

A multidiszciplinaritás jelentősége a gyulladásos bélbetegség kezelésében - esetek kapcsán

Dr. Müllner Katalin

Dr. Ferreira Gábor

Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és
Gasztroenterológiai Klinika



Esetbemutató 1.

Anamnézis:

- 44 éves nőbeteget occult gasztrointesztinális vérzés miatt referáltak klinikánkra vérzésforrás tisztázása céljából.
- Távolsági kórelőzményében cervixcarcinoma miatt műtét, ill. postoperatív radio-kemoterápiás kezelés szerepel.

Felvételi panaszok

- Panaszai között gyengeséget, fáradékonyságot említett, hasmenés vagy manifeszt gasztrointesztinális vérzés nem jelentkezett, hasi fájdalomról nem számolt be.

Leleteiből

- Laborleleteiben vashiányos anaemián, Weber pozitivitáson kívül további eltérést nem észleltünk.
- Megelőző gastroscopia, ill. total ileocolonoscopia során vérzésforrás nem igazolódott.
- Vékonybél eredetű vérzésforrás?

Kapszulás endoscopy

- A fenti leletek birtokában kapszulás endoszkópos vizsgálatát elvégeztük, majd panaszmentesen otthonába bocsájtottuk, visszajelzését várva a kapszula távozásáról.
- Másnap hasi görcsös fájdalom miatt jelentkezett újra intézményünkben.
- Natív hasi röntgen felvétel és a panaszai alapján kapszula retenció merült fel.
- Ügyeletben a kapszulás endoscopy képek kiértékelése során multiplex fekélyek igazolódtak vékonybélben, a fekélyek okozta szűkületen a kapszula nem jutott át.

Natív hasi rtg



A394

SE:4

IM:211

03:16:18

1977.05.12.

ACC# 24947859A0015

2021.02.21.

03:12:28

043Y

R
2
1
6

L
2
0
7



P 29

Venás

Hasi CT vizsgálát

CT

ACC# 24947859A0015

2021.02.21.

03:12:28

043Y

R

2

1

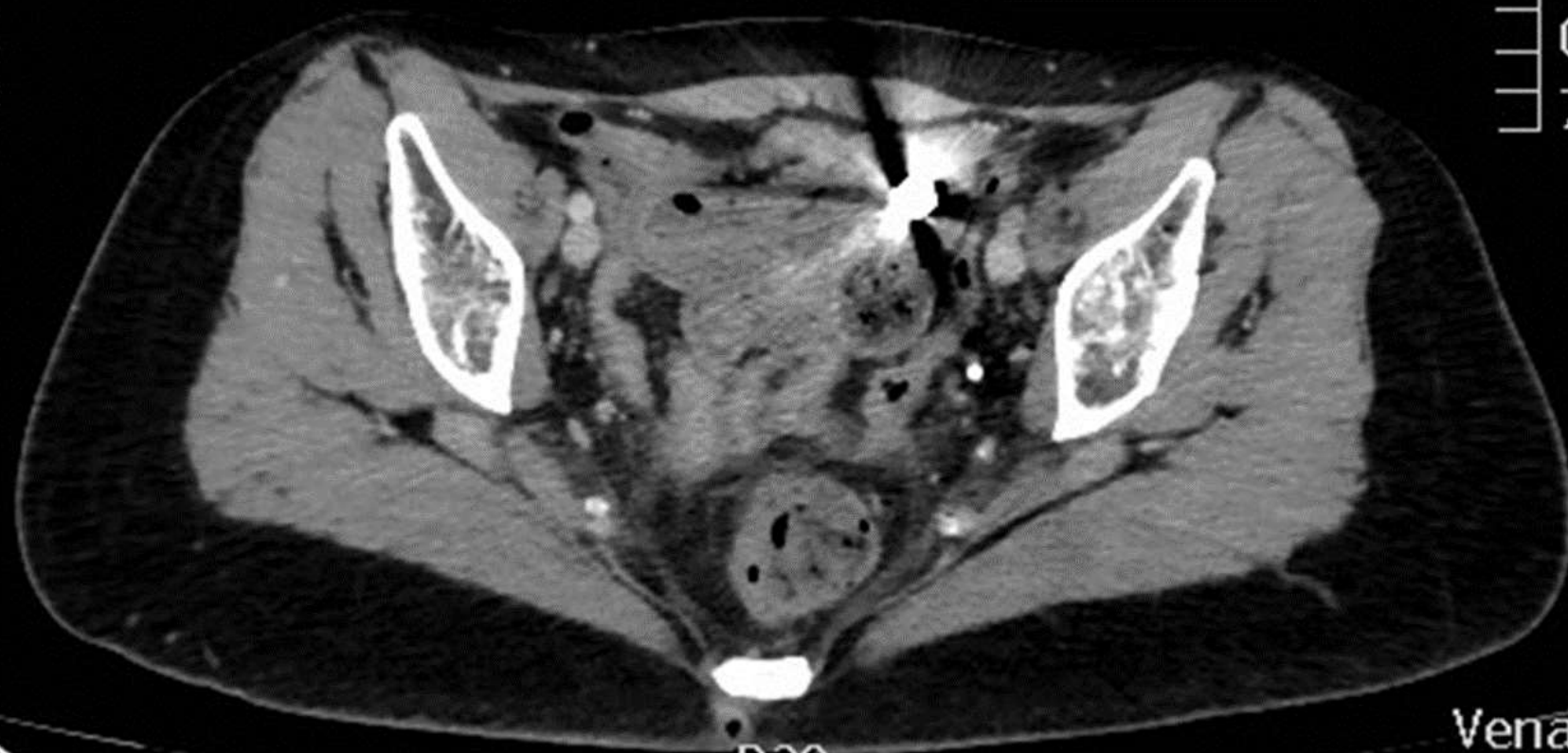
6

L

2

0

7



P29

Venas

Hasi CT vizsgálát

01:36:16 19 Feb 21



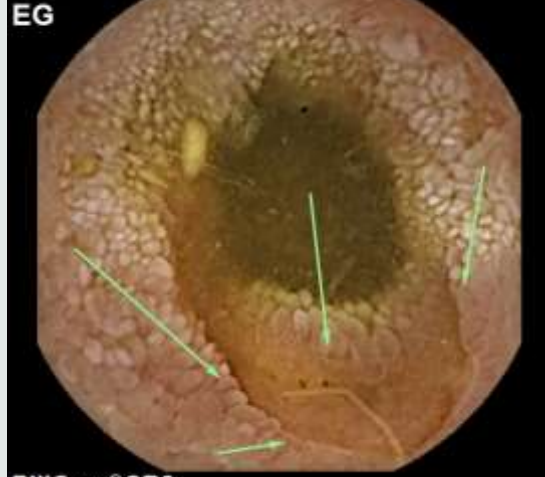
03:28:32 19 Feb 21



05:50:24 19 Feb 21



09:10:17 19 Feb 21



Kapszulás endoscopia képek

Opus

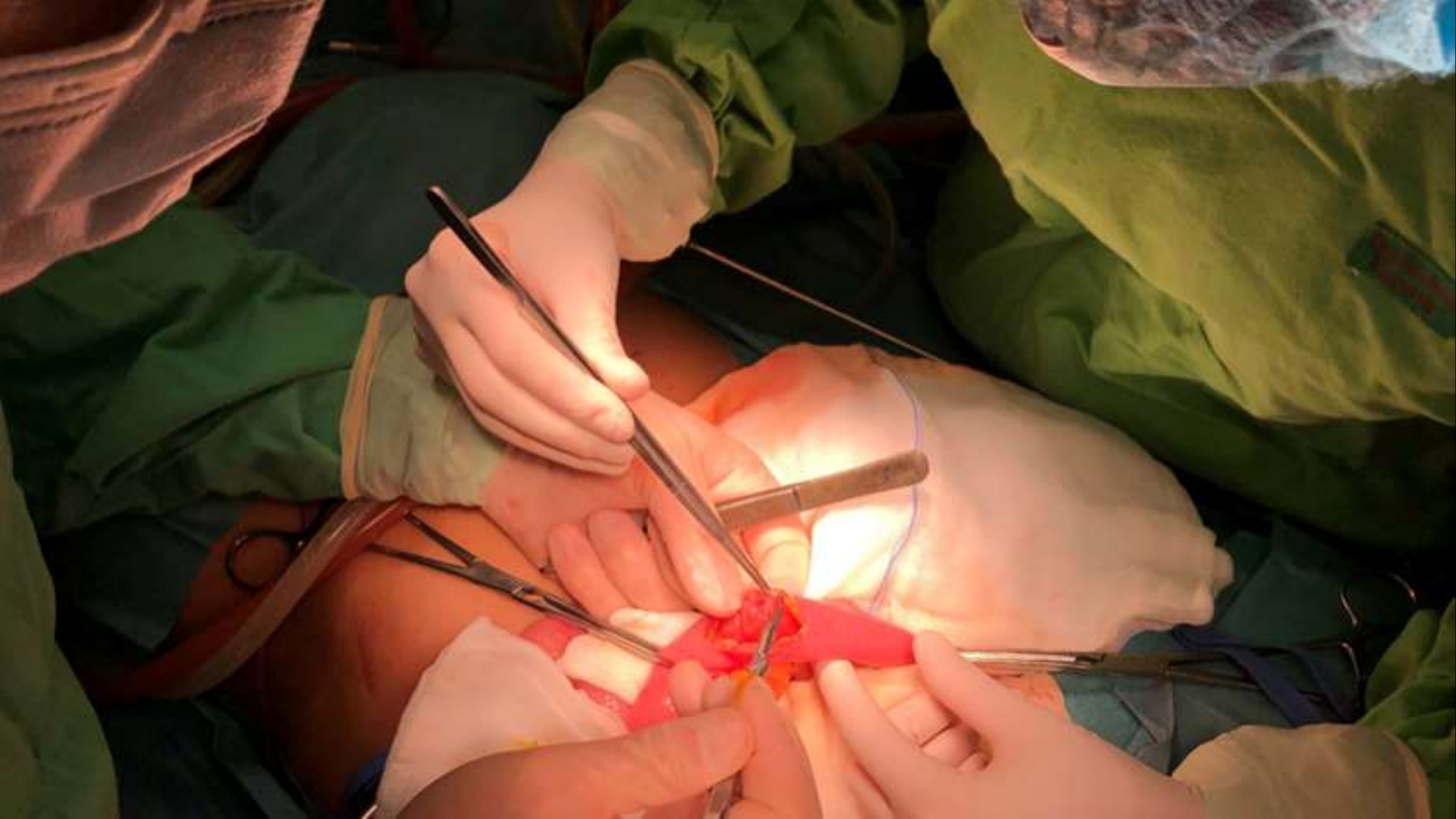
- Előkészítés után műtétre került sor, amely során többszörös szegmentális jellegű szűkületek igazolódtak a vékonybélben.
- A kapszulát, amely a legproximálisabb szűkületben akadt el, enterotomiát követően eltávolítottuk.
- A többszörös szűkületekre tekintettel az érintett szegmentumok stricturoplasticáját végeztük, szövettani mintavétellel, resectio így nem vált szükségessé.

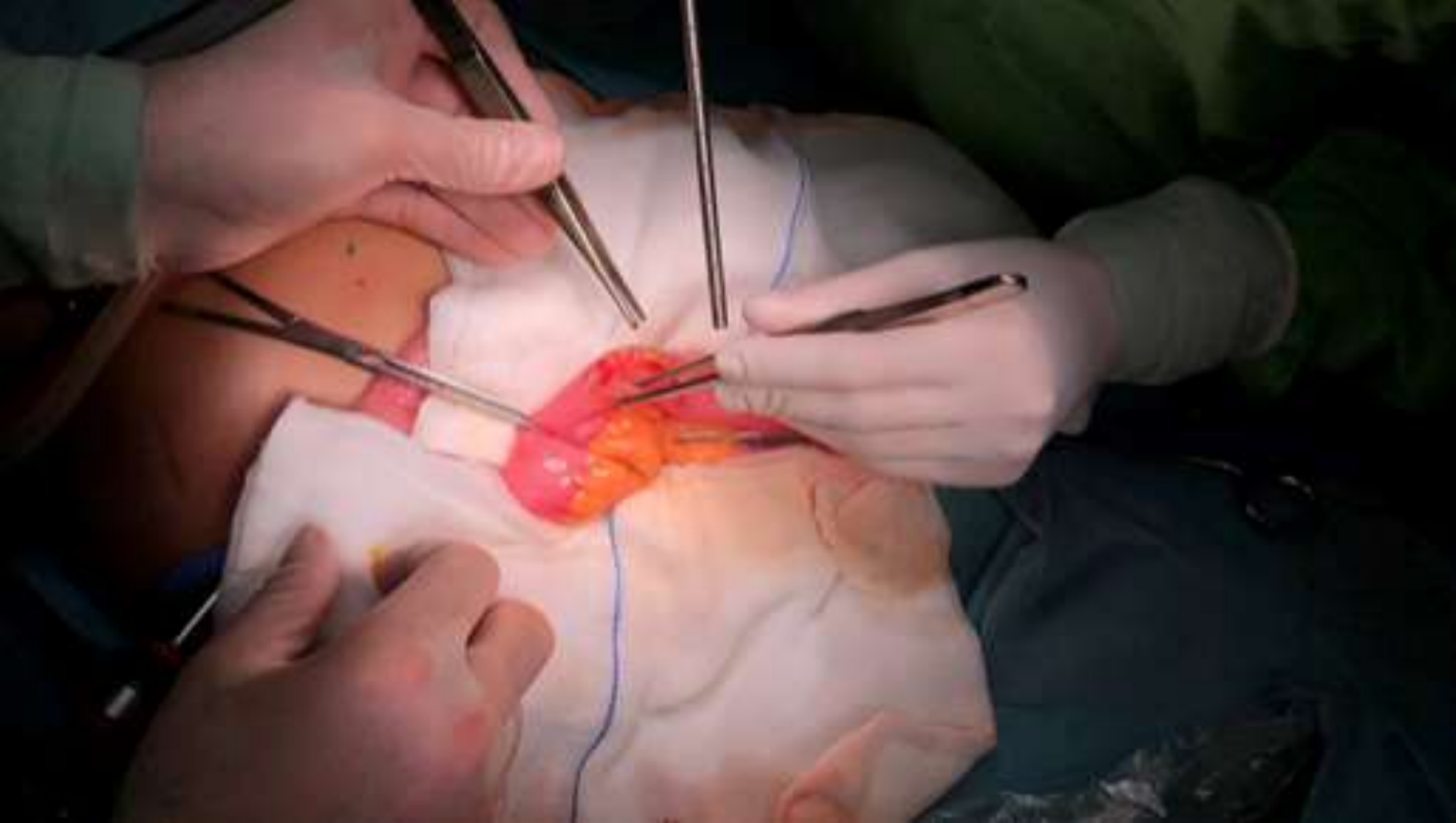


Műtéti képek









Szövetteni lelet

- Hisztológiai vizsgálat gyulladáshoz vezető bélbetegséget igazolt.
- Immunszerológia kapcsán észlelt ASCA pozitivitás szintén Crohn-betegség lehetőségét támasztotta alá.

-

További kezelés

- Az eseménytelen posztoperatív időszak után a látott műtéti képre és a leletekre tekintettel per os budesonid kezelést vezetünk be.
- A COVID vakcináció után az anamnézisében szereplő malignus alapbetegség miatt, klinikum függvényében vedolizumab kezelés NEAK engedélyeztetése merül fel az anamnézisben szereplő malignomára tekintettel.

Megbeszélés

- Esetünk érdekessége, hogy IBD-re a beteg klinikai tünetei nem utaltak, laborleletekben észlelt vashiányos anaemia kívül sem CRP, sem süllyedés nem volt kórjelző.
- A beteg tünetszegény klinikuma a további gyógyszeres kezelés elfogadásának gátja lehet beteg részéről.
- A beteg követése inkább időszakos képalkotó kontroll (UH, MR enterographia) segítségével képzelhető el.
- A stenotizáló Crohn betegség kórlefolyásának befolyásolására rendelkezésre álló gyógyszeres lehetőségeink jelenleg sajnos korlátozottak.
- Stenosis esetén endoscopos tágítás vagy sebészeti ellátás jön szóba.

Stenotizáló Crohn betegség műtéti megoldásai – sebészeti & gastroenterológiai teammunk

Gasztro-
enterológus

- Preoperatív gyógyszeres kezelés – Bélmentés? Időzítés?
- Preoperatív táplálás terápia, hiányállapotok rendezése
- Bél „spórolás”, megfelelő műtéti típus kiválasztása
- Rövid bél szindróma elkerülése
- Stoma vagy nem stoma?
- Laparoscopos vagy laparotomiás műtét



Sebész

Stenotizáló Crohn betegség műtéti megoldásai



sebészi kezelés

hosszabb szakaszú szűkület okozta panaszok esetén korai sebészi intervenció javasolt.

localisált ileocoecalis, fibrostenotizáló CD esetén a korai sebészi kezelés, resectio javasolt, tünetes esetekben, endoscoppal nem ellátható esetekben [technikailag nem alkalmas, vagy > 5 cm]

rövid vékonybél stricturák esetén

Heineke-Mikulicz technika

hosszabb stricturák esetén

Finney-féle eljárás, vagy

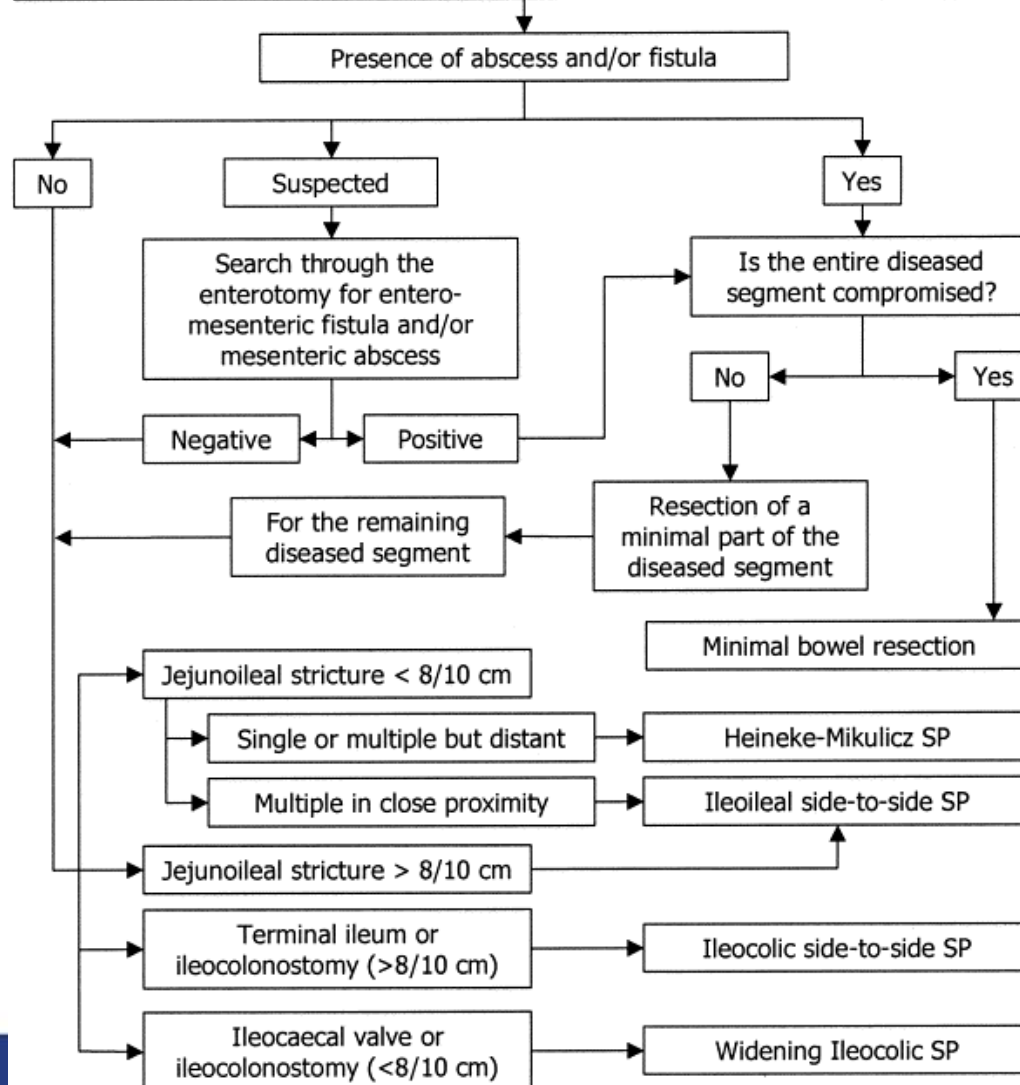
isoperistalticus stricturoplastica sec. Michelassi





At Laparotomy:

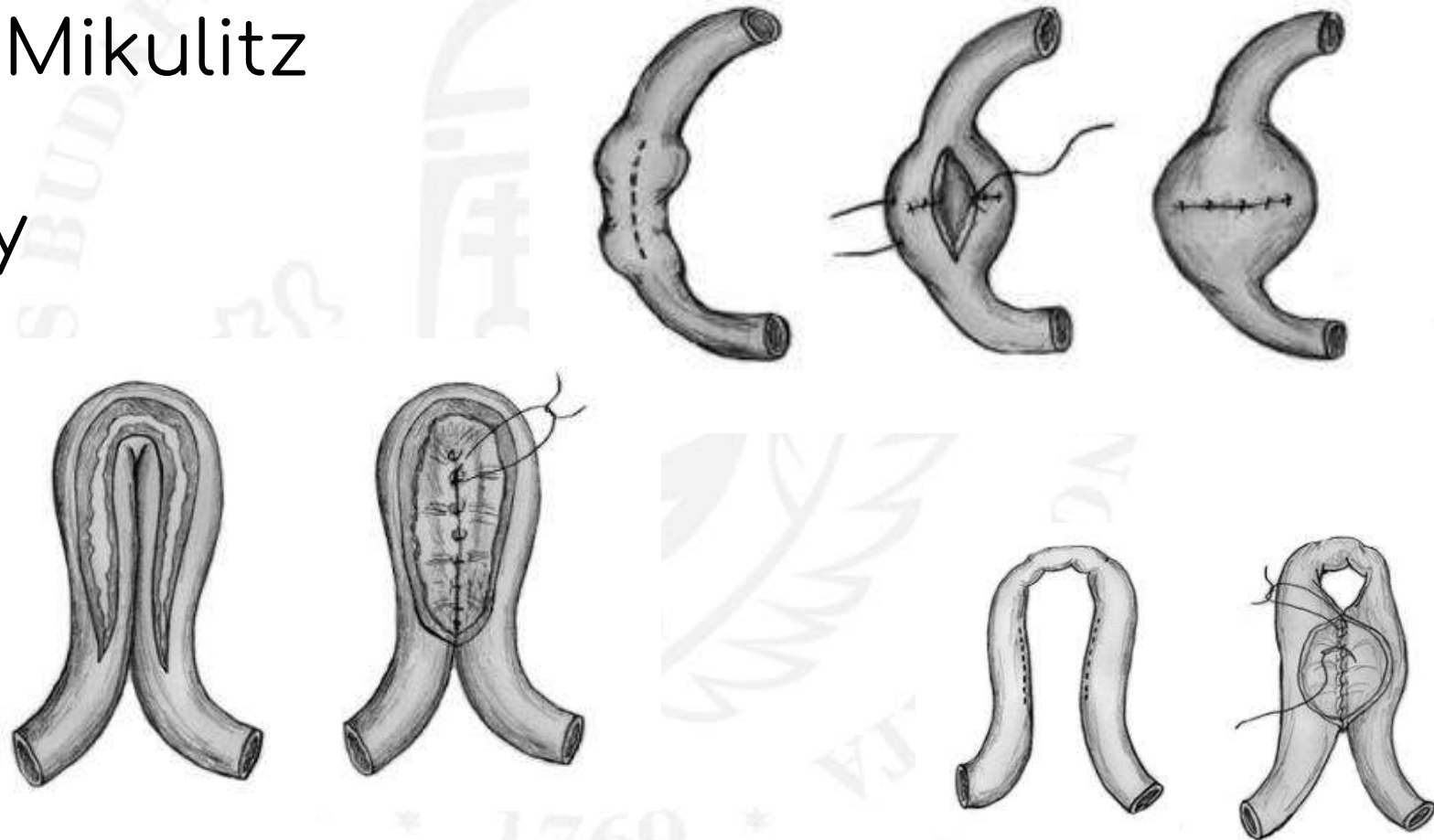
- Lysis of all adhesions (where present)
- Careful bowel examination from the duodenum to the rectum
- Identification of each site of macroscopic disease and possible complications
- Evaluation of hardening (extensibility) and thickening of the bowel wall and mesentery (presence of reactive nodes)
- Enterotomy. Evaluation of residual lumen, mucosa status, and probing downstream and upstream the stenosis looking for other stenosis (if necessary)



Gianluca M Sampietro, Massimo Cristaldi, Giovanni Maconi, Fabrizio Parente, Alessandra Sartani, Sandro Ardizzone, Piergiorgio Danelli, Gabriele Bianchi Porro, Angelo Maria Taschieri, A prospective, longitudinal study of nonconventional strictureplasty in Crohn's disease, Journal of the American College of Surgeons, Volume 199, Issue 1, 2004.

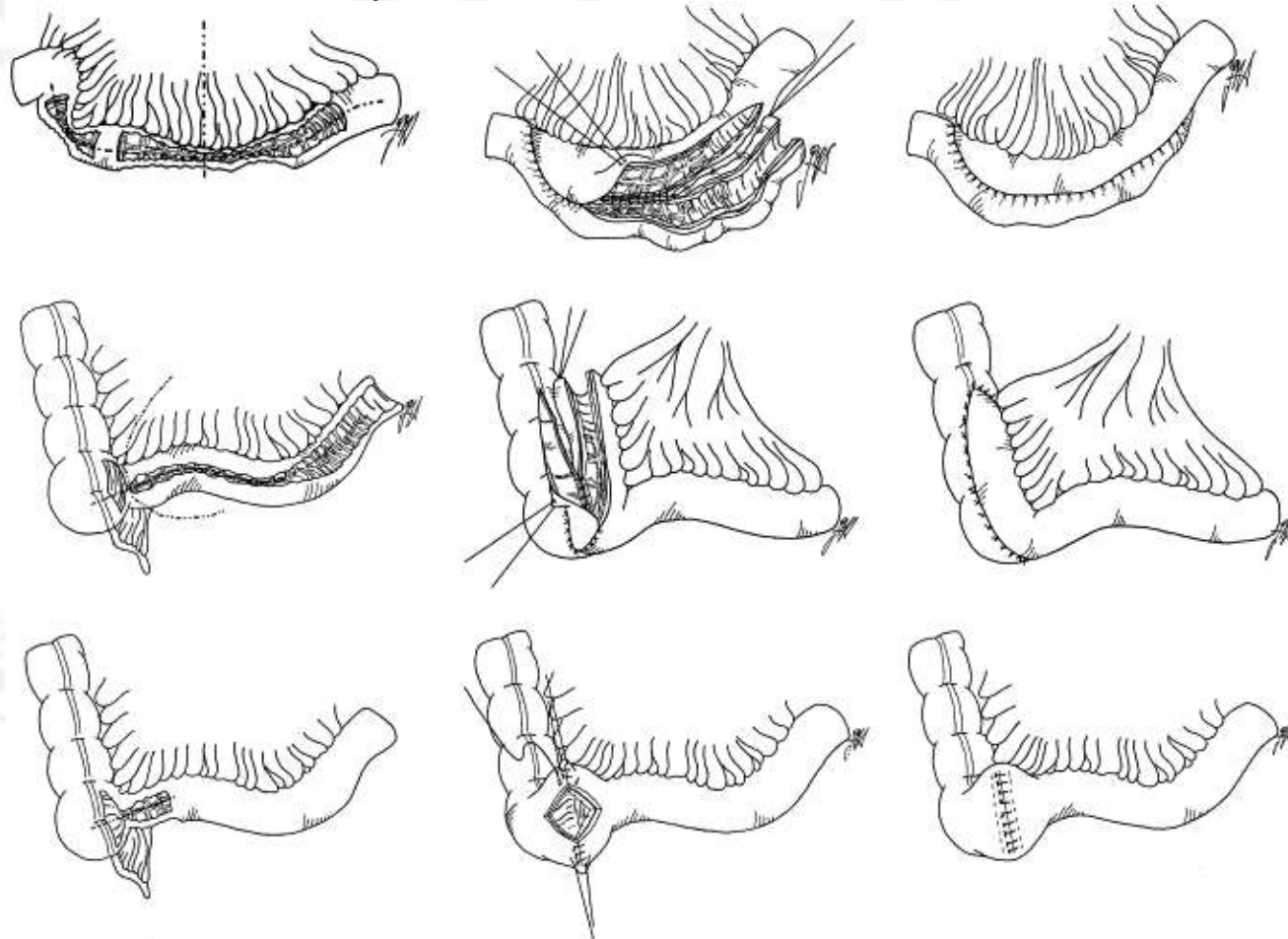
konvencionális stricturoplasticák

- Heinecke-Mikulitz
- Finney
- Jabaoulay



nem-konvencionális stricturoplasticák

- Michelassi

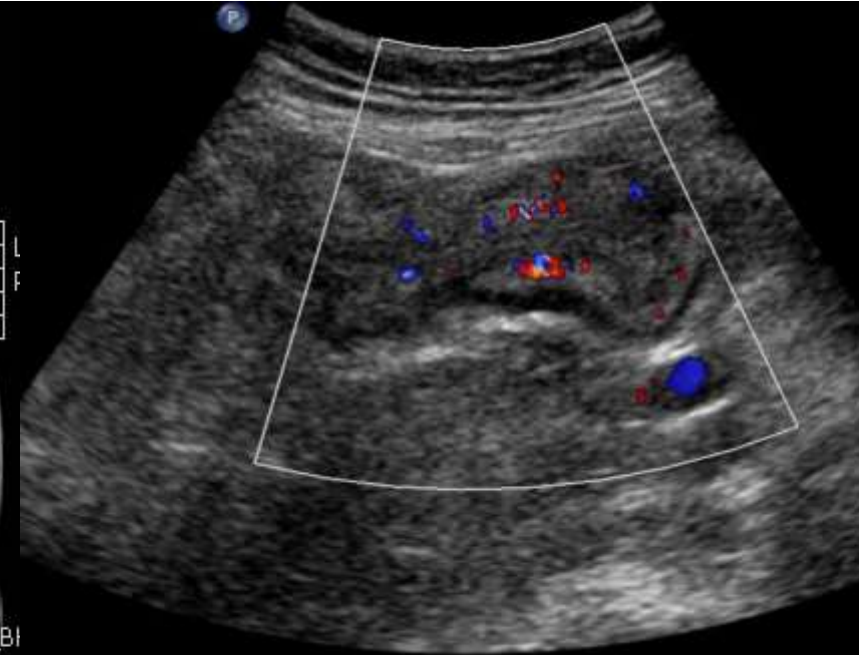


A.M. Taschieri, M. Cristaldi, M. Elli, *et al.*
Description of new bowel sparing techniques
for long strictures of Crohn's disease
Am J Surg, 173 (1997), pp. 509-512

2016.09.05.
10:02



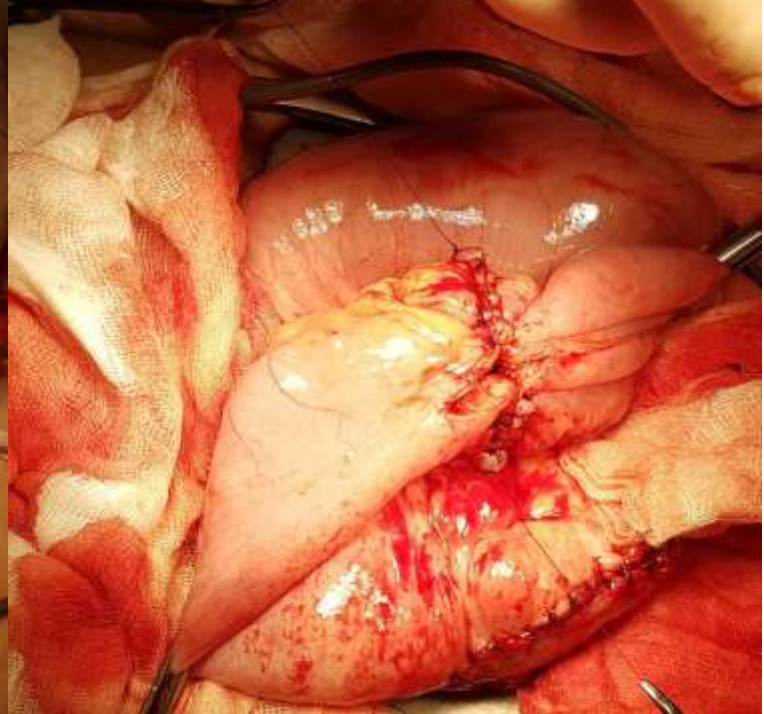
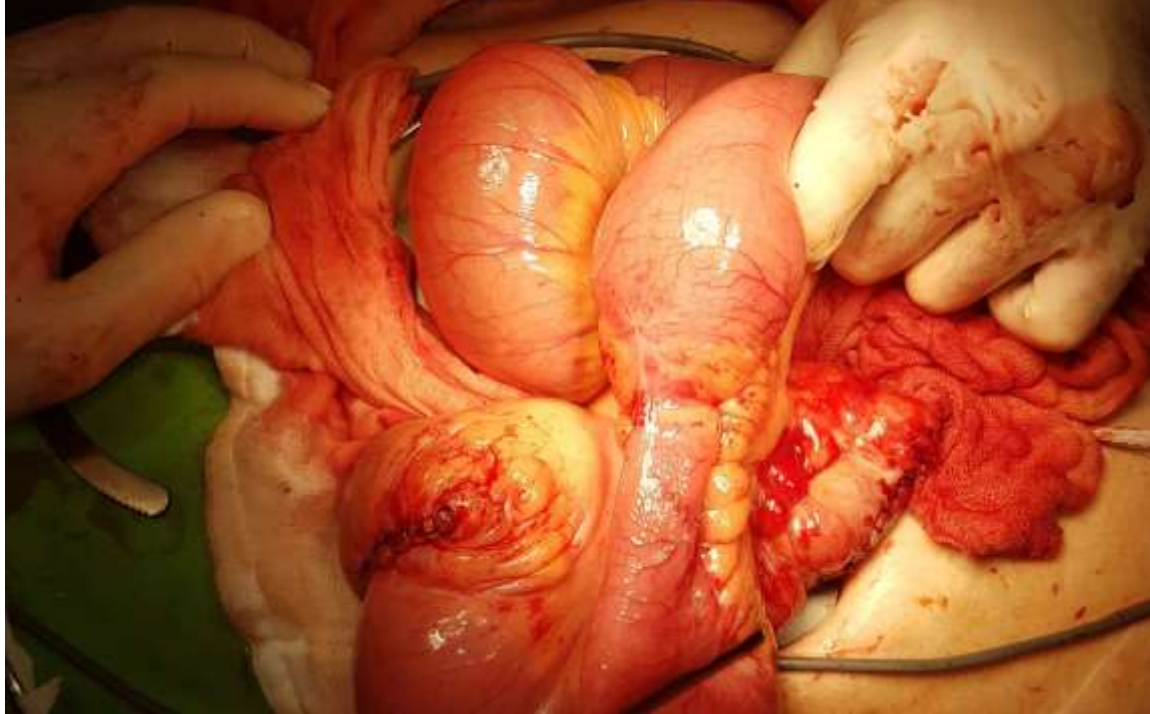
2016.09.19.
11:52:56



NAT

B'TFE_BI

IAL
Teljes has MR nativ és kontraszto







esetismertetés

Clostridium fertőzéssel szövődött súlyos acut Colitis Ulcerosa

Dr Ferreira Gábor, Dr Müllner Katalin PhD
S.E. Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai
Klinika

Súlyos acut colitis

Truelove & Witts

- **Véres széklet ≥ 6 /nap**
- tachycardia [$> 90 \text{ min}^{-1}$]
- testhő $> 37.8^\circ\text{C}$,
- anaemia [haemoglobin $< 10.5 \text{ g/dl}$]
- We $> 30 \text{ mm/h}$
- CRP $> 30 \text{ mg/l}$

Terápia refrakter colitis ulcerosa kezelési lehetőségei

- 1./ Szteroid válasz – 3-7 nap > döntés!
- 2./ „Mentő kezelés”
 - IFX 5 mg/ttkg iv., 1x dózis
 - Calcineurin inhibitorok:
 - cyclosporin (CsA) 2-4 mg/ttkg iv.
 - tacrolimus (Tac)

Bélmentő gyógyszeres kezelési lehetőségek colitis ulcerosában

- Egyéb etiológia kizárása:
- Clostridium difficile infectio? > per os vancomycin 4x125 mg -250 mg, „step-wise down”
- CMV? > gancyclovir
- Egyéb co-infectio?

Cyclosporin vs. IFX

- CYSIF vizsgálat - 2010-ben lezárult vizsgálat
- N=111 thiopurine-naív beteg
- Súlyos colitis [Lichtiger score > 10]
- 5 nap iv. szteroid th után
- Iv. CsA 2 mg/kg/nap 8 napig [szérum szint: 150–250 ng/ml], majd 4 mg/kg/nap per os
- Vagy IFX 5 mg/kg 0, 2, 6. héten
- 1. hét után szteroid leépítés, ill. AZA bevezetés
- 85% th. válasz mindkét csoportban 1 hét után.
- Colectomia arány 98. napon CsA: 18% vö. IFX 21% [$p = 0.66$]
- Súlyos mh. arány nem különbözik

IFX – fulmináns colitisben

- Nagy dózisú infliximab mentő kezelés kórházban ápolt akut súlyos colitis ulcerosában nem javítja a colectomia mentes túlélés arányát.

Chao CY, Al Khoury A, Aruljothy A, Restellini S, Wyse J, Afif W, Bitton A, Lakatos PL, Bessissow T. High-Dose Infliximab Rescue Therapy for Hospitalized Acute Severe Ulcerative Colitis Does Not Improve Colectomy-Free Survival. Dig Dis Sci. 2019 Feb;64(2):518-523.



P. K. 37 éves nőbeteg

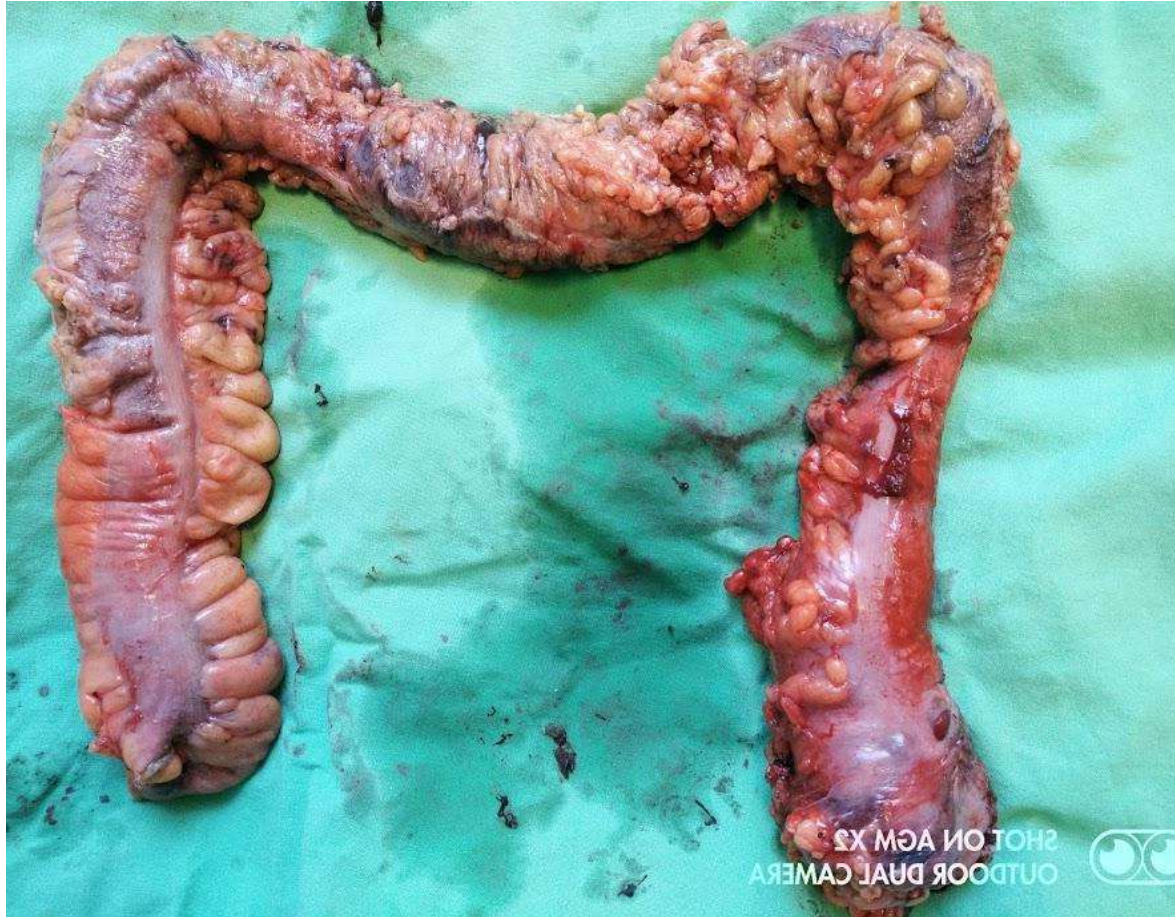
2019 októberében

Colitis Ulcerosa (pancolitis), ITO kezelés anaemia, septicaemia miatt

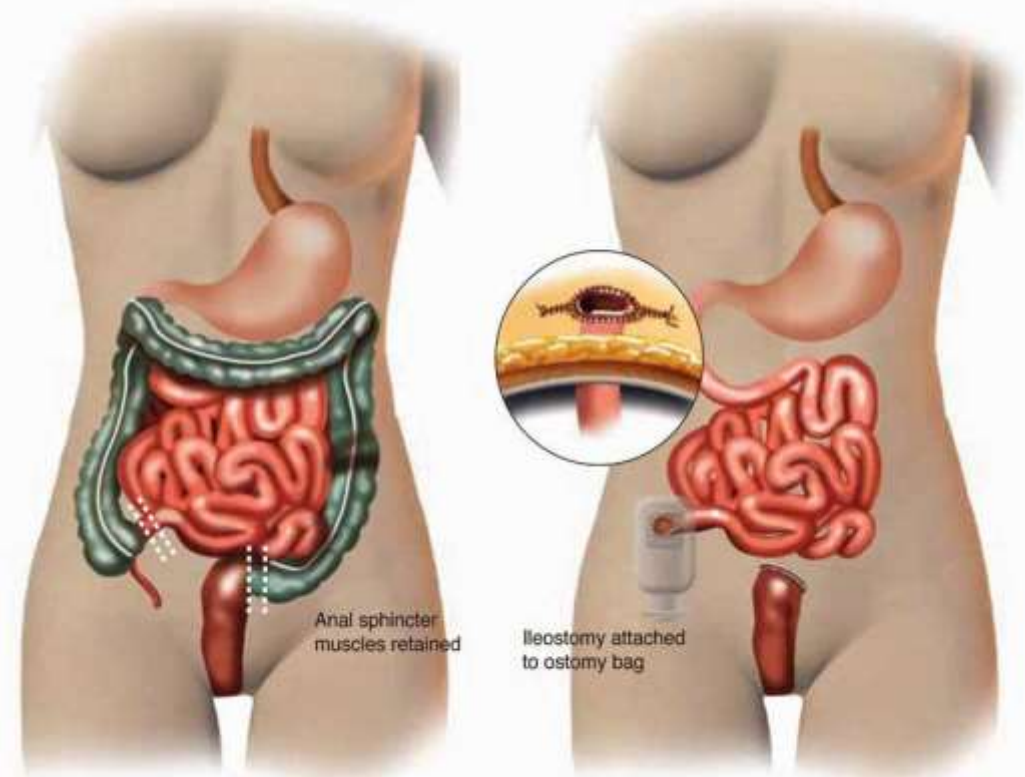
steroid resistencia

infiximab inductios kezelés.

a második dózist követően súlyos acut fellángolás
cyclosporin bélmentő kezelést terveztünk



Proctocolectomy with J-pouch Reconstruction Stage 1



laparoscopos colectomia



37 éves nő

Clostridium difficile infekció

oralis vancomycin és

parenterális metronidazol kezelés 7 napig

mérsékelt klinikai javulás

jelentős CRP esés

Ismételt rectosigmoideoscopia

i.v. cyclosporine

(3 mg/ttkg)

szérum gyógyszer szint ellenőrzés

Székletszám csökkenése

vedolizumab kezelés

EMISSIO a 25. napon

szövődményt nem észleltünk





3 hét múlva visszavétel

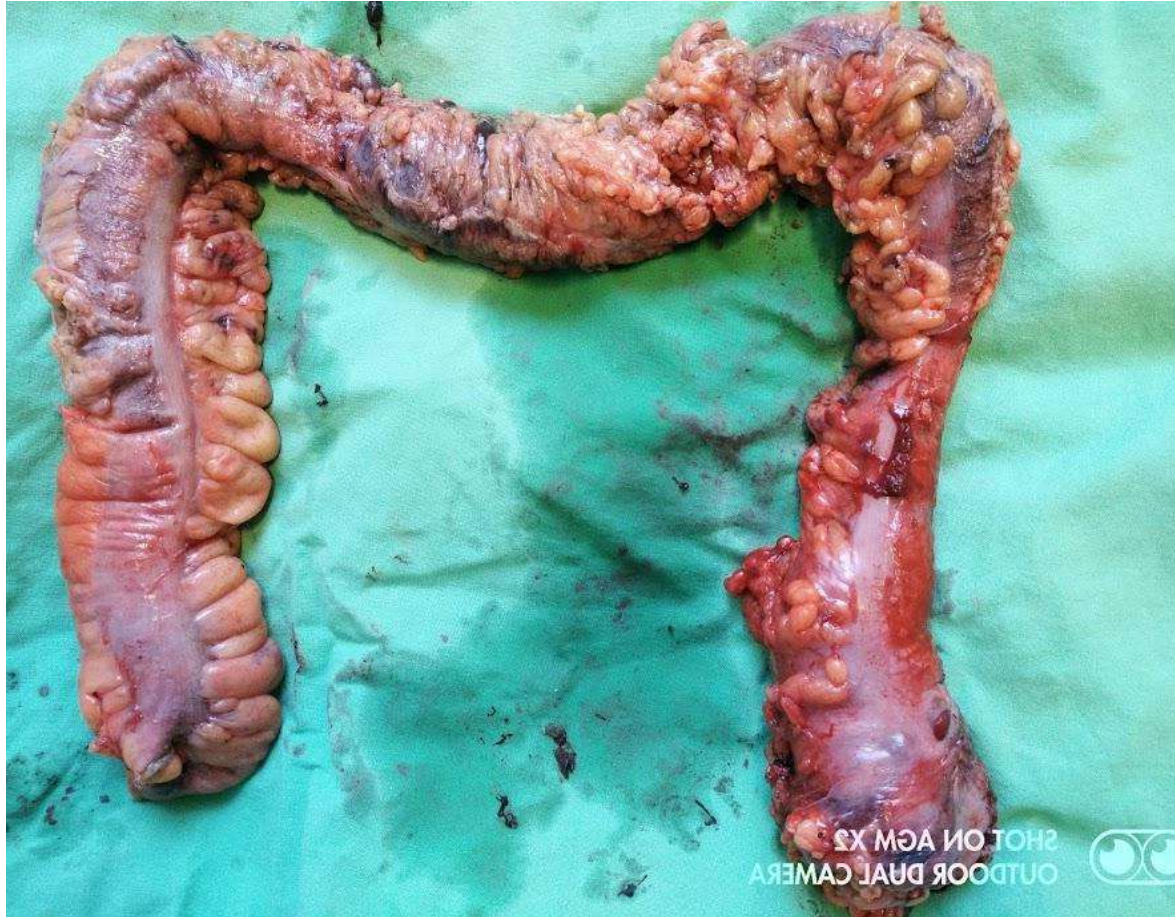
Medrol 20mg, Cortiment 9mg, Sandimmun Neorel 150mg, Pantoprazol 40mg, Kaldyum 2x600mg, Xanax 0,5mg, Entyvio

- C. diff. és széklet bakter negatív
- bal alhasi fájdalom, kifejezett nyomásérzékenység
- tenesmus
- véres széklet napi 15-20x.
- WBC 15 G/l, CRP 150 mg/l, Hb 95 g/l
- CT

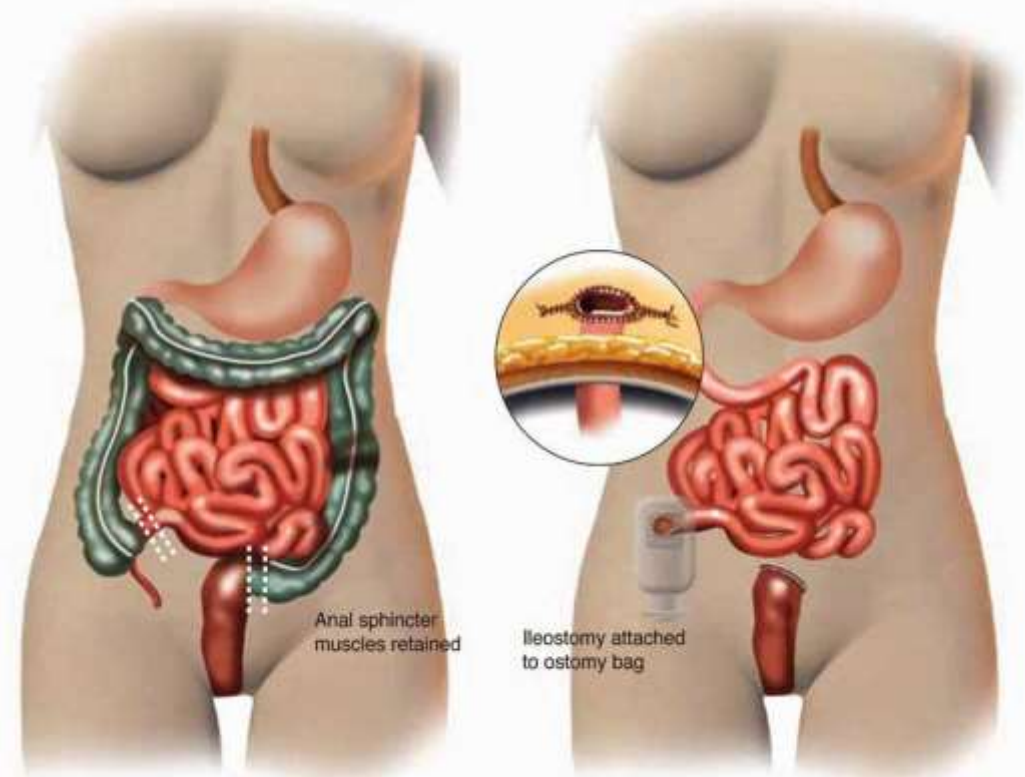




colectomia laparoscopica



Proctocolectomy with J-pouch Reconstruction Stage 1



laparoscopos colectomia

perioperatív ellátás

- thrombosis profilaxis
- folyadék és ionpótlás, CVK
- táplálásterápia
- TRAFÓ (80–100 g/l).
- fájdalomcsillapítás (EDA)
- stomagondozás



- ileus: reop: adhaesiolysis
- rectum csonk gyulladás
 - váladékozás
 - székelési inger
- Entyvio kezelés folytatása
- systemás szteroid kezelés
- kombinált enterális - parenterális táplálás
 - szérum fehérje-szint lassan rendeződött
 - oedemáit ürítette.
- gyulladósos paraméterei regrediáltak
- transfusiók és parenterális vaspótlás mellett anaemiája rendeződött

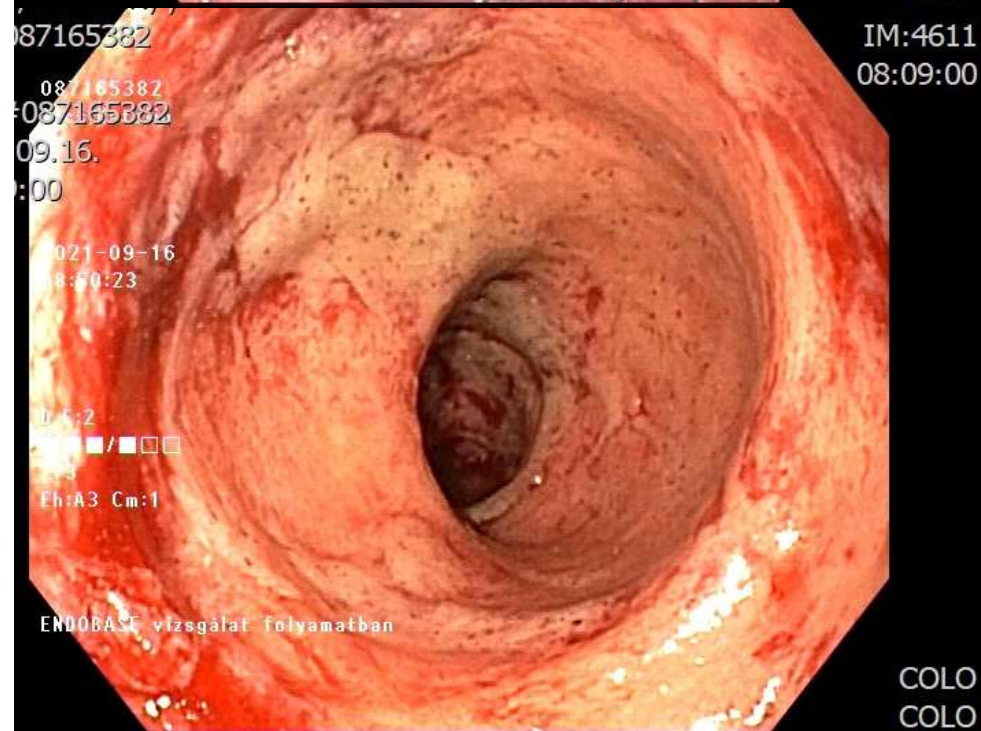
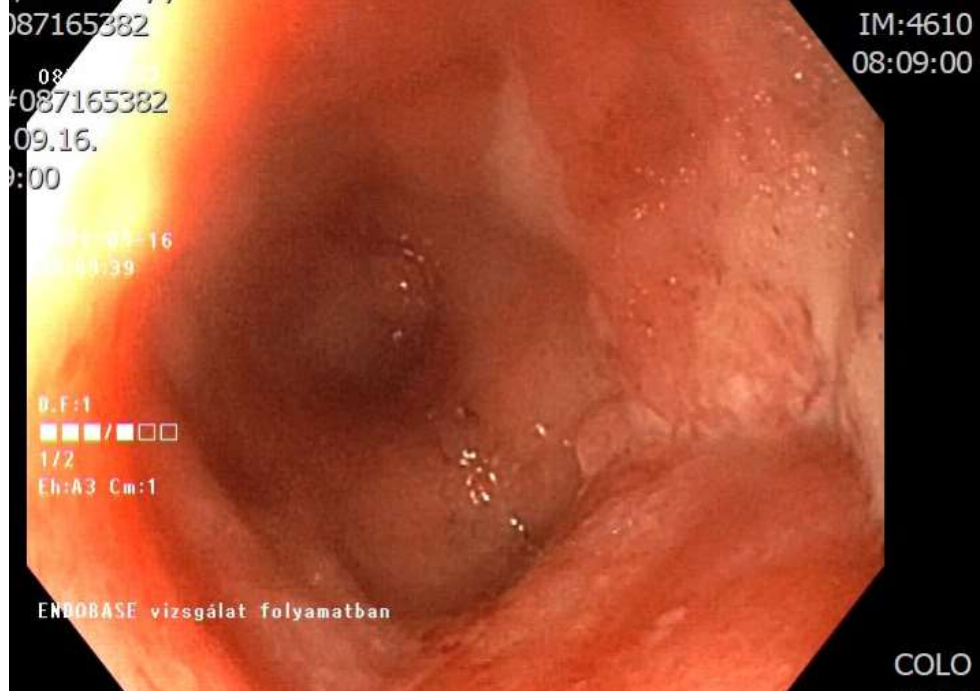
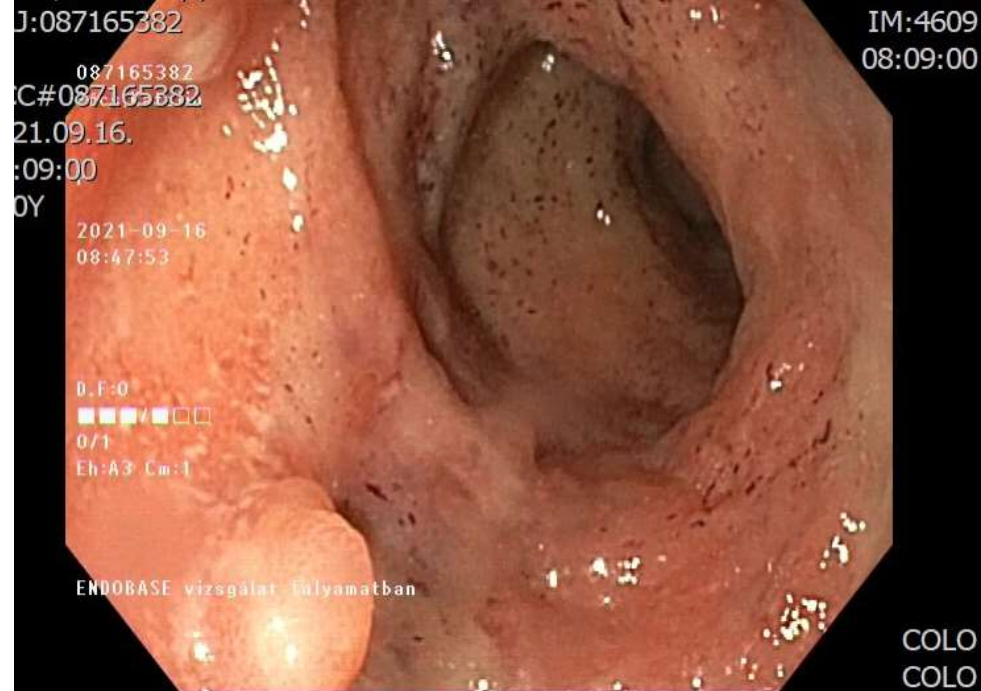
Th.:

Medrol 16mg - 2 hetente 4 mg-mal csökkentve

40mg pantoprazol

1200mg Kaldyum

Entyvio





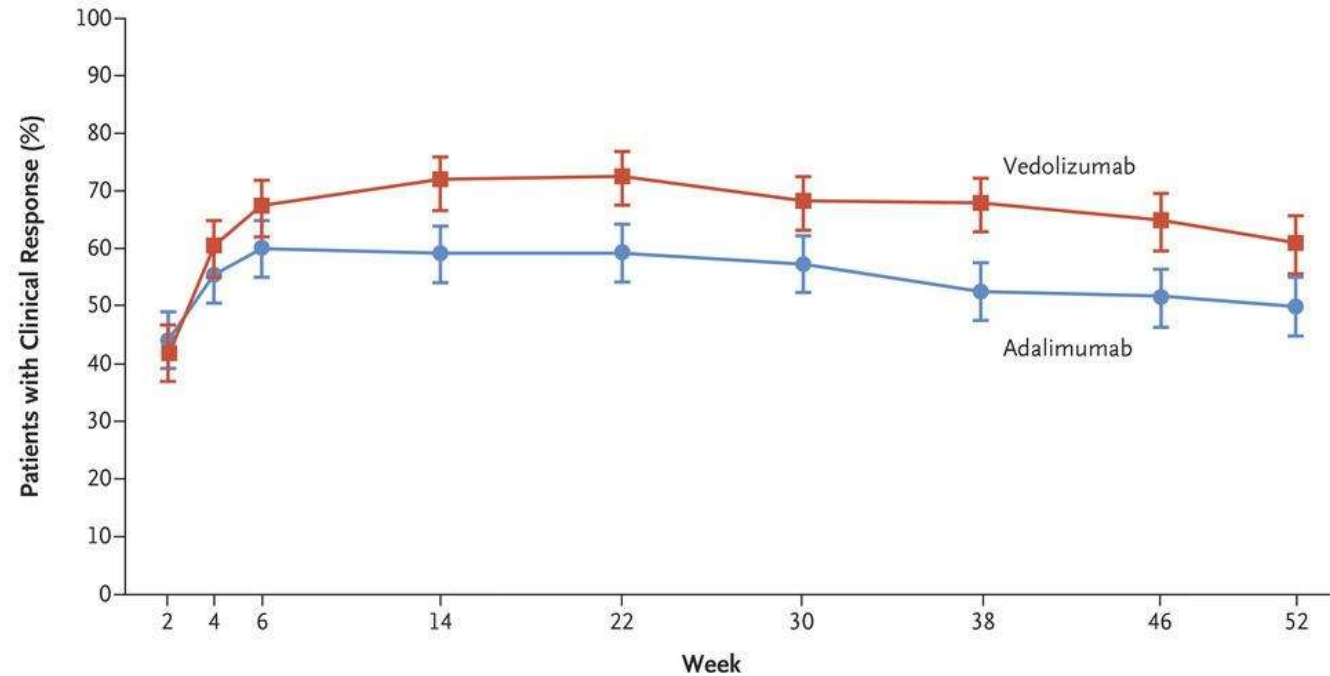
2021 szeptemberében rectum csonk ellenőrzés gyulladást igazolt, szövettan nem tud különbséget tenni diverzió /aktív colitis között...

A beteg a restoratív proctectomiát, pouch képzést negálja...

Vedolizumab vs adalimumab - VARSITY head-to head vizsgálat

- 3b fázisú, kettős vak, randomizált vizsgálat, 245 centrum
- Vedolizumab: 300 mg 1. nap, 2, 6, 14, 22, 30, 38, 46 héten vagy
- ADA: 160 mg 1. héten, 80 mg 2.héten, majd 40 mg/2 hét 50. hétig
- Dózis eszkaláció nem megengedett
- Elsőleges végpont: klinikai remisszió 52. héten (≤ 2 pont Mayo score)
- **EREDMÉNYEK:** N=769, vedolizumab (n=383), vagy adalimumab (386 fő).
- 52. héten klinikai remisszió: vedolizumab csoport vö. adalimumab csoport (31.3% vs. 22.5%; P = 0.006),
- 52. héten endoszkópos javulás 39.7% vs. 27.7%; P<0.001.
- 52. héten kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió 12.6% - vedolizumab csoport, 21.8% ADA
- Infekciók incidencia rátája: 23.4 és 34.6 esemény/100 beteg/év vedolizumab és adalimumab esetében
- **Mérsékelten súlyos és súlyos colitis ulcerosában a vedolizumab kezelés superior adalimumab kezeléshez képest klinikai remisszió, endoszkópos javulás tekintetében, de szteroidmentes klinikai remisszió tekintetében nem.**

Klinikai válasz alakulása



Patients with Clinical Response/
Patients with Available Data

Vedolizumab (N=383)	161/367	233/357	263/356	276/344	278/325	262/298	263/293	251/280	233/265
Adalimumab (N=386)	176/374	217/366	232/364	229/342	229/295	222/270	206/245	200/228	193/221

Tacrolimus – súlyos akut colitis ulcerosa kezelésében

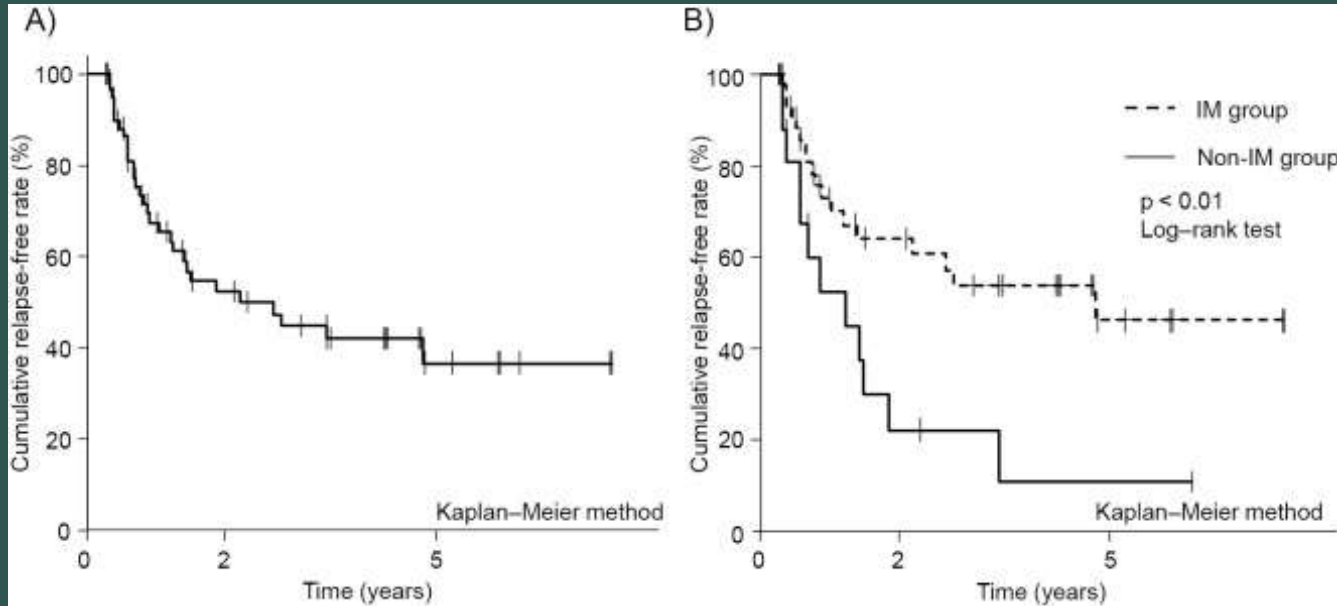
Hoffmann P, Wehling C, Krisam J, Pfeiffenberger J, Belling N, Gauss A.
Performance of tacrolimus in hospitalized patients with steroid-refractory acute severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2019 Apr 7;25(13):1603-1617. doi: 10.3748/wjg.v25

- N=22, súlyos akut colitis ulcerosa kezelésében
- Tercier centrum, Heidelberg University Hospital, 2007-2018 közötti időszak
- Iv. vagy oralis tacrolimus kezelés szteroid refrakter esetekben
- **EREDMÉNYEK:**
- Általában iv. (68.2%), tacrolimus kezelés, majd orális adagolásra tértek át.
Átlagos kezelési idő: 128 ± 28.5 d (\pm SEM)
- 36.4%-nál észleltek klinikai remissziót a tacrolimus kezelés során a kezelés valamely időpontjában
- 32%-nál történt végül a tacrolimus treatment kezelés megkezdését követően colectomia.
- A mellékhatás profil megfelelő volt, 2 esetben hagyták abba mh miatt a kezelést.
- **KÖVETKEZTETÉS:**
- **A tacrolimus kezelés rövid távú hatásai szteroid-refrakter akut súlyos colitis ulcerosában kedvezőek. A mellékhatások ritkák.**
- **A tacrolimus kezelés akut súlyos colitis ulcerosa kezelésében lehetséges opció a ciclosporin és anti-TNF kezelés mellett.**

Tacrolimus – AZA switch – mikor?

- Japánban végzett vizsgálat tacrolimus indukció súlyos aktív, refrakter CU kezelésében /2009-2018/ 21 beteg kapott ≥ 3 hónapon át tacrolimus kezelést mielőtt thiopurin kezelésre tértek át
- Két kezelési csoport:
- CS csoport (n = 13) - tacrolimus switch azathioprinra endoscopia után, ha megerősítette az endoscopia a mucosa kép javulását.
- MS csoport (n = 8) – endoscopia nélkül, kötelezően áttértek thiopurinra
- **EREDMÉNYEK:** Relapsus ráta azathioprinra történő áttérés után 23% és 88% CS és MS csoportokban (p = 0.0075). A CS csoportban nem történt sebészeti beavatkozás, míg a MS csoportban 50%-nál sebészeti beavatkozás történt (p = 0.0117).
- **KÖVETKEZTETÉS:** A tacrolimus kezelés felfüggesztése előtt érdemes lehet endoscopyt végezni, a mucosa gyógyulás megerősítésére.

Tacrolimus indukció után relapsus mentes betegek aránya nagyobb, ha fenntartó IM kezelésben részesülnek a betegek



A/ Teljes betegcsoportban a relapsus-mentes betegek aránya tacrolimusra adott válasz nyomán, n=63

B/ Immunomodulator /IM/ kezelésben részesülő és IM nélküli betegcsoport összevetése – szignifikánsan jobb relapsus mentes arány IM kezelésnél ($p < 0.01$, log-rank test)

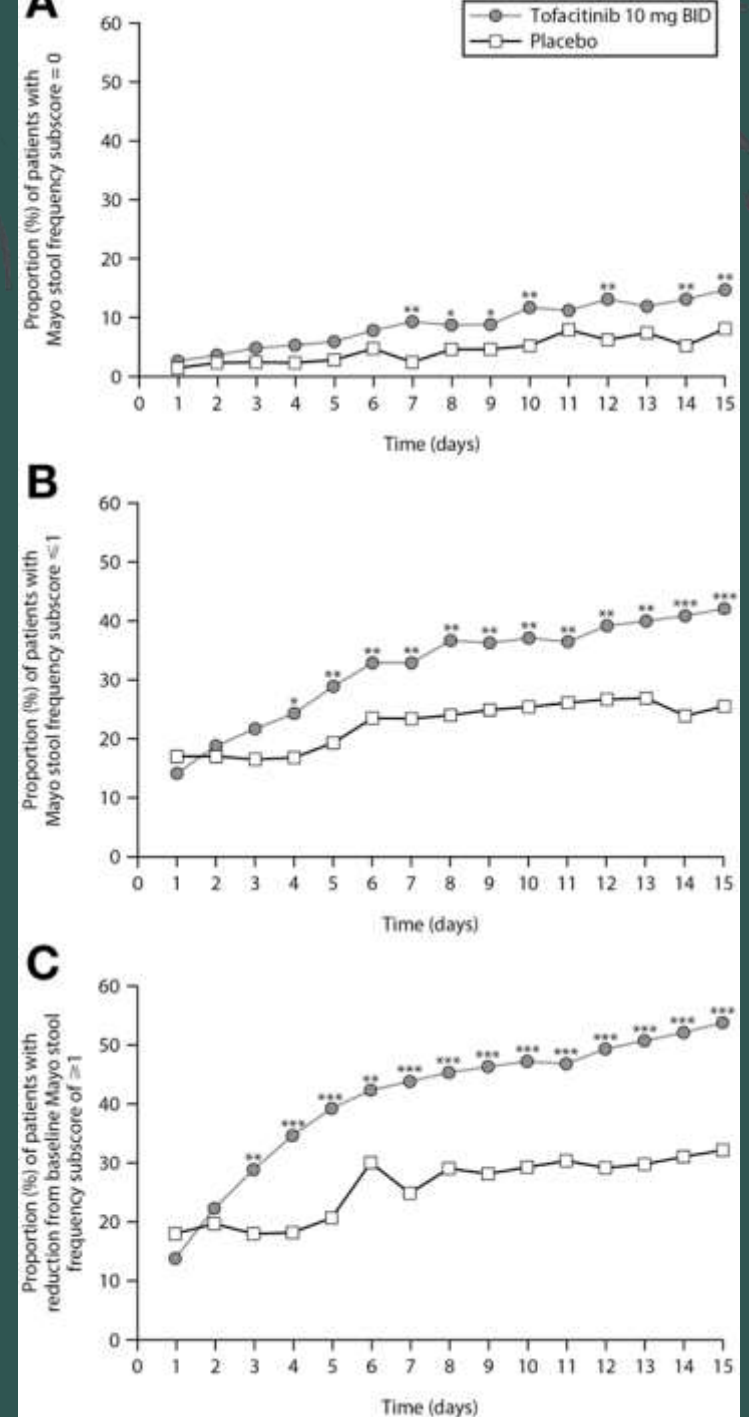
Tofacitinib

- Első, nem szelektív Janus kináz gátló, amelyet törzskönyveztek colitis ulcerosa kezelésében.
- Retrospektív megfigyeléses vizsgálat
- Terápia rezisztens IBD-s betegek, dózis: 5 mg vagy 10 mg 2x naponta
- **EREDMÉNYEK:**
- 58 beteg, 93%-nál TNF kezelés eredménytelen volt
- 8. héten 36%-nál klinikai választ, 33%-nál klinikai remissziót értek el.
- Szteroid-mentes remisszió 8. héten 26% volt
- 12 esetben alakult ki szisztémás infekció , általában társuló szteroid kezelés mellett, főként **herpes zoster**.
- **KÖVETKEZETÉSEK:**
- **TNF kezelésre rezisztens IBD-s betegekben tofacitinib a betegek 69%-nál klinikai választ hozott létre.**
- **1 éves kezelés után 27%-nál szteroidmentes remisszió figyelhető meg.**
- **Tofacitinib effektív terápiás lehetőség ebben a kihívásokkal teli betegcsoportban.**

Tofacitinib hatáskezdet

- Hanauer és mtsai
- Mikortól kezdődik a klinikai, mérhető hatás?
- 3. naptól már kimutatható a tünetek csökkenése /székletszám, rectalis vérzés vonatkozásában/ colitis ulcerosás betegekben

Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W, Higgins PDR, Woodworth DA, Zhang H, Friedman GS, Lawendy N, Quirk D, Nduaka CI, Su C. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Jan;17(1):139-147.



Tofacitinib biztonságosság – FDA figyelmeztetés

- **[2-25-2019]** The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is alerting the public that a safety clinical trial found an increased risk of blood clots in the lungs and death when a 10 mg twice daily dose of tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) was used in patients with rheumatoid arthritis (RA).
- **FDA has not approved this 10 mg twice daily dose for RA; this dose is only approved in the dosing regimen for patients with ulcerative colitis.**
- In this ongoing safety trial required by FDA when it approved tofacitinib for RA, the drug manufacturer, Pfizer, is transitioning patients who were on the high 10 mg twice daily dose to the lower, currently approved dose of 5 mg twice daily. This trial will continue and is expected to be completed by the end of 2019.
- **Patients** should not stop or change your dose of tofacitinib without first talking to your health care professional, as doing so may worsen your condition. Patients taking tofacitinib should seek medical attention immediately if you experience symptoms of a blood clot in your lungs or other unusual symptoms such as:
 - Sudden shortness of breath or difficulty breathing, chest pain or pain in your back, coughing up blood
 - Excessive sweating, clammy or bluish colored skin
- patients in the trial were required to be at least 50 years old and have at least one cardiovascular risk factor.
- During the most recent analysis of the trial, an external data safety monitoring committee found an increased occurrence of blood clots in the lungs and death in patients treated with tofacitinib 10 mg twice daily compared to patients treated with tofacitinib 5 mg twice daily or a TNF inhibitor.

Tofacitinib helye a gyakorlatban

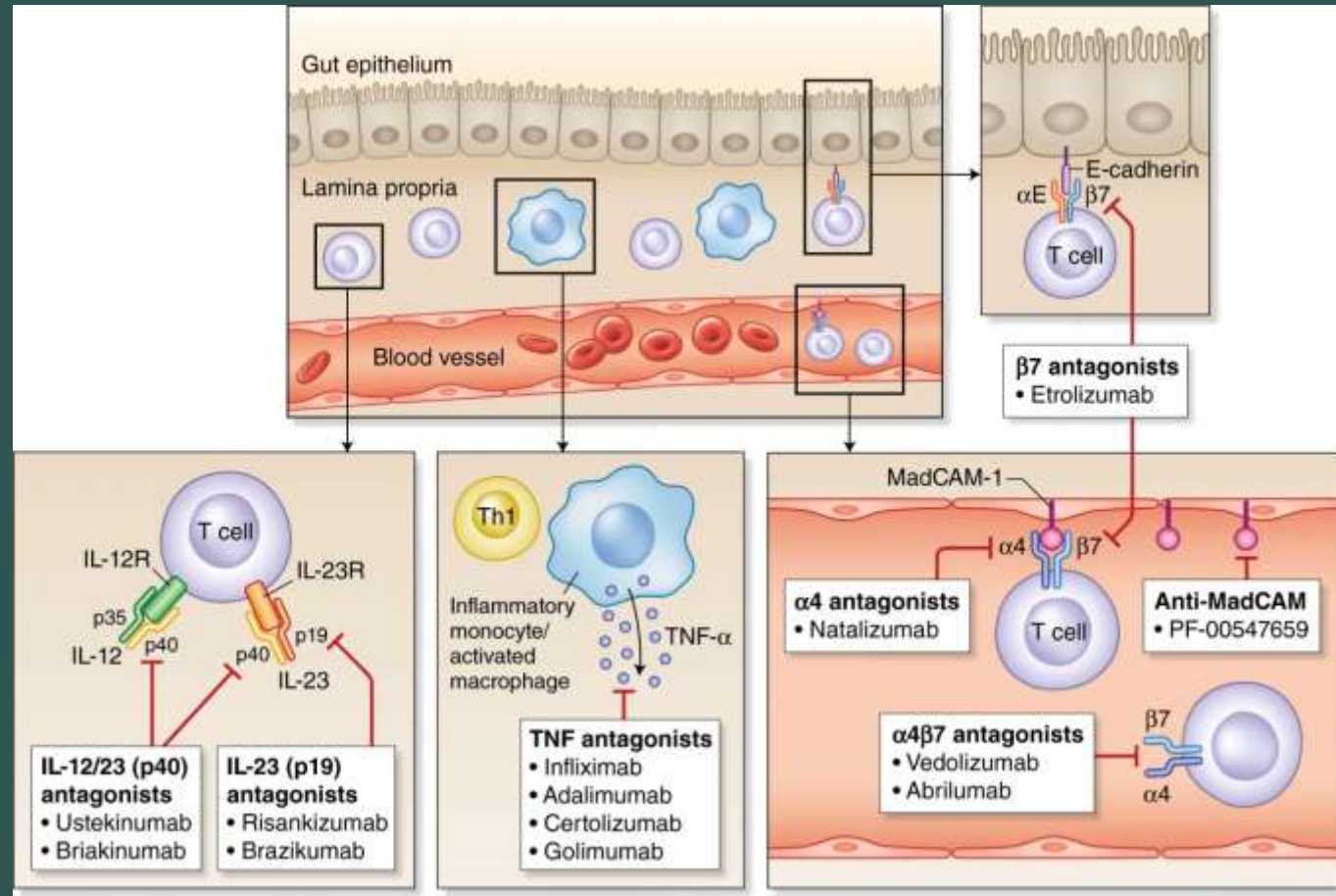
Előny

- Mérsékelten súlyos és súlyos colitis ulcerosás betegekben, akik TNF-gátló kezelésre refrakternek bizonyultak
- Oralis alkalmazás
- Gyors hatáskezdés
- Nincs immunogenicitás

Hátrány

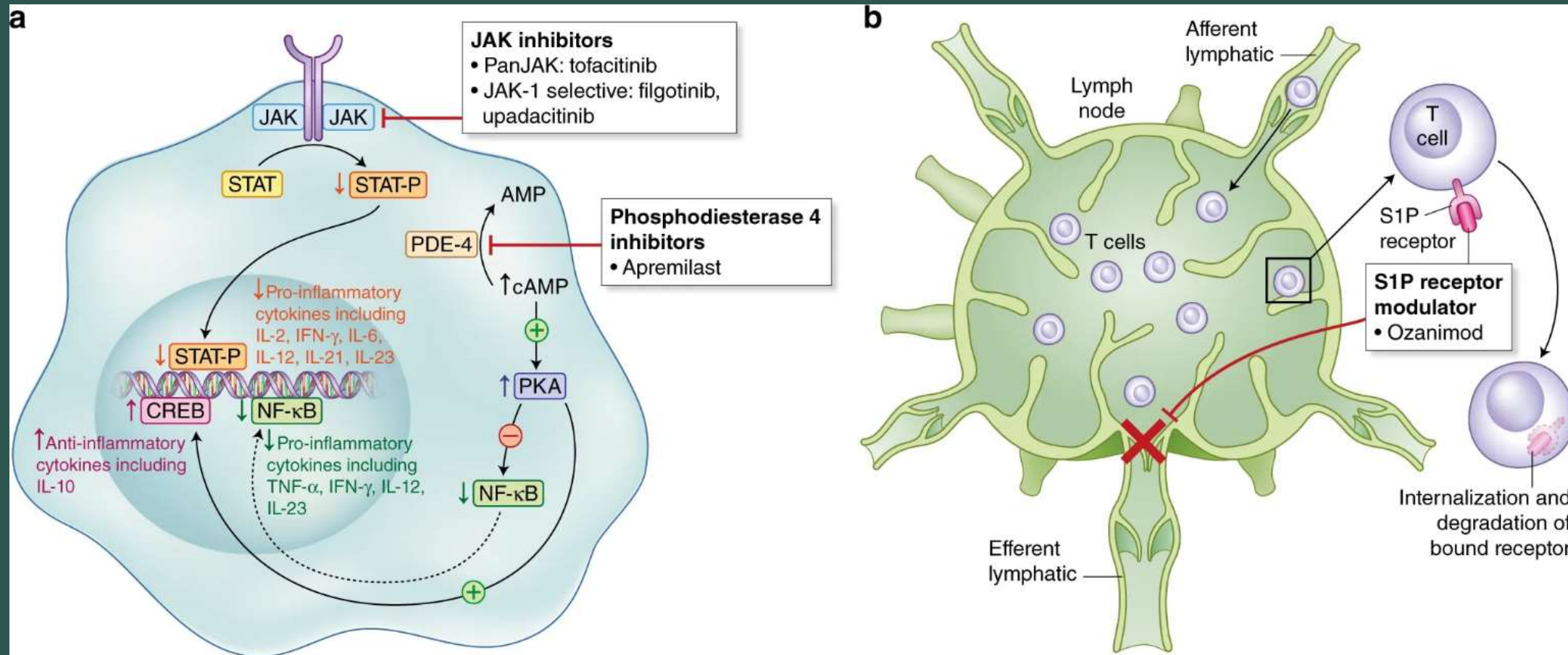
- Thromboembolia rizikó
- Infekciók – HZV
- Hyperlipidemia
- Malignitás az anamnézisben – nincs elég adat
- Terhesség, szoptatás – nincs elég adat

Biológiai szerek hatásmechanizmusa IBD-ben



MAdCAM-1 mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1

Kis molekulású hatóanyagok hatásmechanismusa IBD-ben



(a) JAK janus kinase, STAT signal transducer and activator of transcription protein, PDE4 phosphodiesterase type 4, cAMP cyclic adenosine monophosphate, PKA protein kinase A, NF- κ B nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, CREB cAMP response element-binding protein, (b) S1P sphingosine-1 phosphate

IBD – nem elektív sebészeti beavatkozások mortalitásának alakulása a biológiai érában

- **MÓDSZEREK:** New York állam, retrospektív, számítógépes adatbázisból végzett vizsgálat, colectomia és vékonybél resectio Crohn-betegség ill. CU miatt kórházi felvételre szorulóknál 2000-2013 között.
- **EREDMÉNYEK:** 2000-2006 és 2007-2013 közötti időszakok összevetésével a nem tervezett kórházi felvételek száma CU-ban 50%-kal ill. CD-nél 41%-kal növekedett.
- A felvételeknél a nem elektív sebészeti beavatkozások aránya nem változott (UC=38% vs 38%; CD=45% vs 42%), összesen 15,837 intestinalis resectio adatait elemezték (UC=5,297; CD=10,540).
- A nem elektív sebészeti beavatkozások mortalitási rátája növekedett UC-ben (10.2% vs 15%), csökkent CD-nél (3.3% vs 2.2%).
- A 30 napon belüli nem elektív sebészeti beavatkozások mortalitása UC-ben 82%-kal növekedett (odds ratio: 1.82; confidence interval: 1.19-2.62).
- Az egyes intézmények közötti a mortalitási adatokban 23x eltérés volt, nagy az intézmények közötti variabilitás.
- **KÖVETKEZTETÉS:** Bár a nem elektív sebészeti beavatkozások aránya nem változott IBD miatt hospitalizált betegeknél, a **30 NAPON BELÜLI mortalitás colitis ulcerosában az elmúlt években majdnem megduplázódott, a kezelési lehetőségekben zajlott kedvező változások, újabb terápiás lehetőségek ellenére. A klinikai döntésekben a nagy rizikójú betegcsoportokban a döntési útvonalak, algoritmusok átgondolása szükséges.**
- **Személyes vélemény:** team munka, IBD MDT, biológiai kezelések felfüggesztésének időzítése, opus időzítés, csapat munka a sebész kollégákkal

Köszönjük a figyelmet!

