

Mesalazin alkalmazása gyulladáso bélbetegségben



Miheller Pál

Az 5-aminosalicilsav hatóanyag alkalmazásának régi hagyománya van a gyulladáso bélbetegségek (inflammatory bowel disease, IBD) kezelésében, és manapság is a leggyakrabban alkalmazott hatóanyagok közé tartozik. 1942-ben Svartz írta le először az akkor új készítmény, a sulphasalazin terápiás és mellékhatásait, majd Azad Khan igazolta 1977-ben, hogy az aktív hatóanyag tulajdonképpen az 5-aminosalicilsav, a mesalazin.

Újabb eredmények szerint a gyulladáso bélbetegség gyógyításának egyik kulcsfontosságú lépése az aktivált T-sejtek apoptózisának elősegítése. Bár ilyen hatása igazoltan van a mesalazinnak is, a mitochondrialis bax/bcl arány megváltoztatásával – és ezzel a kaszpázrendszer indukálásával – a sulphasalazin eddig csak vivőanyagnak tekintett komponense, a sulphapyridin is elősegíti a T-sejtek programozott sejtihalálát. Az elméleti következtetés egybevág azokkal a megfigyelésekkel, amelyek szerint a sulphasalazin bizonyos esetekben alkalmas Crohn-betegség indukciós kezelésére.

A mesalazint a közelmúltig széles körben alkalmazták a kis és közepes súlyosságú Crohn-betegség és a colitis ulcerosa indukciós és fenntartó kezelésében egyaránt.

Mesalazin: pró és kontra

Crohn-betegség, indukciós kezelés

A '70-es és '80-as években végzett számos nemzeti és nemzetközi tanulmányban a sulphasalazinnal jobb eredményeket értek el Crohn-betegség indukciós kezelésében, mint a placebokezeléssel (bár a kortikoszteroidok már ezekben a tanulmányokban hatékonyabb indukciós szernek bizonyultak). A '80-as és '90-es években a különböző dózisú és farmakokinetikájú mesalazinnal végzett vizsgálatok eredményei nem voltak meggyőzőek Crohn-betegség indukciós kezelésében. Az ellentmondó eredmények hátterében a nem egyező dózisok és az eltérő farmakokinetikájú szerek alkalmazása állhat. A tanulmányokat egyenként elemezve arra a következtetésre jutottak, hogy értékelhető indukciós hatás eléréséhez 4 g

mesalazint kell alkalmazni. A jelenlegi álláspont szerint a beteget a mesalazin indukciós kezelés előnyeiről és hátrányairól tájékoztatni kell, és kettő-négy hét kezelés után kell felmérni annak hatékonyságát.

Crohn-betegség, fenntartó kezelés

A mesalazint – kitűnő rövid és hosszú távú tolerálhatósága és mellékhatásprofilja miatt – számos tanulmányban vizsgálták Crohn-betegségben szenvedőkön, hogy a gyógyszeresen elért remisszió után alkalmas-e fenntartó kezelésként. Mivel a gyógyszeresen elért klinikai remissziót gyakran nem követi endoszkóposan detektálható nyálkahártya-gyógyulás, ezért érthető, hogy az egyébként is topikus gyulladáscsökkentő hatású mesalazin nem váltotta be a fenntartó kezelésben a hozzá fűzött reményeket. A számos, elmentmondó eredményt adó klinikai tanulmány áttekintése után a Cochrane adatbázis elemzői arra jutottak, hogy a gyógyszeresen előidézett remisszió fenntartására a szisztémás 5-aminosalicilsav-készítmények valószínűleg nem alkalmasak.

Gyulladáso
bélbetegségben
igen fontos
a mesalazin
szerepe
a rákmegelő-
zésben.

Colitis ulcerosa

Mivel a modern 5-aminosalicilsav-tartalmú készítmények esetén kevesebb mellékhatás fellépésében bízhatunk, mint a sulphasalazinnal, a colitis ulcerosában szenvedőknél is felmerült alkalmazhatóságuk kérdése. A Cochrane adatbázis elemzői megállapítják, hogy a mesalazin colitis ulcerosában hatékonyabb indukciós kezelés, mint a placebo, de a sulphasalazinnal kevésbé hatékony. Ha költség-hatékonysági szempontokat is figyelembe veszünk, a sulphacsoport okozta mellékhatások miatt a sulphasalazin előnye elveszni látszik. A különböző farmakokinetikájú, de azonos dózisban alkalmazott mesalazin-készítmények hatása colitis ulcerosában megegyezik.

Levelezési cím: Dr. Miheller Pál, Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

Profilaxis műtét után

Crohn-betegségben a sebészi reszekció önmagában nem csökkenti az újabb fellángolás kialakulásának esélyét. A műtéten átesett betegek mintegy fele tíz éven belül ismét relapsusba kerül, sőt, a műtét után néhány hónappal a reszekciós anasztomózisban endoszkóposan aktív nyálkahártya-eltérések mutathatók ki. A relapsus esélyét az anasztomózisképzés nélküli sebészeti megoldások csökkentik, az ileorectalis anasztomózisképzés pedig növeli.

A műtét utáni remisszió fenntartásában több gyógyszercsoportot kipróbáltak, természetesen elsősorban az 5-aminosalicilsav-származékokat. Számos placebo-kontrollált tanulmányt végeztek a mesalazintartalmú szerek profilaktikus adásával kapcsolatban. A '90-es évek végén végzett tanulmányok többsége megkérdőjelezte a mesalazin hatékonyságát ebben az indikációs körben, bár a legnagyobb esetszámot feldolgozó vizsgálat a kiújulási veszély mintegy 19%-os csökkenését mutatta 4 g késleltetett felszabadulású mesalazin alkalmazása esetén, hároméves követés után. A korábban közölt eredmények metaanalízise alapján a mesalazinprofilaxis alkalmazásával elért kockázatsökkenés 13% (konfidenciaintervallum: 0,05–0,21). Egy, a korábbi tanulmányok különbségeit kiküszöbölő metaanalízisbe azon betegek adatait gyűjtötték össze, akik egységesen 4 g mikroszférikus borítású mesalazint kaptak, és a kezelést rögtön a műtét után elkezdték. Az aktív hatóanyaggal kezelték visszaesési aránya 24,5% volt a placebóval kezelték 31,4%-os arányához képest ($p=0,1$).

A mesalazinnak a műtét utáni profilaxisban játszott szerepe tehát nem teljesen tisztázott, bizonyos betegcsoportokban azonban indokolt adása. Alkalmazása előnyös lehet a nagy kiterjedésű betegségben szenvedőknél és azoknál a betegeknél, ahol nem a fibrostenoticus, hanem a gyulladással komponens a domináns.

Carcinomaprevenció

Régóta ismert tény, hogy colitis ulcerosában növekszik a vastagbélrák gyakorisága; újabb adatok szerint erre Crohn-betegségben is számítanunk kell. A kockázat tízéves betegségfennállást követően válik számottevővé, a kolonoszkópos szűrővizsgálatot ezért nyolcéves betegségfennállást követően el kell kezdeni. Colitis ulcerosában az egyik legfontosabb kockázati tényező a betegség időtartama, negyvenéves körlefordulás esetén a carcinoma kialakulásának kockázata egyes eredmények szerint elérheti a 25–30%-ot. Ezenkívül jelentős kockázatot jelent a pancolitis, a primer sclerotizáló cholangitis egyidejű kialakulása. A dohányzás, pozitív családi anamnézis és a folsavhiány gyulladással bélbetegségben is fokozhatja a

vastagbélrák előfordulási gyakoriságát. Bár a nem szteroid gyulladásgátlók kemopreventív hatékonysága elismert, alkalmazhatóságuk – a vérzéses gastrointestinalis mellékhatások miatt – korlátozott. Az 5-aminosalicilsav-tartalmú készítmények használatakor sokkal kevesebb ilyen mellékhatás fordul elő (1% vs. 15%) az acetilsalicilsavhoz képest. Számos epidemiológiai és experimentális tanulmány bizonyítja az 5-aminosalicilsav-kezelés kemopreventív hatását. Dániában például colitis ulcerosában a vastagbélrák gyakorisága nem növekedett, amit nem a skandináv országokhoz hasonlóan korai sebészeti beavatkozásoknak, hanem a széles körben alkalmazott 5-aminosalicilsav-tartalmú kezelésnek tulajdonítanak. A legfrissebb epidemiológiai elemzések eredménye szerint a legalább 1,2 g dózisban alkalmazott 5-aminosalicilsav-tartalmú szerek jelentősen csökkentik a vastagbélrák kialakulását a colitis ulcerosában szenvedő betegeken.

Mesalazin a saját gyakorlatomban

Ha a napi gyakorlatban gyulladással bélbetegségben szenvedő beteg terápiáját kell beállítanom, sokszor okoz problémát, hogy tartalmazzon-e mesalazinkészítményt a kezelés. Gyakrabban alkalmazom, ha colitis ulcerosa indukciós vagy fenntartó kezeléséről van szó, illetve a beteg kórtörténetében régóta szerepel gyulladással bélbetegség, továbbá akkor, ha a beteg műtét utáni gondozása a feladat. Arra vonatkozó irodalmi adatot még nem találtam, hogy frissen induló gyulladással bélbetegség – főleg Crohn-betegség – esetében a költséghatékonysági szempontokat is figyelembe véve a vastagbélrák-prevenció miatt mikor kell mesalazinkezelést kezdeni. A magam gyakorlatában részben e szempont miatt a fenntartó kezelés részeként is az első két évben 4 g mesalazint alkalmazok Crohn-betegség és colitis ulcerosa esetében is. Bár az irodalmi adatok ezt nem látszanak támogatni, ezt a gyakorlatot arra a régi klinikai szabályra alapozom, miszerint a fenntartó 5-aminosalicilsav-kezelés dózisa egyezzen meg az adott esetben hatékony indukciós kezelés dózisával. Véleményem szerint a dózis két év panaszmentesség után 1,5 g-ra csökkenthető, de nem javaslom a mesalazin teljes elhagyását még nyolc évnél rövidebb kórtörténet esetében sem. Összegezve: Egy adott beteg esetében a mesalazinkezelés egyszerre több okból is javasolható – például fenntartó kezelés és carcinomaprevenció céljából –; egyes esetekben eltérhet a gyógyszer adásának javallata.

A Dilemmák rovatban megjelenő írások a felkért szakemberek egyéni szakmai tapasztalatát és véleményét tükrözik.

AJÁNLOTT IRODALOM

1. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al; European Crohn's and Colitis Organisation. Related articles, European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55(Suppl1):i16-35.
2. Sartor RB, Sandborn WJ (ed.). Kirschner's inflammatory bowel disease. 6th edition. Saunders; 2004.
3. Jewell D, Mortensen NJ, Steinhart AH, Pemberton JH, Warren BF (ed.). Challenges in inflammatory bowel disease. 2nd edition. Blackwell Publishing Ltd.; 2006.
4. Bergman R, Parkes M. Systematic review: the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23: 841-55.