

Crohn-betegség és colitis ulcerosa „high tech” gyógyszerei

Az ismeretlen eredetű gyulladásos bélbetegségek (IBD) két fő fajtája a colitis ulcerosa (UC) és a Crohn-betegség (CD). Számos környezeti, genetikai és immunológiai tényező oki vagy legalább befolyásoló szerepét tételezzük fel a betegség patogenezisében. Az immunrendszer működési hibáinak, a kontrollálatlan gyulladás elemeinek egyre alaposabb megismerésével bővülnek terápiás lehetőségeink. A gyulladásos válasz egyes lépéseibe specifikusan tudunk beavatkozni monoklonális antitestek, citokinek és receptor antagonisták alkalmazásával.

Czeglédi Zsófia, Banai János

AZ IBD KEZELÉSÉNEK A CÉLJA:

1. Remisszió elérése, majd annak fenntartása.
2. A relapszus megelőzése.
3. A műtét elkerülése, vagy ha ez nem lehetséges, az időpontjának optimalizálása.
4. A szövődmények megelőzése vagy gyógyítása.
5. A megfelelő tápláltság és testsúly elérése, a jó életminőség biztosítása.
6. A nyálkahártya gyógyulásának elérése.

Ma is elfogadott az ún. „step up”, azaz felépítő terápia alkalmazása, de egyre több bizonyíték szól – válogatott betegcsoportoknál – az ún. „top down”, azaz leépítő terápia hatékonysága mellett.

HAGYOMÁNYOS TERÁPIA CROHN-BETEGSÉGBEN

Aktív Crohn-betegségben a napi 1g/15 ttkg dózisban alkalmazott sulfasalazin placeboval összehasonlítva vastagbél-érintettség esetén hatékony, azonban fenntartó terápiára még ez esetben sem alkalmas. Mesalazinnal ugyan az aktivitási index néhány pontos csökkenése érhető el aktív betegség esetén, és a fenntartó terápiában is megfigyelhetők ilyen irányú trendek, azonban klinikailag szignifikáns eredmény a kezeléstől nem várható. A műtét utáni relapszus esélyét az egy évig nagy dózisban alkalmazott mesalazin 10%-kal csökkenti. Az általánosan elfogadott vélemény, hogy a mesalazin vastagbél-CD-ben alkalmazandó leginkább kemoprevenció végett.

A metronidasol indukciós terápiára ugyan nem alkalmas, de a posztoperatív időszakban 3 hónapig 20 mg/ttkg dózisban effektív az első évben jelentkező exacerbáció megelőzésére.

A terminális ileum vagy a jobb colonfél érintettsége esetén a napi 9 mg budesonid a mesalazinhoz képest szignifikánsan jobb hatású a remisszió indukciójára, de a remisszió fenntartására nem vált be.

A leghatékonyabb CD remisszió-indukciós gyógyszerek a szteroidok (prednison 0,5-0,75 mg/ttkg dózisban alkalmazva, vagy ezzel ekvivalens metil-prednison), de fenntartó terápiaként főleg mellékhatásuk miatt nem alkalmazhatók.

Az immunszuppresszáns gyógyszerek közül mind az azathioprin, mind a methotrexat adható a remisszió indukciójára és fenntartására, bizonyítottan csökkentik a szteroidigényt és az autoantitest-termelést biológiai terápia alkalmazása során. Az azathioprin feltételezhetőleg a fisztulák záródását is elősegíti. A Magyarországon leggyakrabban alkalmazott immunszuppresszáns gyógyszer, az azathioprin Crohn-betegségben 2,5–3 mg/ttkg dózisban alkalmazandó, amennyiben a beteg ezt tolerálja.

BIOLÓGIAI TERÁPIA CROHN-BETEGSÉGBEN

A biotechnológia fejlődésével vált lehetővé az egér monoklonális anti-TNF-a antitestekből a humán gyógyászatban is alkalmazható molekulák előállítását. A monoklonális antitestek első generációjába tartozik a jelenleg legelterjedtebben alkalmazott infliximab. Ez egy kimera IgG1 antitest, amely 75% humán- és 25% egérproteint tartalmaz. A második generációs

ágensek 95% humán és 5% egér komponensből állnak, ide tartozik a reumathoid arthritisben széles körben alkalmazott, Crohn-betegségben azonban hatástalannak bizonyult etanercept. A 3. generációs adalimumab és golimumab 100%-ban humán IgG1 monoklonális antitestek, míg a certulizumab egy pegilált, 4. generációs humanizált antitest.

A Crohn-betegség kezelésében az infliximab, az adalimumab és a certulizumab is hatékonyan bizonyult, golimumabbal jelenleg folynak a vizsgálatok. Fő hatásuk a TNF-a neutralizálása. Az infliximab és az adalimumab a T-limfociták apoptózis indukciójára, antitest dependens celluláris citotoxicitás létrehozására, és komplex kötésre is képesek. Placebóval kontrollált vizsgálatban a három molekula közel egyforma effektivitású volt. Magyarországon jelenleg elsőként választandó kezelésként infliximab, az előzőleg infliximabbal kezelt betegeknek adalimumab adható. Certulizumab hazánkban egyelőre nincs forgalomban.

A biológiai terápia bizonyítottan hatékony a remisszió indukciójára és fenntartására, szteroidspórolásra. Ezen szerek elősegítik a fisztulák (elsősorban a perianálisak) záródását, a mucosa gyógyulását, és csökkentik az extraintesztinális tünetek közül az ízületi panaszokat, az erythema nodosumot és a pyoderma gangrenosumot. Ennek megfelelően a hagyományos terápiára nem reagáló betegeknek, szteroid-dependencia vagy -rezisztencia és fisztulázó Crohn-betegség esetén alkalmazandók.

Egyre több vizsgálat bizonyítja a „top down” terápia előnyét a hagyományos terápiával szemben. Ez azoknál a betegeknek jön szóba, akiknél a betegség 40 éves életkor alatt jelentkezik, perianális fisztulával társul, vastag- és vékonybél-érintettség is fennáll, vagy rövid idővel a diagnózis felállítása után szteroidot igényelnek. Ezen betegek kiválasztása mindenképp az IBD-s betegek ellátásában nagy tapasztalattal rendelkező centrumok feladata kell, hogy legyen.

Az infliximabot indukciós kezelésre a 0., 2. és 6. héten alkalmazzuk 5 mg/ttkg dózisban intravénás infúzió formájában. Az indukciós kezelésre reagáló betegeknek 8 hetente fenntartó terápia adandó. Azoknál, akik kezdetben reagáltak a kezelésre, majd elvesztették a jó terápiás választ, csökkenthető a kezelések közötti



idő intervallum, vagy emelhető az infliximab mennyisége 10 mg/ttkg-ra. A hazai terápiás protokollok szerint adalimumab az infliximabra korábban reagáló, de a hatást elvesztő betegeknek vagy allergiás reakció, illetve egyéb mellékhatás esetén adható. A gyógyszert kéthetenként alkalmazzuk szubkután injekció formájában.

A leggyakoribb mellékhatás infliximab esetén az akut infúziós és a késői hiperszenzitivitási reakció. Új keletű autoantitestek (antinukleáris antitest, kettős szálú DNS-ellenes antitest) ugyan infliximab esetén nagyobb valószínűséggel, de adalimumab-terápia esetén is megjelenhetnek. Mind a gyógyszer indukálta lupus, mind pedig a non-Hodgkin-lymphoma (gamma-delta hepatolienalis T-sejtes lymphoma) kialakulása igen ritka szövődmény, míg a szolid tumorok és a laphámsejtes bőrrák fokozott kockázata nem hozható egyértelműen a biológiai terápiával összefüggésbe. Az anti-TNFa-terápia növeli a súlyos fertőzések és egyes oportunisták fertőzések kialakulásának a valószínűségét, és a latens tuberkulózis reaktiválódását okozhatják. Leírtak demyelinizációs betegség megjelenését is a terápia kapcsán, emiatt sclerosis multiplex esetén az anti-TNFa-kezelés bevezetése kontraindikált.

A biológiai ágensek immunogének, ezért minden ilyen fehérje antitesttermelést generál. A biológiai terápia rendszeres alkalmazása (influximab esetén az indukciós terápia után 8 hetente, míg adalimumab esetén 2 hetente adott fenntartó terápia) és az együttesen alkalmazott immunszuppresszáns terápia csökkenti az antitesttermelést. Epizodikus alkalmazott fenntartó terápia esetén indokolt az azathioprin vagy methotrexat egyidejű szedése, míg rendszeres kezelés esetén a biológiai terápia önmagában is elégséges a remisszió fenntartására. A párhuzamosan alkalmazott anti-TNFa-szteroid és immunszuppresszáns hármas, illetve ezekből bármelyik kettő kombinációja jelentősen növeli a fertőzőes szövődmények valószínűségét.

COLITIS ULCEROSA HAGYOMÁNYOS KEZELÉSE

A sulfasalazin a legelterjedtebben alkalmazott molekula enyhe és középsúlyos aktív colitis ulcerosa kezelésében. Ezen betegek 35–40%-ban érhető el remisszió napi 4–6 g sulfasalazinnal, ami kétszerese a placebo hatásának. A gyógyszer alkalmazhatóságát hátráltatják a betegek közel 15%-ában kialakuló mellékhatások. Mesalazint hasonló eredménnyel alkalmazhatunk, azonban a mellékhatások száma lényegesen kevesebb, mivel azokat leginkább a sulfonamid okozza. Kontrollált vizsgálat ugyan nem történt súlyos aktív colitis ulcerosában sulfasalazinnal és mesalazinnal, de a klinikai tapasztalatok alapján súlyos betegségben ezek a gyógyszerek nem kellően hatásosak. Fenntartó terápiára a napi 3–6 g dózisban alkalmazott sulfasalazin vagy 1,5–4,8 g mesalazin is alkalmas. A betegek 50%-ában előzhető meg a relapszus 1 éves

követés során. A mesalazintartalmú beöntések önmagukban is alkalmasak lehetnek bal oldali enyhe és középsúlyos colitis ulcerosa indukciós és fenntartó terápiájára. Ezen betegekben, vagy extenzív gyulladás esetén használhatjuk a lokális szereket orális készítményekkel kombinációban is. Proctitis ulcerosában a mesalazin kúp önmagában elegendő lehet mind az indukciós, mind a fenntartó terápiára.

Annak ellenére, hogy a baktériumflóra összetétele szerepet játszik az IBD patogenezisében, colitis ulcerosában az antibiotikumok sem indukcióra, sem fenntartó terápiára nem alkalmasak.

Középsúlyos és súlyos colitis ulcerosában a remisszió indukciójára eredményesen alkalmazhatunk orálisan vagy intravénásan napi 40–60 mg prednisonot, vagy ezzel ekvivalens metil-prednisonot, azonban fenntartó terápiára a szteroidok nem alkalmasak.

A budonid colitisben sem indukciós sem fenntartó terápiaként nem hatékony.

A legelterjedtebben alkalmazott immunszuppresszáns ágens colitis ulcerosában is az azathioprin, amely prodrug formában veszünk be, és a szervezetben alakul ki az aktív végtermék, a 6-tioguanin nukleotid. Az azathioprin hatékonysága colitis ulcerosában sokkal kevésbé kifejezett, mint Crohn-betegségben. Kontrollált vizsgálatok bizonyítják az hatékonyságát a remisszió indukciójában, fenntartásában és a szteroidigény csökkentésében. Elfogadott dózis a napi 2–2,5 mg/ttkg azathioprin. A 6-tioguanin nukleotid-szint meghatározása segíthet a dózis optimalizálásában, ez azonban nem terjedt el a hazai klinikai gyakorlatban. A heti 12,5 mg orális dózisban alkalmazott folsav-antagonista methotrexat hatástalan volt az aktív betegség kezelésére. Nagyobb dózissal, intramuszkuláris vagy szubkután adagolással nem történtek elfogadható vizsgálatok.

Súlyos colitis ulcerosában hatékony az intravénásan adott cyclosporin a colectomia alternatívájaként. Széles körben való elterjedését a kifejezett mellékhatásprofil és a rendszeres gyógyszer-szint-ellenőrzés szükségessége hátráltatja.

BIOLÓGIAI TERÁPIA COLITIS ULCEROSÁBAN

A monoklonális antitestek közül jelenleg mind az USA-ban, mind Magyarországon az infliximab került törzskönyvezésre. Adalimumabbal, natalizumabbal és certulizumabbal jelenleg folynak a vizsgálatok.

Két kontrollált, randomizált vizsgálat az Active Ulcerative Colitis Trial 1. és 2. (ACT1 és ACT2) bizonyította az infliximab hatékonyságát felnőtteknél colitis ulcerosában mind az indukció elérésében, mind annak fenntartásában. Mind a két vizsgálatban középsúlyos és súlyos colitis ulcerosás betegeket vizsgáltak, akik a hagyományos terápiára nem reagáltak, vagy nem tolerálták azt. A 0., 2. és 6. héten, majd 8 hetente adtak intravénásan 5 mg/ttkg vagy

10 mg/ttkg infliximabot vagy placebót. Az ACT 1 vizsgálatban 46, míg az ACT 2 vizsgálatba 22 héten keresztül. A betegeket az első csoportban 54, míg a másodikban 30 héten át követték. Az ACT 1 vizsgálatban a 8. héten az 5 és 10 mg/ttkg infliximabot kapó betegek 69, illetve 61%-a reagált a kezelésre, szemben a placebo csoportban elért 37%-os reakciórátaival. Ugyanez az ACT 2 vizsgálatban 64 és 69%-nak adódott az infliximabot kapó, és 29%-nak a placebo csoportban. Mindkét vizsgálatban a 30. héten szingnifikánsan nagyobb volt a remisszióarány az infliximab-csoportokban, mint a placebo csoportokban, és ugyanez volt bizonyítható az ACT 1 vizsgálatban az 54. héten. Ezek a vizsgálatok alapján bizonyított az infliximab hatékonysága középsúlyos és súlyos colitis ulcerosa kezelésében. Az indukciós terápia hatékonysága esetén a Crohn-betegekhez hasonlóan fenntartó terápia adása indokolt 8 hetente 5 mg/ttkg dózisban. A biológiai terápiával együttesen alkalmazott immunszuppresszáns terápia csak akkor indokolt, ha nincs mód a gyógyszer rendszeres adására. Epizodikus alkalmazás esetén az antitesttermelést az azathioprin és a methotrexat csökkenti. Magyarországon jelenleg infliximab-terápia alkalmazására a kiemelt IBD-centrumokban van lehetőség, colitis ulcerosában ez azonban egyedi méltányossági engedélyhez kötött. A szövődmények előfordulása megegyezik a Crohn-betegségben részletezettekkel.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az IBD-ben 2008-ban alkalmazható terápiás lehetőségek még mindig messze vannak az ideálistól, és egyik kezelési módtól sem várhatjuk a betegség gyógyulását. A betegségek patogenezisét egyre részletesebben ismerjük, és a biotechnológia is jelentős fejlődésen ment át az elmúlt évtizedekben. A megoldást a betegség okának vagy okainak felfedezése jelentené, mert akkor válna lehetővé a gyulladásos folyamatba való specifikus beavatkozás, és ezáltal a betegségek meggyógyítása is.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Hommes B. et al.: The ideal management of Crohn's disease: top down versus step up strategies, a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2006;130:A108–109.
2. Akobeng A. K., Gardener E.: Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease (review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005.
3. Lichtenstein G. R.: American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):940–987.