

# Postavení endoskopické dilatace v léčbě pooperačních stenóz u nemocných s Crohnovou chorobou

MUDr. Martin Bortlík, Ph.D.<sup>1,2</sup>, MUDr. Eva Bouzková<sup>1</sup>, MUDr. Dana Ďuricová<sup>1</sup>, MUDr. Viktor Komárek<sup>1</sup>, MUDr. Naďa Machková<sup>1</sup>, prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění, ISCARE, a. s.

<sup>2</sup>Interní klinika ÚVN a 1. LF UK Praha

<sup>3</sup>Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK, Praha

**Úvod:** Nemocní s Crohnovou chorobou dospějí až v 80 % případů do stadia stenózující nebo perforující formy onemocnění. Většina těchto pacientů je operována a současně vystavena riziku recidivy onemocnění se vznikem nové stenózy v anastomóze.

**Cíl a metodika studie:** V retrospektivní studii jsme posuzovali účinnost a bezpečnost endoskopické dilatace anastomotických stenóz na souboru nemocných sledovaných v centru specializovaném na léčbu idiopatických střevních zánětů.

**Výsledky:** Do studie bylo zahrnuto 54 pacientů průměrného věku  $40,5 \pm 12,8$  roku, kteří podstoupili celkem 86 dilatací. Okamžitého endoskopického efektu hodnoceného průchodností stenózy endoskopem bylo dosaženo u 62 % nemocných, avšak klinický efekt měla většina dilatačních sezení (96 %). Při mediánu sledování 28 měsíců (rozmezí 10–39) byl medián trvání úlevy od obstrukčních obtíží v celém souboru 13,5 (rozmezí 2–31) měsíce. Délka trvání efektu dilatace nebyla ovlivněna okamžitým endoskopickým efektem ( $p = 0,46$ , nepárový t-test), podávání biologické léčby bylo spojeno s kratší dobou trvání efektu ( $p = 0,0395$ , nepárový t-test). Nepozorovali jsme žádný případ závažné komplikace.

**Závěr:** Endoskopická dilatace anastomotických stenóz u nemocných s Crohnovou chorobou je bezpečnou a účinnou alternativou opakovaných chirurgických resekcí.

**Klíčová slova:** Crohnova choroba, endoskopická dilatace, TTS balon.

## Endoscopic balloon dilatation in the treatment of anastomotic strictures in patients with Crohn's disease

**Background:** Patients with Crohn's disease have up to 80 % probability to develop stenosing or perforating type of the disease, and surgery is then necessary to remove affected part of the bowel. Recurrence of stenosing disease is of high probability in such patients.

**Aim and methods:** We performed a retrospective analysis of the efficacy and safety of the endoscopic balloon dilatations in patients treated in a single centre specialized in the care of patients with inflammatory bowel diseases.

**Results:** We enrolled 54 patients (mean age  $40.5 \pm 12.8$  years), in who 86 dilatations were performed. Immediate endoscopic success was achieved in 62 %, while clinical efficacy was observed after most sessions (96 %). During the median follow-up of 28 months (range 10–30), the median duration of symptom-free period achieved 13.5 months (range 2–31). Duration of the clinical effect of dilatations was not influenced by the immediate endoscopic success ( $p = 0.46$ , non-pair t-test). Patients treated with biological therapy had shorter duration of the symptom-free period ( $p = 0.0395$ , non-pair t-test). No major complications were observed.

**Conclusions:** Endoscopic balloon dilatation of the anastomotic Crohn's disease is officious and safe alternative to repeated surgical resections.

**Key words:** Crohn's disease, endoscopic dilatation, TTS balloon.

Endoskopie 2010; 19(3 a 4): 121–124

## Úvod

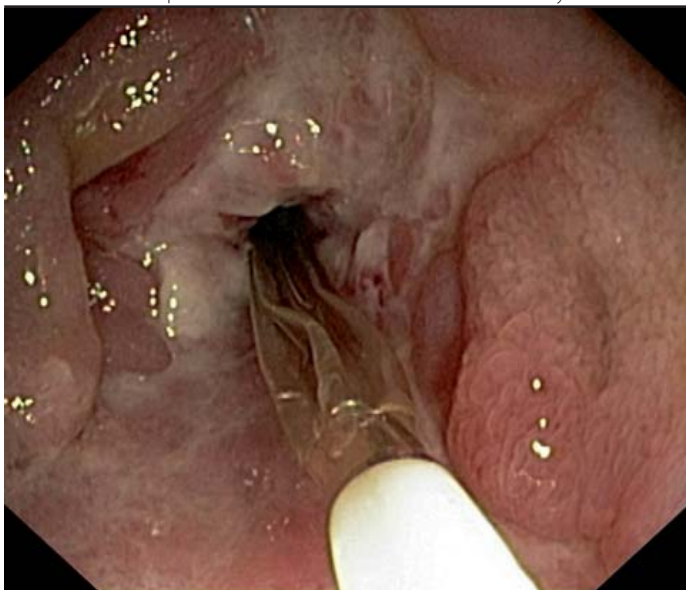
Crohnova choroba (CN) je chronické zánětlivé onemocnění trávicí trubice, které je spojeno s vysokým rizikem vzniku stenóz v postižené části střeva. V průběhu 20letého trvání choroby dochází k progresi zánětu do stenózující nebo perforující formy onemocnění u 80 % pacientů (1). U většiny těchto nemocných je nutný chirurgický resekcí výkon, nejčastěji v oblasti ileo-cékální. Až polovina pacientů musí podstoupit během dalších 15 let novou operaci pro recidivu choroby a vznik nové stenózy (2). Opakované

chirurgické výkony mohou být příčinou průjmů a v krajním případě vedou k rozsáhlé ztrátě resorpční plochy tenkého střeva s následným rozvojem syndromu krátkého střeva.

V klinické praxi je hlavním kritériem závažnosti stenózy přítomnost obstrukční symptomatologie. Mezi zobrazovacími metodami je za zlatý standard pro vyšetření stenózující formy CN v současné době považována CT nebo MR enterografie, která umožňuje posouzení délky a šíře stenózy, přítomnosti prestenotické dilatace a intenzity zánětlivých či fibrózních změn

ve stěně střeva a v jeho okolí. Ve stále větší míře je využíváno také ultrazvukové vyšetření střeva. Endoskopické vyšetření poskytuje informace o intenzitě zánětu uvnitř střeva, v případě těsné stenózy však neumožňuje posoudit její délku. V posledních 20 letech je ovšem endoskopie využívána i k terapeutickým výkonům – dilatacím stenóz pomocí dilatačních balonů zaváděných pracovním kanálem endoskopu (tzv. Through The Scope – TTS balony). Vedle chirurgické metody neresekční léčby stenóz – strikturoplastiky – patří endoskopická dilatace k léčebným

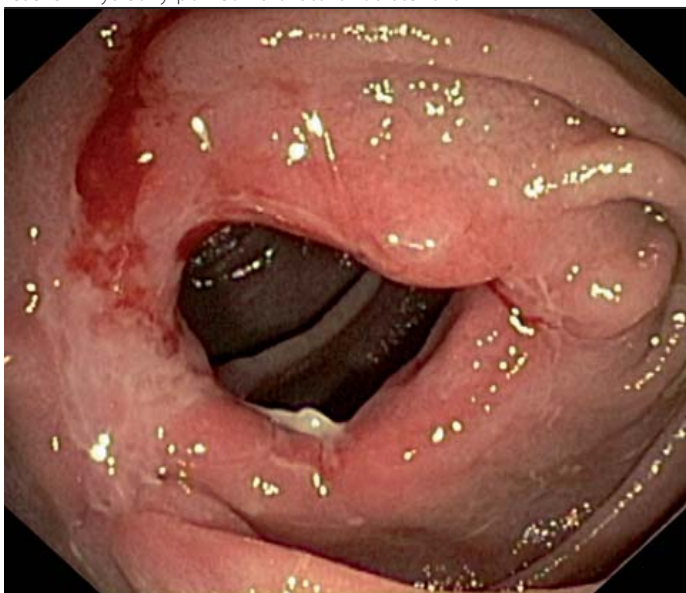
**Obrázek 1.** Endoskopický pohled na průběh dilatace stenotické ileokolické anastomózy u nemocného s Crohnovou chorobou po předchozí ileocékální resekci – stenóza před dilatací se zavedenou balonovou kanylou



**Obrázek 2.** Endoskopický pohled na průběh dilatace stenotické ileokolické anastomózy u nemocného s Crohnovou chorobou po předchozí ileocékální resekci – dilatace stenózy



**Obrázek 3.** Endoskopický pohled na průběh dilatace stenotické ileokolické anastomózy u nemocného s Crohnovou chorobou po předchozí ileocékální resekci – výsledný pohled na dilatovanou stenózu



metodám šetřícím resorpční plochu střeva a je v současné době velmi rozšířena na pracovištích zabývajících se léčbou nemocných s Crohnovou chorobou. Na rozdíl od strikturoplastiky je hlavní indikací pro endoskopickou dilataci stenóza v oblasti anastomózy, obvykle anastomózy ileokolické. Jen ojediněle je prováděna dilatace primárních stenóz, nejčastěji v tenkém střevu nebo v rektu.

Dosud publikované práce ukazují, že účinnost i bezpečnost endoskopické léčby stenóz u nemocných s Crohnovou chorobou jsou vysoké (3). Na našem pracovišti byla technika endoskopické dilatace zavedena ve druhé polovině 90. let minulého století a v současné době je rutinním výkonem při péči o nemocné s Crohnovou chorobou. V roce 2004 jsme v tomto časopise publikovali výsledky analýzy vztahu mezi typem medikamentózní léčby a dlouhodobým efektem balonové dilatace, které nepotvrdily vliv terapie na frekvenci restenóz po předchozí dilataci (4). Cílem nynější práce je prezentovat současnou efektivitu a bezpečnost balonové dilatace na rozsáhlejší souboru pacientů.

## Metodika

### Soubor pacientů a technika endoskopické dilatace

Nemocní byli identifikováni z naší databáze pacientů s idiopatickými střevními záněty na základě kódu pro endoskopickou dilataci. Z tohoto souboru byli cíleně vybráni nemocní, u nichž byla dilatace provedena v oblasti stenotické ileokolické nebo ileorektální anastomózy. Vyřazeni byli nemocní se stenózami v proximální části trávicí trubice (duodenum, jejunum) a pacienti, u nichž byla prováděna dilatace primární (tj. nikoli anastomotické) stenózy. Zařazeni byli pacienti endoskopicky léčeni v období od června 2007 do konce roku 2009, finální sběr dat probíhal do poloviny října 2010.

Endoskopická dilatace anastomotických stenóz u nemocných s CN je na našem pracovišti prováděna jednak plánovaně u nemocných s obstrukční symptomatologií, jednak v průběhu endoskopického výkonu prováděného z jiné indikace (např. kontrolní koloskopie v rámci pooperačního sledování) při náhodném, resp. neočekávaném nálezů endoskopicky významné stenózy. Ta je definována jako zúžení, které neumožňuje volnou pasáž endoskopem. Plánované dilataci obvykle předchází CT nebo MR enterografie, která slouží k detailnímu zobrazení lokalizace, délky a charakteru stenózy včetně šíře lumen ve stenóze a posouzení případné prestenotické dilatace. Délka stenózy vhodná k endoskopické dilataci by neměla přesahovat 5 cm. Vlastní dilatace je prováděna balonem zaváděným pracovním kanálem endoskopu (TTS balon) po předchozí aplikaci lubrikantu (olivový olej) ke snížení tření a usnadnění zavedení balonové kanyly. K dilatacím používáme většinou dilatační balony Olympus (Colonic Balloon Dilator BC-4, Olympus Medical Systems Europa), šíře 18 mm a délky 55 mm, menší část výkonů je prováděna balony firmy Boston Scientific označenými jako CRE (Controlled Radial Expansion, Boston Scientific Microvasive), jejichž délka je 55 mm a šíře v závislosti na plicním tlaku odstupňována na 18, 19 a 20 mm. Dilatace je prováděna standardně u nemocných v analgosedaci za přítomnosti anesteziologa. Po zavedení balonového katétru do stenózy je balon pod vizuální kontrolou plněn vodou obvykle ve třech až čtyřech krocích tlakem dle doporučení výrobce v intervalu 1–2 minut. Délka jednotlivých kroků a maximální použitý tlak jsou závislé na vstupní šíři stenózy a zvažení endoskopisty. V případě nedostatečného efektu či dislokace balonu mimo stenózu je výkon opakován. Za optimální efekt považujeme

**Tabulka 1.** Vztah mezi délkou trvání klinického efektu dilatace a endoskopickou úspěšností dilatace (dosažením průchodnosti stenózy endoskopem) a mezi trváním efektu a aplikací biologické léčby

		trvání efektu dilatace (medián)	p
dosažení pasáže	ano	14 (2–30)	0,46
	ne	13 (2–31)	
biologická léčba	ano	11 (2–24)	0,0395
	ne	16,5 (3–31)	

dosažení takové šíře lumen, která umožňuje volnou pasáž koloskopem. U velmi těsných stenóz (do 5 mm), stenóz s hlubokým vředem nebo při známkách většího krvácení v průběhu insuflace balonu nepovažujeme za nezbytné dosažení pasáže stenotickým úsekem (obrázky 1–3).

### Cíle studie

Cílem studie je zhodnocení krátkodobého endoskopického a klinického efektu dilatace a také dlouhodobého efektu, jehož měřítkem je doba do další dilatace, do konce sledovacího období, nebo do chirurgického výkonu z důvodu restenózy nebo nedostatečného efektu dilatace. Dalšími cíli jsou posouzení bezpečnosti endoskopické dilatace, zhodnocení vztahu mezi okamžitým endoskopickým efektem (dosažením pasáže stenózou) a délkou trvání efektu a vztahu mezi aplikací biologické léčby a dlouhodobým efektem dilatace.

K popisu výsledků jsme použili metody deskriptivní statistiky a pro posouzení vztahu mezi trváním efektu a endoskopickým výsledkem dilatace, resp. aplikací biologické léčby byl použit parametrický nepárový t-test.

### Výsledky

Náš soubor tvoří 54 nemocných (32 mužů, 59%) s Crohnovou chorobou po nejméně 1 resekci střeva a stenózou v anastomóze průměrného věku 40,5 roku (SD ± 12,8). Tito nemocní podstoupili 86 dilatací, většinou pro klinicky významnou stenózu (68 výkonů), v 18 případech byla dilatace provedena při náhodném záchytu stenózy u pacienta bez obstrukční symptomatologie. Všichni nemocní byli medikamentózně léčeni alespoň jednou z běžně používaných látek (mesalazin, kortikosteroidy systémové nebo topické, thiopurinová imunosupresiva). Celkem 19 pacientů dostávalo před nebo v krátkém odstupu po dilataci (obvykle do 3 měsíců) biologickou léčbu (infiximab nebo adalimumab). Medián sledování pacientů v našem souboru byl 28 měsíců (rozmezí 10–39).

V průběhu dilatace bylo dosaženo požadovaného endoskopického výkonu (pasáž koloskopem skrze stenózu) v 53 případech, tj. v 62%, 33 výkonů k tomuto efektu nevedlo. Klinický

efekt bezprostředně po dilataci bylo možno hodnotit pouze ve skupině nemocných s projevy obstrukce před dilatací. Ze 68 takových výkonů došlo ke krátkodobé úlevě od obtíží po dilataci v 65 případech, tj. v 96%. Dlouhodobý efekt dilatace byl hodnotitelný u 62 výkonů. Medián trvání efektu dilatace v celé skupině nemocných dosáhl 13,5 měsíce (rozmezí 2–31). Celkem 3 pacienti ve sledované skupině se v průběhu sledování museli podrobit novému chirurgickému výkonu – opakované resekci stenotické anastomózy a neoterminálního ilea.

Při hodnocení vztahu mezi trváním efektu dilatace v závislosti na dosažení (či nedosažení) pasáže koloskopem bezprostředně po dilataci jsme neprokázali statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami. Medián trvání klinického efektu dilatace ve skupině pacientů, u nichž byla stenóza po dilataci koloskopem průchodná, byl 14 měsíců (rozmezí 2–30), ve skupině bez průchodné stenózy po dilataci byla tato doba 13 měsíců (rozmezí 2–31),  $p = 0,46$  (nepárový t-test) (tabulka 1).

Obdobným způsobem jsme posuzovali délku trvání efektu dilatace v závislosti na podávání biologické léčby. Nemocní léčení biologickými preparáty měli medián trvání efektu dilatace 11 měsíců (rozmezí 2–24), zatímco ve skupině pacientů bez biologické terapie byl medián efektu 16,5 měsíce (rozmezí 3–31). Tento rozdíl byl statisticky signifikantní ( $p = 0,0395$ , nepárový t-test) (tabulka 1).

V celém souboru našich pacientů jsme v průběhu sledování nepozorovali žádnou závažnou komplikaci (perforaci, významné krvácení), která by vedla k nutnosti hospitalizace pacienta či chirurgickému výkonu. Žádný z pacientů ve sledovaném období nezemřel. Endoskopická dilatace vede běžně k mírnému krvácení v místě anastomózy, které obvykle spontánně ustává během výkonu, u části nemocných je nutné ošetření injektáží ředěného adrenalinu. Tyto případy však nejsou považovány za klinicky významné komplikace.

### Diskuze

Endoskopická dilatace stenóz u nemocných s Crohnovou chorobou je dnes rutinním výko-

nem na většině pracovišť zabývajících se léčbou nemocných s idiopatickými střevními záněty. V naší práci jsme potvrdili její vysokou účinnost a bezpečnost na souboru nemocných se stenózami v oblasti ileokolické nebo ileorektální anastomózy. Ačkoli úspěšnost dilatace, hodnocená podle dosažení průchodnosti stenózy koloskopem, byla v našem souboru pouze 62%, klinický efekt měla většina dilatací (96%). Navíc, pouze 3 nemocní (tj. 5,6%) museli v průběhu sledování podstoupit nový chirurgický výkon. Pro srovnání, podle nedávno publikované metaanalýzy retrospektivních studií (3) se v dlouhodobém sledování (medián 33 měsíců) muselo operaci pro konečný neúspěch dilatace podrobit 42% nemocných. Je však třeba zdůraznit, že v uvedené práci je zahrnuta heterogenní skupina nemocných včetně těch, u nichž byla prováděna dilatace primární stenózy např. v oblasti terminálního ilea nebo ileocékální chlopně. Nicméně, i v dosud největším sledovaném souboru pacientů, byla chirurgická léčba nezbytná ve 24% při mediánu sledování téměř 6 roků (5).

Dlouhodobý efekt dilatace je třeba hodnotit s přihlédnutím k relativně krátké době sledování našeho souboru. Přesto lze říci, že balonová dilatace je sice vysoce účinná metoda, její efekt je však časově limitován a frekvence restenóz, resp. návratu klinických symptomů poměrně vysoká. Vzhledem k minimálnímu výskytu komplikací je ovšem tato metoda použitelná opakovaně za předpokladu, že je zajištěn adekvátní komfort pro pacienty v průběhu zákroku. Tímto komfortem je míněn především bezbolestný průběh dilatace, a proto jsou tyto výkony na našem pracovišti rutinně prováděny v analgosedaci za přítomnosti anesteziologa. Při dodržení této podmínky se v současné době nesetkáváme s podstatnými výhradami ze strany pacientů a jejich adherence k tomuto typu léčby na našem pracovišti je velmi vysoká.

Zajímavým výsledkem naší analýzy je zjištění, že okamžitá úspěšnost dilatace, hodnocená podle průchodnosti stenózy koloskopem po dilataci, nemá vztah k délce trvání klinického efektu. Ačkoli většina autorů považuje dosažení pasáže stenózou za nejdůležitější parametr účinnosti balonové dilatace (5, 6, 7), naše výsledky tomu nenasvědčují. Jedním z důvodů relativně nízké „technické“ úspěšnosti našich dilatací je fakt, že neuplatňujeme zcela automatický postup během dilatace bez ohledu na charakter stenózy, její šíři a vlastní průběh výkonu, resp. pocit endoskopisty během dilatace. Ačkoli je dosažení pasáže i u našich pacientů považováno za žádoucí (nejen z důvodu obstrukčních

symptomů, ale také pro možnost posouzení aktivity a rozsahu zánětu v neoterminálním ileu), nesnažíme se o něj za každou cenu. Naše výsledky ukazují, že z klinického hlediska není dosažení pasáže zcela nezbytné a k efektu vede i dilatace bez následného průchodu stenózou. Navíc se domníváme, že tento postup je bezpečnější, jak ostatně ukazuje absence závažných komplikací v našem souboru.

Za pozoruhodné považujeme zjištění, že aplikace biologické léčby (infliximab nebo adalimumab) je spojena v našem souboru s kratším trváním efektu dilatace a časnějším návratem obstrukčních symptomů. V naší dřívější práci jsme již ukázali, že jiné formy medikamentózní léčby (mesalazin, kortikoidy nebo azathioprin) nemají na efekt dilatace žádný vliv (4). Rovněž Van Assche ve své práci nezjistil spojitost mezi jakýmkoli typem medikace (včetně anti-TNF) a rizikem relapsu obstrukčních symptomů (5). Příčiny zdánlivě negativního vlivu biologik na riziko klinicky významných restenóz nejsou jasné, lze však uvažovat přinejmenším o třech faktorech. Prvním je vliv častých ambulantních kontrol těchto pacientů, kteří jsou sledováni v intervalu 2 měsíce nebo kratším. Tato frekvence může být příčinou určitého snížení prahu pro detekci obtíží, jinými slovy, při častějších návštěvách a pečlivějším klinickém sledování je snazší zachytit obtíže, které mohou u ostatních pacientů při delším intervalu návštěv spontánně pominout a uniknout pozornosti klinika. Svou roli může hrát i skutečnost, že se jedná o skupinu s těžším průběhem onemocnění, který může být vyjádřen i vyšší tendencí k tvorbě stenóz. A konečně nelze pominout faktor intenzity slizničního hojení navozeného anti-TNF preparáty. V současné době je zřejmé, že schopnost hojit slizniční léze, především vředy, je nejvíce vyjádřena právě u biologických preparátů (8). U naprosté většiny pacientů se stenózami v ileokolické anastomó-

ze jsou v tomto místě přítomny defekty, jejichž hojení, zejména po traumatizaci balonovou dilatací, může vést paradoxně ke zvýšené tvorbě vaziva a jizvení v místě anastomózy. Podobné pozorování jsme již učinili i u několika našich pacientů s těžší formou terminální ileitidy, u nichž aplikace biologické léčby vedla sice k ústupu zánětlivých změn, ale v konečném důsledku i k manifestaci klinicky významné obstrukce.

Velmi příznivě hodnotíme fakt, že jsme v našem souboru nezaznamenali žádný případ závažné komplikace, tedy takové, která by vedla k hospitalizaci, operaci nebo dokonce úmrtí pacienta, ačkoli v minulosti jsme několik případů tzv. kryté perforace (s horečkou a bolestmi, bez známek pneumoperitonea) rovněž pozorovali. V tomto ohledu je náš soubor poněkud unikátní, neboť již zmíněná metaanalýza (3) uvádí celkový výskyt závažných komplikací ve 2 % (14 pacientů), přičemž ve většině případů se jednalo o perforace. Ve dvou studiích byly závažné komplikace popsány dokonce v 11 %, resp. 18 % případů. Domníváme se, že hlavním důvodem je již popsaný rozdíl v technice dilatace, tedy fakt, že intenzitu dilatace u našich pacientů přizpůsobujeme aktuálnímu endoskopickému nálezu u konkrétního pacienta. Rovněž se nám osvědčuje postup založený na postupné dilataci velmi těsných stenóz, kdy pacienta zveme k opakování výkonu po 2–3 měsících po první dilataci bez ohledu na to, že nemá v této době klinické obtíže.

Hlavním limitem naší studie je omezená doba sledování. Z administrativních důvodů nebylo možno zařadit pacienty, u nichž byly dilatace prováděny před rokem 2007, a tato skutečnost ovlivnila také počet nemocných v našem souboru. I přesto je námi popsaný soubor z hlediska počtu nemocných jedním z nejpočetnějších v současné odborné literatuře. Podobně jako všechny dosud publikované

práce, i naše studie je retrospektivní a bez kontrolní skupiny. Je však otázkou, zda provedení kontrolované prospektivní studie je zejména z časového hlediska (nutnost dlouhého sledování pacientů) reálné.

Závěrem lze konstatovat, že naše práce prokazuje vysokou klinickou účinnost a bezpečnost balonové dilatace anastomotických stenóz u nemocných s Crohnovou chorobou. Navzdory omezené době trvání efektu je při zachování adekvátního komfortu pro nemocné velmi vhodnou alternativou opakovaných chirurgických resekcí.

## Literatura

1. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244–250.
2. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956–963.
3. Hassan C, Zullo A, De Francesco V, et al. Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1457–1464.
4. Lukáš M, Adamec S, Bortlík M, Novotný A, Chalupná P. Balonová dilatace pooperačních stenóz u Crohnovy choroby. *Endoskopie* 2004; 13: 27–31.
5. Van Assche G, Thienpont C, D'Hoore A, et al. Long-term outcome of endoscopic dilatation in patients with Crohn's disease is not affected by disease activity or medical therapy. *Gut* 2010; 59: 320–324.
6. Couckuyt H, Gevers AM, Coremans G, et al. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's strictures: a prospective long-term analysis. *Gut* 1995; 36: 577–580.
7. Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CM, et al. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 485–488.
8. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 463–468.

**MUDr. Martin Bortlík, Ph.D.**

ISCARE, a. s.

Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7

mbortlik@seznam.cz