

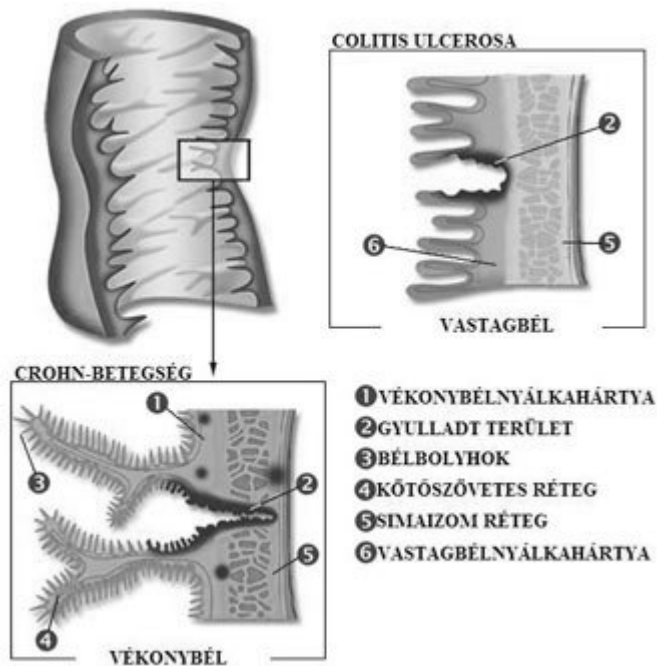
Új lehetőségek a gyulladós bélbetegségek kezelésében- különös tekintettel a colitis ulcerosára

Dr Jármay Katalin PhD

*patológus-belgyógyász-gasztroenterológus szakorvos
főiskolai tanár*

SZTE Egészségtudományi és Szociális Képzési Kar
Alkalmazott Orvostudományi Szakcsoport
e-mail: jaka@etszk.u-szeged.hu

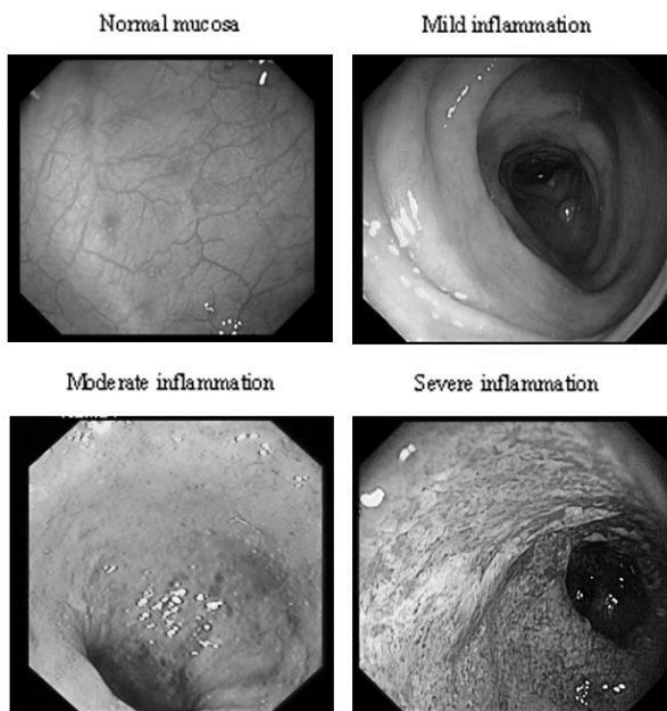
A gyulladós bélbetegségek (IBD), azaz a colitis ulcerosa (UC) és a Crohn-betegség (CD) klinikai megjelenése, kezelése az elmúlt évtizedekben jelentősen változott. Mindkettő progresszív kórkép, így az évek során egyre gyakrabban szövődményes betegség képét látjuk. Az ismétlődő fellángolások az érintett bélszakasz strukturális károsodásához, funkcióromlásához vezetnek, nemritkán a betegek rokkantságát okozzák.



Kép forrása: <http://www.webbeteg.hu/cikkek/emesztorendszer/243/mi-a-colitis-ulcerosa>

A colitis ulcerosa (CU) a vastagbél folyamatosan terjedő, a nyálkahártyafelületes rétegeit érintő, kifehélyesedéssel járó betegsége. A végbélben kezdődik és a vastagbélben proximális (orális) irányba terjed; a végbél mindig érintett. Véres-nyákos hasmenés és görcsös hasi fájdalom jellemzi, azonban a tünetek a gyulladás súlyosságától és lokalizációjától függenek. Az esetek nagy részében a végbél (proctitis és rectosigmoiditis, 50%) érintett, de a bal oldali vastagbélgyulladás (distalis colitis, 25%), valamint a kiterjedt forma (pancolitis, 25%) is gyakran előfordul. A CU diagnózisa a klinikai kép, valamint a komplett, biopsziával kiegészített endoscopos (colonoscopia) vizsgálat segítségével történik.

Colitis ulcerosa endoscopos képe.



Kép forrása: <http://www.webbeteg.hu/cikkek/emesztorendszer/243/mi-a-colitis-ulcerosa>

A betegséget az intermittáló tünetek jellemzik, az aktív-inaktív (relapszus-remisszió) állapotok váltakoznak, a betegség aktivitása alapján beszélhetünk enyhe, közepsúlyos és súlyos lefolyásról (2)

	Enyhe	Közepsúlyos	Súlyos
Véres széklet/nap	<4	≥4	≥6
Pulzus	<90/min	≤90/min	>90/min
Hőmérséklet	<37.5 °C	≤37.8 °C	>37.8 °C
Hemoglobin	>11.5 g/dL	≥10.5 g/dL	<10.5 g/dL
Süllyedés	<20 mm/h	≤30 mm/h	>30 mm/h
vagy CRP	Normál	≤30 mg/L	>30 mg/L

1. táblázat: A colitis ulcerosa aktivitása (Trulove-Witts) (3)

A tünetek jellegét és súlyosságát alapvetően meghatározza a betegség kiterjedése: minél kiterjedtebb a betegség, annál gyakrabban társulnak szisztémás tünetek is a végbélvérzéshez. Az egész vastagbél megbetegedését pancolitisnek nevezzük, mely nem csak súlyosabb tüneteket okoz fellángolás esetén, hanem a hosszútávú komplikációk (colorectális rák, colectomia) esélye is jelentősen nagyobb, mint kevésbé kiterjedt gyulladás esetén. Az UC lefolyása nagyjából négy kategóriába sorolható, a betegek közel felében számíthatunk kedvező kimenetelre, mikor is a diagnózishoz vezető fellángolást tartós remisszió követi, míg a betegek másik felében ismétlődő fellángolások vagy krónikus folyamatos aktivitás a jellemző. (4) Természetesen ezt a betegség-lefolyást a gyógyszeres kezelés módosíthatja, kedvezőbbé teheti. Ehhez azonban tudnunk kell, hogy milyen a beteg prognózisa. Ezt a diagnózis felállításakor már megbecsülhetjük: a biokémiai markerek pozitivitása

(gyorsult süllyedés, magas C-reaktív protein szint) a 40 év alatti életkor, a pancolitis, a korai szteroid igény, a női nem és az anémia súlyosabb betegségfolyást prognosztizál. (5, 6)

A gyógyszeres kezelések célja a tünetek háttérében álló gyulladás csökkentése, a sebészi kezelések elkerülése, a remissziók fenntartása, a daganatos elfajulás kialakulásának csökkentése és az életminőség javítása.

A rendelkezésre álló terápiás lehetőségek kiválasztásánál a lokalizáció, a betegség lefolyása, kiterjedése és aktivitása mellett számos egyéb szempontot is figyelembe kell venni. **Új terápiás célok fogalmazódtak meg, változik a kezelés stratégiája. Amíg korábban a kezelés célja a klinikai remisszió elérése és fenntartása volt, ma fontos a betegség progresszív természetének a befolyásolása. A hagyományos, a betegség súlyosságához igazodó lépcsőzetes kezeléssel szemben a korán megkezdett agresszívebb kezeléstől várjuk a súlyosabb lefolyás megelőzését.** A megbetegedés többféle kezelési lehetőségei közül egyik sem tökéletes és nem kecséget a teljes gyógyulás esélyével. A terápiás alternatívák részben nem kellő hatékonyságuk, részben a pozitív hatásuk átmeneti volta, részben nem egyedi esetben akár súlyos, életet is veszélyeztető mellékhatásaik miatt nem eredményeznek tartós panaszmentességet és így a betegek egy jelentős részében a vastagbél eltávolítása is szükségessé válhat.

Ezek alapján napjainkban is komoly szükség van egy tartósan hatékony, kedvező mellékhatásprofilú, a szisztémás immunválaszt érdemben nem befolyásoló szerre, amely a CU-ban szenvedő betegek számára hosszú távú tünetmentességet és a vastagbél nyálkahártyájának tartós gyógyulását ígéri. Az UC kezelése felépítő jellegű, először a kevesebb mellékhatást okozó szerekkel próbálkozunk, és ezek sikertelensége esetén nyúlunk a kortikoszteroidokhoz, illetve az immunszuppresszív szerekhez.

Az Európai Crohn és Colitis Szervezet (The European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO) ajánlása szerint az aktív, enyhe-középsúlyos esetekben a standard terápia az 5-aminoszalicilsav (5-ASA, mesalazin).⁽⁷⁾ Lehetőség szerint érdemes a napi egyszeri adagolású mesalazinokat (pl: Pentasa® 2g retard granulátum) választani, mivel ez a betegek terápiahűségét jelentősen növeli, így csökken a relapszus kockázata.

Ismert, hogy a megfelelő compliance mellett is a páciensek egy harmada nem reagál megfelelően az 5-ASA kezelésre, így szükség van szisztémásan vagy lokálisan ható szteroid terápiára. Az ECCO jelenlegi ajánlása szerint az új budezonid MMX készítmény, a lokálisan ható Cortiment® 9mg retard granulátummal végzett randomizált, kettősvak, placebo-kontrollált, fázis III. vizsgálat biztató eredményekkel szolgált a remisszió elérésének tekintetében.⁽⁸⁾ Az ECCO következő, frissített ajánlása szerint a Cortiment® [Budezonid MMX®] az enyhe-középsúlyos esetekben a remisszió elérésének új gyógyszere.

A hagyományos gyógyszerek mellett új, egyre hatékonyabb szerek kerültek a klinikai gyakorlatba, változik a hagyományos szerek alkalmazása is. Bár a betegséget meggyógyítani ma sem tudjuk, az új kezelési stratégiával egyre realisabb célnak tűnik a betegség lefolyásának a kedvező módosítása.

A célzott terápia elvét egyedül a **biológiai kezelések közelítik meg.** Ezek első képviselői a tumor nekrózis (TNF)-alfa-blokkoló kezelések voltak, amelyek a betegek jelentős részében hosszán tartó tünetmentességet és a bél nyálkahártyájának teljes gyógyulását eredményezték. Az **immunszuppresszív szerek** kiterjedtebb, korai alkalmazása is hozzájárult a kedvezőbb eredményekhez. Az immunmodulánsok alkalmazására elsősorban a hagyományos kezelésre nem reagáló, súlyosabb betegségben került sor. Egyre több adat szól azonban amellelt, hogy a várhatóan súlyosabb lefolyású esetekben indokolt az immunszuppresszív (illetve biológiai) szerek korai adása.

Az IBD kezelésében jelenleg négy biológiai szer (három anti-TNF-molekula: infliximab, az adalimumab és golimumab) engedélyezett az Európai Unió országaiban. A palettát színesíti a bioszimiler infliximab is. Az infliximab egy kiméra vegyület - a kiméra antitestek monoclonalis

egér immunglobulin Fab + emberi Fc részből összeállított antitestek- míg az adalimumab teljesen human természetű. Mindkét szert törzskönyvezték hazánkban közepsúlyos-súlyos fokú, kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszív kezelésre nem reagáló vagy arra intoleranciát mutató aktív luminális és/vagy sipolyképződéssel járó felnőtt, valamint gyermekkori CD-ben, és a konvencionális konzervatív kezelésre rezisztens, vagy intoleranciát mutató közepsúlyos/súlyos UC-ben.

Újabb lehetőség a biológiai kezelés palettáján az **anti-integrin vedolizumab** (Millenium Pharmaceuticals) egy **humanizált monoclonális ellenanyag**, mely szelektíven kötődik az alfa4béta7 integrinhez és ezáltal meggátolja a B és T lymphocyták bélnyálkahártyába jutását, akkumulációját anélkül, hogy befolyásolná a központi idegrendszer fehérvérsejt forgalmát és anélkül, hogy lényeges immunszuppressziót okozna (9). Az anti-integrin kezelésbe olyan betegeket vontak be, akiknél a betegség kiterjedése több, mint 15 cm volt és klinikailag közepes-súlyos mértékben aktív UC volt észlelhető, továbbá korábban nem volt kellően hatékony, vagy súlyos mellékhatása volt a szteroid, immunszuppresszív, vagy anti-TNF-alfa kezelésnek. A vedolizumab szignifikáns terápiás hatékonyságot mutatott placebóval szemben mind az indukciós (6 hetes), mind a fenntartó (52 hetes) kezelés zárásakor. A hatékonyságot sem az együtt adott immunszuppresszió, sem a korábbi TNF-alfa blokkoló kezelés nem befolyásolta. A szer immunogenitása és biztonságossága is kiemelkedő volt. A Gemini-I tanulmány eredményei alapján a krónikus fekélyes vastagbélgyulladásban szenvedő betegek hazánkban is hamarosan élvezhetik egy hatékony, biztonságos, teljesen új terápiás célpontú kezelés rövid és hosszú távú előnyeit.

Irodalomjegyzék:

1. Kép forrása: <http://www.webbeteg.hu/cikkek/emesztorendszer/243/mi-a-colitis-ulcerosa>
2. CORTIMENT® Alkalmazási Előírás – 1.1. pont
3. Dignass A et al. (2012): Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 6(10):965-990. [Table 1.3]
4. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand. J. Gastroenterol.* 2009, 44: 431-40.
5. Solberg IC, Hoivik ML, Cvancarova M, et al. Risk matrix model for prediction of colectomy in a population-based study of ulcerative colitis patients (the IBSEN Study). *Scand. J Gastroenterol.* 2015, 50: 1456-62.
6. Molnár T, Farkas K, Nyári T, et al. Response to first intravenous steroid therapy determines the subsequent risk of colectomy in ulcerative colitis patients. *J Gastrointest. Liver Dis.* 2011, 20: 359-63
7. CORTIMENT® Alkalmazási Előírás – 1.2. pont
8. Dignass A et al. (2012): Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 6(10):991-1030.
9. Molnár T.: Az anti-integrin vedolizumab hatékonysága fekélyes vastagbélgyulladásban: a Gemini I tanulmány összefoglalása. *Central European J. of Gastroenterol. and Hepatol.* 2.85-86. 2016.