

Dr. Kovács Ágota

A krónikus gyulladással járó bélbetegségek biológiai kezelése

Összefoglalás

A krónikus gyulladással járó bélbetegségek (colitis ulcerosa és Crohn betegség, IBD) kezelésének legújabb lehetősége a biológiai kezelés. A közlemény rövid áttekintést ad az anti-TNFalfa kezelés indikációjáról, a kezelés módjáról, nehézségeiről IBD-ben.

A cím alapján felmerülhet az olvasóban a kérdés, miért érdemes ezeket a speciális ismereteket családorvosként, vagy foglalkozás-egészségügyi orvosként elsajátítani.

Meggyőződésem, hogy ez feltétlenül szükséges és hasznos, hiszen csak jól képzett alapellátást végző orvos kollektíva lehet partner a szakellátás számára. Enélkül a partneri kapcsolat nélkül a beteg egyáltalán nem, vagy csak későn, esetleg nem megfelelő kezelés után jut el az illetékes szakterület szakértőjéhez. A megfelelő szakmai ismeret mellett a kapcsolat lényege a kölcsönös bizalom és elismerés. A beteg a családorvos döntése alapján kerül el ez esetben a gasztroenterológus szakorvoshoz, és annak javaslatai alapján a kezelés továbbra is az alapellátásban történik.

Biológiai kezelésnek nevezünk tágabb értelemben minden olyan kezelést, mely a szervezet biológiai válaszreakcióját befolyásolja valamely behatásra, például fertőzésre. Ilyen értelemben biológiai kezelés a probiotikus kezelés, a féregpete kezelés, vagy bármely génterápiás beavatkozás.

Szűkebb értelemben vett biológiai kezelés a monoklonális antitestekkel, vakcinákkal, növekedési faktorokkal történő kezelés.

A krónikus gyulladással járó bélbetegségek (IBD) nem gyógyíthatók meg. A kezelés célja a panaszmentesség elérése és fenntartása, a lehetséges legjobb életminőség biztosítása a

beteg számára. A biológiai kezelés, különösen a tumor-nekrózis-faktor ellenes (anti-TNFalfa) kezelés bevezetése új lehetőséget nyitott a súlyos, terápiára nem reagáló IBD betegek kezelésében. A monoklonális antitest hozzákötődik a gyulladással fő mediátorához, a TNFalfa molekulához. Semlegesíti azt és meggátolja a sejteken levő TNFalfa receptorokhoz való kötődését, miközben előidézzi a gyulladást fenntartó, aktivált T-sejtek pusztulását (apoptosis).

Az első anti-TNFalfa gyógyszer az **influximab** volt, melyet kezdetben a leromlást okozó, gyakori és súlyos szövődeményekkel sújtott, gyógyszer mellékhatásoknak kitett Crohn betegekben alkalmaztak. Később kezdték el adását colitis ulcerosában is. Jelenleg ez az egyetlen TNFalfa-ellenes szer, melynek adása colitis ulcerosában is bizonyítottan hatásos és engedélyezett. Az influximab egy kiméra antitest, 75% emberi és 25% egér komponenset tartalmaz. A kezelés infúzió formájában történik, a három infúzióból álló bevezető fázis után fenntartó kezelés esetén kéthavonta kapja a beteg. Amennyiben allergiás reakció nem tapasztalható, a kétórás infúzió ambulánsan történik.

A hazánkban már elérhető másik anti-TNFalfa készítmény az **adalimumab**, melyet egyelőre csak a Crohn betegek kezelésében használhatunk. Teljesen humán készítmény, így allergiás reakció ritkábban várható. Előnye, hogy subcutan adható, a bevezető fázis után a fenntartó kezelést a beteg otthonában is végezheti.

Számos próbálkozás folyik új, még előnyösebb hatású anti-TNFalfa készítmény, valamint a gyulladással járó folyamat más mediátorának gátlására, semlegesítésére alkalmas biológiai szer előállítására.

Mindkét betegségben a biológiai kezelés indikációjának alapelve a súlyos, terápiára rezisztens eset, szteroid függőség, vagy szteroid rezisztencia.

Crohn betegségben a biológiai

kezelés hatására a betegség aktivitásának csökkenését, a klinikai és endoszkópos kép javulását, rendszeres adásnál tartós remissziót észleltek. A sipolyozó esetek több mint felében észlelték a sipolyok záródását, átlag 3 hónapig.

A biológiai kezelés indikációja Crohn betegségben:

1) fiatal korban, már súlyos tünetekkel induló, nagy bélszakaszokat érintő, szűkületes, vagy sipolyozó típusú Crohn betegség (fokozott kockázatú betegcsoport)

2) a hagyományos terápiára nem reagáló, súlyos tünetekkel járó betegség

3) szteroid rezisztencia vagy szteroid függőség

4) elsődleges, perineális sipolyok
Colitis ulcerosa esetében terápiás szempontból a betegek nagyobb részében könnyebb helyzetben vagyunk: bizonyítottan hatásos, aránylag biztonságos fenntartó kezelés van a kezünkben (aminoszalicilátok) és a gyógyszeres terápia csődje esetén hatékony sebészi megoldással rendelkezünk (colectomia).

Milyen esetben kerül sor biológiai kezelésre colitis ulcerosában?

1) azokban a betegekben, akik nem reagálnak vagy intoleránsak az első választandó gyógyszerre, az 5-aminoszalicilsav készítményekre

2) akiknél a szteroid készítmények hatástalanok (szteroid rezisztencia)

3) a csakis lökéskezelésként adható szteroid készítmények gyakori ismétlése szükséges, vagy egyáltalán nem építhető le a kortikoszteroid adása fél éven belül 10 mg / napi dózis alá (szteroid függőség). Sajnos azokban az esetekben, ahol szteroid adása szükségessé válik, a betegek egyharmada az első szteroid kezelés után szteroid függővé válik.

4) a szteroid terápia nem váltható ki szakszerűen (kellő dózisban, kellő ideig) adott immunmoduláns kezeléssel (azatioprin, methothrexat).

Sok vita van a biológiai kezelés megkezdésének optimális időpontjáról. A régebben alkalmazott felépí-

Dr. Kovács Ágota
Péterfy Sándor Utcai Kórház
Gasztroenterológia
1047 Budapest, Péterfy Sándor u. 8-20.

tő, ún. „step-up” kezeléssel a hagyományos kezelések során jutunk el – ezek eredménytelensége esetén – a leghatékonyabb biológiai kezeléshez.

A leépítő vagy „top down” kezelésnél rögtön a biológiai kezeléssel kezdődik a terápia, célja a szövődmények kialakulásának megelőzése, az életminőség megőrzése.

A fiatal korban, már kezdetben heves tünetekkel, szteroid igényvel jelentkező betegségben indokolt a korai agresszív kezelés, a „top down” terápia. Természetesen ilyenkor a beteg tartós, ún. fenntartó kezelésben részesül.

A biológiai kezelés megkezdése előtt gondos kivizsgálás szükséges aktív fertőzőes betegségek, vírus hepatitisek, AIDS, de mindenekelőtt a tuberkulózis kizárása céljából. Colitis ulcerosa esetén a CMV fertőzés kizárása fontos.

Hasonlóan gondos vizsgálat szükséges a betegséggel járó fertőzőes szövődmények felfedezésére, például hasi vagy kismencedei, gáttáji tályog.

A bélszűkület korábban kizáró tényező volt, jelenleg csak a passage zavart okozó, heges szűkület esetén tekintünk el a biológiai kezeléstől, hiszen ilyenkor sebészi megoldás szükséges a szűkülettel járó szövődmények megelőzésére.

Hasfali vagy belső sipoly, bélkonglomerátum, hasi vagy kismencedei tályog esetén a biológiai kezelés nem csupán ellenjavallt, hanem biztosan sikertelen.

Mi a tennivaló, ha a kellő indikáció mellett alkalmazott anti-TNFalfa kezelés hatástalan?

Régóta ismeretes, hogy a betegek nem kis százaléka (közel 40%) a TNFalfa-ellenes kezelésre nem reagál. Újabb ismeret azonban, hogy ilyenkor is érdemes másik készítménnyel próbálkozni.

Mi történik, ha az addig jó hatású biológiai kezelés hatástalanná válik?

Ennek oka az, hogy a beadott antitest ellenanyagok keletkeznek a szervezetben, melyek hatástalaníthatják a kezdetben jó hatású készítményt. Ilyen esetben próbálkozunk a dózis növelésével, a kezelések közötti idő intervallumok csökkentésével, és ha ez eredménytelen, más biológiai szer adásával.

Az anti-TNFalfa kezelés leggyakoribb mellékhatása az infekció. Újabb elemzések szerint ez inkább a párhuzamosan adott immunszuppresszív szerekkel, elsősorban szteroid adásával függ össze.

Jelenleg is vitatott a biológiai kezeléssel együtt adott immunszuppresszív kezelés hatékonysága, szükségessége. Ebben az esetben nem a kortikoszteroid adására gondolok, melyet tartósan adni IBD-ben céltalan és ellenjavallt.

Azatioprin adása a nem nagy kockázatú Crohn betegek (I. feljebb), valamint a terápiára rezisztens, vagy szteroid függő colitis ulcerosa esetében indokolt és helyes. Kérdés, hogy amennyiben ez a kezelés nem elegendő, folytassuk-e adását a biológiai kezelés megkezdése után is.

A jelenlegi álláspont szerint helyes együtt adni a két szert a fokozott infekció veszély ellenére, mert az azatioprin részben kivédi a kezelést

gátló antitestek kialakulását, részint egy sikeres és nem szükségszerűen tartós biológiai kezelés befejezésekor fenntartó kezelésként kiválóan eredményes.

Az azatioprin kezelés helyes alkalmazásával az alapellátást végző orvosnak feltétlenül tisztában kell lennie. **DÖNTŐEN FONTOS A KELLŐ DÓZIS (2-2,5 mg/kg).** Alapvetően fontos a kezelés eredményének értékelése annak ismerete, hogy a hatás nem várható 8-10 héten belül, biztosan csak fél év múlva dönthetünk ezt illetően. Ugyanakkor a mellékhatásokra (leukopenia) a kezelés kezdetétől figyelni kell. A felírásnál figyelemmel kell lenni arra a magyar sajátságra, hogy az alapbetegség BNO kódja nem alkalmazható, mivel ez szankcionálható „off label” alkalmazásnak minősül, annak ellenére, hogy az „Eü rendelkezés” ezt engedélyezi. Helyes gyakorlat az IBD-ben szinte obligát társbetegség, az autoimmun kötőszövetes gyulladás (M 3580, M 3512) BNO kódok alkalmazása a recepten.

Összefoglalva: a biológiai kezeléssel egy igen hatékony, de korántsem veszélytelen terápiás lehetőség birtokába jutottunk. Feltétlenül tudatnunk kell a beteggel, hogy ez az új, hatékony kezelés sem gyógyítja meg betegségét, annak ellenére, hogy gyógyszeres eszköztárunk jelentősen bővült bevezetésével.

Óriási fejlődést jelent az IBD kezelésében, hogy a hagyományos gyógyszerek hatástalansága esetén van lehetőségünk biológiai szerre való váltásra, vagy a gyógyszerek kombinációjára.

XII. Budapest Diabetes Szimpózium

2011. február 26., szombat 09.00 - 13.30 óra
Semmelweis Egyetem NET díszterem,
Budapest VIII. ker., Nagyvárad tér 4.

A diabetológia aktuális kérdései

Szervezők: Dr. Halmos Tamás, Dr. Jermendy György
09.00 – 09.30 Érkezés, helyszíni regisztráció (ingyenes)
Üléselnök: Dr. Jermendy György
09.30 – 09.55 Dr. Halmos Tamás: Az antidiabetikumok kardiavaszkuláris biztonságossága
09.55 – 10.20 Dr. Winkler Gábor: Metformin-terápia mellett szóló új érvek
10.20 – 10.45 Dr. Hidvégi Tibor: Diabetes-szűrés a gyakorlatban: az éhomi vércukor, az OGTT, a HbA1c meghatározásának előnye-hátránya
10.45 – 11.15 Szünet
Üléselnök: Dr. Halmos Tamás

11.15 – 11.40 Dr. Jermendy György: Átrendezik-e az inkretin-tengelyen ható készítmények a 2-es típusú diabetes kezelési gyakorlatát?

11.40 – 12.05 Dr. Wittmann István: Hypertonia idős cukorbeteg körében. Az antihypertensív kezelés szükségességének és biztonságosságának kérdései

12.05 – 12.30 Dr. Karádi István: A statinok és a fibrátok helye a diabeteshez társuló lipideltérések kezelésében az ACCORD vizsgálat fényében

12.30 – 12.55 Dr. Kempler Péter: Van-e összefüggés az autonóm neuropathia, a hypoglykaemia és a kardiavaszkuláris kockázat növekedése között?

A részvétel az orvos-továbbképzés keretén belül 7 kreditpont értékű. A részvétel az MDT diabetológus minősítése keretén belül 1 kreditpont értékű.