



FERRING
PHARMACEUTICALS

KONFERENCIA

Ha lemaradt 2022. évi Ferring szimpóziумainkról, akkor megnézheti azokat weboldalunkon! www.gastro.ferring.hu



2. oldal

GYÓGYÍTÁS

Vajon a meszazolin dózis és a kezelés időtartama miként befolyásolja a betegség kimeneteit enyhe és mérsékelt súlyosságú colitis ulcerosa (CU) kezelése során?



9. oldal

TUDTA, HOGY...?



IBD SPOTLIGHT
az IBD-terápia kulcsfontosságú üzenetei

WWW.GASTRO.FERRING.HU/IBD-MIRROR



#GUTHEALTH

Csökkenthető-e a CRC kockázata?

Optimális meszazinterápia – terápiás tapasztalatok és tények

Az IBD-betegek terápiája szempontjából fontos és jelentős dilemmákat, többek között az optimálisan alkalmazott meszazinterápia sarkalatoskérdéseit járta körül az MGT 64. Nagygyűlésén a Ferring Magyarország Kft. által szervezett szimpóziум három, a gasztroenterológia terén ismert és elismert szaktekinetelye. A kezelés hatékonysága szempontjából hasznos, de emellett a colorectalis carcinoma megelőzése szempontjából is jelentős információkat osztottak meg a hallgatósággal. A meszazinterápia sikeressége a megfelelő dózison és az adherencián múlik – hívta fel a hallgatók figyelmét prof. dr. Molnár Tamás, sőt a nyálkahártya gyógyulása már rövid távon elérhető a betegek jelentős részénél. Prof. dr. Papp Mária arra emlékeztetett, hogy az IBD-ben szenvedő betegeknél a CRC kockázatát számos, egyrészt a betegséghez, másrészt magához a beteghez kötött tényező módosítja – ám a körültekintő gyógyszeres terápia megválasztásával, a meszazinterápia esetén a különféle készítmények indikációinak feltérképezésével kiválasztható az a gyógyszer, mellyel ez a rizikó csökkenthető. A Ferring-szimpóziум harmadik előadója, dr. Miheller Pál új adatokat ismertetett a meszazolin biztonságosságára vonatkozóan. Az MGT nagygyűlésén elhangzott előadások cikkeiket elolvashatják a Guthealth szaklap 3-8. oldalán.



3-8. oldal

Az életkorra és személyre szabott gyógyszeres terápia jelentősége colitis ulcerosában

Stella, egy colitis ulcerosás beteg életének bemutatásával, különféle élethelyzetek, szituációk modellezésével igyekszik hasznos tanácsokkal segíteni a Ferring a gyakorló orvosokat. Az IBD Mirror legújabb oktató videósorozatában (www.gastro.ferring.hu/ibd-mirror/) Stellát 7 éves korától 77 éves koráig követhetjük nyomon, a nemzetközi gasztroenterológiai tudományos közélet meghatározó szakértői pedig hét epizódban életkor-specifikus, gyakorlatias tanácsokat megfogalmazva hívják fel

a figyelmet arra: miként kell és lehet egy gyermekkorban felfedezett colitis ulcerosás beteget gondozni úgy, hogy a lehető legteljesebb és leginkább kiegyensúlyozott életet élhessen. A videósorozat szakértői: prof. Amit Assa (Izrael), prof. Remo Panaccione (Kanada), prof. Silvio Danese (Olaszország), prof. Séverine Vermeire (Belgium), dr. Paulo Gustavo Kotze (Brazília), prof. Zhíhua Ran (Kína), prof. Britta Siegmund (Németország), prof. Laurent Peyrin-Biroulet (Franciaország).

10. oldal

FERRING-WEBINÁRIUMOK

HA LEMARADT, ITT MEGNÉZHETI:

gastro.ferring.hu/category/videok



2022 Fertility in IBD webinárium (angol nyelven)

This and much more will be discussed at the next Live Webinar: **FERTILITY IN IBD: EMERGING ASPECTS AND NEW TRENDS**

NOVEMBER 29th 2022
SESSION 1 - 10:00 pm CET
SESSION 2 - 5:00 pm CET

SAVE THE DATE and REGISTER!

2022 MGT Endoszkópos szekció Ferring Szimpózium I.

HA LEMARADT, MOST MEGNÉZHETI!

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Endoszkópos Szekciójának 2022. évi tudományos ülésén megrendezett Ferring szimpózium

KI FOG MINKET GYÓGYÍTANI? A szakoktatás jelen és jövője.

A SZAKFOKÉPZÉSEK ÁTALKÍTÁSÁVAL KAPCSOLATOS ÚJ SZABÁLYOK

Dr. Kocsányi Edit
Bécsi-Központú Magyar Orvostudományi és Mentális Egység, pszichológiai és mentális egészség, jog és humánorvosi osztályvezető

2022 MGT Endoszkópos szekció Ferring Szimpózium II.

HA LEMARADT, MOST MEGNÉZHETI!

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Endoszkópos Szekciójának 2022. évi tudományos ülésén megrendezett Ferring szimpózium

KI FOG MINKET GYÓGYÍTANI? A szakoktatás jelen és jövője.

SAKFOKÉPZÉS: AZ MGT ENDOSZKÓPOS SZEKCIÓJÁNAK TERVEI ÉS ELKÉPZELÉSEI

Prof. Dr. Csabai László
SZTE, Szegedi Állatorvosi Egyetem, szegedi MGT Endoszkópos Szekció vezetője

2022 FIGAMU 2022 Ferring Szimpózium

HA LEMARADT, MOST MEGNÉZHETI!

A Magyar Gasztroenterológusok Munkacsoportjának XVII. Kongresszusán megrendezett FIGAMU 2022 – Ferring szimpózium

MI FOG MINKET GYÓGYÍTANI? AZ ÚJ KEZELÉSEK ELŐNYEI, HATÁSOK, ÉRTELMI ÉS GYAKORLATI VONATKOZÁSOK.

Dr. Székely Péter PhD
Bécsi-Központú Magyar Orvostudományi és Mentális Egység, pszichológiai és mentális egészség, jog és humánorvosi osztályvezető

2022 IBD Scope webinárium (angol nyelven)

HA LEMARADT, MOST MEGNÉZHETI!

Fókuszban az IBD

A podiumtól a klinikumig Válogatás az ECCO 2022 újdonságaiból 2022. március 7.

A konferencia előadásai:

Dr. Gabor Tamás
Dr. Péter Péter
Dr. Kocsányi Edit

2022 MGT 64. Nagygyűlés Ferring Szimpózium

HA LEMARADT, MOST MEGNÉZHETI!

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 64. Nagygyűlése – Ferring szimpózium

Előadók:

Dr. Vécsei Ákos

Előadások:

AZ OPTIMÁLIS MESZALAZIN TERÁPIA ÉS A NYÁLKÁHÁRTYA GYÓGYÍTÁSÁNAK ELŐNYEI

Dr. Molnár Tamás

2022 MGT, Colon Szekció 2022 Ferring Szimpózium I.

HA LEMARADT, MOST MEGNÉZHETI!

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Colon Szekciójának 2022. évi tudományos ülésén megrendezett szimpózium

AZ OPTIMÁLIS MESZALAZIN KEZELÉS ELŐNYEI

Dr. Fuzsák Péter PhD
gasztroenterológus szakorvos
Eszék-Központú Magyar Orvostudományi és Mentális Egység, pszichológiai és mentális egészség, jog és humánorvosi osztályvezető

2022 MGT, Colon Szekció 2022 Ferring Szimpózium II.

HA LEMARADT, MOST MEGNÉZHETI!

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Colon Szekciójának 2022. évi tudományos ülésén megrendezett szimpózium

BESZÁMOLÓ 30 ÉV MESZALAZIN KEZELÉS TAPASZTALATAIRÓL

Dr. Tóth Gábor Tamás
gasztroenterológus szakorvos
Eszék-Központú Magyar Orvostudományi és Mentális Egység, pszichológiai és mentális egészség, jog és humánorvosi osztályvezető

2022 XXII. Gasztroenterológiai Továbbképző Tanfolyam, Ferring Szimpózium I.

HA LEMARADT, MOST MEGNÉZHETI!

XXII. Gasztroenterológiai Továbbképző Tanfolyam Ferring szimpózium 2022.

SZTEROID ÉS SZTEROIDMENTAKARITÓ KEZELÉS IBD-BEN

Prof. dr. Molnár Tamás

2022 XXII. Gasztroenterológiai Továbbképző Tanfolyam, Ferring Szimpózium II.

HA LEMARADT, MOST MEGNÉZHETI!

XXII. Gasztroenterológiai Továbbképző Tanfolyam Ferring szimpózium 2022.

A HELYES MESA-LAZIN KEZELÉS

Dr. Sárosi Patrícia

2021 GYAGA2021 és az MGT Endoszkópos Szekció, Ferring Szimpózium I.

HA LEMARADT, MOST MEGNÉZHETI!

GYAGA2021 és az MGT Endoszkópos Szekció Vándorgyűlése, Ferring Szimpózium

Program:

MOBIL-APP-ALKALMAZÁS SZEREPE AZ ELŐZMÉNYEK ÉS AZ ALTATÁS AKTUALIS KÉRDÉSEI HAZÁNKBAN

Dr. Molnár Tamás

2021 GYAGA2021 és az MGT Endoszkópos Szekció, Ferring Szimpózium II.

HA LEMARADT, MOST MEGNÉZHETI!

GYAGA2021 és az MGT Endoszkópos Szekció Vándorgyűlése, Ferring Szimpózium

Program:

MOBIL-APP-ALKALMAZÁS SZEREPE AZ ELŐZMÉNYEK ÉS AZ ALTATÁS AKTUALIS KÉRDÉSEI HAZÁNKBAN

Dr. Molnár Tamás

2021 MGT Colon Szekció Ferring Szimpózium

HA LEMARADT, MOST MEGNÉZHETI!

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Colon Szekció 25. Jubileumi Tudományos Ülése – Ferring szimpózium

Újdonságok a Budesonid kezelésében

Előadók:

Dr. Budesonid MINK COLITIS ULCEROSÁBAN

Dr. Molnár Tamás

Dr. Budesonid MINK-SZEL VÉZETT SAJÁT FELTÉTELEK MEGVIZSGÁLÁSA

Dr. Molnár Tamás

2021 MGT Nagygyűlés 2021 Ferring Szimpózium

HA LEMARADT, MOST MEGNÉZHETI!

MGT Nagygyűlés 2021 – Ferring szimpózium

A COVID-19 hatása az IBD-vel élők számára: a kihívások és a lehetőségek

Dr. Molnár Tamás

2021 FIGAMU 2021 Ferring Szimpózium

HA LEMARADT, MOST MEGNÉZHETI!

FIGAMU 2021 Ferring Szimpózium

MOBIL-APP-ALKALMAZÁS SZEREPE AZ ELŐZMÉNYEK ÉS AZ ALTATÁS AKTUALIS KÉRDÉSEI HAZÁNKBAN

Dr. Molnár Tamás

2020 MGT Nagygyűlés 2020 Ferring Szimpózium

HA LEMARADT, MOST MEGNÉZHETI!

MGT Nagygyűlés 2020 – Ferring szimpózium

Digitalizáció hatása az egészségügyben – fókuszban a gastroenterológia

Dr. Molnár Tamás



AZ MGT 64. NAGYGYŰLÉSÉN ELHANGZOTT FERRING SZIMPÓZIUM ELŐADÁSÁNAK ÖSSZEFOGLALÓ CIKKEI

AZ OPTIMÁLISAN ALKALMAZOTT MESZALAZINTERÁPIA ÉS A NYÁLKÁHÁRTYA-GYÓGYULÁS ÖSSZEFÜGGÉSEI

A colitis ulcerosa (ulcerative colitis - UC) krónikus, fellángolásokkal tarkított, nem megfelelő időben elkezdett kezelés vagy nem megfelelően kontrollált utánkövetés esetén tartós, visszafordíthatatlan bélkárosodáshoz vezető betegség. Bár a gyulladás által különböző hosszúságban érintett bélszakaszok alapvetően befolyásolják a klinikai tünetek súlyosságát, a kiterjedéstől függetlenül a betegek több mint felében súlyos kimenetel, szteroidigény, szteroiddependencia várható, és nem ritka a hospitalizációs igény vagy akár a colectomia sem.

FÓKUSZBAN AZ ADHERENCIA

A súlyos szövődmények az esetek többségében megfelelő terápiával elkerülhetőek. A gyógyszeres kezelés sikerességét alapvetően befolyásolja a terápiás adherencia, hogy a beteg mennyire hisz a gyógyszerben és hajlandó azt minden esetben beszélni. Ahhoz, hogy a 100% közeli adherenciát elérjük, fontos a beteg felvilágosítása. Amiről beszélni kell:

1. Fel kell világosítani a beteget arról, hogy élethosszig tartó betegsége van, mely folyamatos kezelést igényel
2. Ismertetni kell a beteggel a szóba jövő terápiás opciók előnyeit, hátrányait
3. Meg kell beszélni a beteggel, hogy 8 éves betegségfennállás után rendszeres CRC-szűrésen kell részt vennie
4. Kellő időt kell szánni a betegeducációra
5. Figyelembe kell venni a beteg preferenciáit
6. Az egyéb terápiás lehetőségekről, így például a dózisoptimalizációról is fontos felvilágosítani a beteget

7. Fel kell világosítani a beteget, hogy a terápiás adherencia a remisszió legfontosabb tényezője
8. Ismertetni kell a beteggel a betegsége legfontosabb tüneteit
9. Minél többet tud a beteg a betegségéről, annál inkább elfogadja a gondozást
10. A betegség tüneteit (székelési ingerek gyakorisága, véres széklet, hasi fájdalom) figyelembe véve kell meghatározni a kezelést

A kérdések átbeszélésére kellő időt kell szánni és ebbe a folyamatba be kell vonni a speciális tudással bíró IBD-nővéreket is.

CÉL A NYÁLKÁHÁRTYA-GYÓGYULÁS ELÉRÉSE

A szaporodó új célzott lehetőségek ellenére a meszalizinkezelés a leggyakrabban alkalmazott terápia UC-ben mind orálisan, mind kombinációban végbélben keresztül alkalmazva. A betegek mintegy 60%-ában

1. TÁBLÁZAT
Multivariációs logisztikus regresszió a 8. heti endoszkópos javulásra

Változó	Odds ratio	95% Confidencia intervallum	P-érték
>50% Fc-csökkenés	2,64	1,81-3,85	<.0001
Vérzéses alpontszám 1 pontos csökkenése	1,79	1,35-2,38	<.0001
Orvosi alpontszám 1 pontos csökkenése	2,32	1,88-2,85	<.0001
Az endoszkópos javulást hátráltató tényezők			
Alap magasabb Geboes score	0,74	0,65-0,85	<.0001
Alap hosszabb betegségfennállás	0,95	0,92-0,98	,001

ez az elsőként alkalmazott kezelés, mely többszörös terápiaváltást követően, még a harmadvonalban is a leggyakoribb gyógyszerformula. Megfelelő dózisban alkalmazva és elérve a beteg megfelelő adherenciáját, a meszalizinkezelés ki tudja tolni vagy akár szükségtelemmé teszi a biológiai kezelés elindítását. Az UC megfelelő minőségű kezelése elképzelhetetlen csak a tünetek alapján, rendszeresen ellenőriznünk kell a laboratóriumi paramétereket, a biokémiai

(C-reaktív protein, székletcalprotectin, szérumferritin, transferrin szaturáció, hemogloblin, trombocytaszám) remissziót. Célunk a nyálkahártya gyógyulásának, a fekélyek megszűnésének az elérése, mely optimális esetben hisztológiai normalizációval is társul. Ezt a klinikai tünetmentesség és a laborvizsgálati eredmények többnyire jól jelzik, de rendszeres endoszkópos vizsgálatra van szükség az esetek többségében. A nem tünetes betegek többnyire nehezebben

fogadják el a kolonoszkópia szükségességét, és nyilvánvalóan megpróbálják elkerülni ezt a számukra általában kellemetlen emlékeket felidéző vizsgálatot. Nem feltétlenül tudjuk meggyőzni őket azzal, hogy a nyálkahártya-gyógyulás a kezelés fontos mérföldköve, évekre előre jelzi a kedvező lefolyást, de ezt az endoszkópia nélkül csak korlátozott pontossággal tudjuk megítélni.

Valós klinikai adat, hogy a biológiai kezelés megkezdését követően a nyálkahártya állapotának ellenőrzése a betegek <25%-ában történik meg, részben azért, mert a klinikailag tünetmentes UC esetén a betegek még kevésbé fogadják el invazív vizsgálatot, mint pl. az endoszkópia. A biológiai terápiák fekélygyógyító hatásáról részletes százelemes eredményekkel rendelkezünk, jóval kevesebb adatunk van arról, hogy a meszsalazinkezelés mennyire hatékony ilyen szempontból. Nagy szükség van emiatt a klinikusokat meggyőző, nagy betegszámú vizsgálatra a meszsalazinkezelés nyálka-

2. TÁBLÁZAT A székletcalprotectin-eredmények korrelációja a nyálkahártya-gyógyulással az AUC alapján a kezelés 8. hetében	
Calprotectinértékek	AUC
<250 µg/g	0,722
<150 µg/g	0,711
<50 µg/g	0,675
Változás az alaphoz képest	
-25%	0,655
-50%	0,669
-75%	0,671

hártya-gyógyító hatásáról, és talán még fontosabb lenne olyan noninvazív döntéshozó algoritmus, mely megfelelő korrelációt mutat a nyálkahártya állapotával meszsalazinkezelést kapó UC-s betegekben. Egy frissen publikált, post-hoc analízis, mely a meszsalazin non-inferioritá tanulmányok eredményeit összegzi, szerencsére választ ad kérdéseinkre. A bevont betegek adatai alapján a vizsgálatba bekerülő betegek közepes klinikai és súlyos hisztológiai aktivitást mutattak¹. (Betegszám: 726 beteg; Átlagos betegségfennállás: 5,3 év, SD: 6,5; Átlagos induló calprotectin: 1108±1546 µg/g ; Átlagos induló calprotectin: 1108±1546 µg/g; Átlagos vérzéses Mayo-alpontoszám: 1,5±0,5; Átlagos induló Geboes score: 4,3±1,3)

A vizsgálat során az endoszkópos javulást értékelték, mely Mayo 0 vagy 1 pontot jelentett, ez megfelel a biológiai terápiás tanulmányok során alkalmazott „nyálkahártya-gyógyulás” kritériumának. A vizsgálat azt mutatta, hogy a betegek 60,1%-ában 3,2 g orális napi dózisú meszsalazinkezelés mellett endoszkópos javulás, fekélymentes, gyógyult nyálkahártya volt észlelhető. Az endoszkópos javulás ritkább volt hosszabb betegségfennállás és kiinduló súlyosabb szövettani aktivitás esetén, míg gyakoribb a klinikai tünetek javulása és több mint 50%-os székletcalprotectin (Fc)-csökkenés esetén (1. táblázat). A vizsgálat elemzte, hogy az Fc változása önmagában elégséges-e ahhoz, hogy endoszkópia nélkül kimondjuk a nyálkahártya-gyógyulást. Az eredmények azt mutatták, hogy sem a kezelés utáni érték, sem a változás mértéke nem elég szenzitív a görbe alatti területek (AUC) alapján (2. táblázat).

HOGYAN FOKOZHATJUK EZT? MILYEN ÉRTÉKEK FIGYELEMBEVÉTELÉVEL HAGYHATJUK EL AZ ENDOSZKÓPIÁT?

A fentieket figyelembe véve egy komplex, a klinikai javulás és a vérzés csökkenésének mértékét, a betegség fennállási

idejét, a kiinduló hisztológiai súlyosságát és a széklet-Cp mértékének változását is figyelembe vevő pontrendszer van szükség (3. táblázat). Látható, hogy minden tényező figyelembevételével a kezelés hatékonyságát ellenőrző kontrollendoszkópia elkerülhető, de ehhez a kiindulási szövettani pontok ismerete nyújt segítséget. Amennyiben ez nem áll rendelkezésre, akkor nem túl régi (optimálisan 5 éven belüli) betegségfennállás, a széklet-Fc legalább 50%-os javulása és teljes klinikai tünetmentesség, a véres széklet megszűnése esetén nem kell endoszkópiát végeznünk a nyálkahártya gyógyulásának ellenőrzésére.

ÖSSZEFOGLALÓ

A meszsalazinkezelés a mai napig a leggyakrabban alkalmazott kezelés UC-ben. Sikeresége a megfelelő dózison és az adherencián múlik. A nyálkahártya gyógyulása már rövid távon elérhető vele a betegek jelentős részében. A súlyos szövettani aktivitás és a hosszú betegségfennállás prediktálja a meszsalazinkezelés várható sikerességét. ■

Szerző:

Prof. Dr. Molnár Tamás,
SZTE Szent-Györgyi Albert ÁOK
Belgyógyászati klinika

HU-GAS-22000180
Lezárás dátuma: 2022. 09. 22.

Indolam:

1. Dignass AU, Paridaens K, Al Awadhi S, Begun J, Cheon JH, Fullarton JR, Louis E, Magro F, Marquez JR, Moschen AR, Narula N, Ryzdzewska G, Travis SPL. Multinational evaluation of clinical decision-making in the treatment and management of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2022 Apr;57(4):424-431. doi: 10.1080/00365521.2021.2015801. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34923423.



<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2021.2015801>

3. TÁBLÁZAT A meszsalazinkezelés melletti endoszkópos gyógyulást (Mayo 0 vagy 1 pont) predikáló pontrendszer. Endoszkópos gyógyulás 75 pont felett 92%-os valószínűségi	
Változó	Pontérték
Széklet-Cp >50% redukció	9 pont (egyéb esetben 0)
Betegségfennállás >15 év	0 pont (10-15 év: 2, 5-10 év: 5, 0-5 év: 7)
Székletvérzés-alpontoszám változása (pMayo)	Nincs változás: 11 pont Enyhe javulás: 32 pont Vérzés megszűnése: 22 pont
Klinikai javulás mértéke az orvos véleménye alapján (pMayo)	Nincs változás: 24 pont Enyhe javulás: 32 pont Jelentős javulás: 40 pont Tünetmentesség: 48 pont
Kiinduló hisztológiai aktivitás (Geboes)	Grade 0-14 pont Grade 1-11 pont Grade 2-8 pont Grade 3-6 pont Grade 4-3 pont Grade 5-0 pont

2. Siegel CA, Yang F, Eskava S, Gai Z. Treatment Pathways Leading to Biologic Therapies for Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in the United States. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020 Feb;11(2):e00128. doi: 10.14309/ctg.0000000000000128. PMID: 32463619; PMCID: PMC7145024.



https://www.researchgate.net/publication/339250997_Treatment_Pathways_Leading_to_Biologic_Therapies_for_Ulcerative_Colitis_and_Crohn's_Disease_in_the_United_States

3. Ma C, Jeyarajah J, Guizzetti L, Parker CE, Singh S, Dulai PS, D'Haens GR, Sandborn WJ, Feagan BG, Jairath V. Modeling Endoscopic Improvement after Induction Treatment With Mesalazine in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Feb;20(2):447-454.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2020.11.040. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33279779; PMCID: PMC8588993.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279779/>

A MESZALAZIN ÉS A COLORECTALIS CARCINOMA ÖSSZEFÜGGÉSEI

Gyulladásos bélbetegségben (IBD) a colorectalis carcinoma (CRC) kialakulásának kockázata fokozott! A fennálló betegség akár ötszörös kockázatot is jelenthet a carcinoma kialakulása szempontjából, és összefüggést mutat a betegség fennállásának idejével.^{4,5} A CRC kumulatív valószínűsége colitis ulcerosában (UC) 10 éven belül 2%, míg több mint 20 éve fennálló betegség esetén akár 18% is lehet! Crohn-betegség esetén is hasonló eredményeket láthatunk, amennyiben a vastagbél >30%-a érintett.¹

Az IBD-ben szenvedő betegeknek a CRC kockázatát számos, egyrészt a betegséghez, másrészt magához a beteghez kötött tényező módosítja.³ Az egyes kockázati tényezők klinikai súlya is eltérő, az egyik legjelentősebb a krónikusan fennálló, aktív bélgyulladás.¹ (1. táblázat) A klinikai gyakorlatban a szakmai irányelveknek megfelelően a megelőzés első vonalbeli eszköze a rendszeres időközönként végzett ellenőrző kolonoszkópia. A CRC endoszkópos szűrésének ideális megvalósítását azonban számos tényező korlátozhatja. A legjelentősebb az endoszkópia invazivitása miatti nem megfelelő betegcompliance. Ugyanakkor az endoszkópiának vannak technikai korlátai is (pl. a prekuzoros dysplastikus léziókat nehéz detektálni, ill. a dysplasia transformációja történhet gyorsan stb.).⁶ Mindezek miatt az elmúlt évtizedekben egyre nagyobb figyelem és érdeklődés irányult a kemoprevenzió lehetőségei felé.⁶

A COLORECTALIS CARCINOMA KEMOPREVENCIÓJÁNAK KLINIKAI GYAKORLATA GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBE

Gyulladásos bélbetegségekben a tartósan fennálló gyulladás az egyik legfőbb kockázati tényező a CRC kialakulása szempontjából, így kemopreventív szerepet tölthet be minden olyan gyógyszer, amely a gyulladásos állapotot megakadályozza és a gyulladásos állapotot fenntartását

célozza.¹ Ebbe a gyógyszercsoportba tartozik többek között az 5-aminosalicilát (5-ASA, meszsalazin), mely az enyhe és közepes súlyos UC-ben első vonalban alkalmazott szer. Az 5-ASA az egyetlen olyan, az IBD kezelésében alkalmazott gyógyszer, amelynek a gyulladásgátló hatása mellett az in vitro és in vivo kutatásokból is direkt, molekuláris szintű onkogenézist gátló hatásai is ismertek (Lásd Kommentár!).⁷⁻⁹ Az elmúlt évtizedekben a kemoprevenzió szükségességére irányuló figyelem számos metaanalízist eredményezett, 2005 óta összesen hetet publikáltak, amelyek az 5-ASA lehetséges kemopreventív hatását elemezték a CRC vagy a kolorektális diszplázia előfordulására IBD-ben szenvedő betegeknek.¹ A metaanalízisekbe bevont tanulmányok a vizsgálati környezet szerint elkülöníthető populációs alapú és klinikai kohorszvizsgálatokra!¹ Érdekes, hogy a legtöbb metaanalízisben a populációs vizsgálatok nem vagy csak marginális védő hatást mutatnak a CRC kialakulásával szemben az 5-ASA-szedők körében, szemben a klinikai alapú vizsgálatok robusztus hatékonyságával, ahol a meszsalazin egyértelműen hatásosnak bizonyult.¹ Ez a különbség tükrözheti, hogy a klinikai alapú vizsgálatokban a magasabb kockázatú betegcsoportok kerültek beválasztásra (szelekciós torzítás)! Az egyik legújabb és legátfontosabb metaanalízisben (31 tanulmány, 2137 beteg) Bonovas és mtsai az 5-ASA CRC kialakulásával szembeni védő hatásáról számoltak be mind a klinikai (RR: 0,46, 95% CI

0,34-0,61), mind a populációs (RR: 0,70, 95% CI 0,52-0,94) vizsgálatokban UC-betegekben.⁶ Crohn-betegség (CD) esetén azonban nem figyelték meg a meszsalazin CRC kialakulásával szembeni védő hatását.⁶ A metaanalízis további eredménye volt, hogy vizsgálta az 5-ASA kemopreventív hatásának dóziszfüggését is. Az 5-ASA >1,2 g/nap dózisok jelentősebb hatást fejtenek ki, mint az <1,2 g/nap dózisok. A meszsalazinkezelés a daganatos megbetegedések kockázatának 30%-os csökkentésével járt együtt (RR=0,70, 95% CI: 0,51-0,94, I-négyzet=45%).

A >1,2 g/nap dózisok esetén a csökkenés még jelentősebb volt, mintegy 49% (RR=0,51, 95% CI: 0,29-0,88, I-négyzet=39%). A <1,2 g/nap meszsalazindózis esetén azonban a CRC-kockázatcsökkentő hatás nem volt szignifikáns az összevont hatásbecslés alapján (RR=0,23, 95% CI: 0,05-1,09; I-négyzet=0%).^{6,10,11} Nemi ellentmondás van a szulfasalazin tekintetében, amely még napi 2 g-ot meghaladó dózisban sem tűnt jelentős hatásúnak a CRC megelőzésére.^{6,10-12} Nem szabad azonban elfelejtenünk, hogy a szulfasalazin ajánlott fenntartó dózisa, 2 g/nap csak napi 800 mg 5-ASA-nak felel meg, ami alacsonyabb, mint a meszsalazin 1,2 g-os hatékony dózisa a CRC megelőzésére.¹³ Kérdés, hogy a 5-ASA kemoprevenzió hatására van-e létjogosultsága a biológiai kezelések és a kis molekulák korában, amikor ezen szerepek teljes nyálkahártya-gyógyulás érhető el! Potenciális előny lehet, hogy mivel mind az 5-ASA, mind pedig a biológiai kezelések vagy kis molekulák gyulladáscsökkentő hatásúak, azok hatása ebben a tekintetben szinergista módon összeadóható! Ugyanakkor az IBD-ben alkalmazott gyógyszerek kezelése között a meszsalazin egyetlen gyógyszerként direkt molekuláris szintű onkogenézist gátló hatással is rendelkezik,

1. TÁBLÁZAT: CRC kockázati tényezői IBD colitisben	
Betegségghez köthető tényezők	Beteghez köthető tényezők
Extenzív colitis	Dysplasia a körtörténetben
Betegség időtartama	Elsőfokú rokon CRC (elsősorban <50 év diagnosztizáltak esetek)
Gyulladás súlyossági foka	Prímér szklerotizáló cholangitis (PSC)
Kumulatív gyulladási teher	Lehetséges: fiatalkori betegségkezdés, férfi nem és betegcompliance a gyógyszerek és utána követés tekintetében
A krónikus gyulladás következtében kialakuló strukturális elváltozások: Pseudopolipok* Szükületek Megrövidült, „lead pipe” vastagbél	UC>CD Vastagbélsejtszegmés-rezekció
*A legújabb tanulmányok azt mutatják, hogy a pseudopolipok nem minősülnek kockázati faktornak	
Szerzők: Herfort H, Inffamm. Intest. Dis. 2021	

azaz várható egy úgynevezett „top on” hatás.² A meszsalazinok közül egyetlen készítmény alkalmazási előírataiban, a farmakológiai tulajdonságok között szerepel, hogy „A meszsalazin kísérleti modellekben megfigyelt hatása, és a betegekben elvégzett biopsziák alátámasztják a meszsalazin szerepét a colitisrel összefüggésben kialakuló colorectalis carcinoma (CRC) megelőzésében, mind a gyulladással összefüggő, mind pedig a gyulladással össze nem függő azon jellemző folyamatnak a down regulációjával, amely szerepet játszik a colitisrel összefüggésben lévő CRC kialakulásában”. A jelenleg rendelkezésre álló klinikai tanulmányokból az ismert, hogy a meszsalazin nem nyújt hozzáadott előnyt a TNF alfaellenes terápiához UC-betegekben a gyulladás kontrolljában (klinikai remisszió és nyálkahártya-gyógyulás, nemkívánatos klinikai események megelőzése [steroidhasználat, hospitalizáció és colectomia], azaz a szinergista hatás nem érvényesül!). Ugyanakkor az onkogenézist gátló hatáshoz köthető, úgynevezett „top on” hatást eddig nem vizsgálták. Azaz nem ismert, hogy a TNF alfaellenes terápiához adva az 5-ASA jár-e és mekkora előnnyel a CRC-előfordulásra gyakorolt hatással kapcsolatban! Klinikai vizsgálatban gondolkodva egy 5-ASA vagy placebo add-on biológiai terápiás tanulmány esetén előreláthatóan a zavaró tényezők kontrollálása biztosan nehézséget jelentene. A rendelkezésre álló szakmai ajánlásokban, amelyet a 2. táblázat foglal össze, az IBD-kemoprevenzióval kapcsolatos állásfoglalás nem egységes, és jelenleg csak az UC-betegcsoportra korlátozódik. A CD-betegek kemoprevenziójára vonatkozó konkrét ajánlás nem létezik. A 2019-es, Brit Gasztroenterológiai Társaság ajánlásában már szerepel az 5-ASA kemoprevenzióként történő alkalmazása, ezen túl az Európai Crohn Colitis Társaság is alátámasztja, hogy az 5-ASA csökkentheti CRC-incidenciáját UC-ben, ugyanakkor nem ad irányelveket arra vonatkozóan, hogy az 5-ASA-terápia folytatása indokolt-e egyidejű, más típusú terápia esetén (mint pl. biológiai terápia mellett). Annak ellenére, hogy a gyógyszeres terápiák védő hatását mutatták (beleértve az 5-ASA-t is) a különböző tanulmányokban, még az optimalizált gyógyszeres terápia sem megfelelő prevenció módszer önmagában, és nem helyettesíti a kolonoszkópiát (tehát szükséges a szűrés és utánkövetés).^{14,15} Az Amerikai

Tisztelt Doktornő! Tisztelt Doktor Úr!

Értesüljön elsőként a FERRING Magyarország Kft. híreiről, továbbképzéseiről, webináriumairól és a készítményeivel kapcsolatos újdonságokról. Legyen tájékozott, iratkozzon fel hírleveleinkre, kapja postaládájába #GUTHEALTH kiadványunkat!

Írja meg, hová postázzuk Önnek a lapot!
E-mail cím: ferring@ferring.hu

Mondjon igent! Kattintson!

yes.ferring.com



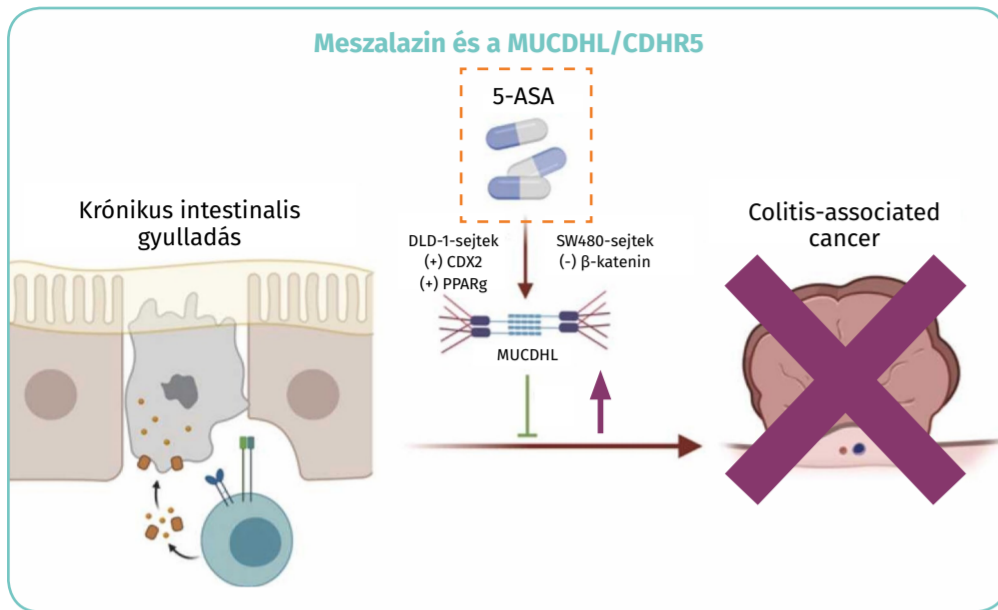
Ferring Magyarország Kft.
1138 Budapest, Tomori utca 34.
Tel.: 06-1-236 3800, Fax: 06 1 236-3899,
e-mail: ferring@ferring.hu

Anyaglezárás időpontja:
2020. október 30.

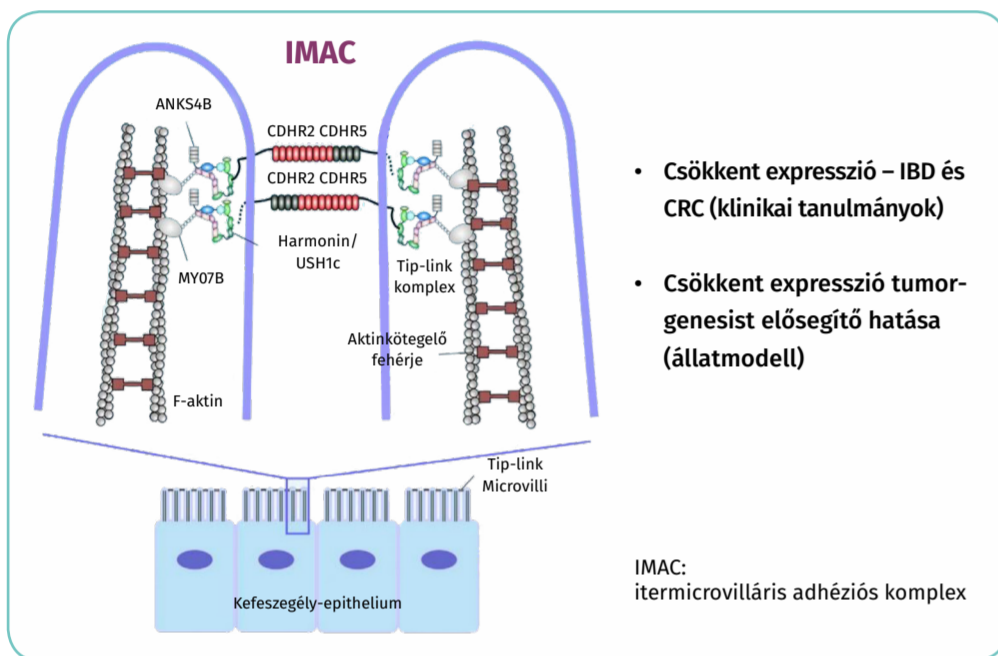
HU-GAS-2000096

1/a ábra: A meszsalazin és a colorectalis carcinoma összefüggései

A meszsalazin – sejtspecifikus mechanizmusok révén – antionkogén β -katenin/MUCDHL negatív visszacsatolási választ indít el vastagbélráksejtekben



1/b ábra: MUCDHL (CDHR5)



Gasztroenterológiai Társaság 2020-as ajánlásában a középsúlyostól a súlyosig terjedő colitis esetén kizárólag a gyógyszeres kezelésre fókuszál, a kemoprevenzió tekintetében nem fogalmaz meg ajánlást.¹⁶

ÖSSZEGZÉS

A gyulladós bélbetegségekben a colorectalis carcinoma kialakulásának legfőbb kockázati tényezője a bélygyulladás. Minden olyan gyógyszer, amely a nyálkahártya gyógyulását indukálja és fenntartja azt, csökkenti a colorectalis carcinoma kockázatát is. A kezelés célja a mély remisszió elérése (klinikai remisszió és nyálkahártya-gyógyulás együttesen), mely esetben a colorectalis carcinoma kockázata az átlagpopulációval egyezik meg. A különböző megfigyelésen alapuló tanulmányok és a metaanalízisek eredményei alapján, még akkor is, ha a különböző típusú vizsgálatoknak megvan a maguk módszertani korlátai, a meszsalazin-nal kezelt betegek esetén jelentősen csökken a colorectalis carcinoma kialakulásának kockázata. A meszsalazin kemopreventív hatása napi 1,2 g-nál nagyobb meszsalazindózis esetén érvényesül. Ezek alapján a meszsalazin colitis ulcerosás betegekben kemoprevenzióra javasoltak a legtöbb IBD-irányelvben. A szakmai irányelvek egységesítése azonban még nem történt meg ebben a kérdésben. Fontos azonban, hogy a meszsalazinokat is beleértve, egyetlen gyógyszeres terápiával kapcsolatban sem bizonyították, hogy elégséges kemoprevenziót biztosítana a dysplasiával vagy colorectalis carcinomával szemben ahhoz, hogy a kolonoszkópos surveillance elkerülhető legyen.

A meszsalazinok gyulladáscsökkentő hatása mellett egyedülálló módon direkt onkogenézis-gátló képességgel is rendelkezik, mely széleskörűen bizonyításra került mind in vitro, mind pedig in vivo vizsgálatokban. Egyelőre nem ismert azonban, hogy a meszsalazin kemopreventív hatásához milyen mértékben járul hozzá a gyulladáscsökkentő hatás, és milyen mértékben az onkogenézisre kifejtett direkt gátló hatás. Ez kulcskérdés lehet a kemoprevenzió modern szemléletű megtervezésében:

1. Kell-e rutinszerűen a meszsalazint kemopreventív céllal alkalmazni minden colitis ulcerosás betegben, vagy csak bizonyos, elsősorban nagy kockázatú betegcsoportokban járhat haszonnal (egyidejű primer sclerotizáló cholangitis fennállása vagy colorectalis carcinoma a családi anamnézisében)?
2. Kell-e folytatni a meszsalazinterápiát egyidejű biológiai terápia vagy kismolekulák esetén, különösen akkor, ha a mély remisszió elérése sikeres volt?
3. Kemoprevenzió helye Crohn-betegségben?
4. Lehet-e kemopreventív hatása a meszsalazinoknak nem IBD-betegcsoportban?

A GYULLADÁSCSÖKKENTŐ HATÁSON INNEN ÉS TÚL

Több olyan biokémiai útvonalba is beleavatkozik, beleértve az arachidonsav metabolizmust, tumornekrózis-faktor alfa (TNF- α), transzformáló növekedési faktor β (TGFB), nukleáris faktor-kappa B (NF- κ B) és WNT/ β -catenin útvonalakat, melyek szerepet játszanak a daganatok kialakulásában. Emellett a sejtekkel különböző szintjén is képes befolyásolni, a neoplastikus sejtekben apoptózist indu-

kál, és scavenger (fogó) funkcióval rendelkezik a reaktív nitrogén- és oxigén-metabolitokkal szemben. A közelmúltban végzett kutatások kimutatták, hogy az 5-ASA elősegíti a jukncios proteinek (mint pl. E-cadherin) membránba történő kihelyezését, melyek hozzájárulnak a bélbarrier integritásának fenntartásához. Ugyanakkor egyes eredmények azt mutatják, hogy az 5-ASA-nak lehet egy direktebb kemopreventív hatása a nyálkahártya-gyógyuláson keresztül. A pontos mechanizmus ugyan nem ismert, de egyes feltételezések szerint ebben egy kadhérinhez kapcsolt gén (MUCDHL, vagy más néven CDHR5) felszabályozásának is szerepe lehet. Ez a gén magas expresszált az intestinalis sejteken, és amellett, hogy megtalálható az intercelluláris juknciókban, fő helye a felszívásban szerepet játszó sejtek apikális membránja, ahol a kefeszegély mikrovillusait összekötő funkcióval bír az IMAC-on (intermicrovillaris adhesion complex) keresztül. Csökkent szintjét nemcsak IBD-ben, de CRC-ben is kimutatták. Állatmodellekben úgy találták, hogy csökkent szintje összefüggésbe hozható a tumorképződéssel, és az is bizonyításra került, hogy a meszsalazin növeli nemcsak a MUCDHL, de más, az intestinalis barrier fenntartásában szerepet játszó gének expresszióját is. Az MUCDHL meszsalazin általi felszabályozásáról feltételezik, hogy ez a gén közvetíti a meszsalazin nyálkahártya-gyógyulásra kifejtett és kemopreventív hatását. Ezt a hipotézist támasztja alá az is, hogy mind a meszsalazin, mind az MUCDHL-gén gátlójak az intestinalis sejtproliferációban, szöveti regenerációban és tumorképződésben szerepet játszó β -katenin transzkripcióis aktivitását. Mindezt úgy éri el, hogy elősegíti a sejtmagi lokalizációból az adherens juknciókba történő kihelyeződést. Ugyanakkor a kutatások kiemelik, hogy a CRC-t (akár sporadikus, akár colitishoz asszociált) nagyfokú molekuláris heterogenitás jellemzi, mely magyarázhatja a különböző sejtvonalakban tapasztalt eltérő meszsalazinhatékonyságot.¹⁷

Szerző:

Dr. Papp Mária,
Debreceni Egyetem, Klinikai Központ,
Gasztroenterológiai Klinika,
Debreceni Egyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
Belgyógyászati Intézet,
Gasztroenterológiai Tanszék

HU-GAS-220079
Lezárás dátuma: 2022. 10. 26.
Irodalom:

1. Herfarth, H. & Navrcka, S. R. (2022). 5-Aminosalicylic Acid Chemoprevention in Inflammatory Bowel Diseases: Is It Necessary in the Age of Biologics and Small Molecules? In Inflammatory Intestinal Diseases (Vol. 7, Issue 1, pp. 28–35). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000518865>
2. Bersuder, E., Terciolo, C., Lechevalier, M., Martin, E., Quesnelle, C., Freund, J. N., Reimund, J. M. & Gross, I. (2022). Mesalazine initiates an anti-oncogenic β -catenin/MUCDHL negative feedback loop in colon cancer cells by cell-specific mechanisms. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 146. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.105463>
3. Shah, S. C. & Tolowitz, S. H. (2020). Reappraising risk factors for inflammatory bowel disease-associated Neoplasia: Implications for colonoscopic surveillance in IBD. In *Journal of Crohn's and Colitis* (Vol. 14, Issue 8, pp. 1172–1177). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/iaa040>
4. C. & Zhang, H. (2017). The Role of Proinflammatory Pathways in the Pathogenesis of Colitis-Associated Colorectal Cancer. In *Mediators of Inflammation* (Vol. 2017). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2017/266948>
5. Viennet, S., Dileeporath, A., Mouscata, D., Nancy, S., Flouris, B., & Reimund, J. M. (2009). Colon cancer in inflammatory bowel disease: recent trends, questions and answers. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, 33 Suppl 3. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(09\)73154-9](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(09)73154-9)
6. Bonovas, S., Fiorino, G., Iyrtas, T., Nikolopoulos, G., Peyrin-Biroulet, L., & Danese, S. (2017). Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. In *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 45, Issue 9, pp. 1179–1192). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/apt.14023>
7. Stoff, C., Pellegrini, R., Franz, E., Pallone, F., & Monteleone, G. (2008). Molecular basis of the potential of mesalazine to prevent colorectal cancer. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 14, Issue 28, pp. 4434–4439). Baishideng Publishing Group Co. <https://doi.org/10.3748/wjg14.4434>
8. Lyakhovich, A. & Gasche, C. (2010). Systematic Review: Molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. In *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 31, Issue 2, pp. 202–209). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04195.x>
9. Lang, M. & Gasche, C. (2014). Chemoprevention of colorectal cancer. In *Digestive Diseases* (Vol. 33, Issue 1, pp. 58–67). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000366037>
10. Zhao, L., Li, J., Yu, T., Chen, G., Yuan, Y. H., & Chen, Q. K. (2014). 5-Aminosalicylates reduce the risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: An updated meta-analysis. *PLoS ONE*, 9(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094208>

Szerzők:

Dr. Miheller Pál,
Semmelweis Egyetem, Sebészeti,
Transzplantációs
és Gasztroenterológiai Klinika

Prof. Dr. Molnár Tamás,
SZTE Szent-Györgyi Albert AOK
Belgyógyászati klinika

11. Qiu, X., Ma, J., Wang, K. & Zhang, H. (2017). Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: a systematic review with meta-analysis. In *Oncotarget* (Vol. 8, Issue 1). www.impactjournals.com/oncotarget/
12. O'Connor, A., Parkey, C. D., Alkbari, M., & Moss, A. C. (2015). Mesalazine, but not sulfasalazine, reduces the risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: An agent-specific systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(1), 2562–2569. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000540>
13. Hanauer, S. B. & Stathopoulos, G. (n.d.). RISK-BENEFIT ASSESSMENT Risk-Benefit Assessment of Drugs Used in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease.
14. Lamb, C. A., Kennedy, N. A., Raine, T., Hendy, P. A., Smith, P. J., Linds, J. K., Hayee, B., Lomer, M. C. E., Parkes, G. C., Selinger, C., Barrett, K. J., Davies, R. J., Bennett, C., Gattens, S., Dunlop, M. G., Raiz, O., Fraser, A., Garrick, V., Johnston, P. D., ... Hawthorne, A. B. (2019). British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. In *Gut* (Vol. 68, pp. st1–st6). NLM (Medline). <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>
15. Magro, F., Gionchetti, P., Elsakir, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., Barreiro-de-Acosta, M., Burisch, J., Geese, K. B., Hart, A. L., Hindryckx, P., Langner, C., Lindi, J. K., Pellino, G., Zagorowicz, E., Raine, T., Harbord, M., & Rieder, F. (2017). Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(6), 649–670. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjw008>
16. Rubin, D. T., Ananthakrishnan, A. N., Siegel, C. A., Sauer, B. G. & Long, M. D. (2019). ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *American Journal of Gastroenterology*, 114(3), 384–413. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152>

Kommentár

MESZALAZIN, A SZEMÉLYRE SZABOTT KEMOPREVENCIÓ

A meszsalazinkezelés colitis ulcerosa esetében nemcsak hogy hatékony, de az elsőként választandó, akár szisztémás, akár lokális kezeléssel van szó. Az évtizedek óta ismert hatékonyság- és kedvező mellékhatásprofil miatt széles körben alkalmazzuk. Mikor a meszsalazinkezelés ellenére fennáll a krónikus aktivitás miatt a betegnek erősebb, immunszuppresszív vagy biológiai kezelésre van szüksége, kérdéses a meszsalazinok hozzáadott értéke. Elsősorban a meszsalazin carcinoma preventióis hatékonysága merülhet fel ilyen esetekben, mint a kombinációs kezeléshez hozzáadott érték. Tekintettel arra, hogy a rákmegelőzés kulcsa a gyulladásmegelőzés, a komplett nyálkahártya-gyógyulás és hisztológianormalizáció, az újabb terápiás trendek ilyen esetekben nem feltétlenül tartják indokoltnak, hogy a meszsalazint korábbi hatástalansága ellenére a terápia sorban hagyjuk. A napi klinikai gyakorlatban a meszsalazin mégis ritkán hagyjuk el a biológiai kezelésben vagy immunszuppresszióban részesülő betegeknek. A mérleg egyik szempontjában a carcinomaprevenció és nem ritkán a beteg preferenciája áll, míg a másik oldalán a lehetséges gyógyszer-interakciók mérlegelendők. A döntést segítheti, hogy amennyiben a betegség hosszú, meszsalazinon által biztosított remisszió után lesz aktív, úgy talán érdemesebb a meszsalazinkezelést megtartani, míg ha rövid körtörténet után szorult a beteg immunszuppresszióra, úgy a meszsalazint inkább elhagyni. A napi gyakorlatban ugyanúgy kell megközelíteni a colont éri Crohn-betegséget is a carcinomaprevenció szempontjából. Crohn-betegség esetében az adatok arra utalnak, hogy a meszsalazin terápiás előnye limitáltabb. A napi gyakorlatban Crohn-betegségben ileocecalis reszekció után ajánlható enyhébb esetekben, majd a 6–12 hónapon belül elévült kolonoszkópia eredményének függvényében folytatható tovább, akár napi egyszeri, 2 g dózisban. Ugyancsak lehetséges meszsalazin adása idősebb korban kezdődő, enyhe endoszkópos aktivitást mutató, proximális colont vagy terminális ileumot érintő Crohn-betegségben. A gyulladás fokának objektív ellenőrzése ezekben az esetekben is fontos!¹⁸



ÚJ ADATOK A MESZALAZIN BIZTONSÁGOSSÁGÁRA VONATKOZÓAN

A meszsalazint évtizedek óta alkalmazzuk a gyulladós bélbetegségek (IBD) kezelésében. A sulphasalazinnal – annak mellékhatásai miatt – képzett hatóanyagot korábban mind Crohn-betegségben (CD), mind colitis ulcerosában (CU) alkalmazták; azonban a bizonyítékokon alapuló orvoslásnak megfelelő rendszerben beigazolódtott, hogy a hatóanyag cél-csoportja inkább a CU.

A meszsalazin a colitis ulcerosa enyhe és közepesen súlyos formájában mind a remisszió indukciójában, mind a remisszió fenntartásában az elsőként választandó szer. Különös előnye a hatóanyag, hogy helyileg alkalmazható kizárólagos – így kúp és enema – is elérhető. Ennek a jelentősége nem hangsúlyozható eléggé, hiszen bármilyen lokalizációjú is a CU, a beteg panaszeit, a tenesztust, a gyakori, sürgető, inkomplett kiürülést elvezető el-sősorban a rectum gyulladása okozza. Ez a szakasz szájon át adagolt készítményekkel nehezen elérhető, lokális készítményekkel viszont jelentős terápiás hatást érhetünk el, ezért a lokális készítmények lehetőség szerinti alkalmazása akkor is fontos, ha a gyulladás a proximális bélszakaszokat is érinti. A meszsalazin az újabb hatékonysági adatok ellenére maig sokan CD-ben is alkalmazzák.

MESZALAZIN - ISMERŐS HATÁS- ÉS MELLÉKHATÁSPROFIL

Tekintettel arra, hogy a colitis ulcerosa a világon 6-8 millió, Európában 2,5-3 millió, és hazánkban is mintegy 40 ezer embert érint, jóság az igény a hatékonysági adatok ismerete mellett a biztonságossági adatok ismeretére is. Az irodalmi adatokat áttekintő újabb összefoglaló² a meszsalazin mellékhatásait általános és szervspecifikus csoportokba sorolja. Az általános panaszok megjelenő esetleges mellékhatásokat és gyakoriságukat az 1. táblázat, míg a meszsalazin szervspecifikus mellékhatásait a 2. táblázat foglalja össze. A táblázatokban ismertetettek kivül a nagy adat-

bázis felmérést készítő szakértők a feldolgozás során említésre méltónak tartották megemlíteni a májenzimzus tünetmentes emelkedettségét (0%–4,07%) és az erektilis diszfunkciót (0–0,5%) is. A szerzők az adatok alapján megállapították, hogy a mellékhatások előfordulási gyakorisága nem függ az alkalmazott dózistól. Tanulságul azt a következtetést vonták le, hogy a meszsalazin alkalmazásának megkezdése előtt érdemes máj- és vesefunkciós vizsgálatot végezni, és utóbbi rendszeresen ellenőrizni. Látszik, hogy számos olyan, mellékhatásként felsorolt tünet vagy káros hatás van a táblázatban, amelyeket kórtanuk alapján sokkal inkább tarthatunk az alapbetegség következményének (hasmenés, hasi fájdalom, fogszuvasodás stb.), mint a kezelés mellékhatásának. Mindezekkel együtt összességében a meszsalazin a CU enyhe és közepesen súlyos formájában kezelésében a legbiztonságosabb elérhető hatóanyagok tekinthető, 0,2%-os intersticiális nefritiskockázattal.

MESZALAZINKEZELÉS HATÁSA A COVID-19-INFÉKCIÓ LEFOLYÁSÁRA – BOGÁR A FÜLBÉ

A Covid-19-pandémia minden krónikus, rendszeres gondozásra szoruló betegségben szenvedőnek és az azokat gondozó ellátórendszer munkatársainak életét is megzavarta. Különösen igaz ez az immunpatogenezisű betegségekre, így a gyulladós bélbetegségekre. Felmerült a kérdés, hogy a kóros immunműködés miatt ez a betegkör hajlamosabb-e a Covid-19-fertőzésre, illetve az alapbetegségük

kezelésére alkalmazott gyógyszerek – melyek sokszor immunszuppresszánsok voltak – befolyásolták-e a koronavírus miatt fellépő fertőzés lefolyását. Az IBD kapcsán a Covid-19 betegséggel kapcsolatos adatokat a nemzetközi tudományos közösség a SECURE-IBD regiszterben gyűjtötte és gyűjti. Az adatbázishoz csatlakozó intézmények folyamatosan rögzítik a Covid-19-fertőzésen átesett IBD-s betegek klinikai adatait, gyógyszeres kezelési paramétereit és a körlefolását. Az első elemzések megdöbbentő adatokkal szolgáltak: a kutatók azt a következtetést vonták le, hogy a meszsalazin- és a sulphasalazinkezelésben részesülő IBD-betegek esetében a Covid-19 betegség lefolyása súlyosabb volt, mint azoknál, akik nem szedték ezeket a gyógyszereket³. Az adatbázis korai feldolgozásokor összesen 1439 eset adatait összesítették. A betegek átlagos életkora 44,1 év volt, minimálisan több mint a felük volt férfi (51,4%), az esetek 7,8%-a (n=112) pedig súlyos lefolyásúnak bizonyult.

A tumornekrózis-faktor (TNF) antagonistáiban részesülők körében lényegesen alacsonyabb (mintegy negyede) volt a súlyos Covid-19 betegség aránya, mint a tiopurin- (azathioprin) monoterápiában vagy TNF-antagonista és azathioprin kombinált kezelésben részesülőknek. A meszsalazin/sulphasalazin kezelésben részesülők esetében szintén nagyobbban bizonyult a súlyos Covid-betegségben szenvedő betegek aránya azokhoz képest, akik ilyen hatóanyagokat nem kaptak (13,9% vs. 5,2%, p<0,001), az esélyhányados (OR) a meszsalazin/sulphasalazin szedőknek a súlyosabb lefolyásra 1,47-nek bizonyult.

1. TÁBLÁZAT A meszsalazin lehetséges általános mellékhatásai és gyakoriságuk

Mellékhatás	Gyakoriság
Fáradékonyság	0,2–7%
Hangulatváltozás (depresszió)	4,6%
Álmatlanság	3%
Fogszuvasodás	0,7–3,3%
Bőrviszketés/paresztézia	0,5%
Fejfájás	0,5–13,7%
Széduülés	1,2–5,9%
Vizeletartási nehezítettség	0,6%

Érdemes azonban a nyers számok mögé nézni, mielőtt messzemenő következtetéseket vonnánk le. A SECURE-IBD adatbázisba számos, földrajzi elhelyezkedés tekintetében eltérő, különféle akadémiai státuszú (kórház, egyetemi klinika stb.) intézmény szolgáltatott adatot, melyekben a kezelési protokollok, a finanszírozási szabályok is eltérőek voltak, ezért az egyes kezelési modalitásokat kapó betegek csoportjai között bizonyos pontban különböztek. Az TNF-antagonista monoterápiát kapó betegekhez képest a tiopurin-monoterápiában és a kombinált immunszuppresszióban



2. TÁBLÁZAT A mesalazinn lehetséges szervspecifikus mellékhatásai és gyakoriságuk

Szervspecifikus mellékhatás	Gyakoriság
EMÉSZTŐSZERV MELLÉKHATÁSOK	
Colitis ulcerosa fellángolása	0,5%-6,5%
Nem besorolható hasi fájdalom	0,2%-5,9%
Felhasi fájdalom	0,4%-2,3%
Hasmenés	0,5%-10,8%
Szorulás	5,9%
Diszpepszia	0,7%-2,2%
Reflux	2,3%-5,4%
Hányinger	0,2%-23,3%
Hányás	1%-3%
Gyomorfégés	2,3%-5,4%
Hasnyálmirigy-gyulladás	0,3%-1,8%
CARDIOVASCULARIS RENDSZERRE HATÓ MELLÉKHATÁSOK	
Cardiomyopathia	0%-0,2%
Szívizominfarktus	0%-0,2%
AV-blokk	0%-0,3%
Bal kamrai működési zavar	0%-0,3%
Szívizomgyulladás, szívbrokgyulladás	esetismertetések
VÁZ-IZOM RENDSZERRE HATÓ MELLÉKHATÁSOK	
Háti fájdalom	0,6%-7%
Ízületi fájdalom	0,5%-7%
Izomfájdalom	0,5%
Tenyéri fasciitisz	0,2%
Cellulitisz	0%-0,8%
RESPIRATORIKUS RENDSZERRE HATÓ MELLÉKHATÁSOK	
Bronhitisz	1,1%-2,7%
Orrgaratgyulladás	3,2%-38,9%
Szinuszitisz	1,1%-7,2%
Rinitisz	3%
Köhögés	1%
Pneumonitisz/pneumonia	esetismertetések
RENÁLIS SZÓVÓDMÉNYES	
Intersticiális nefritisz	0%-1%
Veseelégtelenség	0%-0,2%
Fehérjevizelés	0,3%

részesülők magasabb átlagéletkorúak voltak, és nagyobb valószínűséggel ázsiaiak, több volt közöttük a szív- és érrendszeri kísérőbetegségben szenvedő beteg, köztük többen kaptak mesalazint/sulphasalazint és kortikoszteroidot. A TNF-antagonistával kezelték közöttük több volt a CD beteg. A mesalazint/sulphasalazint szedő betegek átlagéletkora szignifikánsan magasabb volt az ilyen kezelést nem kapó betegeknél, több volt közöttük az ázsiai vagy kaukázusi rasszba tartozó, jelentősen több CU beteg volt ebben a csoportban, nagyobb valószínűséggel kaptak egy időben kortikoszteroid-kezelést, illetve nagyobb valószínűséggel volt szív- és érrendszeri kísérőbetegségük, diabetes mellitusuk és krónikus tüdőbetegségük.

Összességében látható tehát, hogy a nem IBD-s betegcsoportokban is a súlyosabb Covid-19 betegség lefolyására hajlamosító tényezők, mint az idősebb kor, a kísérő krónikus szív-ér rendszeri, anyagcsere- és tüdőbetegségek nagyobb arányban fordultak elő a mesalazint/sulphasalazint szedőkben. Ennek fényében nem csoda, hogy ebben a betegcsoportban magasabb volt a súlyos Covid-19-infekció aránya; azonban a gyógyszerek lehetséges hatásmechanizmusának, illetve a betegcsoportok epidemiológiai adatainak ismeretében már ennek a korai adatbázis-elemzésnek is az volt a következtetése, hogy a mesalazint-/sulphasalazinkezelés nem hajlamosít súlyosabb Covid-19 betegségre.

Hasonló, a mesalazinkezelés Covid-19 lefolyását kedvezőtlenül befolyásoló hatására következtetett egy az USA-ban készült metaanalízis is*. Az elemzésbe 23 vizsgálatot, csaknem 52 ezer beteg, közülük 1450 Covid-19-infekcióban szenvedő adatát vonták be; ebből 680 beteg adatát elemző 9 protokoll tüzte ki célul az egyes kezelések hatásának vizsgálatát a Covid-19 lefolyására. Ebben az elemzésben is úgy találták, hogy a mesalazint szedők mintegy ötször nagyobb eséllyel kerülnek kórházba, intenzív osztályra és szenvednek el halálos szövődeményt, mint a TNF-antagonistával kezelték. A megfigyelések hátterében a szerzők a TNF-antagonisták citokinvihárra gyakorolt jótékony hatását feltételezik, de a mesalazinnal negatív hatására nem tudtak logikus magyarázatot adni.

MESALAZIN A COVID-19 PANDÉMIÁS ÉRÁBAN - MÉGSEM ESZIK OLYAN FORRÓN A KÁSÁT

A SECURE-IBD vizsgálat korai adatelemzése számos kritikai hangvételű publikáció megszületését provokálta. A homogén

elvek mellett kezelt, egy centrumból származó, nagyobb beteganyagot feldolgozó tanulmányokban nem tudták igazolni a mesalazinkezelés hátrányos hatását a Covid-19 betegség lefolyására. Egy dániai centrum által gondozott betegcsoportban⁵ sem tudtak összefüggést kimutatni ebben a tekintetben. A súlyosabb betegségelfolyásra inkább a 65 éves vagy idősebb életkor (OR: 32) és a társuló krónikus betegség (OR: 8.2) hajlamosított. Az immunosuppresszánsok – a mesalazinnal hasonlóan – nem jelentettek kockázatot a Covid-19-lefolyás súlyosságát illetően. Utólagos adatkiegészítést és célzott alcsoportelemzést végezve⁶ nem találtak összefüggést sem az IBD típusa, sem a mesalazinnal való adagolása szerint sem. Ugyancsak a dániai nemzeti adatbázis eredményei azok, melyek ellentmondtak a SECURE-IBD regiszter korai adatelemzési eredményeinek⁶. A több mint 60 ezer beteg adatát feldolgozó adatbázisban a CU-ban szenvedők 40,5%-a, míg a CD-betegek 4,5%-a, összesen mintegy 16500 beteg szedett mesalazint. Ezeknél a betegeknél hasonlították össze a Covid-19 lefolyását a mesalazint nem szedő betegekével. A kórházi felvétel, illetve a mechanikai légzéstámogatás szükségessége és a kórházi halálozás sem különbözött a mesalazint szedő, illetve mesalazint nem szedő CD- és UC-betegcsoportokban. Végül, 2022 januárjában a SECURE-IBD újabb adatelemzést mutatott be, immár több mint 6000 beteg adatának feldolgozásával. Ennek során a klinikai tényezők figyelembevétele mellett elemezték azt, hogy IBD-s betegek esetében az egyes gyógyszerek milyen hatást gyakoroltak a Covid-19-infekcióra.

Ezek szerint:

- a szisztémás szteroidok és a methotrexat hajlamosítanak a Covid-19 miatti kórházi felvételre és halálos kimenetelre,
- a biológiai kezelések (TNF-antagonisták, IL23-gátlók, integrin-gátlók) monoterápiában csökkentik a Covid-19-asszociált hospitalizációt és fatális kimenetelt,
- a mesalazinnal és a sulphasalazinnal ebben az adatfeldolgozásban nem bizonyult kockázati tényezőnek a Covid-19 betegség kedvezőtlen kimenetelének tekintetében,
- a kombinációs kezeléseknél közlül a TNF-antagonista és tiopurin együttes alkalmazása növelte a kórházi felvételt és a fatális kimenetel esélyét, de a Covid-19 súlyosabb lefolyására nem hajlamosított,
- a TNF-antagonista és methotrexat kombináció egyik előző klinikai szcenáriót sem igazolta.

ÖSSZEZEGÉS

A mesalazinnal évtizedek óta alkalmazott hatóanyag az IBD-s betegek körében. Ez idő alatt megtanultuk, hogy mely betegkörben érdemes alkalmazni. Kedvező mellékhatásprofilja miatt megtarthattuk a gyógyítók szabadságát, és a tapasztalati medicina eredményeit felhasználva sikerrel alkalmaztuk a mesalazint akár az ajánlások keretein kívül is. A Covid-19-pandémia alkalmával a korai adatelemzések eredményei alapján a mesalazinnal és a sulphasalazinnal alkalmazása kapcsán felmerült, hogy esetleg súlyosbíthatják a Covid-19 betegség lefolyását, míg más, sokkal erősebb immunosuppresszáns szerekekkel kapcsolatban kifejezően kedvező eredmények láttak napvilágot. A jöven, egységes elvek mentén kezelt betegcsoportok adatelemzése, illetve a korai megjelölt eredmények háttéradatainak elemzése azonban egyértelművé vált, hogy a megdöbbentő eredmény az egyes hatóanyagok célcsoportjainak eltérő demográfiai és klinikai adataival magyarázható. A Covid-19 súlyos lefolyására hajlamosító tényezők közül hangsúlyosabbak a többek között – a krónikus szív- és érrendszeri és anyagcsere-betegségek. Végül az egyes hatóanyagcsoportok Covid-19-lefolyására gyakorolt hatását ugyanannak az adatbázisnak a későbbi, több adatot és több tényezőt, alaposabban figyelembe vevő feldolgozása tette helyre. Ezek az eredmények igazolják, hogy a mesalazinkezelés nem súlyosítja a Covid-19 lefolyását. ■

Szerző:
Dr. Miheller Pál,
Semmelweis Egyetem, Sebészeti,
Transzplantációs
és Gasztroenterológiai Klinika

HU-GAS-2200104
Lezárás dátuma: 2022. május. 12.

Iskolalom

- Raine T, Bonovas S, Burisch J et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. Journal of Crohn's and Colitis 2021; 16(1):2-17.
- Sehgal P, Colombel JF, Aboubakar A et al. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 47(12):1597-1609.
- Ungaro RC, Brenner EJ, Geary RB et al. Effect of IBD medications on Covid-19 outcomes: results from an international registry. Gut. 2021; 70(4):725-732.
- Tripathi K, Godoy-Brewer G, Thu Nguyen M et al. Covid-19 and Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Inflamm Bowel Dis. 2021 oct. 27. Epub ahead of print. PMID: 34718595.
- Attuari M, Poulsen A, Theede K et al. Prevalence and Outcomes of Covid-19 Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Danish Prospective Population-based Cohort Study. J Crohn's Colitis. 2021; 15(4):540-550.
- Attuari M, Seidelin J, Burisch J, Danish Covid-19 Study Group. Association between 5-aminosalicylates in patients with IBD and risk of severe Covid-19: an artefactual result of research methodology? Gut. 2021; 70(10):2020-2022.
- Ungaro RC, Brenner EJ, Agrawal M et al. Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion for Inflammatory Bowel Disease (SECURE-IBD) Research Group. Impact of Medications on Covid-19 Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: Analysis of More Than 6000 Patients From an International Registry. Gastroenterology. 2022;162(1):316-319.
- Kuenzig ME, Manuel DG, Donelle J et al. Real world evidence of the association between medication and life expectancy in elderly inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. BMC Gastroenterol. 2022; 22(1):5.
- Karakeya Tripathi, MD and Joseph D Feuerstein, MD. New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance. Published online 2019 Apr 29. doi:10.7571/dic.21252.

MESALAZIN A COLITIS ULCEROSA KEZELÉSÉBEN:

MAGASABB INDUKCIÓS DÓZISSAL, HOSSZABB TÁVÚ KEZELÉSEL CSÖKKEN A REKURRENCIA RIZIKÓJA

Az enyhe és mérsékelt súlyosságú colitis ulcerosa (CU) kezelésében az 5-amino-szalicilsav- (5-ASA-) származék mesalazinnal a terápiás standardot a remisszió indukciójában és fenntartásában. Egy nemrégiben végzett, fázis IV. vizsgálat az enyhe és mérsékelt súlyos CU-betegeknél való mesalazinnalkalmazást elemezte. Az analízis fő kérdése az volt, hogy az alkalmazott mesalazindózis és a kezelés időtartama miként befolyásolja a betegség kimenetelét. Az eredmények rávilágítottak arra, hogy a magasabb orális indukciós mesalazindózisok (>4 g/nap) alkalmazása, illetve azok hosszabb időn keresztül (>6 hónap) adagolása a rekurrenciára kisebb kockázatával társul.

MESALAZIN - A GYÓGYSZERES TERÁPIA STANDARDJA CU ESETÉN

A mesalazinnal adagolható orálisan, topikálisan, illetve a két beviteli mód kombinálásával is. A klinikai irányelvek, így például a European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) által megfogalmazott iránymutatás enyhe és mérsékelt aktív CU esetén ≥ 4 g/nap orális mesalazinadagot javasol ≥ 1 g/nap dózissal mesalazinnal kombinációban. A remisszió fenntartására 2 g/nap dózissal orális mesalazinkezelés javasolt, illetve szükség esetén 3 g/hét dózissal rektális kezelés.

Néhány vizsgálat eredményei szerint a mesalazinnal indukciójában alkalmazott dózissal az alkalmazása, majd annak akár 12 hónapon keresztül további adagolása emeli a remisszióba kerülő betegek arányát és a remisszió időtartamát. További vizsgálatok pedig arról tanúsították, hogy a ≥ 4 g/nap indukciós mesalazindózis folytatása kedvezőbb kimenetelhez társul, mint a <3 g/nap dózis adása. Az előbbi vázolt eredmények tükröződnek a hollandiai, gyulladásozó bélbetegségek (IBD) kezelésére vonatkozó irányelvekben is. A holland iránymutatás alapján a CU fenntartó kezelése során ugyanazt a mesalazindózsit kell alkalmazni 6-12 hónapon keresztül, mint amit a remisszió indukciójában is használtak; és csak ezt követően fontolható meg a dóziscsökkentés. A hollandiai, fázis IV., nem intervenciós, obszervációs, prospektív, IMPACT-vizsgálat célja az volt, hogy az enyhe és mérsékelt súlyos CU-betegeknél való mesalazinnalkalmazást elemezze. Az analízis fő kérdése az volt, hogy az alkalmazott mesalazindózis és a kezelés időtartama miként befolyásolja a betegség kimenetelét.

HOGYAN BEFOLYÁSOLJA AZ INDUKCIÓS MESALAZINDÓZIS ÉS ANNAK ALKALMAZÁSI IDŐTARTAMA A KIMENETEKET?

A 2015. január és 2017. december között zajló vizsgálatban 16 hollandiai klinika beteget (n=151; medián életkor 46 év) vettek részt, akik gyógyszeres kezelését és kórtörténetét 1 éven át (1. nap, 1., 2., 3., 6., 9. és 12. hónapok) követték nyomon. A ≥ 18 éves, enyhe vagy mérsékelt súlyos CU-betegek (a vizsgálat kezdetén az UCDAI átlagösszpontszám 5,4) nyújtott hatású mesalazinnal tartalmazó készítményt (Pentasa, Ferring Pharmaceuticals) kaptak. A betegek többsége (79,5%) ≥ 4 g/nap dózissal mesalazinkezelésben részesült; jellemzően (76,2%) napi egyszer, per os adagolt 4 g mesalazinnal „tasak” formájában. Azokat a betegeket, akik

lokálisan ható kortikoszteroid-, szisztémás kortikoszteroid-, immunosuppresszáns- vagy biológiai kezelésekből részesültek, kizárták a vizsgálatból. A betegek állapotának minősítése során a rövidített colitis ulcerosa betegségaktivitási indexet (aUCDAI), továbbá, amennyiben elérhető volt, a mucosa endoszkópos megjelenését leíró standard UCDAI-t vették figyelembe. A páciensek kitöltötték a munkavégző képességet és aktivitásbeli zavarokat számszerűsítő WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) kérdőívet. Emellett, a kezeléssel járó mellékhatásokat és tolerálhatóságot, illetve a kezelésekre vonatkozó, a páciensek által jelentett adherencia mértékét is regisztrálták.

A vizsgálat primer végpontjait az az idő szolgált, ami a vizsgálat 1. napjától a dóziscsökkentésig (vagy a vizsgálat befejeztéig) eltelt; azaz a dóziscsökkentésig eltelt idő (time to dose reduction, TDR). Másodlagos végpontként definiálták:

1. a dóziscsökkentésig alkalmazott összdózis és a betegség súlyossága, kiterjedtsége, extraintesztinális manifesztációi közötti kapcsolat;
2. a kezdő napi dózis és a dóziscsökkentésig alkalmazott összdózis, illetve a rekurrenciaráta közötti kapcsolat;
3. a kezdő dózis alkalmazásának időtartama és a 12. hónapban meghatározott aUCDAI közötti asszociációt és
4. az alkalmazott mesalazinformuláció, illetve a terápiával szembeni adherencia közötti összefüggést.

VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK - CÉLRAVEZETŐ A MAGASABB MESALAZINDÓZIS, HOSSZABB IDŐN ÁT SZEDVE

A betegek közel egyharmadánál (31,8%) a vizsgálat befejezése előtt bekövetkezett a dóziscsökkentés, átlagosan 8,3 hónap TDR idővel. Az UCDAI összpontszámot tekintve: minél súlyosabb volt a CU-beteg kiindulási állapota, annál hosszabbnak adódott a TDR. UCDAI 0-2 pontszám esetén a TDR 3,2 hónap volt, míg a TDR a leg-hosszabbnak (TDR=8,4 hónap) 9-12 UCDAI pontszámok esetén bizonyult. Azoknál, akiknél extenzív CU volt jelen, rövidebbnek adódott a TDR (átlagosan 6,4 hónap), mint azoknál, akiknél bal oldali CU vagy proctosigmoiditis (átlagosan 8,2 hónap) volt jelen. A megfigyelési időszak végén csökkent betegségaktivitást találtak azoknál a betegeknél, akik a kezdő dózist >6 hónapon keresztül kapták, szemben azokkal, akik csak ≤ 6 hónapon át (aUCDAI-átlag 1,1 vs. 3,2) (1. táblázat). A vizsgálat egyik leglényegesebb megállapítása az, hogy azoknál a pácienseknél,

akiknél napi ≥ 4 g/nap dózisban adagolták a mesalazint, alacsonyabb volt a rekurrenciaráta, mint azoknál, akiknél 2-4 g/nap dózisban (26,6% vs. 62,5%; p=0,04). A kezelési időtartamát figyelembe véve: azoknál a betegeknél, akik >6 hónapon át részesültek mesalazinkezelésben, szignifikánsan alacsonyabb volt a rekurrenciaráta, mint azoknál, akik >3-6 hónapon át (HR=0,19; 95% CI, 0,08-0,46; p<0,05); és a különbség különösen kifejezett volt a ≥ 4 g/nap dózissal alkalmazása esetén. Összesen 9 beteg (12,7%) hagyta abba a gyógyszeres kezelést non-compliance miatt. A betegek jelentős része (1. hónapban 89,2%; 3. hónapban 92,4%; 9. hónapban 91,1%, 12. hónapban 69,2%) „kiválónak” vagy „jóknak” minősítette a gyógyszeres kezelését. A kezelés 12. hónapjában a betegek 61,9%-a, 80,2%-a, illetve 83,3%-a ítélte a kezelési kimeneteket, tolerálhatóságot és a bevétel módját jónak vagy kiválóknak. A betegek által kedvelt formuláció a granulátum volt (66,1%), napi egyszer adagolva (77,7%). A páciensek a terápiával szembeni adherenciájukat magasnak, 8,5-10/10 ítélték.

Összességében, a mesalazinkezelés jól toleráltnak minősült a betegek körében. A páciensek 15,2%-a (n=23) tapasztalt a mesalazinnal szedésével összefüggésben

mellékhatást, ami a leggyakrabban fejfájás (4,6%) vagy hasmenés (2,6%) volt. A mellékhatások 2 betegnél bizonyultak súlyosnak (egyik esetben anorexia, súlyvesztés, fejfájás, hasmenés, illetve a másik betegnél éjszakai izzadás, száraz száj, palpáció, bedagadt szemek, ízérzéklési zavar). A mellékhatások a betegek 8,6%-ánál tettek szükségessé dóziszváltoztatást, és a betegek 3,3%-a hagyta abba a kezelést mellékhatásokra hivatkozva.

Vizsgálaton kevés adat ismert arról, hogy a mesalazinkezelés miként hat a kezelt CU-betegek munkahelyi teljesítményére. A jelen vizsgálat real-world körülmények között igazolta azt, hogy a mesalazinkezelés során a munkanélküli betegek aránya stabilnak bizonyult, csakúgy, mint a hetente ledolgozott munkaórák száma (-35 óra/hét). A kezelés 3. hónapjában a betegek a munkaképességük javulásáról számoltak be a kiindulási állapothoz képest. Ez a javulás, noha kisebb mértékben, de a 12. hónapig fennmaradt.

ÖSSZEZEGÉS

A bemutatott vizsgálat eredményei igazolják, hogy az orálisan adagolt, nyújtott hatású mesalazinkezelés adagolása hatékony és jól tolerálható, illetve a betegek által is magasnak értékelt kezelést kínáló CU esetén. A citált hollandiai vizsgálat eredményei real-world evidenciát szolgáltatnak, és támogatják a ≥ 4 g/nap mesalazinnal indukciós dózissal alkalmazását, és ennek a dózissal a legalább 6 hónapon keresztül történő folyamatos adagolását. ■

Szerző:
Dr. Budai Livia PhD
szakgyógyász

HU-GAS-2200106
Lezárás dátuma: 2022. 05. 12.

Forrás

1. West R et al. Lower Risk of Recurrence with a Higher Induction Dose of Mesalazine and Longer Duration of Treatment in Ulcerative Colitis: Results from the Dutch, Non-Interventional, IMPACT Study. J Gastrointest Liver Dis. 2022;19(1):118-24.
2. <https://europemgpc.org/article/doi/10.1007/s0053006537msclbid-320b75e04c11eb0c04c1138d95536>

	Dózis adagolásának időtartama			
	≤ 2 hónap (n=37)	>2-3 hónap (n=14)	>3-6 hónap (n=37)	>6 hónap (n=63)
Rekurrenciá; n (%)	6 (16,2)	5 (35,7)	20 (54,1)	12 (19,1)
Rekurrenciáig eltelt átlagos idő; hónap	8,0	4,5	10,8	10,6
aUCDAI – teljes pontszám a 12. havi/utolsó vizitok; átlag (SD)	3,2 (2,9)	1,6 (2,1)	2,2 (2,7)	1,1 (1,7) ^b
Mucosa endoszkópos megjelenése (1. nap); n (%)				
0: normál	2 (6,3)	0 (0)	1 (2,9)	3 (5,7)
1: erythema, csökkent vasculáris mintázat, enyhe törékenység, minimális granularitás	17 (53,1)	9 (69,2)	25 (71,4)	25 (47,2)
2: törékenység, kifejezett erythema, hiányzó vasculáris mintázat, eróziók, genny	10 (31,3)	4 (30,8)	8 (22,9)	20 (37,7)
3: ulceratio, spontán vérzés	3 (9,4)	0 (0)	1 (2,9)	5 (9,4)



Folytatás a címlapról

AZ ÉLETKORRA ÉS SZEMÉLYRE SZABOTT GYÓGYSZERES TERÁPIA JELENTŐSÉGE COLITIS ULCEROSÁBAN

STELLA, EGY COLITIS ULCEROSÁS BETEG SORSÁNAK NYOMON KÖVETÉSE 7-77 ÉVES KORÁIG

Stella 7 éves volt, amikor colitis ulcerosát (UC) diagnosztizáltak nála. Mélyen az emlékezetébe égett az a nap, amikor megállapították, hogy ebben a betegségben szenved. Minden nehézség ellenére elmondható azonban, hogy nála is, csakúgy, mint valamennyi érintettnél, az UC az élet szerves részévé vált, amivel megtanult együtt élni.

STELLA 7 ÉVES
Izraelben él (klikk)

Kezelőorvos:

PROF. AMIT ASSA

Shaare Zedek Medical Center,
The Juliet Keiden Institute of Gastroenterology
and Nutrition, Jeruzsálem, Izrael

A gyulladós bélbetegségek előfordulási gyakorisága világszerte nő, miközben a kórképek diagnózisakor jellemző életkor fokozatosan csökken. A gyermekkori colitis ulcerosa a betegség nagyobb kiterjedésében különbözik a felnőttkorban jellemző UC-től. A gyermekkori UC kezdeti tünetei betegként változhatnak, jellemzően a betegség véres hasmenést tapasztalnak, éjszakai székletürítéssel, hasi görcsökkel és súlycsökkenéssel. Jelen lehetnek a bélrendszeren kívüli manifesztációk vagy a családban előfordult gyulladósosbél-betegség.

STELLA 17 ÉVES
Kanadában él (klikk)

Az elmúlt évben Stella kezelése a pediátriai gastroenterológustól átkerült a felnőttéket ellátó gastroenterológusokhoz. Ráadásul a tranzíció mellett a magánéleti stressz, az Európába való költözés latolgatása is rányomta a bélyegét az egészségi állapotára.

Kezelőorvos:

PROF. REMO PANACCIONE

University of Calgary, Kanada

Amikor a beteg betölti a 17. életévét, az nagyon fontos időszak a betegségében és a gondozásában. Ez lehet az egyik legszorosabb időszak, amikor a páciensnek beállítható egy „élethosszig tartó sikerútra”. A gyermekgastroenterológusnál kezdődő és a felnőtteket ellátó gastroenterológusnál

gusnál végződő tranzíciós folyamatot megfontoltan kell végrehajtani, hogy szoros kapcsolat alakuljon ki a páciens, vagyis egy serdülő és az egészségügyi szolgáltatók között.

TANÁCSOK A SIKERES TRANZÍCIÓHOZ

1. Az átmeneti programban részt vevő gyulladósosbél-betegségben (IBD) szenvedők tanulmányait. Jelenleg Stella Milánóban dolgozik ügyvédként. A számos kihívással teli munkája és programokkal teli mindennapjai annyira lekötik, hogy csak nehezen tud odafigyelni a terápiája nyomon követésére.
2. A betegek, a szülők, valamint a gyermek- és felnőttégesztségügyi szolgáltatók elterőren viszonyulhatnak az átmenethez. Fontos ezeket az attitűdöket azonosítani és harmonizálni.
3. A sikeres átmenethez szükséges készségek magukban foglalják a betegség-specifikus ismereteket és az önálló döntéshozatalt.
4. A betegek oktatásának életkorok megfelelőnek kell lenni, és legalább 1 évvel az áthelyezés előtt el kell kezdeni foglalkozni a felnőttgastroenterológiai ellátásba való „átadásal”.
5. Kivánatos a szülők oktatása, hogy a betegség kezelésével kapcsolatos felelősséget átruházzák a gyermekükre.
6. Ideális modellnek tekinthető az átmeneti program részeként kialakított közös gyermek-felnőtt klinika.
7. A felnőttközpontú gondozásba való átadás lehetőleg stabil remisszió idején történjen.
8. Az IBD-ben leggyakrabban javasolt átmeneti modellek a gyermek- és felnőtt-IBD-csoportok (beleértve a gastroenterológusokat és az IBD-szakpólokat) együttműködésén alapulnak. Ugyanakkor fontos, hogy legyen egy tag, aki felelős az átmenet előrehaladásának nyomon követéséért és a megfelelő átadás befejezéséért.

STELLA 27 ÉVES
Milánóban él (klikk)

Korábban a családjával együtt áttelepült Olaszországba, ahol elkezdte az egyetemi tanulmányait. Jelenleg Stella Milánóban dolgozik ügyvédként. A számos kihívással teli munkája és programokkal teli mindennapjai annyira lekötik, hogy csak nehezen tud odafigyelni a terápiája nyomon követésére.

Kezelőorvos:

PROF. SILVIO DANESE

IRCCS Ospedale, San Raffaele, University

Vita-Salute San Raffaele, Milánó, Olaszország

Amíg Stella adherens (volt) a terápiával, addig az állapota stabilnak bizonyult. Egy munkahelyi előléptetés és a vele járó stressz azonban negatív hatást gyakorolt rá. Számos tanulmányban beszámolt arról, hogy azok a betegek, akik betartják a kezelési rendet, általában hosszabb ideig maradnak remisszióban, mint az alacsony adherenciával rendelkezők. UC-ban szenvedő betegeknek a nonadherencia aránya körülbelül 50% a hosszú távú terápia során. Mindez növeli a klinikai relapszus kockázatát. A betegek részéről az orvos által javasolt terápiás rend betartása, különösen hosszú távon, régóta általános probléma az orvosi gyakorlatban. Az adherencia egyik kulcsfontosságú összetevője a gyógyszeres kezelés gyakorisága. A nem relapszusban vagy remisszióban lévő UC-betegek átlagosan csak a felírt gyógyszerük 70%-át vagy annál kevesebbet szednek be. Ebben szerepet kap az öngyógyítás, a felelősség, a mellékhatások, a költségek, a tabletták mérete és az adagolás gyakorisága is. Az egy-szerűsített gyógyszeradagolási sémák (például napi egyszeri gyógyszerbevitel) jobb együttműködést, javuló adherenciát eredményeznek, így fontos előnynek szá-

mitának az UC-s betegek kezelésében. Stella a gastroenterológussal való beszélgetést követően motiváltabb lett, amire visszavezethetően elkerülte a betegség újabb fellángolását. A gyógyszeres kezelés megkönnyítése céljából olyan készítményt rendeltek neki, amit napi egyszer kell adagolni.

STELLA 37 ÉVES
Belgiumban él (klikk)

Munkahelyi előléptetése miatt Leuvenbe költözött. Párjával gyermeket szeretnének vállalni, de 2 év próbálkozás során sem esik teherbe.

Kezelőorvos:

PROF. SÉVERINE VERMEIRE

University Hospitals Leuven, Belgium

Hangsúlyozandó, hogy a nyugalmi állapotban lévő gyulladósosbél-betegségben szenvedő nőbetegek ugyanolyan termékenyek, mint az általános populáció. Az in vitro megtermékenyítés gyulladósosbél-betegségben szenvedő nőknél ugyanolyan sikeres, mint az általános meddőségi populációban. Amennyiben egy IBD-ben szenvedő beteg teherbe kíván esni (természetes úton vagy in vitro fertilizáció révén), azt mindig előzetesen meg kell beszélnie a gastroenterológusával. Az egyik legfontosabb szempont annak biztosítása, hogy a beteg (szteroidmentes) remisszióban legyen. A remissziót a ≤ 3 /nap székletgyakoriság, a rektális vérzés hiánya és az endoszkópia során tapasztalt normális nyálkahártya határozza meg. A szövettani akut gyulladósos infiltrátum hiánya a betegség nyugalmi lefolyását vetíti előre. Az aktív UC nemcsak csökkent termékenységi rátával, hanem a terhesség alatti kedvezőtlen következményekkel (koraszülés és alacsony születési súly kockázata) is jár. Az aktív betegség idején bekövetkező fogantatás növeli a terhesség alatti tartós betegségaktivitás kockázatát.

Meg kell beszélni a beteggel azt, hogy az IBD kezelését lehet-e és/vagy kell-e folytatni a terhesség alatt. Míg a legtöbb IBD kezelésére használt hatóanyag megengedett a terhesség alatt, a potenciálisan teratogén szerek (pl. metotrexát és az újabb JAK-gátlók) alkalmazását abba kell hagyni. A metotrexát-kezelést mind a nőknél, mind a férfiaknál legalább 3-6 hónappal a teherbe esés előtt le kell állítani. Az 5-aminoszalicilátok (5-ASA) terhesség alatt is rendelkezhetők, alkalmazhatók. Hasonlóképpen a biológiai ágensek is alkalmazhatók terhesség és szoptatás alatt – a PIANO-regisztráció adatai alapján. Végezetül, a szülés módja multidiszciplináris megközelítés alá tartozik, a legtöbb IBD-s nő szülhet vaginálisan, és a császármetszés csak aktív perianális betegség vagy olyan nők esetében javasolt, akiknek a kórtörténetében ileoanális pouch szerepel. Stellának egészséges ikrei születtek.

STELLA 47 ÉVES
Brazíliában él (klikk)

Néhány év boldog házasságot követően elvált. Ekkor egy régi álmát igyekezett megvalósítani, egy hátizsákos braziliai körutat. Noha a gastroenterológus kezelőorvosától „engedélyt” kapott az utazáshoz, Brazíliában – állapota miatt – a curitibai sürgősségi osztályra került.

Kezelőorvos:

DR. PAULO GUSTAVO KOTZÉ

Catholic University of Paraná, Curitiba, Brazília

A súlyos UC-fellángolások gyakoriak a gastroenterológiai praxisban; és nem

mindig a műtét jelenti az egyetlen megoldást. Ezekben az esetekben általában 3 napon keresztül intravénás kortikoszteroiddal kezdik a terápiát. Ha ez nem vezet eredményre, infliximabot vagy ciklosporint alkalmaznak. 2 nap elteltével, ha a C-reaktív fehérje (CRP)-szint továbbra is emelkedett, vérzés és hasmenés tapasztalható, colectomia javasolt.

A műtét, illetve a gyulladáscsökkentővel történő kontrollálása a súlyos szövődmények elkerülése érdekében fontos. Általában egy 3 lépésből álló sebészeti beavatkozásról van szó: 1. colectomia végeleostomával; 2. J-pouch-képzés (IPAA) és kacs-ileostoma; 3. kacs-ileostoma zárása.

STELLA 57 ÉVES
Kínában él (klikk)

Kínai utazásra készül, de nem szeretné, ha megismétlődne az, ami a braziliai útján történt, így a gastroenterológusával együtt készül fel az utazásra. Jelenleg remisszióban van, immunszuppresszáns és biológiai terápiákban részesül.

Kezelőorvos:

PROF. ZHIHUA RAN

Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University

School of Medicine, Kína

A gyulladósosbél-betegségben szenvedő betegeknek nagyobb a kockázata bizonyos vakcinával megelőzhető betegségeknek (VPD). Ezért ezeknél a betegeknek a megfelelő oltási státusz fenntartása kritikus fontosságú a betegség kimenetelének optimalizálása érdekében. Azonban a védőoltások hatékonyságát és biztonságosságát az immunszuppresszív terápia vagy maga az IBD is megváltoztathatja. Minden IBD-beteg esetében a szükséges védőoltás(oka)t a lehető leghamarabb, ideális esetben az immunszuppresszív terápia megkezdése előtt be kell adni. Azonban azoknál az IBD-betegeknél, akiknek sürgős immunszuppresszív terápia van szükségük, a kezelést nem szabad elhalasztani a vakcinázás érdekében. Általánosságban elmondható, hogy élő kórokozót tartalmazó védőoltás, pl. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) felvétele ajánlott az immunszuppresszív terápiaiban nem részesülő betegeknek, míg az immunszuppresszív gyógyszereket szedőknek nem ajánlott. Az IBD nem ellenjavallt az inaktív vakcinák használatát illetően, de az immunszuppresszív terápia csökkentheti a vakcinára adott választ. Stella kínai utazása jól sikerült, és a betegsége nem akadályozta meg abban, hogy élvezze a pihenést.

STELLA 67 ÉVES
Németország él (klikk)

Az édesapja meghalt, ő pedig az édesanyjához költözik Németországba, hogy támogatassa őt. Az új ország egyben egy új IBD-kezelési centrumot is jelent a számára.

Kezelőorvos:

PROF. BRITTA SIEGMUND

Campus Benjamin Franklin, Berlin, Németország

Stella általában stabil klinikai remisszióban van a meszazalin fenntartó terápia alatt (2 g/nap, orálisan). Nemrégiben azonban enyhe fellángolás alakult ki nála, ezért az orális meszazinadagját napi 4 g-ra emelték, és lokális terápiát adtak mellé. Mivel ez sem segít a remisszió indukálásában, szteroidokra van szükség. Mivel Stellának korábban osteopeniát diagnosztizáltak, aggodódik a szisztémás szteroidterápia miatt. Így 9 mg/nap budesonid MMX-kezelést indítanak nála, ami 8 héten át tart, és ami ismét remissziót eredményez. Két III. fázisú tanulmány is vizsgálta a budesonid MMX hatékonyságát enyhe és közepes fokú UC esetén (CORE I. és CORE II.). Ezekben a vizsgálatokban nem figyelték meg a glükokortikoid-tünetek jelentős romlását, ami alapján a budesonid MMX 9 mg napi dózisban biztonságos, és hatékonyabb a klinikai és endoszkópos remisszió előidézésében, mint a placebokezelés.

A budesonid MMX adagolásának a leállítását követően Stella újabb fellángolást észlel. A fellángolás súlyossága mérsékelt vagy súlyos betegségaktivitást tükröz, és Stella nem számol be semmilyen extraintestinalis megnyilvánulásról, ezért vedolizumabterápiát indítanak nála. A döntés a III.b fázisú VARSITY-vizsgálaton is alapul, ahol a vedolizumab jobbnak bizonyult, mint az adalimumab közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedő UC-betegeknél.

Egy év vedolizumabkezelés után Stella még mindig klinikai és endoszkópos remisszióban volt, így a kezelőorvosával együtt döntöttek a vedolizumabkezelés megszakításáról és a meszazalin fenntartó terápiához való visszatérésről. A múlthoz hasonlóan Stella ebben az esetben is képes volt fenntartani a remissziót.

STELLA 77 ÉVES
Franciaország él (klikk)

Stella élet- és kórtörténetét részletesen is megismerheti a Ferring új videósorozatából, amelynek az internetes elérhetősége:

Kezelőorvos:

PROF. LAURENT PEYRIN-BIROULET

University Hospital, Nancy, Franciaország

Manapság egy idős IBD-beteg nem egy ritkaságszámba. Az IBD-betegek ötöde 60 évnél idősebb.

Stella az UC pancolitis enyhe fellángolását tapasztalja napi 5 folyékony széklettel és enyhe vérzéssel. Nincs hasi fájdalma, és a fellángolásnak nincs hatása az általános egészségi állapotára. A CRP-értéke normális, a székletkalprotektinszintje 356-ra emelkedett. A jelenlegi nemzeti és nemzetközi irányelvek szerint nagy dózisu per os adagolt 5-ASA+5-ASA beöntést kell kezdeni nála.

Stella 8 hét után tünetmentessé válik, és a székletkalprotektinszintje 104. Folytatja a fenntartó terápiát önmagában orális 5-ASA-val, az ECCO által javasolt adaggal. Egy év elteltével Stella mérsékelt súlyosságú UC-fellángolást tapasztal (CRP-szintje enyhén emelkedett 7 mg/dl, székletkalprotektin-szintje 556, napi 7 véres székletrel és enyhe székletinkontinenciáról számol be). Stellának optimálisnak ítélik az 5-ASA-terápiát: magas orális dózissal + újraindítva az 5-ASA-beöntést. 4 hét elteltével a részleges válaszreakció miatt helyi hatású kortikoszteroid kiegészítő kezelést kezdenek nála. 8 hét után teljes remissziót érnek el. Amennyiben az UC mérsékelt súlyosságú fellángolásai idős betegeknek jelentkeznek, fontos, hogy megpróbálják elkerülni a szisztémás szteroidok adását, mivel alkalmazásukkor fennáll a súlyos fertőzések és egyes társbetegségek (pl. cukorbetegség) súlyosbodásának kockázata. Ezért az 5-ASA-terápia optimalizálása kulcsfontosságú ebben a betegpopulációban. Stellának csodálatos élete volt a colitis ulcerosa ellenére is. A története példa arra, hogy megfelelő klinikai ellátás és támogatás mellett a colitis ulcerosával együtt is lehetséges teljes életet élni. ■

Dr. Budai Livia PhD

szakgyógyász

HU-GAS-2200185

Lezárás dátuma: 2022. 10. 26.

Irodalom:

Stella élet- és kórtörténetét részletesen is megismerheti a Ferring új videósorozatából, amelynek az internetes elérhetősége:

https://gastro.ferring.hu/ibd-mirror/



WWW.GASTRO.FERRING.HU

új hírportál a gasztroenterológia területén dolgozók részére



A Ferring Magyarország Kft. a gasztroenterológia szakterületén dolgozó orvosok, nővérek, egészségügyi szakdolgozók tájékoztatása érdekében elindította hírportálját, mely tudományos információk mellett szakmapolitikai híreket is közöl.



A site-on megjelennek a #GUTHEALTH kiadvány interjúi, összeállításai, a Ferring különféle tudományos szimpóziumának előadásai, és a gyulladásos bélbetegségek terápiájával kapcsolatos tudományos információk.



A folyamatosan frissülő tartalom segíti az érdeklődőket abban, hogy tájékozódhassanak a gasztroenterológiai szakma lehetőségeiről, megismerhessék a magyarországi trendek, tendenciák hátterét.



A Ferring Magyarország Kft. ezzel a hírportállal a gasztroenterológia iránti elkötelezettségét kívánja kifejezni.

OLVASSON MINKET, IRATKOZZON FEL HÍRLEVELÜNKRE!

FERRING

PHARMACEUTICALS

Anyaglezárás: 2022. február 9.
HU-GAS-2200045

Anyaglezárás: 2022. december 19.
HU-GAS 2200216

