



# Praktický postup u idiopatických střevních zánětů



PAVEL WOHL

IKEM





# Úvod



„internista nemohoucí- chirurg nebezpečný- pánbůh milosrdný“

---

- Idiopatické střevní záněty (IBD) jsou heterogenní autoimunitní střevní onemocnění, jejíž etiologie není zatím jednoznačně objasněna.
- Mezi IBD řadíme Crohnovu chorobu (CN) a ulcerózní kolitidu (UC).
- Tzv. nederminovaná kolitida stojí na pomezí CN a UC.
- V širším smyslu mezi ně navíc můžeme řadit i mikroskopické kolitidy.



# Úvod

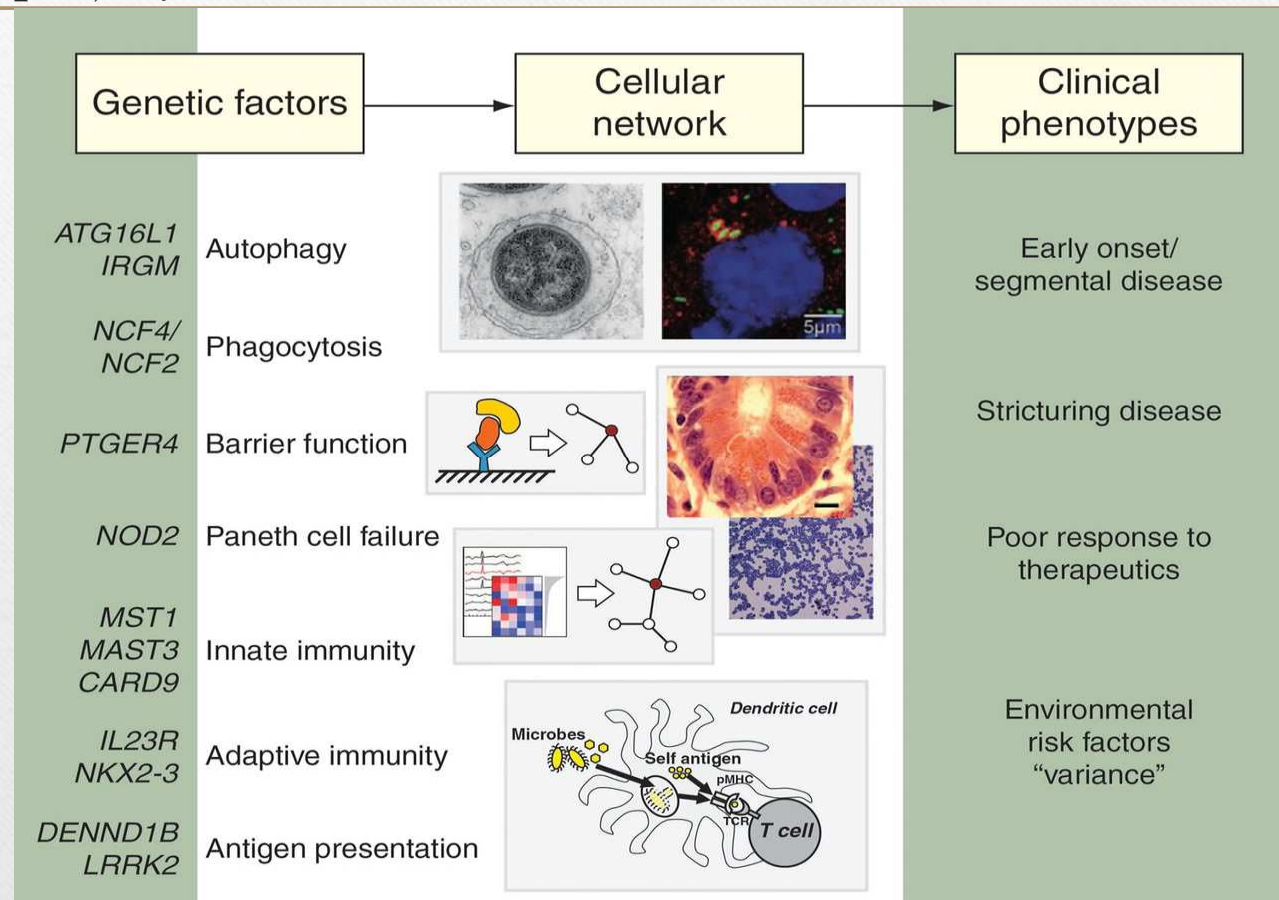


- Věková distribuce je bimodální až trimodální, první mezi 15 – 25 rokem, druhá mezi 50 – 80 rokem. Závislost na pohlaví nebyla prokázána.
- Incidence UC v ČR je 3–5/100 000, prevalence 21–47/100 000.
- Incidence CN je v ČR 1–2/100 000, prevalence 11–22/100 000.
- V 2020 ČR - 60 000 pacientů –
- Předpoklad: v 2030 až 78 000 !



# Patogeneze IBD

- UC a CN vznikají v důsledku porušení geneticky determinované slizniční rovnováhy mezi mohutným imunitním systémem střeva a obrovským lumenálním antigenním potenciálem mikrobiálním a potravinovým. Různé fenotypové projevy IBD



	Typical UC features	Typical CD features
Clinical	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequent small-volume diarrhea with urgency</li> <li>• Predominantly bloody diarrhea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhea accompanied by abdominal pain and malnutrition</li> <li>• Abdominal mass</li> <li>• Perianal lesions</li> </ul>
Endoscopic and radiological	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diffuse superficial colonic inflammation</li> <li>• Involvement of rectum, but this can be patchy</li> <li>• Shallow erosions and ulcers</li> <li>• Spontaneous bleeding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinuous transmural asymmetric lesions</li> <li>• Mainly involving ileum and right-sided colon</li> <li>• Cobblestone appearance</li> <li>• Longitudinal ulcer</li> <li>• Deep fissures</li> </ul>
Histopathological	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diffuse inflammation in mucosa or submucosa</li> <li>• Crypt architecture distortion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulomatous inflammation</li> <li>• Fissures or aphthous ulcers can be seen; often transmural inflammation</li> </ul>
Serological markers	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antineutrophil cytoplasmic antibodies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-<i>Saccharomyces cerevisiae</i> and other antibodies to microbial antigens</li> </ul>



# Crohnova nemoc



- U CN vysoká FW a CRP, vysoký počet trombocytů, nízký hemoglobin.
- Koloskopie s biopsií jsou zásadním vyšetření CN tračníku, MR enterografie, enteroskopie, kapslová enteroskopie, gastroskopie
- určení rozsahu onemocnění, extenze, perianální postižení
- CDAI, endoskopické skóre, PCDAI, pooperační Rutgeerts skóre...



# Ulcerózní kolitida



- U UC vyšetřujeme laboratorní známky aktivity: vysokou FW a CRP, nízký hemoglobin.
- Koloskopie s provedením etážových biopsií.
- U UC je pak zásadní potvrdit či vyloučit současnou přítomnost primární sklerózující cholangitidy (PSC).
- Další zobrazovací či jiné metody jsou nutné k vyloučení komplikací.
- MAYO skóre - endoskopické subskóre, Nancy index

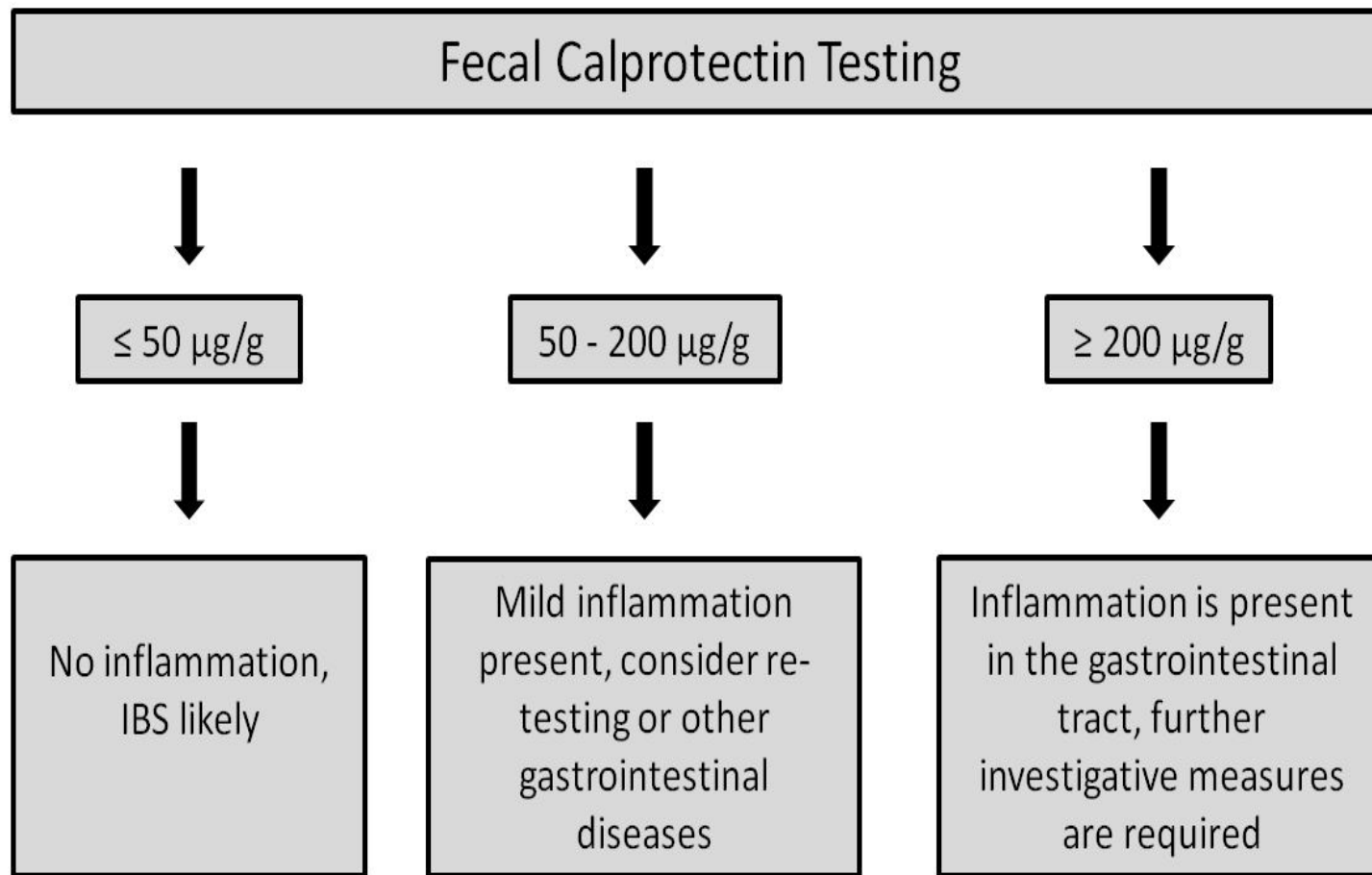
# Serologie IBD

Antibody	Immunoglobulin class	Prevalence (%)			
		CD	UC	other GIT disorders	Healthy
ASCA	IgA and/or IgG	29–71	0–29	0–23 (37.9)*	0–16
ACCA	IgA	8–25	5–7	3–20	0.5–12
ALCA	IgG	17.7–27	3–8	9	2
AMCA	IgG	12–28	7	8	9
Anti-L	IgA	11–26	3–7	23	1–10
Anti-C	IgA	10–25	2–10	11	2–12
Anti-OmpC	IgA	24–55	2–24	5–11	5–20
Anti-I2	IgA	38–60	2–10	19	5–15
Anti-Cbir1	IgG	50–56	<6	14	8
PAB	IgA and IgG	26–39	0–22.7	0–11.5 (22.3)*	0–8
GAB	IgA and IgG	1.4–33	15.4–46.6	0–9.3	0
pANCA	IgG	2–38	24–85	8	0–8

\* prevalence in active celiac disease. CD - Crohn's disease; UC - ulcerative colitis; ASCA - Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies; ACCA - antichitobioside carbohydrate antibodies; ALCA - antilaminaribioside carbohydrate antibodies; AMCA - anti-mannobioside carbohydrate antibodies; Anti-L - anti-laminarin antibodies; Anti-C - anti-chitin antibodies; Anti-OmpC - antibody to outer membrane porin C; Anti-I2 - antibody to *Pseudomonas fluorescens* - associated sequence I2; Anti-Cbir1 - antibody to bacterial flagellin; PAB - antibodies against exocrine pancreas; GAB - antibodies to goblet cells; pANCA - anti-neutrophil cytoplasmic antibodies.



# Fekální Kalprotektin



CAVE. – zvýšení u kolorektálního karcinomu – stadium KRCA I-IV a pravostranná lokalizace a mucinozní TU a až 1/2 zvýšení je do 250 ug/g



# Komplikace IBD – multioborová spolupráce

---

- **INTESTINÁLNÍ** :Komplikace IBD jsou spojené s těžkým průběhem a představují u UC krvácení do GIT, toxické megakolon, perforace střeva, stenóza střeva, abscesy. U CN jsou to zejména zevní a vnitřní píštěle
- Mezi **EXTRAINTESTINÁLNÍ** komplikace řadíme hepatobiliární (zejména PSC a jaterní steatóza), kožní (pyoderma gangrenózum, erytéma nodózum), revmatologické (ankylozující spondylitida s negativitou HLA-B27), oční (iridocyklitida, episkleritida), nefrolitiáza, amyloidóza, osteopatie, tromboembolická nemoc.
- **Onkologie** - zejména u UC (CCA, CAC)



# EXTRAINTESTINÁLNÍ KOMPLIKACE

- IBD vyžaduje multidisciplinární přístup v rámci multidisciplinárního semináře (MDS) v součinnosti gastroenterologa, patologa, rentgenologa, proktologa, chirurga a také nutriční podpory a v psychologicko-psychiatrické intervenci.

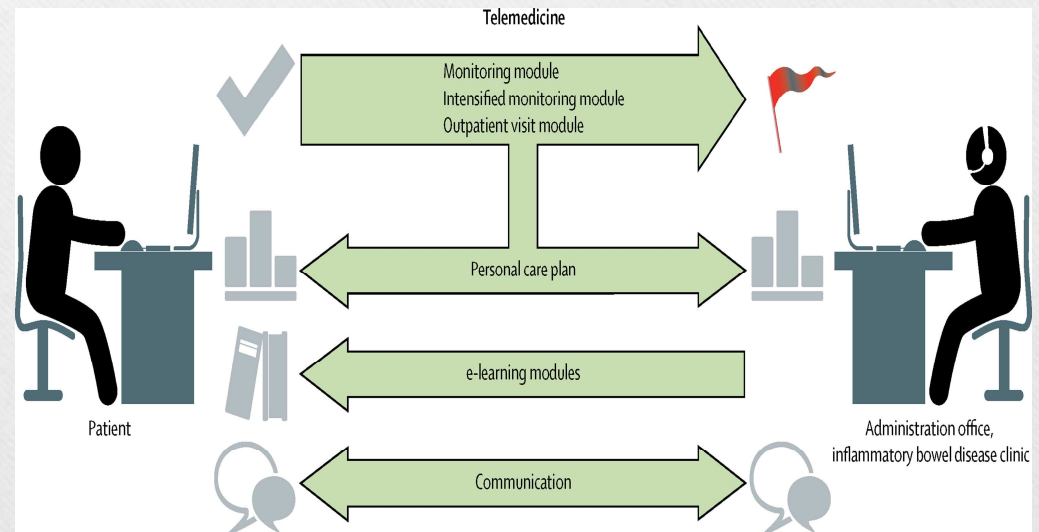
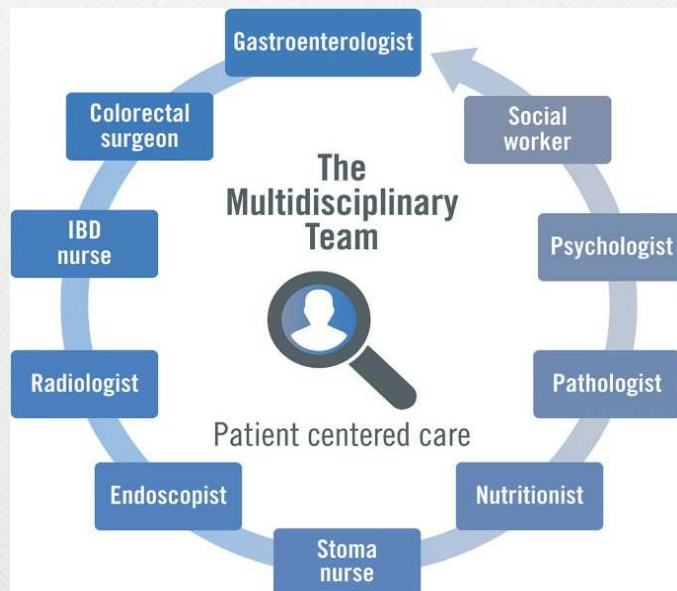
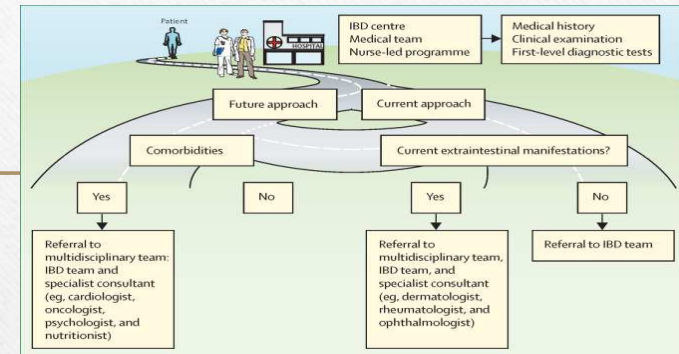
## Classification of EIM

Extraintestinal immune-related manifestations of IBD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• arthritis</li> <li>• erythema nodosum</li> <li>• pyoderma gangrenosum</li> <li>• aphthous stomatitis</li> <li>• iritis/uveitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• the same pathogenic mechanism</li> <li>• associated with intestinal inflammatory activity</li> </ul>
Autoimmune disorders associated to IBD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ankylosing spondylitis</li> <li>• primary sclerosing cholangitis</li> <li>• polymyositis</li> <li>• primary biliary cirrhosis</li> <li>• alopecia areata</li> <li>• thyroid disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• major susceptibility to autoimmunity</li> <li>• independent of IBD</li> </ul>
Extraintestinal complications	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osteoporosis</li> <li>• biliary/urinary lithiasis</li> <li>• anemia</li> <li>• thromboembolic events</li> <li>• amyloidosis</li> <li>• fatty liver</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metabolic or anatomical abnormalities due to IBD</li> <li>• inflammatory activity</li> <li>• medication use</li> <li>• poor nutrient intake/absorption</li> </ul>



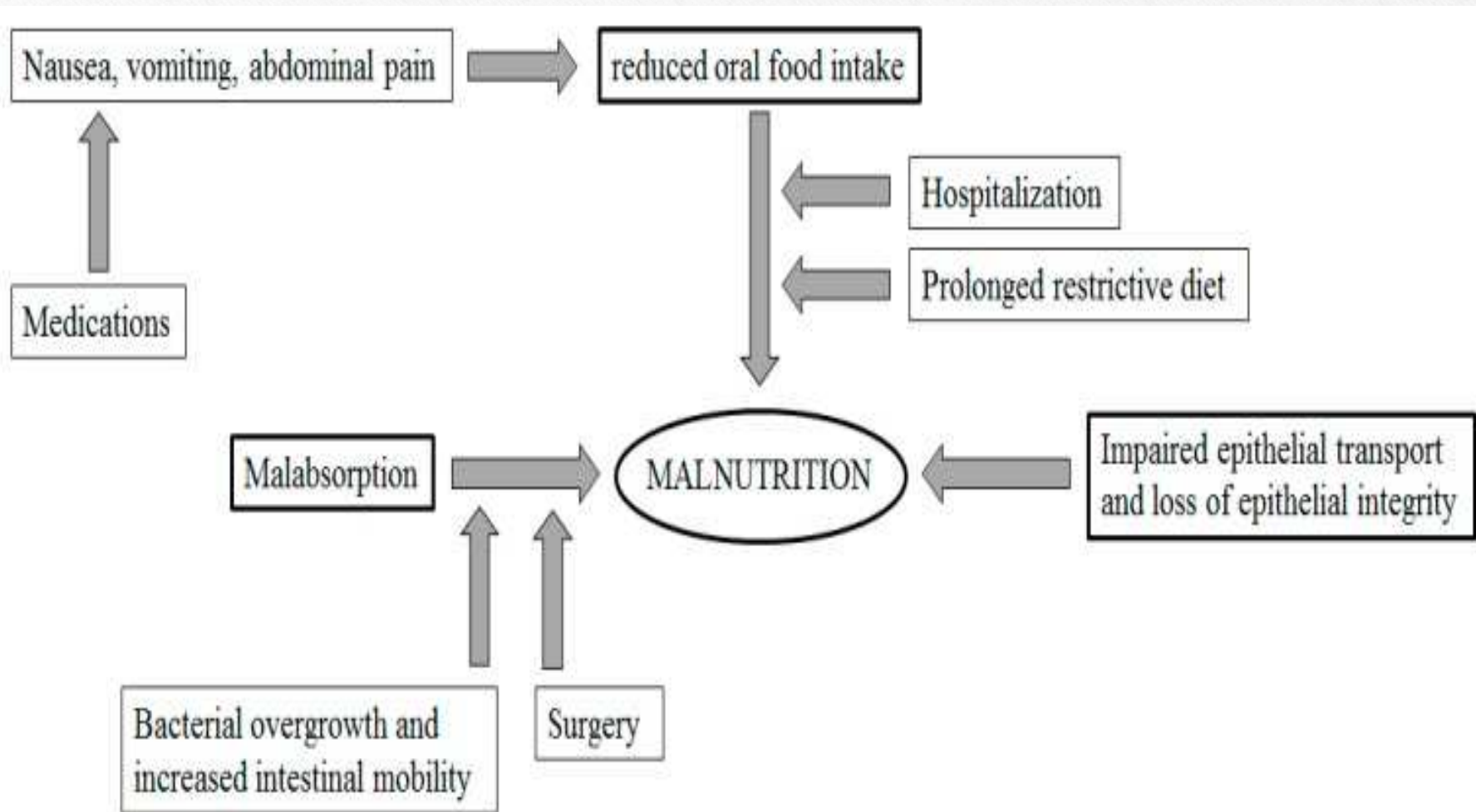
# MDT multidisciplinární tým

- Centra IBD – centra biologické terapie - MDT
- Multidisciplinární přístup cestou MDT
- souhra Lékař – sestra !!!!
- Telemedicína, AI,
- IBD senzor, CD - path



# Nutriční problematika u IBD

## mechanismus vzniku





# Frequency of nutritional deficiencies in Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis(UC)

	Frequency	
	CD	UC
Weight loss	65%–75%	18%–62%
Anemia	60%-80%	66%
Iron deficiency	39%	81%
Vitamin B12 deficiency	48%	5%
Folic acid deficiency	54%	36%
Calcium deficiency	13%	ND
Vitamin D deficiency	75%	ND
Magnesium deficiency	14%–33%	ND
Vitamin K deficiency	ND	ND

ND: not defined.



# Nutriční problematika u IBD

Léčba zánětu ? Symptomatická terapie ? Obojí !?

Specifické dietní režimy (CD exclusion diet, CD-TREAT, antiinflammatory diet, low FODMAP, středomořská a vegetariánská dieta v KOMBINACI s enterální výživou.

„bowel rest“

EEN - snižuje po ileocékální resekci pooperační rekurenci

Clinical indication for EEN therapy	Recommended duration of EEN therapy†
Induction of remission	6–8 weeks
Bridge to medical therapy	4–12 weeks until maintenance therapy is within therapeutic range
Preoperative EEN	Minimum of 4 weeks
Management of abdominal abscess or fistula	6–12 weeks with monitoring to direct duration of therapy

Resekční výkony - méně než 100 cm a 150 cm zdravého střeva – EN  
méně než 50 cm a 100 cm poškozeného střeva - PN



# Intestinální selhání a MVTx

---

- SBS - Postup u IBD je stejný jako u jiných indikací
- Biologická th. a chirurgické techniky vedou ke snížení počtu operačních výkonů
- MVTx nebo transplantace střeva ( játra + střevo + pankreas) je řešením u indikovaných případů
- V ČR zatím nebyl indikován žádný nemocný s IBD k MVTx

Wohl Petr et al.



# Cíl léčby



- Léčba základní GIT choroby
- Léčba přidružených extraintestinálních chorob a jejich cílený screening
- Jednoznačný multidisciplinární přístup
- kontrola onemocnění - monitoring FC, atyp.pANCA, ASCA, ALCA, AMCA...MR, CT , endoskopie
- modifikace průběhu onemocnění – časný zahájení BT



# Terapie a CD



- Léčba spočívá v navození klidové fáze (remise), v terapii relapsů a léčbě komplikací.
- Další nedílnou součástí je enterální a parenterální terapie.
- Rizikové onemocnění CN v mladém věku, s postižením tenkého střeva (nejen terminálního ilea) nebo s těžkým postižením orální části GIT u CN
- perianální postižení



# Terapie a UC



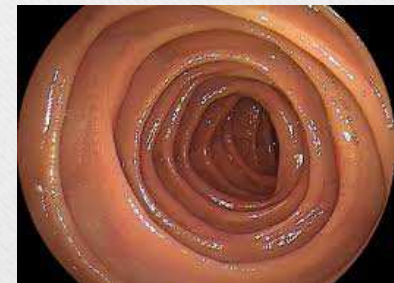
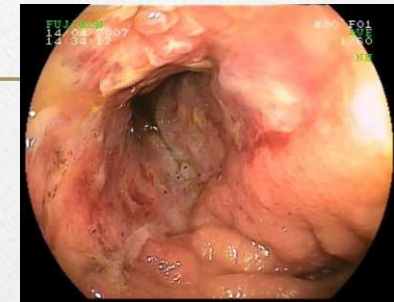
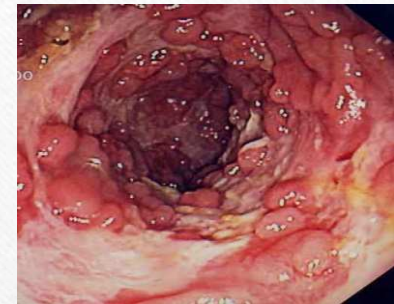
U UC jsou rizikovými faktory těžšího průběhu :

- pozitivní rodinná anamnéz
- mužské pohlaví
- refrakterní proktitida, extenzivní kolitida, trvání choroby déle než 10 let
- přítomnost PSC. (PSC-UC)
- vysoká zánětlivá aktivita onemocnění a nutnost kortikosteroidů nebo hospitalizaci,

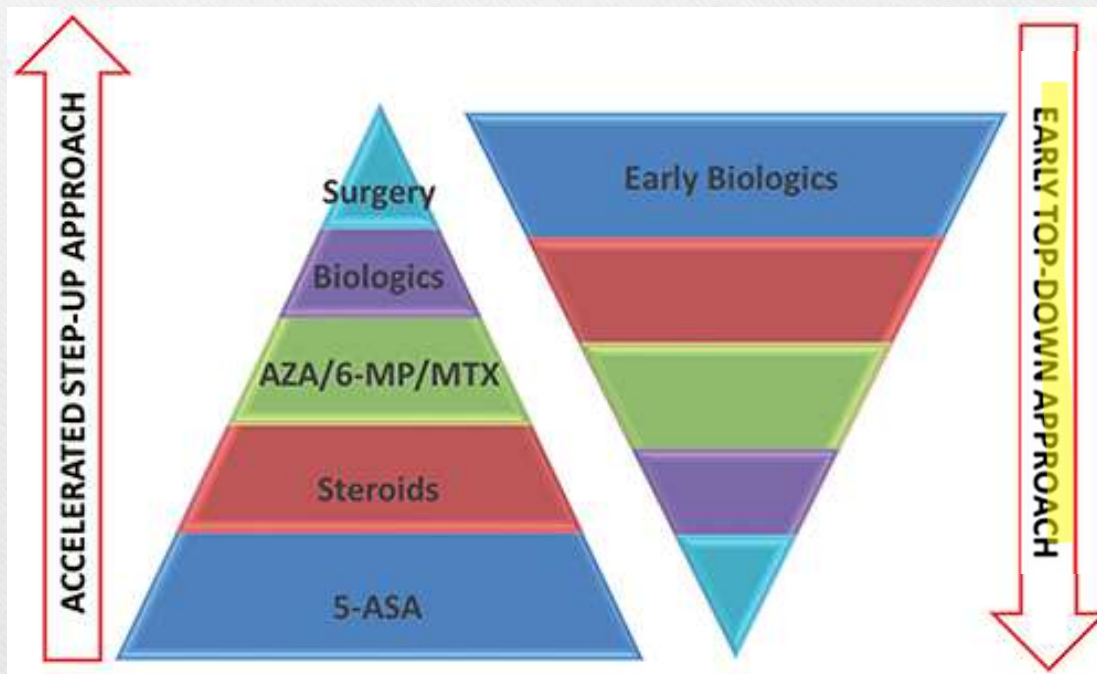
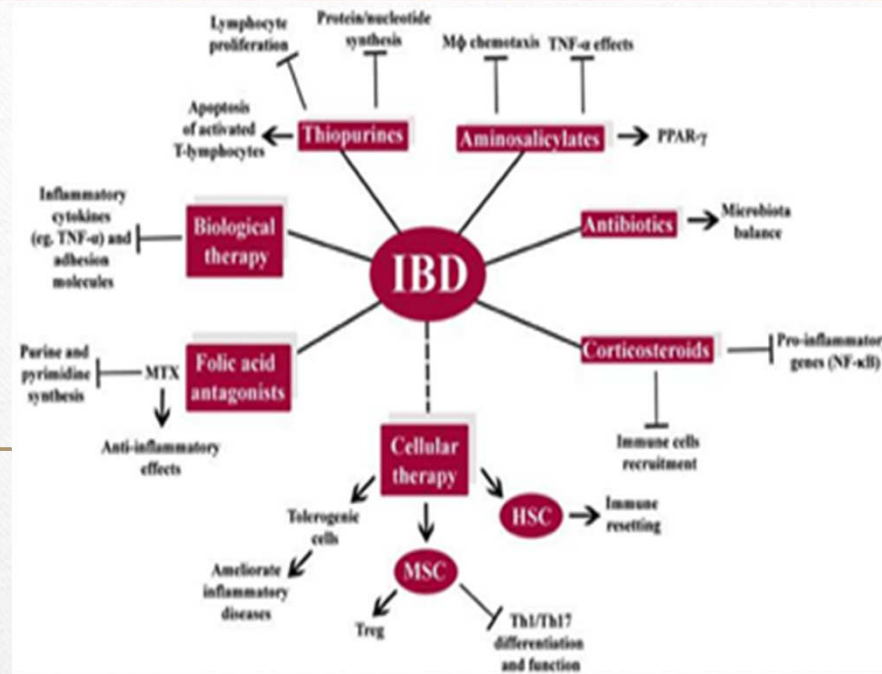


# Cíl léčby GIT u IBD

- Slizniční hojení
- Snížení chirurgických výkonů
- Zlepšení kvality života
- Klinická odpověď
- hluboká remise a setrvalá hluboká remise
- Molekulární remise ???
- UC se dá vyřešit chirurgicky, většina strategií je směřována na CN









# Biologická léčba IBD (BT)

---



- BT představuje jeden z největších pokroků současné klinické gastroenterologie.
- Z širšího pohledu rozumíme BT aplikaci látek přirozené povahy, které tlumí specifická místa zánětlivé reakce.
- Její podání je cíleno především na neutralizaci klíčového prozánětlivého cytokinu TNF-Alpha (tumor nekrotizující faktoru alpha), ale také integriny, janusz kinázy a Il-12/23, SP1.



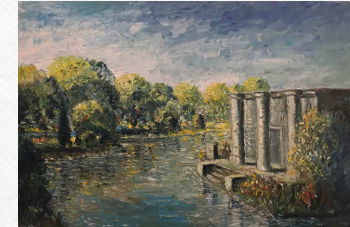
# Současné terapeutické možnosti BT

---

- **Infliximab** (Remicade, Remsima) TNF CN UC
- **Adalimumab** (Humira Yuflyma) TNF CN, UC
- **Certolizumab** (Cimzia) TNF CN
- **Golimumab** (Simphoni) TNF UC
- **Natalizumab** (Tisabri) anti-integrin CN
- **Vedolizumab** (Entyvio) anti-integrin CN, UC
- **Ustekinumab** (Stellara) IL-12/23 CN, UC
- **Toficitinib** (Xeljanz) janusz kinázy UC
- **Upadacitinb** (Rinvoq) janusz kinázy UC + CN
- **Ozanimod** (Zeposia) SP1 UC



# Indikace BT



**CN:** střední a vysoká aktivita CN  
Peri-anální píštěle  
Kortikodependentní průběh CN

**UC:** Střední a vysoká aktivita  
Záchranná terapie u UC s vysokou aktivitou  
Kortikodependentní průběh UC

## Mimostřevní indikace :

pyoderma gangrenosum, erytéma nodosum, leukocytoklastická vaskulitida);  
oční (iridocyklitida, recidivující episkleritida) a kloubní (enteropatická artritida  
koincidující ankylozující spondylitida, sakroileitidou, revmatoidní artritida  
20 % nemá odpověď na indukci a snížení účinnosti BT – 10-20 % / 1 rok



# Výběr typu BT



TAB. 2 Výběr typu biologického přípravku u pacientů s idiopatickými střevními záněty

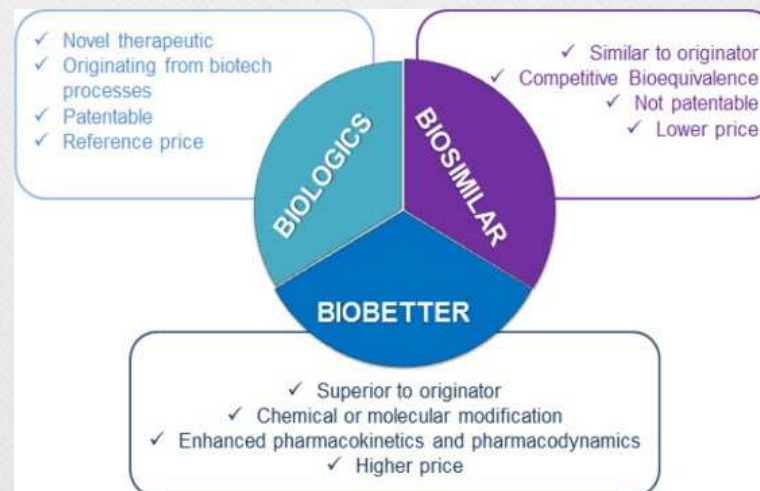
Indikace k léčbě a specifická klinické situace	Preferenze biologického přípravku
Vysoká aktivita IBD, potřeba rychlého nástupu účinku	Anti-TNF $\alpha$
Akutní těžká ulcerózní kolitida	IFX
Perianální forma Crohnovy nemoci	Anti-TNF $\alpha$ (VEDO, UST – omezená evidence)
Mimostřevní projevy IBD (diskordantní)	1. Anti-TNF $\alpha$ ; (2. UST)
Pooperační profylaxe	Anti-TNF $\alpha$ (VEDO, UST – chybí evidence)
Gravidita	Anti-TNF $\alpha$ (VEDO, UST – omezená evidence)
Bezpečnost <ul style="list-style-type: none"><li>■ Zvýšené riziko infekčních komplikací</li><li>■ Osobní anamnéza malignity</li></ul>	1. VEDO; 2. UST; 3. anti-TNF $\alpha$ (preferenčně v monoterapii)

IBD – idiopatický střevní zánět; IFX – infliximab; TNF $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor alfa; UST – ustekinumab; VEDO – vedolizumab



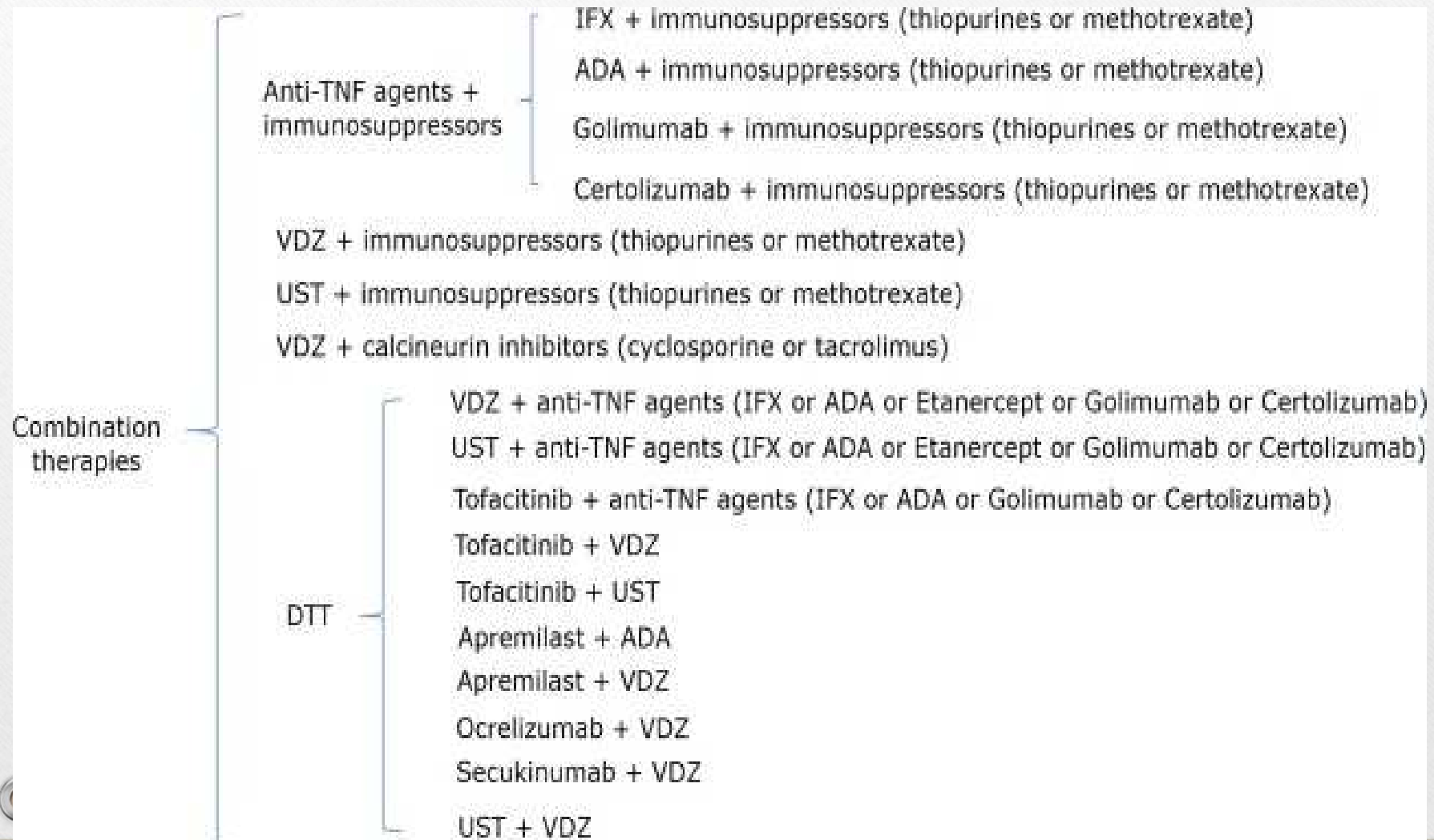
# Biosimilars a biobetters

- „Podobný biologický léčivý přípravek, rovněž zvaný „biosimilární“, je přípravek, který je podobný s biologickým lékem, který je již schválený v EU, tzv. „referenční léčivý přípravek“.
- **Podobný biologický léčivý (biosimilars) přípravek** a jeho referenční léčivý přípravek mají stejný profil bezpečnosti a účinnost a obecně jsou používány k léčbě stejných potíží. Snížení ceny
- **Biobetters** – u sekundárního selhání, lepší vlastnosti – zvýšení účinku BT, stabilnější vyšší hladina léčiva !!!, indikace u předpokládáného těžkého průběhu ?





# Duální terapie





# Kontraindikace a nežádoucí účinky BT

---

Alergie, sepse, absces, NYHA III-IV, onkologické onemocnění..

NÚ biologické terapie

Alergické reakce závažné 1%, (5-13%)

Malignity (hepatosplenickým lymfom, kožní nemelalomové až 4x vyšší riziko)

Infekce TBC 110/100000, HBV, a nikoliv HCV

Sepse, absces, oportunní infekce

Autoimunitní NÚ, kloubní, kožní...až 20 %

Lupus-like, psoriasiformní, zvýšení autoprotilátek..



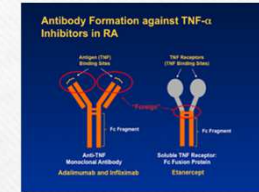
# Hodnocení léčby



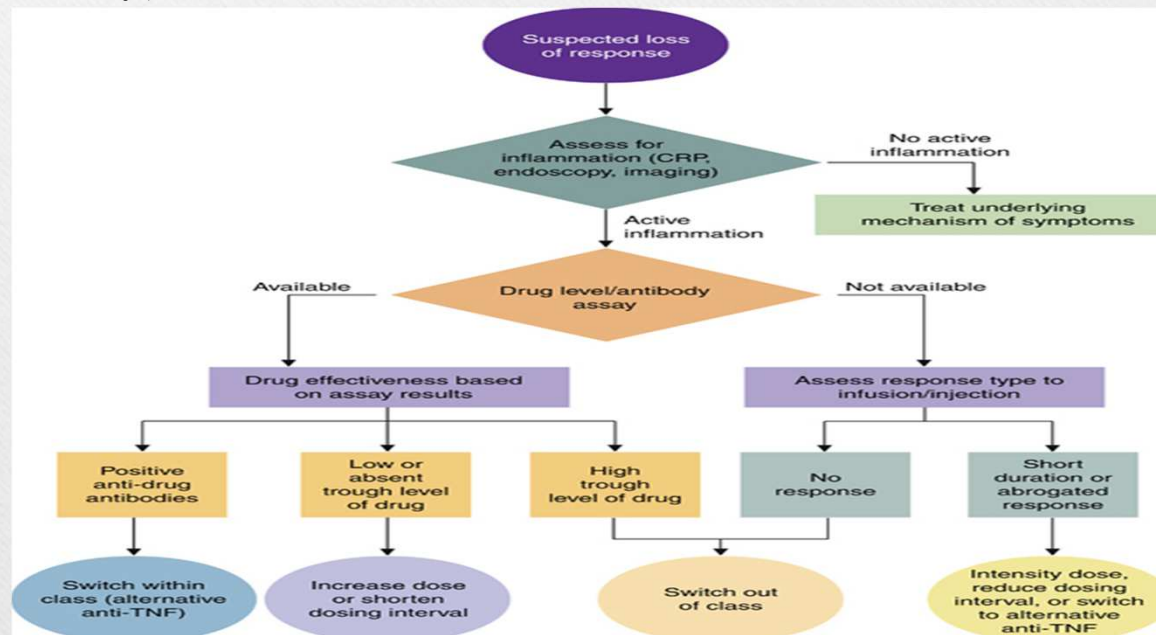
- Indukční fáze 8-12. týden
- Klinický obraz
- Objektivní parametry (CRP, calprotektin)
- Zobrazovací metody - sonografie, endoskopie, MR...
- CD indexy např. CDAI nekorelují s endoskopickými indexy SES-CD/ CDEIS,
- UC- MAYO skóre



# Primární a sekundární selhání

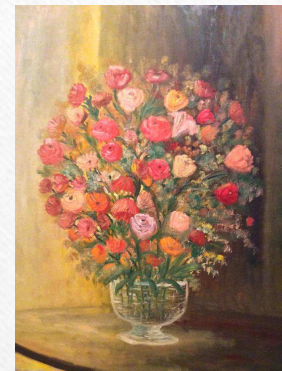


- Primární – není reakce na indukční terapii
- Sekundární ztráta odpovědi - komplexní povahy - imunogeneticita - protilátky ATI (antiidiotypové protilátky)





# Intenzifikace BT



Zjištění příčiny zhoršení/ relapsu – infekce ?

---

## Zkrácení doby

IFX : 8 týdnů – 6 týdnů

ADA : 14 dnů - 7 dnů

VEDO: 1 M, sc. 1 T

## Navýšení dávky

IFX : 5 mg /kg --- 7,5 mg/kg 10 mg/kg

ADA : 80 mg

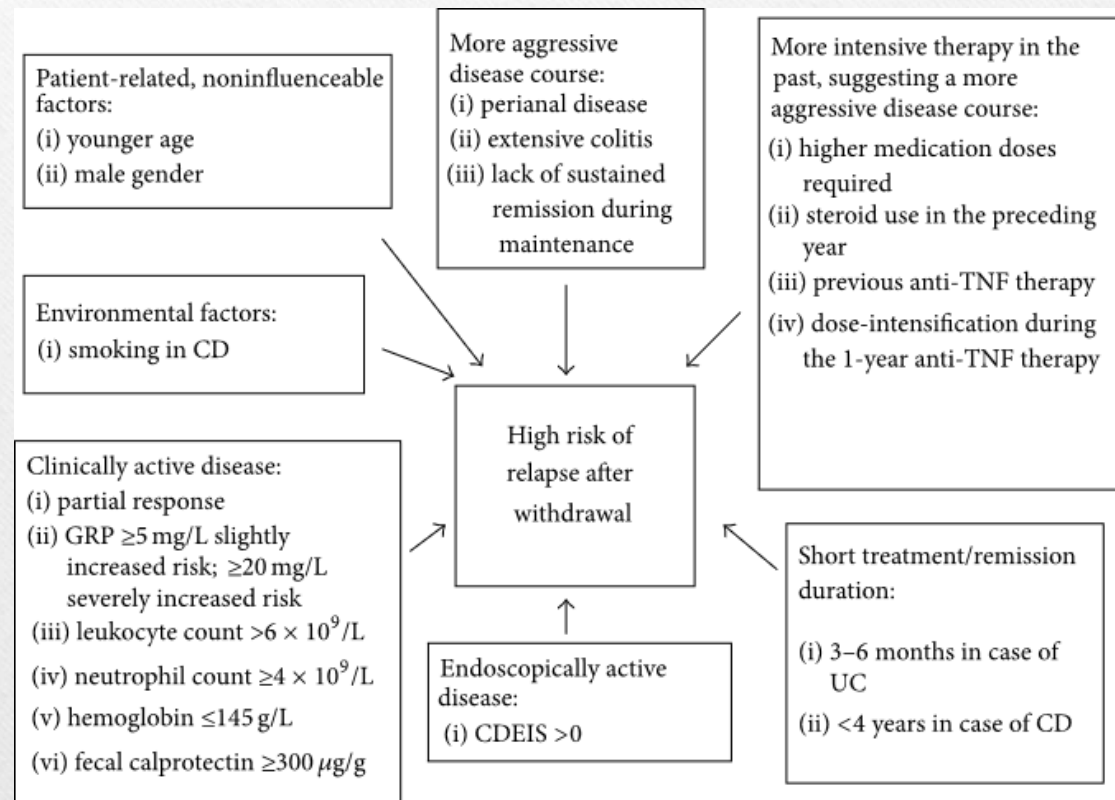
## Kombinace obou

- Jiná léková skupina anebo převedení na biobetters : IFX i.v. na IFX s.c.



# Vysazení BT

Stále nejasné  
Délka předchozí remise ???



# Biologická léčba a chirurgie

- FAST track - preoperační a pooperační postup
- UC – 8 studií , n= 1427 nemocných
- komplikace u 41 % IFX, a u 33 % neléčených BT
- Trojdobé výkony vs. jedno a dvoudobé
- CN – 9 studií, n= 1907 nemocných
- - zvýšení riziko časných infekčních komplikací
- - otázka načasování IBD – 7- 14 dnů interval

%	Bio -	Bio +
UC	15%	9.6%
CD	46%	26%



# Závěr

- Multidisciplinární přístup – nejefektivnější postup u IBD
- Biologická léčba významně zlepšuje a ovlivňuje průběh nemocných s IBD (slizniční hojení a setrvalá hluboká remise).
- ~~Anti TNF - infliximab- stále nejdůležitější a nejúčinnější biologikum~~
- Časná léčba IBD - modifikace průběhu onemocnění
- Nutriční intervence v indikovaných případech
- Duální biologická léčba u refrakterních onemocnění
- Snížení počtu chirurgický výkonů, možnost Tx střeva
- Vývoj je neúprosný – nové preparáty a nové postupy

