



Pracovní
skupina
pro IBD



5 omylů v léčbě aminosalicyláty

Petra Mináriková

IV. IBD pracovní dny, 8-9.3.2018 Hořovice

Kazuistika



Kazuistika

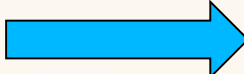
- Žena 38 let
- Dg. UC 2012, levotyp
- Hypothyreosa
- Nekuřačka
- Aktuální medikace: anti TNF (Adalimumab)



Kazuistika

- 2015
- Mesalazin čípky 1g/den
- 1.porod
- frekventní krvavé průjmy 5-6/den
- křečovitě bolesti břicha
- kolonoskopie – UC 40 cm
- Medikace: **5-ASA p.o. 1g 3xd + lokálně čípky 500 mg/d**
- **Udržovací medikace: 5-ASA lokálně 500 mg/den**

Kazuistika

- 2016
- frekventní krvavé průjmy 5-6/den
- křečovitě bolesti břicha
- kolonoskopie – UC 45cm (setřelá cévní kresba, erytém, edém)
- KO, CRP, biochemie v normě
- Medikace: **5-ASA lokálně čípky 500mg 2xd, ale nepravidelně**
- **intolerance klysmat**
- **p.o. 5-ASA 3g/den**
- Inefektivita léčby po 3-4 týdnech, následně KS
- Nedostatečná odpověď na KS  anti TNF

Kde byla chyba?

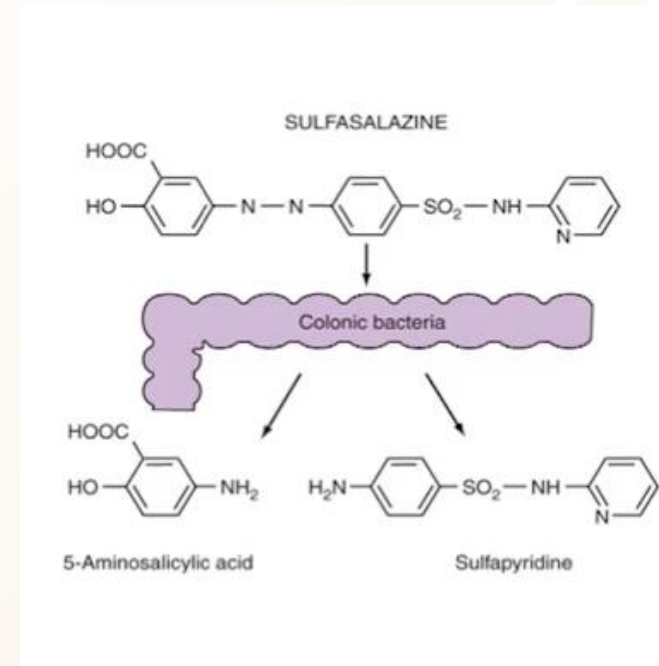


Salicyl-azo- sulfapyridin Sulfasalazine (1938)

• Nanna Svartz 1890-1986



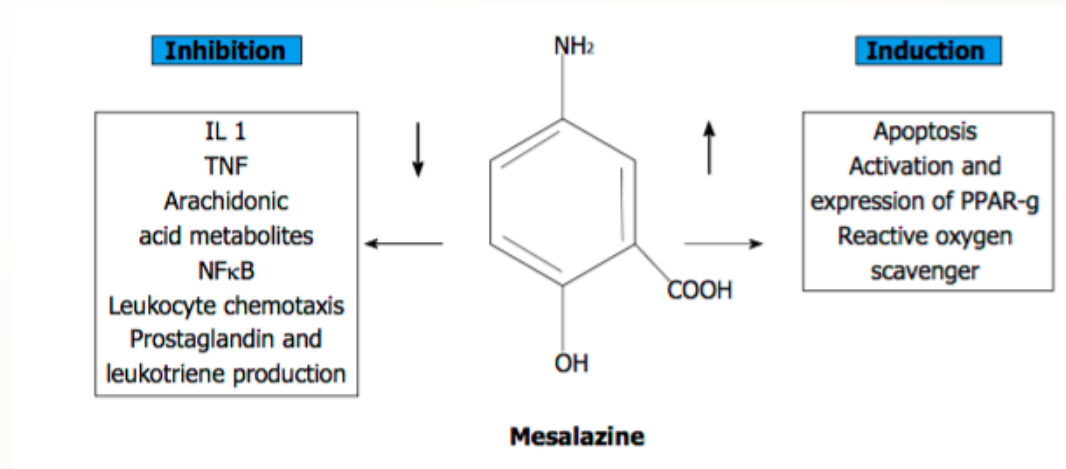
- revmatologie - léčba RA



- nežádoucí účinky
- intolerance

Carolina Institute

5-ASA Mesalazin 1976



- protizánětlivý efekt závislý na koncentraci léčiva ve střevní sliznici
- nezávisí na systémových hladinách
- přímý agonistický efekt na PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gama))
- potlačení produkce prostaglandinů a leukotrienů
- snížení aktivity NF kappa B
- antioxidant volných kyslíkových radikálů

Ye B et al. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2015;6(4):137-144

5-ASA - různé lékové formy

Perorální

Tablety

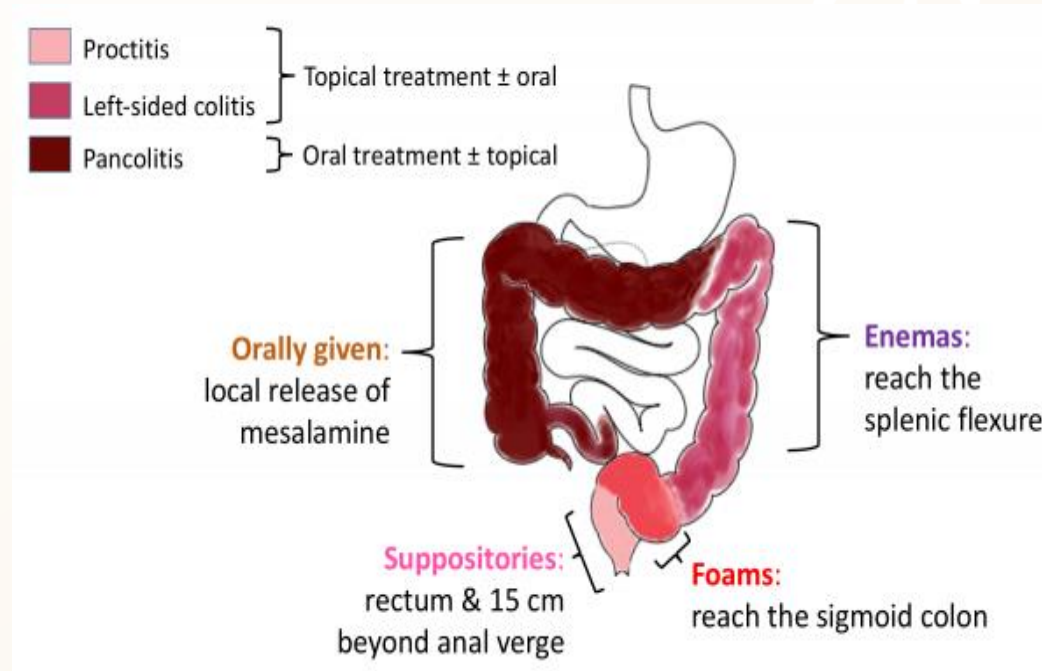
- Azo-deriváty
- pH dependentní

Granule

- Řízené uvolňování
- pH dependentní

Rektální

- Čípky
- Klysmata
- Pěna



Různé 5-ASA- různý efekt?

- Orální mesalazin je efektivní a bezpečný
- Mírná a střední aktivita UC
- Není rozdíl mezi jednotlivými preparáty

Nežádoucí účinky

- Poruchy GIT
- Únava, závratě, bolesti hlavy
- Teplota, Flu-like symptomy
- Kožní- exantém
- Intersticiální nefropatie
- Nezávislé na dávce



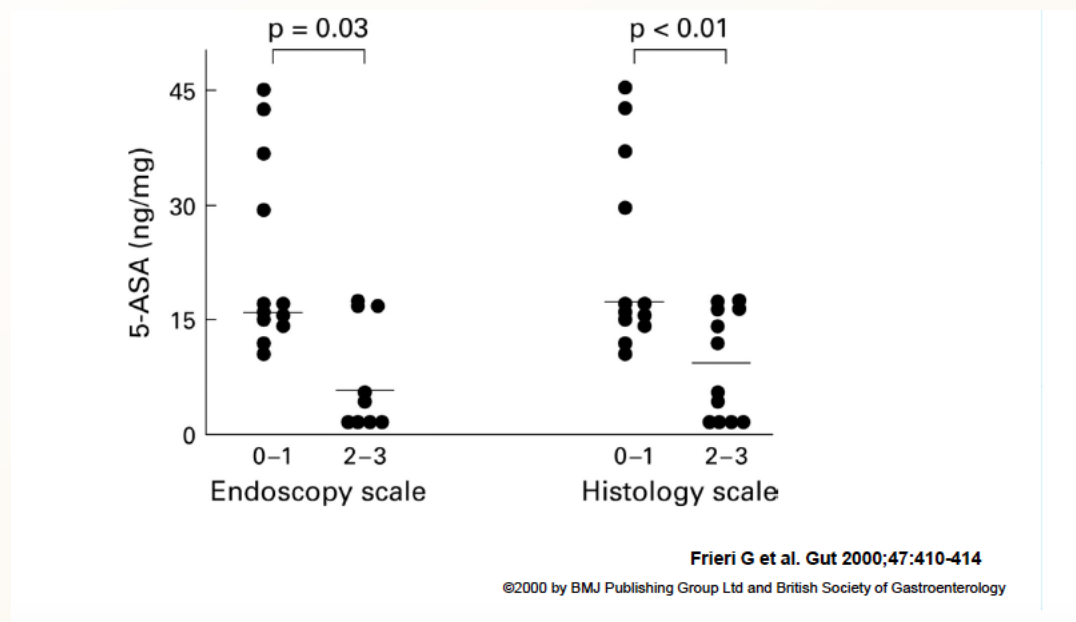
Feagan BG et al Inflamm Bowel Dis 2013

Feagan BG et al Cochrane Database Syst Rev 2012

Dignass A et al JCC 2012

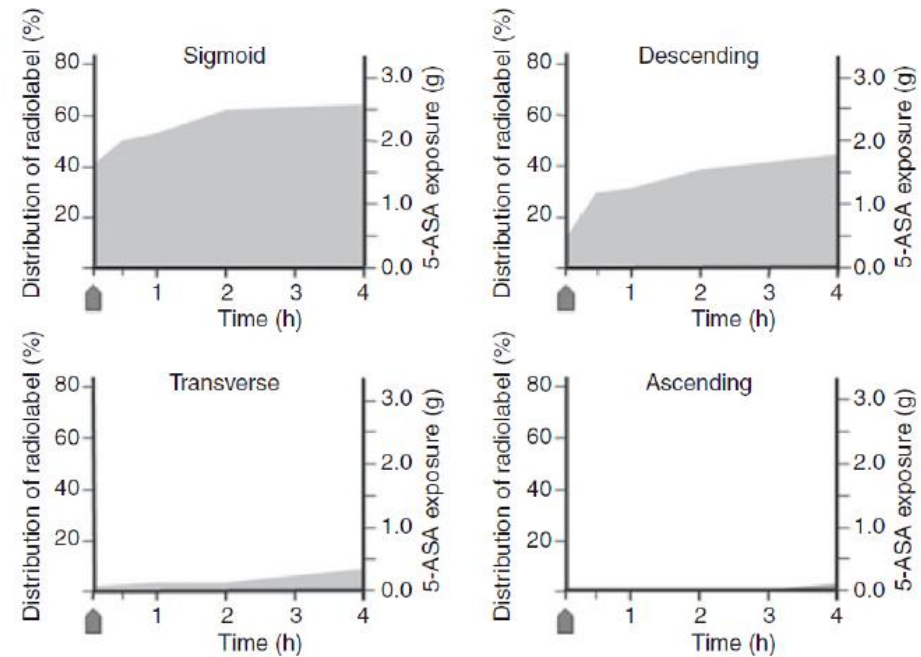
Efekt lokální léčby 5-ASA

- Význam koncentrace 5-ASA na slizniční hojení



Frieri et al Gut 2000

Lokální účinek 5-ASA klysmat



Campieri et al, Dig Dis Sci, 1992, pp. 1890-1899

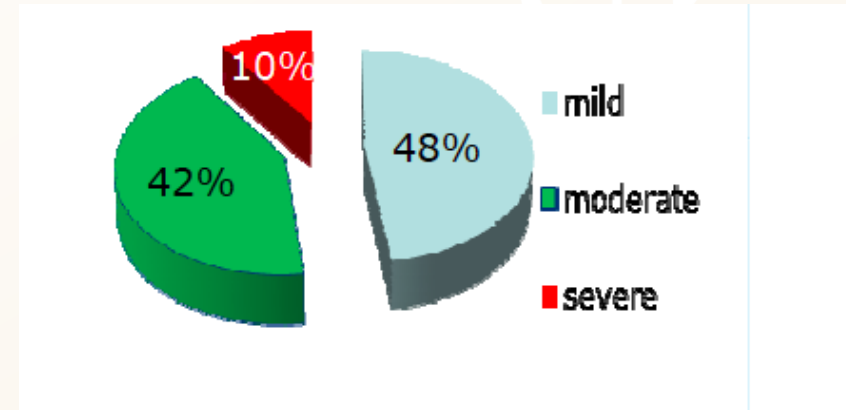
Campieri et al, Dig Dis Sci, 1992, 1890-1899

5-ASA v léčbě ulcerózní kolitidy



5-ASA v léčbě UC - kdo? kdy?

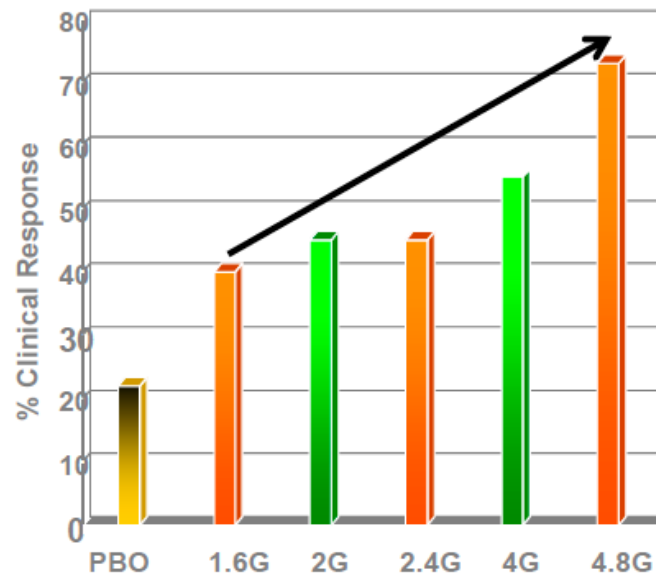
- Mírná a střední aktivita UC
- Rychlé zvládnutí a odstranění symptomů
Navození remise
(klinická, laboratorní, endoskopická)
- Faktory ovlivňující volbu preparátu
Aktivita zánětu
Rozsah postižení
Průběh choroby
Odpověď na předchozí léčbu
Adherence



Indukce remise UC

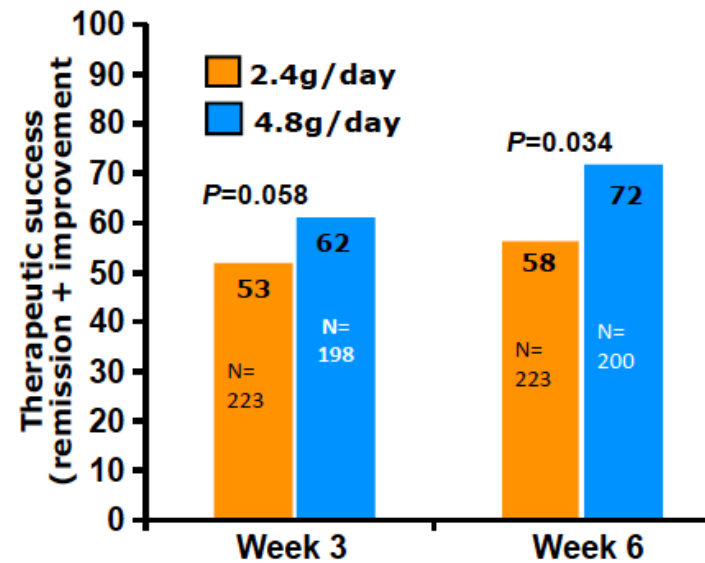
Dávkování ?

Mild-to-moderately active UC



Adapted from
Schroeder, Tremaine, Ilstrup, 1997; Hanauer, 1993;
Sninsky, 1991

Moderately active UC
Pooled cases in ASCEND I & II



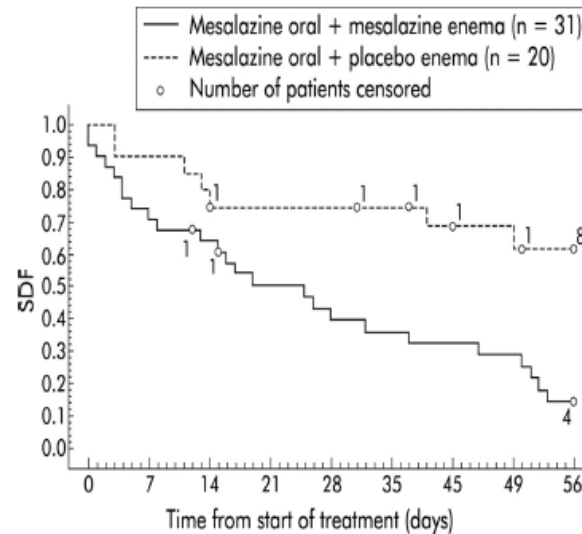
Hanauer et al. Am J Gastroenterol 2005

Schroeder, Tremaine, Ilstrup 1997
Hanauer et al. Am J Gastroenterol 2005

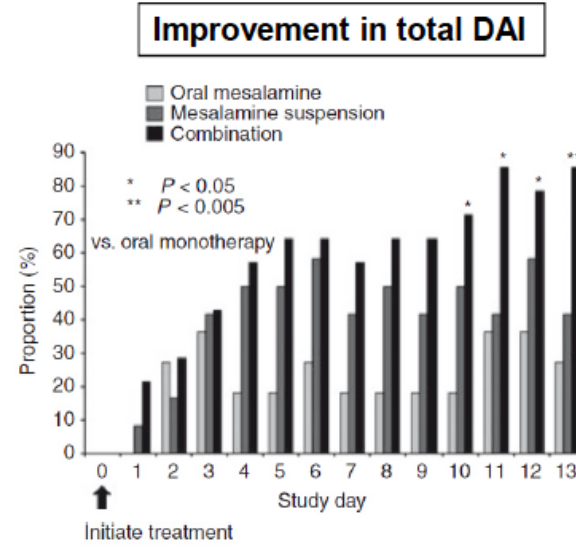
Indukce remise UC

Monoterapie x kombinovaná léčba

Extensive active UC
4g **oral** plus 1g 5ASA or PLB **enemas**

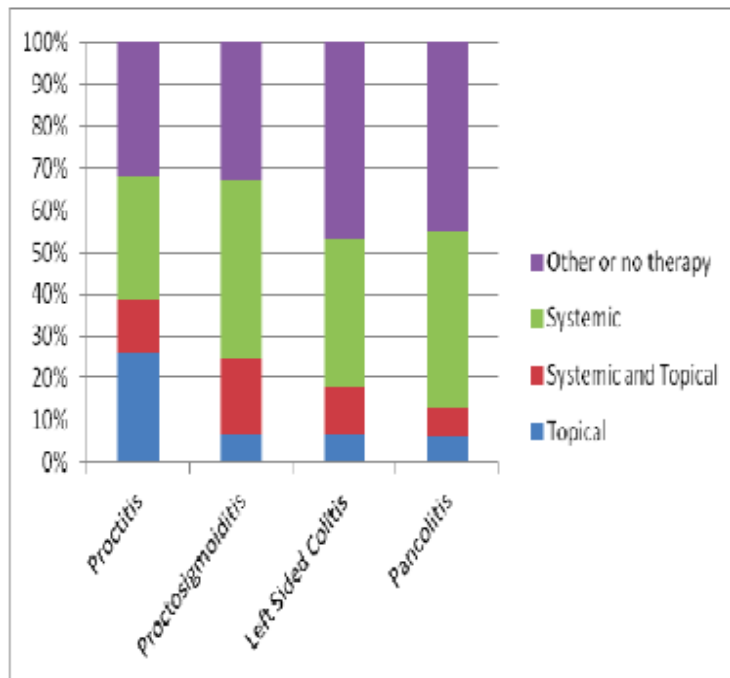


Left-sided (distal) active UC
2.4g **oral** 5ASA vs 4g 5ASA **enema** vs **combo**



Safdi M et al. Am J Gastroenterol 1997
Marteau P et al Gut 2005

Realita kombinované léčby



Parameters	N	Proportion
Suboptimal dose of 5-ASA	21/33	64%
No topical 5-ASA therapy in distal UC	9/12	75%
Steroids > 3 months	27/35	77%
Failure to use steroid sparing agent	16/27	59%
Inadequate prevention of osteoporosis	21/27	78%
Suboptimal dose of immunomodulatory agents	9/11	82%

67 consecutive patients, American tertiary center (Brigham & Women's)

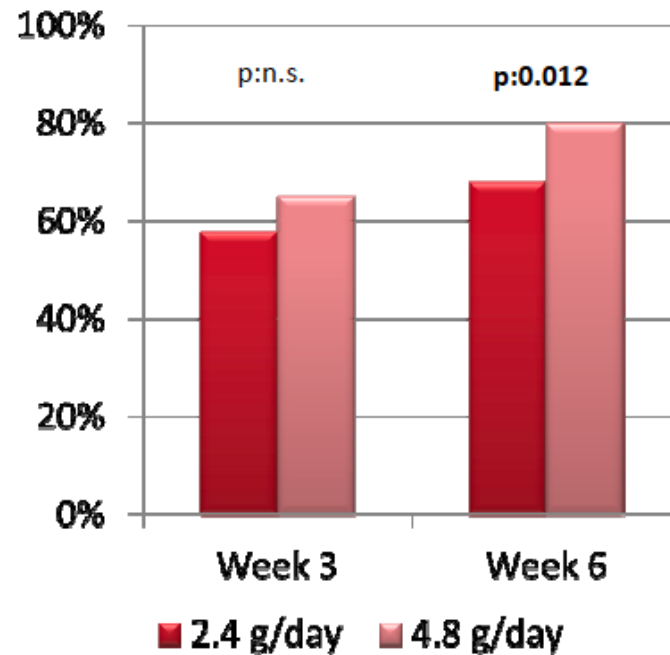
Seibold et al JCC 2013

Reddy I et al Am J Gastroenterol 2005

5-ASA a slizniční hojení

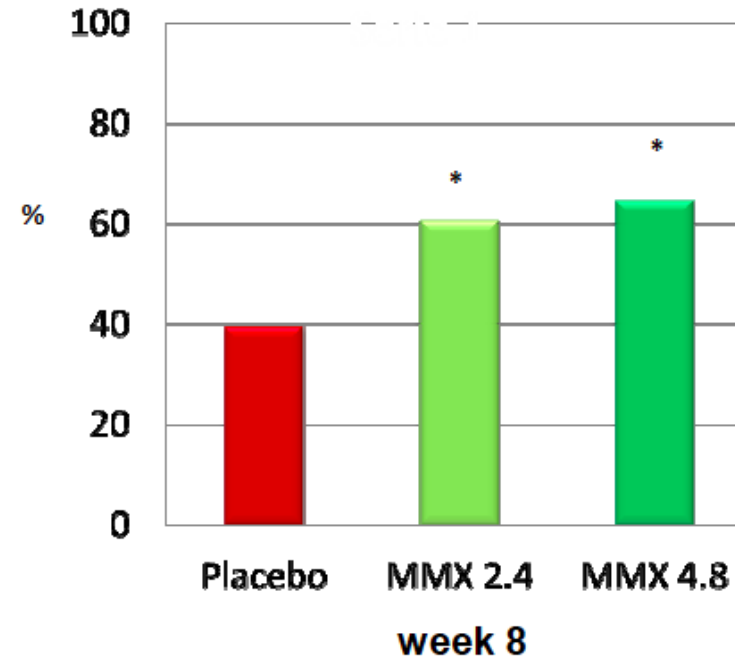
Disease Activity Index/sigmoidoscopic score: 0-1

Delayed-release mesalazine



Lichtenstein GR, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33:672-8

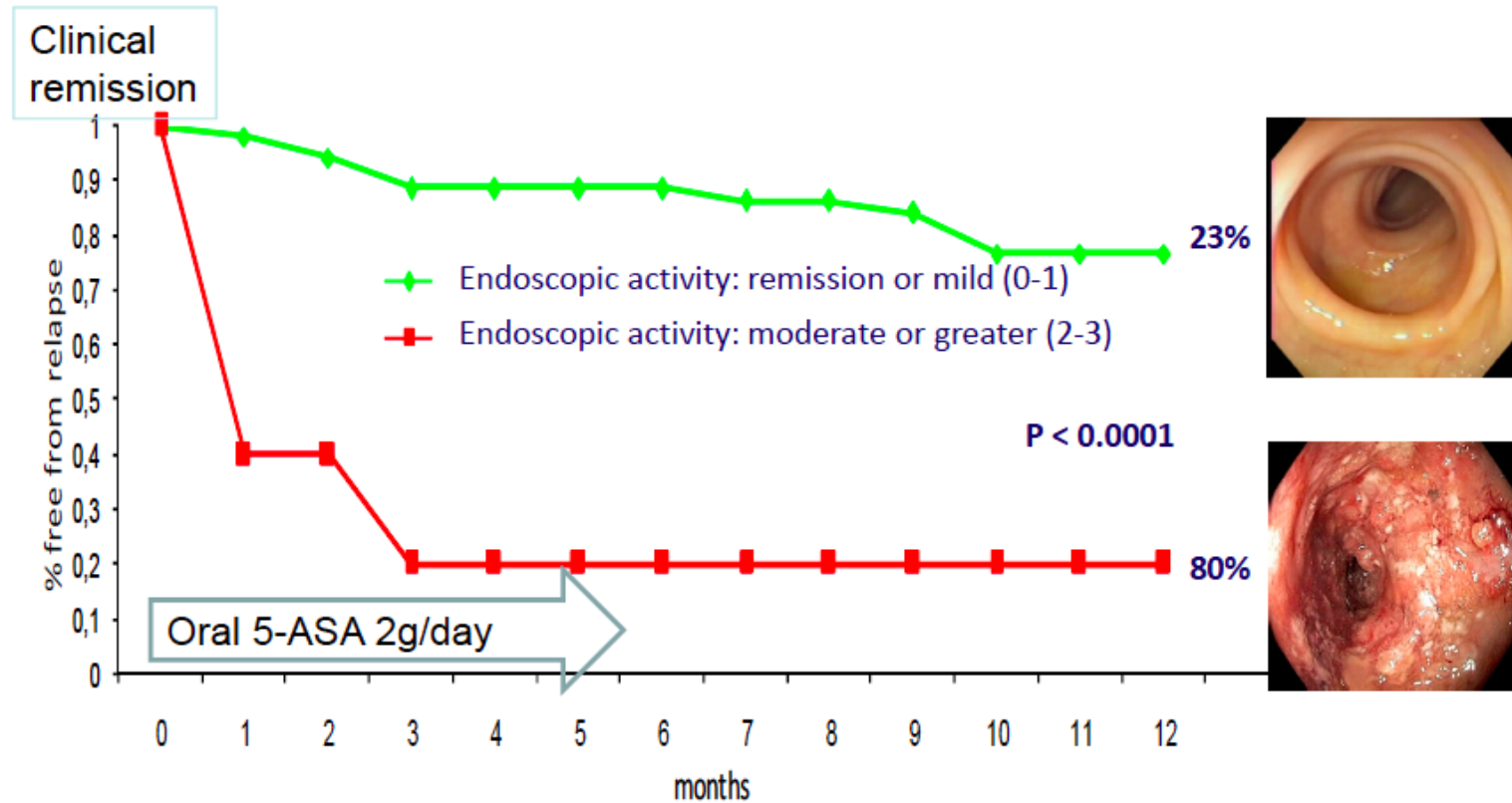
MMX mesalazine



Kamm MA, et al. Gastroenterology 2007; 132:66-75

Kamm MA et al Gastroenterology 2007
Lichtenstein GR et al Aliment Pharmacol Ther 2011

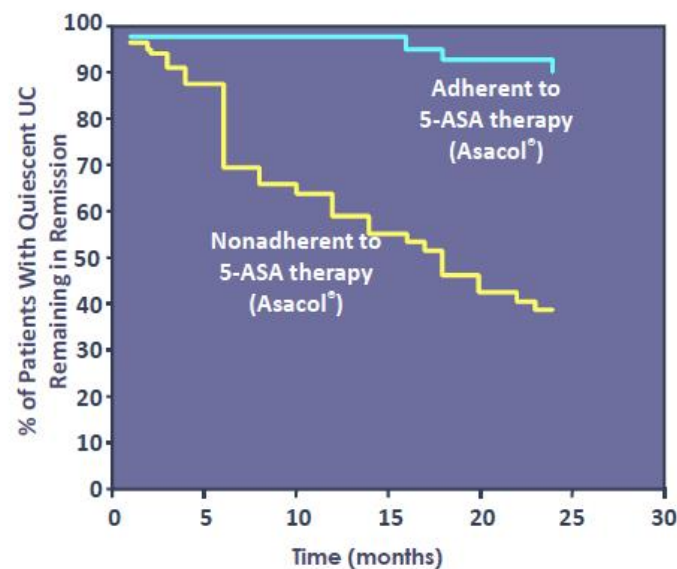
5-ASA - slizniční hojení a riziko relapsu



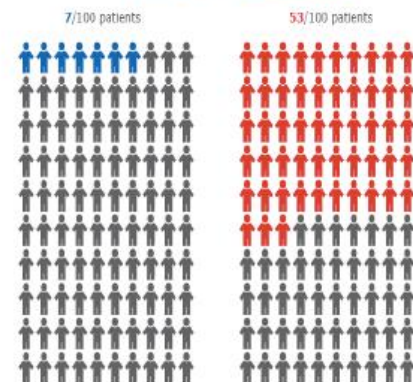
Meucci G et al *Inflamm Bowel Dis* 2012

Vliv adherence na průběh choroby

- Preference dávky 1xd
- Významné zlepšení adherence



UC patient in remission on 5-ASA
Risk of flare if **adhere** vs **nonadhere** in 2 years



Kane S et al Am J Gastroenterol 2011

5-ASA v léčbě Crohnovy nemoci



5-ASA v léčbě Crohnovy nemoci indukční, udržovací léčba

- Kontroverzní data
 - Indukce remise u mírně aktivní CN (klinická, laboratorní, endoskopická)
 - Ileokolická lokalizace
 - Doporučená dávka mesalazinu > 3 g/den
-
- Časné hodnocení efektivity (2-4 týdny od zahájení)
 - Při inefektivitě časná změna preparátu (budesonid, systém.KS,imunosupresiva)
Kombinace s jinými preparáty nemá opodstatnění !!
 - Vyjímkou je chemoprevence

5-ASA jako profylaxe rekurence CN po ICR

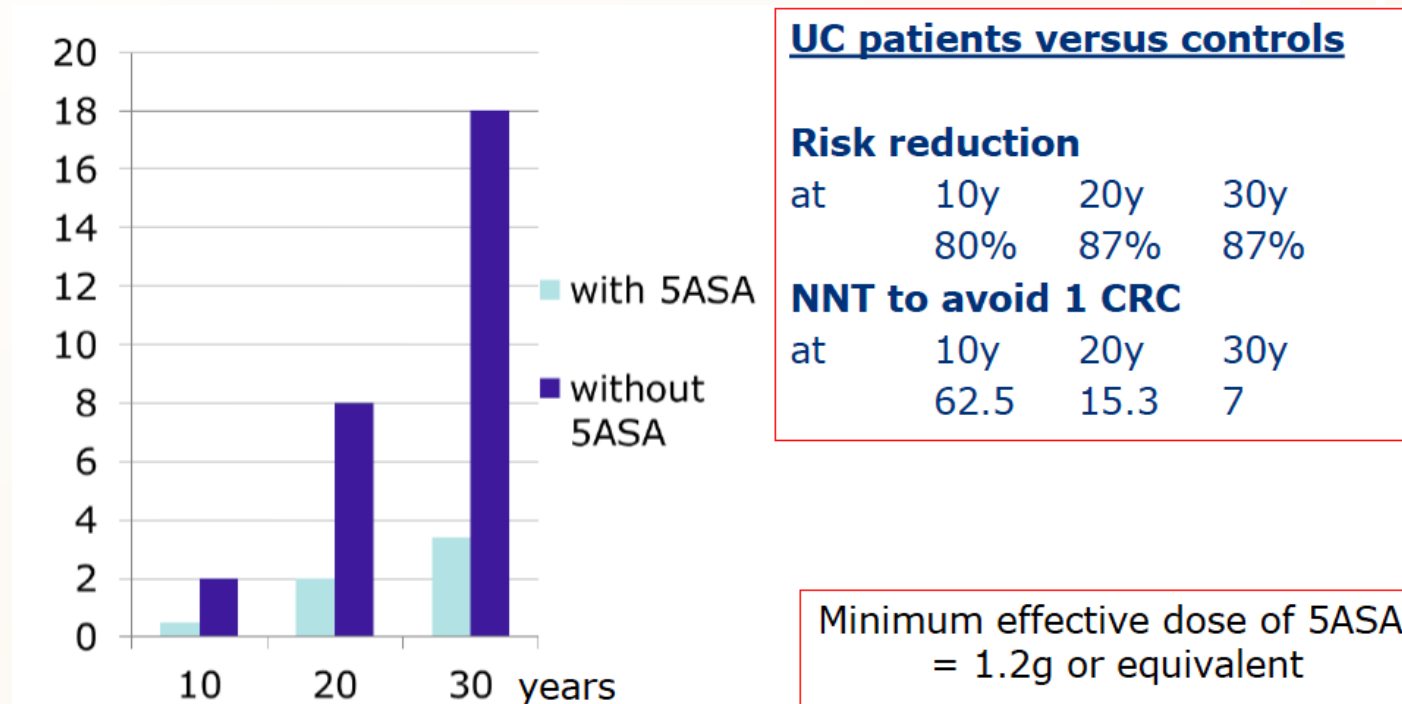
- Nutná stratifikace léčby dle rizika rekurence
- Mesalazin pouze u nízkého rizika (absence rizikových faktorů)
- Dávka >3g /den

Van AG JCC 2010

Ford AC Am J Gastroenterol 2011

5-ASA v prevenci kolorektálního karcinomu

- Dispenzární program
- Trvalá profylaxe 5-ASA nejméně 1,2 g /den
- 50% efektivita v redukci rizika



Mungholm et al Digestion 2006
Velayos Am J Gastroenterol 2005

Shrnutí

- **ECCO statement 5A**

Proctitis

1g 5-ASA ve formě čípků nebo klysma
lepší tolerance čípků, alternativa rektální pěny

- **ECCO statement 5B**

Levostranná kolitida, proktosigmoiditida

základem léčby je **kombinace** 5-ASA klysmat/čípků v dávce 1-4g/den
+ p.o. 5-ASA >2g/den
p.o. monoterapie méně efektivní

- **ECCO statement 5C**

- **Extenzivní kolitida**

Kombinace max. p.o. >4g/den+ lokálně klysmata 1-4g/den
Hodnocení efektu během 2-3 týdnů

-

PRACOVNÍ SKUPINA PRO IDIOPATICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY ČGS ČLS JEP

Shrnutí

- **ECCO statement 6D**

- Udržovací léčba UC**

- 5-ASA jsou léčbou první volby u pacientů, u nichž byla remise navozena orální nebo lokální terapií nebo KS

- Doporučená dávka 2g mesalazinu/den, vyšší dávky >2.4g u vyššího rizika relapsu

Nejčastější chyby a omyly ?

- Nedostatečné dávkování
- Neefektivní využití lokální léčby
- Malé využití kombinované léčby p.o/ rektální formy
- Nedokonalá lokální aplikace
- Malý důraz na chemoprotektivní efekt



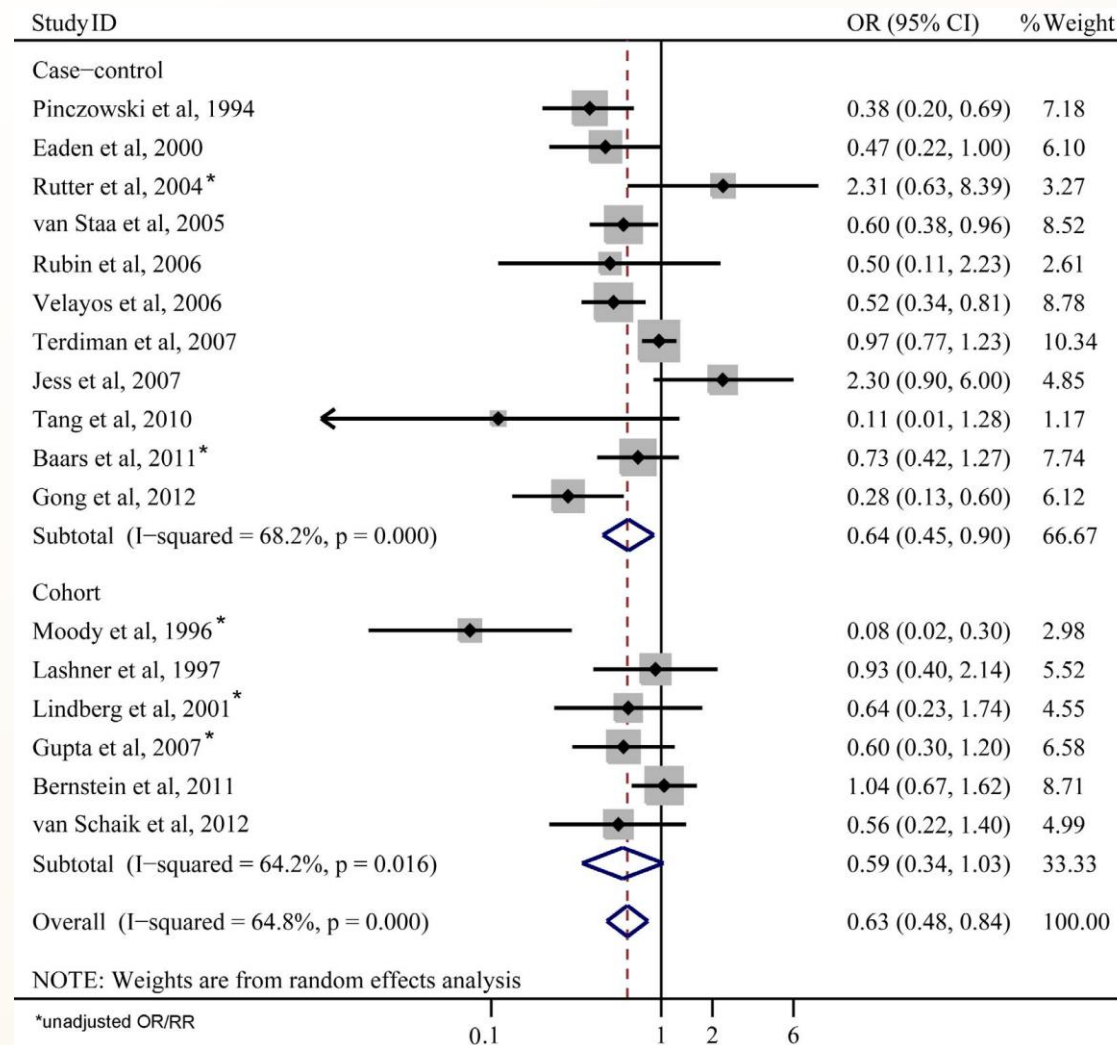
Závěr

- 5-ASA jsou bezpečné, stále užívané , finančně dostupné
- Základ léčby mírné a středně aktivní ulcerózní kolitidy
- Limitované užití u Crohnovy nemoci

Děkuji za pozornost

Podpořeno grantem MO1012

5-ASA a prevence kolorektálního



Zhao LN et al PloS One 2014

5-ASA a prevence kolorektálního

ECCO Statement 9M



ECCO

Chemoprevention with 5-ASA compounds may reduce the incidence of colorectal cancer in UC patients and should be considered for all UC patients [EL2]

Experts opinion

What applies for UC applies also for Crohn's colitis with the same disease duration and extent of colonic involvement