatory bowel disease.,” *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, vol. 13, no. 8, pp. 563–7, Aug. 2004.
- [241] G. R. Lichtenstein, B. G. Feagan, R. D. Cohen, B. A. Salzberg, R. H. Diamond, S. Price, W. Langholff, A. Londhe, and W. J. Sandborn, “Serious infection and mortality in patients with Crohn’s disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry.,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 107, no. 9, pp. 1409–22, Sep. 2012.
- [242] F. Magro, L. Peyrin-Biroulet, H. Sokol, X. Aldeger, A. Costa, P. D. Higgins, J. C. Joyce, K. H. Katsanos, A. Lopez, T. M. de Xaxars, E. Toader, and L. Beaugerie, “Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III).,” *J. Crohns. Colitis*, vol. 8, no. 1, pp. 31–44, Jan. 2014.
- [243] D. S. Kotlyar, J. D. Lewis, L. Beaugerie, A. Tierney, C. M. Brensinger, J. P. Gisbert, E. V. Loftus, L. Peyrin-Biroulet, W. C. Blonski, M. Van Domselaar, M. Chaparro, S. Sandilya, M. Bewtra, F. Beigel, L. Biancone, and G. R. Lichtenstein, “Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Azathioprine and 6-Mercaptopurine: A Meta-analysis,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 13, no. 5, p. 847–858.e4, 2015.

- [244] A. Kandiel, A. G. Fraser, B. I. Korelitz, C. Brensinger, and J. D. Lewis, “Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine.,” *Gut*, vol. 54, no. 8, pp. 1121–5, Aug. 2005.
- [245] L. Beaugerie, N. Brousse, A. M. Bouvier, J. F. Colombel, M. Lémann, J. Cosnes, X. Hébuterne, A. Cortot, Y. Bouhnik, J. P. Gendre, T. Simon, M. Maynadié, O. Hermine, J. Faivre, and F. Carrat, “Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study,” *Lancet*, vol. 374, no. 9701, pp. 1617–1625, 2009.
- [246] O. Hradsky, I. Copova, K. Zarubova, M. Durilova, J. Nevorál, M. Maminak, P. Hubacek, and J. Bronsky, “Seroprevalence of Epstein-Barr Virus, Cytomegalovirus, and Polyomaviruses in Children with Inflammatory Bowel Disease.,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 60, no. 11, pp. 3399–407, Nov. 2015.
- [247] J. Gordon, A. Ramaswami, M. Beuttler, J. Jossen, N. Pittman, J. Lai, D. Dunkin, K. Benkov, and M. Dubinsky, “EBV Status and Thiopurine Use in Pediatric IBD.,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 62, no. 5, pp. 711–4, May 2016.
- [248] S. Sharma, D. Eckert, J. S. Hyams, S. Mensing, R. B. Thakkar, A. M. Robinson, J. R. Rosh, F. M. Rummel, and W. M. Awni, “Pharmacokinetics and exposure-efficacy relationship of adalimumab in pediatric patients with moderate to severe Crohn’s disease: results from a randomized, multicenter, phase-3 study.,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 21, no. 4, pp. 783–92, Apr. 2015.
- [249] C. I. de Bie, J. C. Escher, and L. de Ridder, “Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease.,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 18, no. 5, pp. 985–1002, May 2012.
- [250] D. R. Roach, A. G. D. Bean, C. Demangel, M. P. France, H. Briscoe, and W. J. Britton, “TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection.,” *J. Immunol.*, vol. 168, no. 9, pp. 4620–7, May 2002.
- [251] O. Hradsky, J. Ohem, K. Zarubova, K. Mitrova, M. Durilova, R. Kotalova, J. Nevorál, I. Zemanova, P. Dryak, and J. Bronsky, “Disease Activity Is an Important Factor for Indeterminate Interferon- $\gamma$  Release Assay Results in Children With Inflammatory Bowel Disease.,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 58, no. 3, pp. 320–4, Mar. 2014.
- [252] L. de Ridder, J. C. Escher, J. Bouquet, J. J. Schweizer, E. H. H. M. Rings, J. J. M. Tolboom, R. H. J. Houwen, O. F. Norbruis, B. H. F. Derkx, and J. A. J. M. Taminiau, “Infliximab therapy in 30 patients with refractory pediatric crohn disease with and without fistulas in The Netherlands.,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 39, no. 1, pp. 46–52, Jul. 2004.
- [253] P. Deepak and D. J. Stobaugh, “Maternal and foetal adverse events with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in inflammatory bowel disease.,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 40, no. 9, pp. 1035–43, Nov. 2014.
- [254] R. M. Marchioni and G. R. Lichtenstein, “Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy and fetal



- risk: a systematic literature review.," *World J. Gastroenterol.*, vol. 19, no. 17, pp. 2591–602, May 2013.
- [255] E. A. Vasiliauskas, J. A. Church, N. Silverman, M. Barry, S. R. Targan, and M. C. Dubinsky, "Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn.," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 4, no. 10, pp. 1255–8, Oct. 2006.
- [256] M. Bortlik, D. Duricova, N. Machkova, J. Kozeluhova, P. Kohout, L. Hrdlicka, M. Durilova, K. Mitrova, O. Hradsky, J. Bronsky, K. Malickova, and M. Lukas, "Impact of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Antibodies Administered to Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease on Long-term Outcome of Exposed Children," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 20, no. 3, pp. 495–501, Mar. 2014.
- [257] O. Hradsky, O. Soucek, K. Maratova, I. Copova, K. Zarubova, J. Bronsky, and Z. Sumnik, "Supplementation with 2,000 IU of cholecalciferol is associated with improvement of trabecular bone mineral density and muscle power in pediatric patients with IBD," *Inflamm Bowel Dis.* 2017. V tisku.

## **11 Přílohy**

Přílohu 1-15 nebylo možno zveřejnit z důvodu autorského zákona.

## Příloha 16

### Zkratky států dle normy ISO 3166-1 alpha-2

Kód	Stát
AU	Austrálie
BA	Bosna a Hercegovina
CA	Kanada
CN	Čína
CZ	Česká republika
DE	Německo
DK	Dánsko
ES	Španělsko
FI	Finsko
FO	Farské ostrovy
FR	Francie
GB	Spojené království
GR	Řecko
HR	Chorvatsko
HU	Maďarsko
IE	Irsko
IS	Island
IT	Itálie
KR	Korea
LK	Srí Lanka
LT	Litva
MD	Moldávie
MT	Malta
NL	Nizozemí
NO	Norsko
PL	Polsko
SA	Saudská Arábie
SE	Švédsko
SI	Slovinsko
US	Spojené státy