

Az immunszuppresszív és biológiai terápia időzítése gyulladásos bélbetegségben

Farkas Bernadett dr., Molnár Tamás dr., Farkas Klaudia dr.

Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Szeged
Correspondence: farkas.klaudia@med.u-szeged.hu

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) kezelése drámai változáson ment keresztül az immunszuppresszív és a biológiai terápia megjelenésével. A legújabb szakirodalmi adatok arra utalnak, hogy a kórkép természetes lefolyására gyakorolt hatásukat bevezetésük időzítése is befolyásolja. Ugyanakkor továbbra is kihívást jelent azon betegek azonosítása, akik számára a korai hatékony kezelés biztosítaná a legkedvezőbb kimenetelt, megóvva az enyhébb betegség-fenotípust mutató egyéneket a felesleges kockázatoktól és potenciális mellékhatásoktól. Ezen közlemény célja, hogy bemutassa a jelenleg Magyarországon elérhető, középsúlyos-súlyos aktivitást mutató IBD-ben alkalmazható terápiás lehetőségeket, és összefoglalja az ezek optimális időzítésével kapcsolatos jelenlegi ismereteinket, valamint javaslatot tegyen egy, a mindennapi betegellátásban használható kezelési algoritmusra.

KULCSSZAVAK: Crohn-betegség, colitis ulcerosa, biológiai terápia, időzítés, immunszuppresszív kezelés, gyulladásos bélbetegségek, top-down terápia

Use of immunosuppressive and biological therapy in inflammatory bowel disease

The management of inflammatory bowel disease has changed dramatically with the development of immunosuppressive and biological therapies. Recent literature suggest that the impact of biological and immunomodulatory therapy on the natural history of disease might be dependent on the timing of their introduction. However, the challenge remains to identify patients for whom early effective treatment would provide the most beneficial outcome, protecting individuals with milder disease phenotype from unnecessary risks and potential side effects. The aim of this review is to highlight the therapeutic options for moderate to severe IBD currently available in Hungary, to summarize our current knowledge on the optimal timing of their initiation, and to propose a treatment algorithm that can be used in everyday patient care.

KEYWORDS: Crohn's disease, ulcerative colitis, biological therapy, timing, immunosuppressive treatment, inflammatory bowel disease, top-down therapy

A gyulladásos bélbetegségben (IBD – colitis ulcerosa [UC]; Crohn-betegség [CD]) szenvedők gondozása jelentős változáson ment keresztül az elmúlt néhány évben. A korábban elsődleges terápiás célként megfogalmazott klinikai és szteroidmentes remisszióindukció és -fenntartás mellett egyre nagyobb hangsúlyt kapott a biomarkerek normalizációja, valamint az endoszkópos és a hisztológiai (UC)/transzmurális gyógyulás (CD) elérése is (1, 2). Bár a biológikumok és kis molekulájú szerek alkalmazása forra-

dalmasította az IBD-ben szenvedő betegek ellátását, ezek és a hagyományos immunszuppresszív szerek gyakorlati alkalmazása, illetve a kezelési algoritmusban való elhelyezése sokszor nem könnyű feladat. A jelen összefoglaló közlemény egy gyakorlatorientált áttekintést kíván adni a jelenleg IBD-ben alkalmazható, Magyarországon is elérhető terápiás lehetőségekről, miközben az immunszuppresszív készítmények és biológikumok megfelelő időzítéséhez is próbál segítséget nyújtani.

Az IBD-s betegek kezelési elvében az elmúlt években paradigmaváltás következett be. Az ezelőtt elsőként alkalmazott felépítő séma („step up”) mellett megjelent a „top down” megközelítés is. Míg az előbbi a kórkép súlyosságához fokozatosan igazodik, addig az utóbbi séma már a betegség korai stádiumában alkalmazott agresszív kezelést részesíti előnyben azoknál a betegeknél, akiknél súlyosabb betegségfolyásra számíthatunk. *Baert F. és munkatársai* által végzett prospektív klinikai vizsgálat eredményei alapján a top-down kezelési stratégiát követő Crohn-betegek körében jóval nagyobb arányban volt megfigyelhető teljes nyálkahártya-gyógyulás a 4 éves utánkövetési periódus alatt, mint a konvencionális terápiában részesülő betegcsoportnál (72% vs. 28,6%). Ezenfelül a korai stádiumú CD-ben (<2 év a diagnózis után) a komplett nyálkahártya-gyógyulás elérése után szignifikánsan magasabb volt a szteroidmentes remisszió aránya a terápiainiciálást követő 4 évben (16/24 [70,8%] vs. 6/22 [27,3%]; p=0,036). Ezen adatok tovább bizonyítják, hogy a korai nyálkahártya-gyógyulást eredményező kezelés kedvezően befolyásolja a későbbi lefolyást (3). Az IBD patogenezisének széles körű vizsgálata során bebizonyosodni látszik, hogy a korai, hatékony kezelés csökkenti a gyulladást, megelőzheti a bélkárosodást, a későbbi bélreszekció szükségességét, valamint jelentősen csökkentheti a szövődmények rizikóját, illetve az életminőségbeli romlást. Ugyanakkor kihívást jelent azon betegek kiválasztása, akik a legtöbbet profitálnának a korai intenzív terápiából, megkímélve az indolens kórképlefolyást mutató betegcsoportot a felesleges kockázatoktól és potenciális mellékhatásoktól (4–8). Az optimális terápia megválasztásához elengedhetetlen a szövődményes CD- és UC-fenotípusra hajlamos betegcsoport identifikálása már a diagnóziskor, illetve a kezelés folyamán. A napi gyakorlatban a rizikóbesorolás egyelőre elsősorban a klinikai és az endoszkópos eredmények alapján történik, az újabb genetikai, szerológiai, esetleg mikrobiom-alapú prediktork rutinszerű alkalmazására még nincs lehetőség. A CD negatív kimenetelének előrejelzői többek között a fiatal kor (<30 év), vékonybél- és perianalis érintettség, dohányzás, szteroidkezelés és bélreszekció korai szükségessége, illetve mély fekélyek jelenléte az endoszkópia során. UC esetén szintén kedvezőtlen prognosztikai tényezőnek számít a fiatal életkor (<30 év) és a korai szteroidigény, ugyanakkor a kiterjedt betegség, az anamnesztikus *Clostridioides difficile*

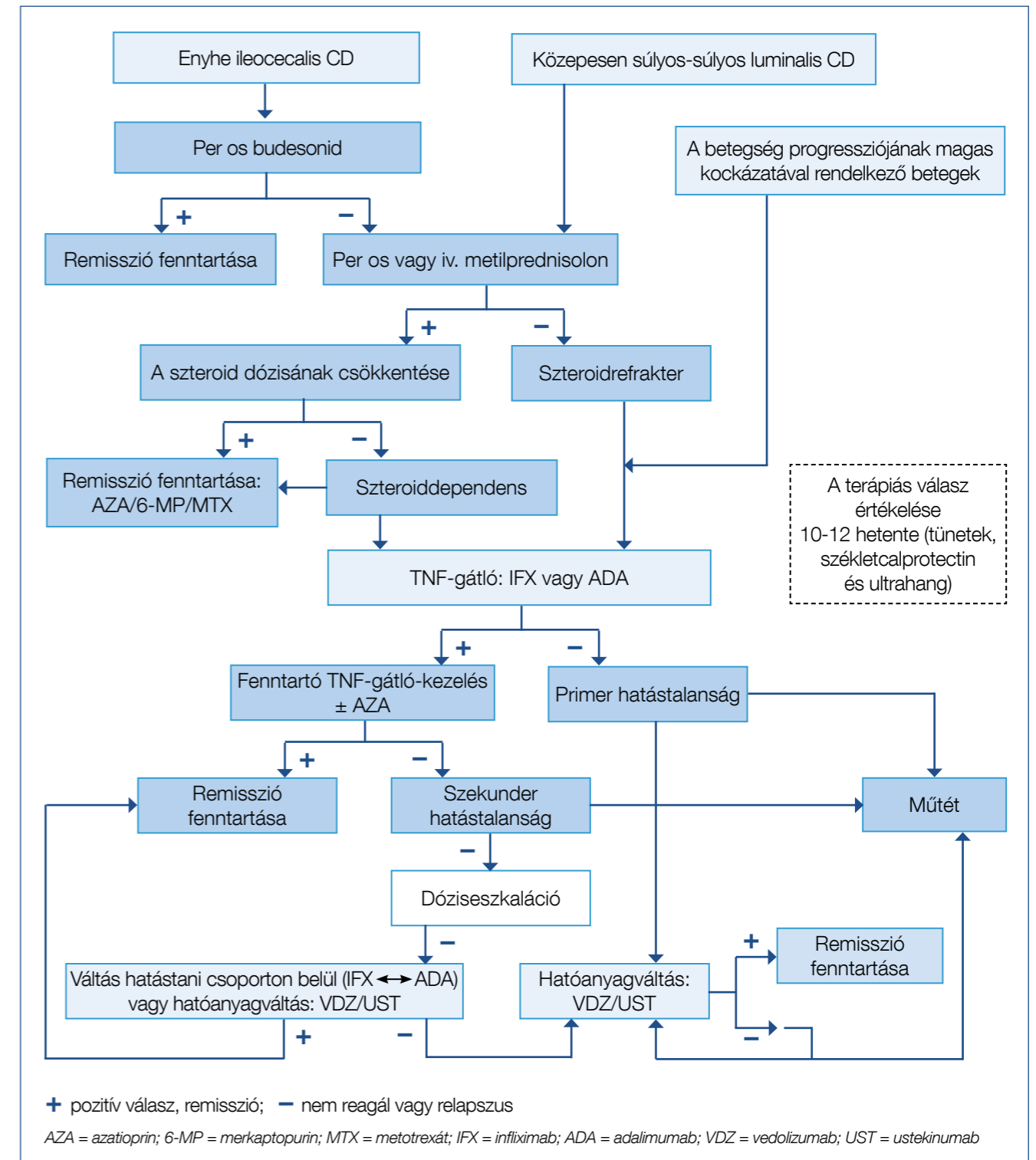
és CMV-infekció, illetve a C-reaktív protein magas szintje is a komplikált betegségfolyás magasabb kockázatára utalhat (1. táblázat) (8–12). Bázisterápiára nem reagáló IBD esetén, illetve fellángolás alkalmával lehet szükség a szisztémás kortikoszteroidok (metilprednisonon, prednisonon) alkalmazására. Kiemelendő, hogy sem UC-ben, sem CD-ben nem javasolt alkalmazásuk fenntartó kezelésként, így a remisszió elérése után fokozatos leépítésük szükséges a hosszú távú szövődmények elkerülése érdekében. Ennek ellenére az IBD-s betegek kb. egyharmadánál szteroiddependencia figyelhető meg (13). A kortikoszteroid-igény csökkentésére, illetve a gyógyszeresen vagy műtéten indukált remisszió fenntartására jól alkalmazhatók az immunmoduláns készítmények közepes-súlyos-súlyos CD-ben és UC-ben. Számos tanulmány bizonyította már az anti-TNF és immunosuppresszív szerek együttes használatának hatékonyságát a kortikoszteroid-mentes klinikai és endoszkópos remisszió elérésében. Az infliximab (IFX) és a tiopurinok kombinációja igazoltan hatékony a remisszió kiváltásában, illetve együttes alkalmazásuk az immunogenitás csökkentése révén a súlyos adverz reakciók kialakulásának esélyét is redukálja. Ezzel szemben az immunmodulátorok adalimumabbal (ADA) történő kombinációjáról ellentmondásosak az eredmények (14, 15). A DIAMOND-tanulmány nem talált szignifikáns különbséget a 26. heti klinikai remissziók arányában (monoterápia: 71,8% vs. kombinált terápia: 68,1%; p=0,63), ugyanakkor jobb endoszkópos válasz volt megfigyelhető a kombinált kezelésben részesülő betegeknél (63,8% vs. 79,6%; p=0,36), ami arra utalhat, hogy az ADA és az azatioprin kombinációja hamarabb idéz elő javulást a nyálkahártya állapotában, mint az ADA-monoterápia (16). *Reenaers és munkatársai* által végzett retrospektív vizsgálat során a kombinációs terápia az indukciót követő 6 hónapban csökkentette a relapszusok előfordulási gyakoriságát (36% vs. 14%; p=0,02), ugyanakkor ezen vizsgálat sem tudta kimutatni a kombinációs terápia előnyét a klinikai válasz és remisszió kiváltásában (17). *Yanai és társai* által közölt adatok szerint azon IBD-s betegek, akiknél immunogenitás miatt történt terápiaaváltás IFX-ről ADA-ra, hajlamosabbak ADA-ellenes antitestek termelésére, és ez a rizikó az anti-TNF switch idejében indított konkómittáns immunmodulátor alkalmazásával sem csökkenthető ebben a betegcsoportban (p=0,3076). A másodvonalbeli anti-TNF-terápián maradás ideje azonban szignifikánsan hosszabb volt immunmodulátor együttes adása esetén (IFX-ről ADA-ra, p=0,045; ADA-ról IFX-re, p=0,05) (18). Míg a kombinált kezeléstől számos terápiás előny várható, egyre több adat utal rizikófaktoros hatásukra az opportunista fertőzések és daganatos megbetegedések kialakulásában (19, 20). A CESAME (Cancers Et Surrisque Associé aux Maladies Inflammatoires Intestinales En France) kohorsz eredményei alapján a biológikum tiopurinnal való együttes alkalmazása hosszú távon növeli a limfoproliferatív betegségek (pl. hepatosplenikus T-sejtes lymphoma) kockázatát (21). A tiopurinok vedolizumabbal vagy ustekinumabbal történő kombinált használatának előnyeit egyelőre egy tanulmány sem tudta bizonyítani (22). Az IBD korai szakaszában indított immunosuppresszióval kapcsolatban ellentmondásosak az eredmények. Bár szá-

1. táblázat: A komplikált betegségfolyás klinikai és endoszkópos prediktorai, amelyek korai intenzív kezelést indokolnak (8–11)

Magas kockázatú betegek

- 30 év alatti kor a diagnózis idején.
- Kiterjedt betegség (vékonybél, felső GI).
- Perianalis vagy súlyos rectumérintettség.
- Mély fekélyek.
- Korábbi reszekció.
- Strikturáló és/vagy penetráló viselkedés.
- Korai szteroidigény, illetve gyakori relapszus.

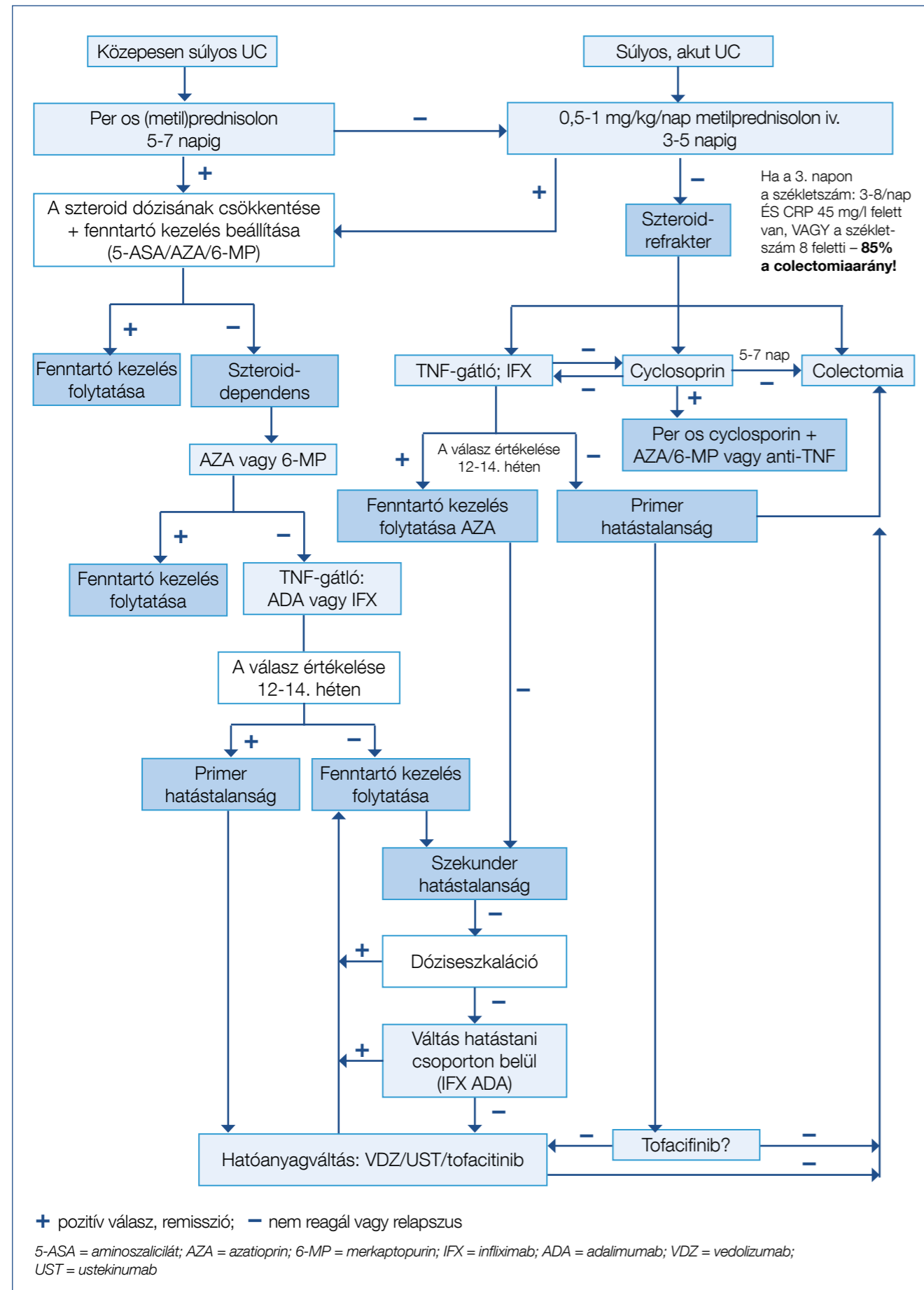
1. ábra: A közepesen súlyos vagy súlyos lumenális CD terápiás algoritmus



mos prospektív és retrospektív vizsgálat az immunmoduláns-kezelés (azatioprin, metotrexát) korai alkalmazása mellett csökkenő sebészeti igényt és nagyobb klinikai remissziós rátát igazolt (7, 23), ezen feltevést nem támogató szakirodalmi adatok is megjelentek már. Az AZTEC-tanulmány újonnan diagnosztizált CD-betegeknél (<8 hét) nem mutatott szignifikáns különbséget a szteroidmentes remisszió tekintetében a korai azatioprinterápia és a placebo között (44% vs. 36,5%; p=0,48) (24). Hasonlóképpen,

a 6 hónapon belül diagnosztizált Crohn-betegek körében végzett RAPID-vizsgálat sem mutatott érdemi eltérést a klinikai remisszió kiváltásának sikerességében (p=0,69), ugyanakkor a korai azatioprinkezelésben részesülőknél szignifikánsan kisebb volt a perianalis sebészeti beavatkozások kockázata az utánkövetés 36. hónapjában (p=0,049) (25). Ezen tanulmányok eredményeinek ellentmondanak a *Kwak és munkatársai* által leírtak, miszerint a korai immunmodulátor-használat effektívebb a klinikai (p=0,043)

2. ábra: A közepesen súlyos vagy súlyos UC terápiás algoritmus



és kortikoszteroid-mentes (p=0,035) remisszió indukciójában, mint a konvencionális terápia (26).

Habár a kortikoszteroid- vagy immunmoduláns-kezelésre refrakter IBD-s betegek terápiájában nagy előrelépést hoztak a biológiai készítmények – elsőként az anti-TNF szerek – megjelenése, bevezetésük időzítése nem mindig egyértelmű. CD-ben különösen a rossz prognosztikai faktorokkal (pl. fistulázó, illetve perianális kórkép, kiterjedt bélbetegség, mély fekélyek jelenléte, szövődményes fenotípus) rendelkező egyének számára lehet előnyös az anti-TNF szerek korai – diagnózist követő első két évben történő – bevezetése a sebészeti beavatkozások, hospitalizáció, illetve a kórképpel kapcsolatos szövődmények elkerülése érdekében (13, 27). *Kugathasan és munkatársai* által közölt tanulmány eredményei is ezt bizonyítják, miszerint a korai anti-TNF-kezelés mellett kevesebb penetráló szövődménnyel számolhatunk, ugyanakkor a szűkületek kialakulásából adódó komplikációk arányát szignifikánsan nem csökkenti (p=0,0296 vs. p=0,76) (28). A CD-vel ellentétben az UC korábbi szakaszában alkalmazott anti-TNF szerek fokozott hatékonyságát eddig nem sikerült igazolni (27, 29, 30). Még az IBD-ben a mai napig leggyakrabban alkalmazott biológikumok (IFX és ADA) esetében is a betegek jelentős részében primer hatástalanság, illetve a szekunder hatástalanság figyelhető meg, amelyek másod-, harmad-, vagy akár negyedvonalbeli szerek alkalmazását is szükségessé tehetik. *Singh és társai* által készített metaanalízis biológiaiszerek-naiv és expozíció utáni UC- és CD-betegek körében vizsgálta a különböző biológikumok és kis molekulájú szerek hatékonyságát a klinikai remisszió indukciójában. UC-ben első vonalban az IFX (OR: 4,22; p<0,00001) és a vedolizumab (OR: 4,26; p=0,004), míg másodvonalbeli terápiaként a tofacitinib (OR: 12,57; p=0,002) bizonyult a legsikeresebbnek közvetett összehasonlítások alapján (31). CD-ben az eredmények arra utalnak, hogy az IFX (OR :6,35; p<0,00001) és az ADA (OR: 3,80; p<0,0006) előnyben részesítendő első vonalban, míg az ustekinumab (OR: 2,66; p<0,0001) alkalmazása leginkább másodvonalban preferálandó (32). Mindazonáltal a jelenleg elérhető készítmények terápiás algoritmusban elfoglalt helyének optimális meghatározásához további head-to-head vizsgálatok szükségesek biológiaiterápia-naiv, illetve annak kitétt betegeken.

A NEAK finanszírozási protokollja nyújtotta lehetőségek UC-ben anti-TNF hatástalanság esetén a vedolizumab, ustekinumab, illetve a kis molekulájú szerek közül a tofacitinib. Kiemelendő, hogy az antiintegrin készítmények hatékonysága csökken megelőző anti-TNF-expozíció után (29), azonban számos esetben (pl. demyelinisatióval járó

és kórtortozoid-mentes (p=0,035) remisszió indukciójában, mint a konvencionális terápia (26). Habár a kortikoszteroid- vagy immunmoduláns-kezelésre refrakter IBD-s betegek terápiájában nagy előrelépést hoztak a biológiai készítmények – elsőként az anti-TNF szerek – megjelenése, bevezetésük időzítése nem mindig egyértelmű. CD-ben különösen a rossz prognosztikai faktorokkal (pl. fistulázó, illetve perianális kórkép, kiterjedt bélbetegség, mély fekélyek jelenléte, szövődményes fenotípus) rendelkező egyének számára lehet előnyös az anti-TNF szerek korai – diagnózist követő első két évben történő – bevezetése a sebészeti beavatkozások, hospitalizáció, illetve a kórképpel kapcsolatos szövődmények elkerülése érdekében (13, 27). *Kugathasan és munkatársai* által közölt tanulmány eredményei is ezt bizonyítják, miszerint a korai anti-TNF-kezelés mellett kevesebb penetráló szövődménnyel számolhatunk, ugyanakkor a szűkületek kialakulásából adódó komplikációk arányát szignifikánsan nem csökkenti (p=0,0296 vs. p=0,76) (28). A CD-vel ellentétben az UC korábbi szakaszában alkalmazott anti-TNF szerek fokozott hatékonyságát eddig nem sikerült igazolni (27, 29, 30). Még az IBD-ben a mai napig leggyakrabban alkalmazott biológikumok (IFX és ADA) esetében is a betegek jelentős részében primer hatástalanság, illetve a szekunder hatástalanság figyelhető meg, amelyek másod-, harmad-, vagy akár negyedvonalbeli szerek alkalmazását is szükségessé tehetik. *Singh és társai* által készített metaanalízis biológiaiszerek-naiv és expozíció utáni UC- és CD-betegek körében vizsgálta a különböző biológikumok és kis molekulájú szerek hatékonyságát a klinikai remisszió indukciójában. UC-ben első vonalban az IFX (OR: 4,22; p<0,00001) és a vedolizumab (OR: 4,26; p=0,004), míg másodvonalbeli terápiaként a tofacitinib (OR: 12,57; p=0,002) bizonyult a legsikeresebbnek közvetett összehasonlítások alapján (31). CD-ben az eredmények arra utalnak, hogy az IFX (OR :6,35; p<0,00001) és az ADA (OR: 3,80; p<0,0006) előnyben részesítendő első vonalban, míg az ustekinumab (OR: 2,66; p<0,0001) alkalmazása leginkább másodvonalban preferálandó (32). Mindazonáltal a jelenleg elérhető készítmények terápiás algoritmusban elfoglalt helyének optimális meghatározásához további head-to-head vizsgálatok szükségesek biológiaiterápia-naiv, illetve annak kitétt betegeken.

A NEAK finanszírozási protokollja nyújtotta lehetőségek UC-ben anti-TNF hatástalanság esetén a vedolizumab, ustekinumab, illetve a kis molekulájú szerek közül a tofacitinib. Kiemelendő, hogy az antiintegrin készítmények hatékonysága csökken megelőző anti-TNF-expozíció után (29), azonban számos esetben (pl. demyelinisatióval járó

Összefoglalás

A leghatékonyabb terápiás stratégia megtalálása és alkalmazása a betegség kezdeti szakaszában kulcsfontosságú az IBD progressziójának elkerülése érdekében. A korai intervenció mérsékelheti a gyulladásozó aktivitást, megelőzheti a bélkárosodást, és ezáltal csökkentheti a sebészeti beavatkozások szükségességét, valamint javíthatja az életminőséget. Megfelelő klinikai döntéstámogató eszközök hiányában azonban továbbra is kihívást jelent az azon vulnérabilis betegpopuláció azonosítása, amelynek tagjai számára a leghatékonyabb ezen kezelési stratégia alkalmazása. Összességében elmondható, hogy a fiatal korban kialakuló, korai kortikoszteroid-igényű, penetráló típusú, izolált vékonybél-lokalizációjú vagy kiterjedt bélbetegségnek nagy a kockázata a súlyos lefolyásra és szövődmények kialakulására, így a korai intenzív terápia ennél a betegcsoportnál jótékony hatású lehet. A biológiai készítmények és kis molekulájú szerek tekintetében további vizsgálatok szükségesek az elérhető hatóanyagok optimális alkalmazási rendjének felállításához.

Irodalom

1. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021; 160(5): 1570–1583. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031>
2. Le Berre C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, et al. Selecting End Points for Disease-Modification Trials in Inflammatory Bowel Disease: the SPIRIT Consensus From the IOIBD. *Gastroenterology* 2021; 160(5): 1452–1460.e21. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.065>

3. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal Healing Predicts Sustained Clinical Remission in Patients With Early-Stage Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2010; 138(2): 463–468. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.056>
4. Hashash JG, Mourad FH. Positioning biologics in the management of moderate to severe Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2021; 37(4): 351–356. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000735>
5. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(2): 289–297. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.579>

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.