

A tumornekrózis-faktor-alfa elleni kezelés gyulladásoos bélbetegségekben

A Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium módszertani ajánlása

A gyulladásoos bélbetegségek (inflammatory bowel disease, IBD) két klasszikus képviselője a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa. Előbbi az emésztőrendszer bármely részét érintő, de leggyakrabban a terminalis ileumot és vastagbelet támadó, a bélfal minden rétegére kiterjedő granulomatosus gyulladásoos bélbetegség; utóbbi pedig kizárólag a vastagbél nyálkahártyáját érintő megbetegedés. Az esetek mintegy 10%-ában a két bélbetegség között a diagnózis felállításakor nem lehet különbséget tenni.

A gyulladásoos bélbetegség mindkét típusának tisztázatlan a kóroka, de az utóbbi évek kutatási eredményei alapján bizonyos meghatározó fontosságú kórtani folyamatok ismertté váltak. Bár az egyes betegségekben más és más gyulladásoos mediátorcsaládok és eltérő fehérvérsejt-populációk aktívak, a tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- α) működése mindkét betegségben kifejezett és kulcsfontosságú. A TNF- α a gyulladásoos folyamatban aktívan részt vevő sejtek programozott sejthalálát gátló, a bélnyálkahártya áteresztőképességét fokozó, egyéb gyulladásoos mediátorok termelődését elősegítő citokin.

Mindkét betegségben a kórtörténet és a klinikai jelek, az endoszkópos és az egyéb képalkotó vizsgálatok leletei, valamint a szövettani vizsgálat együttes értékelése teszi lehetővé a betegség típus pontos meghatározását. Az esetek 90%-ában felállítható a kórisme, ha a diagnosztikus hármashól két tényező teljesül.

Crohn-betegség esetén jellemző tünetek a hasi fájdalom, a gyakori széklet (amely a colitis ulcerosához képest ritkábban véres), a lázas állapot. Végbél környéki vagy egyéb (rectovaginalis, esetleg enterocutan) elhelyezkedésű sipolyok elsősorban Crohn-betegségben fordulnak elő. Az endoszkópia során ép nyálkahártyával határolt beteg területeket látunk, környezetük vérbő, a hosszanti fekélyek jellegzetesen tagolják a nyálkahártyát. Endoszkópiával a Bauhin-billentyű és az ileum gyulladt, fekélyes, szűkült lehet. Vékonybél-érintettségére leggyakrabban CT- vagy MR-enteroclysis vagy kapszulás endoszkópia során leírt jellegzetes eltérések utalnak. Bár a szövettani vizsgálat során ész-

lehető jellegzetes granulomák a Crohn-betegség diagnózisát egyértelművé teszik, ezeket az eltéréseket ritkán észleljük a biopsziás minták szövettani feldolgozása során. Mikrogranulomák colitis ulcerosában is előfordulhatnak.

Colitis ulcerosában gyakoribb a hasmenés, amely legtöbbször véres. Jellemző még a sürgető székelési inger, hasi fájdalom és fogyás. Az esetek mintegy 70%-ában a bal colonfél beteg, a végbél minden esetben érintett. A colitis ulcerosát nem kísérik sipolyok. Az endoszkópián jellegzetesen folyamatos eltéréseket (fénye vesztett nyálkahártya, hyperaemia, eróziók, fekélyek) látunk, az egyéb képalkotó vizsgálatok segíthetnek az érintett bélszakaszok feltérképezésében és a toxikus szövödmények kizárásában. A szövettani lelet jellegzetes eltérése a cryptaabscessus, a minta értékeléséhez feltétlenül szükséges az aktuálisan alkalmazott kezelés ismerete is, hiszen a gyógyszerek a szövettani jeleket befolyásolják.

Mindkét gyulladásoos bélbetegség kezelésekor elsősorban a kezelés célját (remisszió elérése, relapsus megelőzése, a nyálkahártya gyógyulásának előidézése, a kórházi tartózkodás csökkentése, szteroidspórolás), a betegség aktivitását, az érintett bélszakaszok mértékét és az esetleges bélrendszeren kívüli tüneteket, valamint a korábban alkalmazott terápiát vesszük figyelembe.

A kezelés lehet *indukciós* vagy *fenntartó* kezelés. Az indukciós kezelés célja a beteg jobb klinikai állapotba hozása. Sikeres indukciós kezeléssel a beteg tünetmentessé tehető (remisszió), tünetei nagyfokban csökkenhetnek (reagálás), az esetek egy részében azonban a betegek az adott kezelésre nem reagálnak (nonresponderek). A fenntartó kezelés célja az elért remisszió vagy reagálás megtartása.

A Crohn-betegség aktivitását az igen eltérő megjelenési formák miatt a gyakorlatban ritkán határozzuk meg numerikus skálákkal, azonban jól alkalmazhatók a nemzetközileg is bevált szöveges meghatározások (*1. táblázat*). A stenosiszt okozó, illetve a fistulaképződéssel járó esetekben sem a szöveges skálák, sem a

Az ajánlást összeállította: dr. Miheller Pál, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, H-1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. E-mail: mihpal@yahoo.co.uk
dr. Nagy Ferenc, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

1. TÁBLÁZAT

A Crohn-betegség klinikai stádiumainak meghatározása és a CDAI-pontszámok (inaktív állapot minősítése: CDAI <150)

Enyhe-középsúlyos betegség: járó beteg, láztalan, a hasi fájdalom nem jelentős, a súlyvesztés nem haladja meg az eredeti testsúly 10%-át; nincsen hasi izomvédekezés, tapintható szövetmassza vagy kiszáradás jelei nem észlelhetők (CDAI: 150–220).

Középsúlyos-súlyos betegség: a beteg az enyhe-középsúlyos betegsége indikált gyógyszerekre nem reagál, lázas, testsúlyvesztése jelentős (>10%), hasi fájdalma van, sipolyképződéssel járó betegsége van, időszakosan hányinger vagy hányás gyötri (amely még nem utal bélelzáródásra), vérszegénysége jelentős (CDAI: 220–450).

Súlyos-fulmináns betegség: a beteg nem reagál a szájon át alkalmazott szteroid és/vagy immunszuppresszív kezelésre, láza magas, gyakori hányással, bélelzáródásra utaló egyéb tünetekkel, hasi izomvédekezéssel, jelentős fogyással vagy hasi tályogra utaló klinikai jellel (CDAI: >450).

CDAI: Crohn's disease activity index

2. TÁBLÁZAT

A colitis ulcerosa aktivitását leíró, leggyakrabban alkalmazott Truelove–Witts-index. (Középsúlyos betegség: az enyhe és súlyos közti állapotok)

	Enyhe	Súlyos
Hasmenések száma	<4	>6
Véres széklet	±	++
Testhőmérséklet	normális	>37,5°C
Pulzus	normális	>90/perc
Hemoglobinszint	normális	<75%
Süllyedés (mm)	<30	>30

CDAI (Crohn-betegség-aktivitási index) nem tükrözik a betegség aktivitását. A Crohn-betegség aktív fistulával szövődött eseteit (perianalis vagy egyéb lokalizáció) súlyosnak tekintjük.

A colitis ulcerosa aktivitásának meghatározására a leggyakrabban alkalmazott mérőszám a Truelove–Witts-index (2. táblázat).

Az érintett bélszakaszok pontos felmérése az indukciós és fenntartó kezeléshez alkalmazott gyógyszerek megválasztásához szükséges. A Crohn-betegségben gyakran látható sipolyok helyes kezeléséhez szükséges az anatómiai viszonyok tisztázása és az esetleges aktív (nem drenált) tályogok kizárása. A gyógyszerválasztást az emésztőrendszeren kívüli tünetek is befolyásolhatják.

A korábban alkalmazott kezelések tekintetében az utóbbi időben szemléletváltás következett be. Az egyes gyógyszerek hatékonyságáról új adatok állnak rendelkezésre, így indikációs körük változott. Másrészt a korábban alkalmazott, úgynevezett „felépítő” (az enyhe kezeléstől a hatékonyabb, de egyúttal több mellékhatással és szövődémmel fenyegető kezelés fe-

lé haladó) szemlélettel szemben a „leépítő” (az elsőként a nagy valószínűséggel hatékony indukciós kezelést, majd a hatékony fenntartó kezelést alkalmazó) szemlélet alkalmazása mellett egyre több adat szól. Egyik kezelési típusnak sincs bizonyítékokon alapuló, kizárólagos elsőbbsége, a kezelés megtervezésekor egyéni elbírálás alapján választható egyik vagy másik kezelési mód. Kezdeti terápia adásakor inkább a leépítő kezelési séma alkalmazása javasolt a betegség súlyosabb lefolyását előrejelző klinikai tényezők (40 éves életkor alatt kezdődő gyulladásos bélbetegség, dohányzás, jelentős szteroidigény, colon/perianalis Crohn-betegség) fennállása esetén.

A kezelés általános szempontjai

Crohn-betegségben az indikáció felállításának numerikus skálákhoz kötése a betegség sokfélesége miatt nehézkes, és a mindennapokban alig megvalósítható, azonban az anti-TNF- α -kezelés hatékonyságának megítélése kívánatos egy adott beteg esetén. Erre a célra gyulladásos típusú Crohn-betegségben az aktivitási index (CDAI) javasolt. Sikeres a kezelés reagálás vagy remisszió elérésekor, tehát a CDAI 70 pontos csökkenése vagy 150 pont alatti érték esetében. Sipolyokkal szövődött esetekben a váladékozó sipolyok számának feleződésekor beszélünk sikeres kezeléstről.

Colitis ulcerosa esetében a Truelove–Witts-index csökkenése esetén a klinikai válasz sikeres. Visszaesésnek (relapsus) nevezzük a CDAI 70 pontos, colitis ulcerosában a Truelove–Witts-besorolás szerinti súlyosbodását.

Extraintestinalis manifesztáció esetében a sikeresség elbírálásában a klinikai jelek javulása a mérvadó.

Felnőttkori Crohn-betegség esetében, amennyiben a biológiai terápia indokolt, a két, hazánkban elérhető anti-TNF- α elleni készítmény, az infliximab (Remicade) és az adalimumab (Humira) egyaránt elsőként választható indukciós és fenntartó kezelésre.

Gyermekekori Crohn-betegségben jelenleg csak az infliximab gyermekgyógyászati alkalmazása engedélyezett.

Colitis ulcerosa kezelésére jelenleg az infliximab engedélyezett.

Szteroidfüggőnek tartunk minden olyan gyulladásos bélbetegségben szenvedő beteget, akinél három hónap alatt nem lehet a szisztémásan adott szteroid adagját napi 10 mg prednisonnak megfelelő mennyiség, vagy lokálisan adva (budenosid) napi 3 mg alá csökkenteni. Szteroidfüggő az a beteg is, akinek szteroidadagja az előzőekben meghatározottak alá csökkenthető, vagy el is hagyható, de tünete három hónapon belül fellángolnak.

Szteroidrezisztens az a gyulladásos bélbetegségben szenvedő beteg, aki nem reagál a 0,75-1 mg/ttkg dózisban – maximum négy hétig – alkalmazott szisztémás szteroidkezelésre.

A szteroidfüggőség és szteroidrezisztencia kimondása előtt törekedni kell a szteroidkezelésre való reaklási készséget befolyásoló összes lehetséges tényező vizsgálatára és az esetleges szövődmények kizárására.

A szteroidrezisztencia és szteroidfüggőség definícióját nem befolyásolja a beteg egyéb (például azathioprin/6-mercaptopurin, methotrexat) kezelése.

A módszertani ajánlás szerint alkalmazott anti-TNF- α fenntartó kezelés minden tekintetben előnyösebb, mint a szükség esetén alkalmazott kezelés.

Hagyományos szerekkel (azathioprin/6-mercaptopurin, methotrexat) történő, anti-TNF- α -kezeléssel egyidejű immunszuppresszió előnyössége a protokollnak megfelelő időközönként alkalmazott anti-TNF- α fenntartó kezelés esetén kérdéses, és hat hónapon túl nem javasolt. Amennyiben a fenntartó anti-TNF- α -kezelés tervezhetősége bizonytalan, úgy az egyidejű, megfelelő dózisú immunszuppresszió javasolt.

A sikeres anti-TNF- α fenntartó kezelés egy évig folytatandó. Ezt követően a nyálkahártya gyógyulásának megítélésére endoszkópos kontroll ajánlott, szükség esetén a kezelés folytatása fontolóra vehető.

Indikációk és adagolás Crohn-betegségben

Indukciós kezelés

Infliximab (Remicade)

Súlyos, aktív Crohn-betegség esetében 5 mg/ttkg intravénás infúzióban, kétórás infundálási időtartamban. Az első infúzióra két héten belül nem reagáló betegek további infliximabkezelését nem támasztják alá a rendelkezésre álló adatok.

Fistulaképződéssel járó Crohn-betegség esetében kezdő adagként 5 mg/ttkg infliximabot kell adni kétórás infundálási időtartamban, amit további 5 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni második és hatodik héten. Ha a beteg a három adagolás követően nem reagál, további infliximabkezelés nem adható.

Adalimumab (Humira)

Súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 80 mg javasolt a 0. héten, majd 40 mg a második héten. Ha a terápiás hatást hamarabb kell elérni, akkor a 0. héten 160 mg adható (négy injekcióban egyetlen napon, vagy napi két injekcióban két egymást követő napon), a második héten 80 mg adandó annak tudatában, hogy a magasabb dózissal történő indukciós kezelés során nagyobb a mellékhatások kockázata is.

Fenntartó kezelés

A Crohn-betegségben akkor indokolt az anti-TNF- α fenntartó kezelés, ha a beteg az indukciós anti-TNF- α -kezelésre reagált.

Infliximab (Remicade)

Súlyos, aktív Crohn-betegség esetében további 5 mg/ttkg adagú infúziók az első infúzió utáni második és hatodik héten, majd az ezt követő minden nyolcadik héten.

Fistulaképződéssel járó aktív Crohn-betegség esetében további 5 mg/ttkg adagú infúziók nyolchetente.

Adalimumab (Humira)

Javasolt adagja 40 mg subcutan injekcióban, minden második héten.

Indikációk és adagolás colitis ulcerosában

Indukciós kezelés

Az infliximab indukciós kezelés indokolt a betegség súlyos akut stádiumában, szteroiddependens, illetve szteroidrezisztens formájában.

A colitis ulcerosa súlyos akut stádiumában a hét-tíz napos, 1 mg/ttkg parenterális szteroiddózis alkalmazása után a szteroid indukciós hatására nem kell tovább várni, *indukciós kezelés adandó*. Az infliximab adagja: 5 mg/ttkg; hatékonyság esetén a teljes indukciós kezelést (5 mg/ttkg infliximab parenterálisan a második héten és hatodik héten) alkalmazni kell.

Szteroiddependens colitis ulcerosában adagja: 5 mg/ttkg, a 0., második és hatodik héten.

Szteroidrezisztens colitis ulcerosában adagja: 5 mg/ttkg, a 0., második és hatodik héten.

Fenntartó kezelés

A fenntartó infliximabkezelés akkor indokolt, ha az indukciós kezelés sikeres volt (függetlenül az indikációtól). Adagja: nyolchetente 5 mg/ttkg.

Megjegyzések

– Gyulladásos bélbetegségben a következő extraintestinalis manifesztációk esetében bizonyított az anti-TNF- α -kezelés hatékonysága: spondylitis, sacroileitis, arthritis, pyoderma gangrenosum, metasztatikus Crohn-betegség.

– Az infliximab bizonyítottan hatásos terápia refrakter indeterminált colitis (pouchitis) esetében.

– Az infliximabkezelés vonatkozásában bizonyított adat, hogy hatástalanság esetén a dózis kétszeresére növelhető (10 mg/ttkg), illetve az alkalmazás intervalluma rövidíthető.

– Az adalimumabterápia vonatkozásában bizonyított adat, hogy az adalimumab fistulával szövődött Crohn-betegség kezelésében is hatékony.

– A kiméra anti-TNF- α -kezelés (influximab) hatásvesztése vagy a gyógyszerre kialakuló allergia esetén humán anti-TNF- α (adalimumab) adása indokolt.

– Amennyiben a beteg egy adott anti-TNF- α indukciós kezelésre nem reagál, úgy más anti-TNF- α szer hatásossága sem remélhető.

Ellenjavallatok

Nem végezhető anti-TNF- α -kezelés daganatos betegség vagy daganatmegelőző állapot, aktív fertőzés (különös tekintettel az aktív tuberculosisra), illetve szív-élgtelenség (NYHA III-IV. stádium) egyidejű fennállása esetén.

Hasi vagy végbél körüli aktív (nem drenált) tályog a kezelés ellenjavallatát képezi.

Ellenjavallt az infliximabkezelés tüneteket okozó szűkülettel járó Crohn-betegség esetében. A szűkülettel szövődött Crohn-betegség esetében a szűkület természetének elbírálása (oedemás/fibrotikus) nehéz feladat, klinikus, endoszkópiában jártas szakember és radiológus konzultációját igényli. Tüneteket nem okozó, praestenoticus tágulattal nem járó szűkület esetén a kezelés megfontolható, a beteget ilyenkor a fokozott kockázatról tájékoztatni kell. A rendelkezésre álló adatok alapján az adalimumab nem idéz elő bélszűkületet, és nem is súlyosbítja a már kialakult stricturát.

Ellenjavallt az anti-TNF- α -kezelés a szerrel tapasztalt allergia esetén.

Az anti-TNF- α -kezelés végzésének feltétele az aktív tuberculosis kizárása. Ehhez a terápia megkezdése előtt mellkasröntgen készítése szükséges. Indokolt lehet tuberkulinteszt végzése is, de tekintettel arra, hogy a betegek nagy része immunszupprimált, nem elengedhetetlen feltétel.

Várandós betegekkel kapcsolatban az infliximabval vannak tapasztalatok. Az infliximab a második trimeszterig adható várandós kismamának (FDA B kategória). A kezelés alatt a szoptatás kerülendő.

A kezelés alatti reaktiváció veszélye miatt a hepatitis B-infekció esetleges szerológiai aktivitása kizárandó az anti-TNF- α -terápia indítása előtt.

A Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium a fenti módszertani ajánlást a 2007. szeptember 19.-i ülésén fogadta el.

AJÁNLOTT IRODALOM

- Hanauer SB, Sandborn WJ, et al. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):632-43.
- Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, et al. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007;133(1):312-39.
- Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European Crohn's and Colitis Organisation European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55(Suppl1):i1-i15.
- Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55(Suppl1):i16-35.
- Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55(Suppl1):i36-58.
- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130(3):935-9.
- American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125(5):1503-7.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359(9317):1541-9.
- Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barrett JP, Van Deventer SJ, et al. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(8):1127-36.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340(18):1398-405.
- Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132(3):863-73.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353(23):2462-76.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130(2):323-33.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56(9):1232-9.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52-65.
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(12):829-38.