

M. Scharl ■ G. Rogler

Krónikus gyulladásoos bélbetegségek kezelése tumornekrózis faktor elleni antitestekkel

Kommentár: Dr. Miheller Pál

A gyulladásoos bélbetegségek kezelésében egyértelműen polgárjogot nyert a tumornekrózis faktor- α -t (TNF) gátló biológiai szerek alkalmazása. Számos kedvező tapasztalat gyűlt össze ezzel kapcsolatban, de súlyos mellékhatásokkal, pl. fertőző betegségek jelentkezésével is számolni kell az ilyen kezelések során. A kórtörténet alapos áttekintése és a beteg állapotának folyamatos értékelése elengedhetetlen az anti-TNF kezelés megkezdése előtt. A terápiás hatás csökkenésére olyan ellenlépésekkel válaszolhatunk, mint a dózisznövelés vagy a reindukciós terápia. A szerzők az esetismertetés után átfogó ismeretést adnak a TNF-gátlók gyulladásoos bélbetegségben való alkalmazásának eredményeiről és buktatóiról.

KULCSSZAVAK: ADALIMUMAB, BIOLÓGIAI SZEREK, CERTOLIZUMAB, COLITIS ULCEROSA, CROHN-BETEGSÉG, INFLIXIMAB, KRÓNIKUS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉG, TNF-ELLENES ANTITESTEK

A konkrét eset

Anamnézis

Egy 18 éves beteg végbél körüli repedésekről és időszakosan fellépő nyákos, részben véresen festenyzett hasmenésről panaszkodott. A panaszok egy éve kezdődtek. Néhány hónapja nyálkahártya-léziók is megjelentek a száj-garat területén, majd vérezni kezdtek, evés és nyelés közben égő fájdalmat okoztak. A beteg görcszerű hasi fájdalomról, étvágytalanságról, fogyásról és teljesítőképességének folyamatos csökkenéséről számolt be. Gyakran saroktáji és bokaizületi fájdalmak is voltak. Megbetegedése előtt semmilyen gyógyszert nem szedett. Nagybátyja és unokahúga hasonló hasi panaszokkal járó betegségben szenvedett.

Vizsgálatok

Fizikális vizsgálat

A kötőhártya megtekintése jelentős fokú anémiára utalt. A jobb alhasi régióban nyomásérzékenységet jelzett a beteg. A szájban bukkálisan, a jobb tonsilla felső pólusán és a garatban több, részben 1 cm-nél nagyobb, fehér lepedékkel bevont fekély mutatkozott (1. ábra).

Laboratóriumi leletek

A 109 g/l-es hemoglobinszint és a jelentősen csökkent, 2,1 μ mol/l-es szérumvaszint, valamint a mikrocitás vérkép vashiányos anémiára utalt. Felszívódási zavarra utaló enyhe fokú albuminhiány (30 g/l) is fennállt, következményes alultápláltsággal. A gyulladásoos laboratóriumi és hematológiai paraméterek, pl. a CRP-

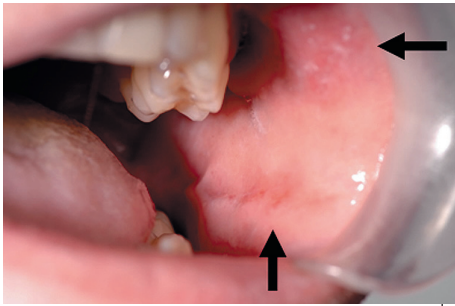
szint (94 mg/l) és a leukocitaszám ($10,18 \times 10^3/\mu$ l), kórosan magas értéket mutattak. Keringő autoantitesteket nem lehetett kimutatni.

Eszközös vizsgálatok

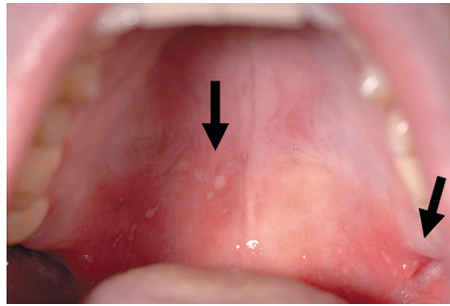
A hasi UH kb. 20 cm-es szakaszon jelentősen megvastagodott falú vékonybélkacsokat jelzett a terminális ileumban. A béllumen csak csíkszerűen ábrázolódott, és a falvastagodás maximuma 8 mm volt. Az ezen a területen jelentősen fokozott érecho a bélfal erős gyulladására utalt. A gasztroszkópia az antrum területének nagyfokú, illetve a duodenum egyes részeinek kisfokú gyulladását jelezte. A kolonoszkópiás lelet a terminális ileumban akut gyulladást, valamint különösen a colon descendensben és a rectumban enyhe gyulladásoos elváltozásokat mutatott. A vékonybél Sellink-féle MR-képén az ileocecalis átmenetben rövid szakaszon 3-4 cm-es falvastagodás (max. 7 mm), valamint egy másik, kissé megvastagodott falú szomszédos vékonybélkacs ábrázolódott.

Kórszövettani vizsgálatok

A bukkális nyálkahártyából, valamint a jobb oldali tonsilla bal felső pólusából vett biopsziák akut eltályogosodó és krónikus granulomatózus gyulladást egyaránt jeleztek. Az antrum nyálkahártyája florid, erózió, krónikus gyulladást mutatott; az ileumban, a colon descendensben és a rectumban akut gyulladásra utaló jelek voltak.



1. ábra. A szájban bukkálisan (balra), a jobb tonsilla felső pólusán és a garatban (jobbra) több, részben 1 cm-nél nagyobb, fehéres lepedékkel bevont fekély látszott (fekete nyilak)



Diagnózis, kezelés és kórlefordulás

Crohn-betegség diagnózisát állítottuk fel, amely ileitis terminalisszal, a vastagbél érintettségével, szájüregi aftákkal, végbélrepedésekkel, a gyomor érintettségével, valamint extra-intesztinális (bőr- és ízületi) manifesztációkkal járt együtt.

A beteget először 60 mg prednizonnal kezeltük, ennek hatására remisszió következett be. Mivel a szteroiddózis csökkentése után újabb shub lépett fel, prednizonból (50 mg) és azathioprinből (100 mg) álló kombinációs kezelést kezdtünk. Azathioprinrel és legalább 25 mg prednizon tartós adásával 3 hónap alatt nem sikerült jelentős tüneti javulást elérni. A beteg eleinte nem fogadta el a tumornekrózis faktor (TNF) elleni antitest kezelést, kifejezett anémiája és egyre súlyosbodó aftái ellenére sem. Végül a kismencedei MR, amelyre a CRP-szint és a fehérvérsejtszám miatt került sor, perianális sipolyt és tályogot mutatott ki (2. ábra). Ekkor az azathioprint leállítottuk, mert hatástalan volt, és a beteget sikerült rábeszélni a TNF-ellenes antitesttel (adalimumabbal) történő kezelésre. A tályogot metronidazollal és ciprofloxacinnal sikeresen

kezeltük. Kéthetente adott 40 mg adalimumab mellett a prednizont fokozatosan el lehetett hagyni, a sipolyt klinikailag meggyógyult, a beteg remisszióba került. Tizenkét hónapos adalimumab-kezelés után a beteg úgy döntött, hogy abbahagyja a kezelést, mivel a hasi MR lelete már csak a terminális ileum 5–8 cm-es szakaszán mutatta a bélfal enyhe gyulladását és megvastagodását. Az adalimumab-kezelés alatt nem jelentek mellékhatások.

Az adalimumab leállítását követően 5 hónappal a beteg kiterjedt orális afták és erős fartáji fájdalmak miatt jelent meg ambulanciánkon. A kolonoszkópia rektális érintettséget mutatott ki. A kismencedei MR sphincterek közötti sipolyt és 2 cm-es perianális tályogot talált. A tályog sebészi megnyitására és Seton-drenázs behelyezésére került sor, és újabb antibiotikum-kezelés történt metronidazollal és ciprofloxacinnal. A visszatérő sipolytünetek miatt újrateztük az adalimumab adását. A beteg általános állapota gyorsan javult, kéthetente adott 40 mg adalimumab monoterápia mellett jelenleg remisszióban van. Az afták és fissurák, valamint a gyomorpanaszok megszűntek, a sipoly bezáródott.

Megbeszélés

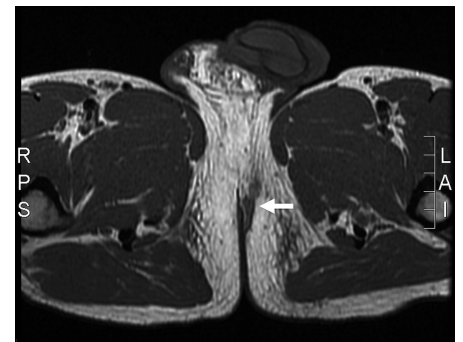
Összességében az ismertetett kórlefordulás a Crohn-betegség súlyos, szteroidrefrakter, sipolyozó formájának

klasszikus képét mutatja a felső gasztrointesztinális traktus (száj és gyomor) érintettségével és extra-intesztinális manifesztációkkal. Az ízületi fájdalmak klasszikus extra-intesztinális tünetek krónikus gyulladásos bélbetegségeknél. A betegség korai megjelenése (a beteg 18 éves volt), valamint a szteroid- és azathioprin-rezisztencia azt mutatta, hogy a Crohn-betegség súlyos formájával állunk szemben, és ezt csak biológiai szerrel, nevezetesen a TNF-ellenes antitest adalimumabbal tudtuk sikeresen kezelni.

Tumornekrózis faktor elleni antitestek

Jellemzők és hatásmechanizmus

Amint azt a bemutatott esetben leírtuk, a TNF-ellenes antitestek észszerű terápiás lehetőséget jelentenek krónikus gyulladásos bélbetegségeknél. A TNF döntő szerepet játszik a krónikus gyulladásos bélbetegségek patogenezisében. A TNF-ellenes antitestek specifikusan kötődnek ehhez az endogén gyulladáskeltő molekulához, és megakadályozzák, hogy



2. ábra. A kismencedei MR-vizsgálat körmetsző helyzetben 2 óránál végbéltől induló sipolyt mutatott ki, amely a sphincterek között caudalis irányban futott, valamint tályog gyanúját keltő, kb. 1 cm átmérőjű folyadékgyülemet a végbélnyílás szomszédságában (fehér nyíl)

a sejtek TNF-receptorához kötődjön. Az így létrejövő immunsuppresszív hatás a T-limfocitákat és a makrofágokat érinti. Ezenkívül a TNF-ellenes antitestek *in vitro* és *in vivo* serkentik az immunsejtek apoptózisát, vélhetően ez is erősíti a gyulladásgátló hatást.^{15,26}

A TNF-ellenes antitestek az elmúlt 10 évben a súlyos krónikus gyulladós bélbetegségek standard terápiájává léptek elő. Jelenleg ebből a gyógyszercsoportból három különböző szert alkalmaznak a klinikai gyakorlatban: az infliximabot, az adalimumabot (1. táblázat) és a certolizumab pegolt, amelyet azonban eddig csak az USA-ban és Svájcban engedélyeztek Crohn-betegség kezelésére. Más TNF-ellenes antitestek (pl. golimumab) klinikai kipróbálás alatt állnak.

Javallat, adagolás és hatékonyság

Az elsőként kifejlesztett és engedélyezett TNF-ellenes antitestet, az infliximabot Crohn-betegségben, illetve colitis ulcerosában szenvedő felnőttek és 6 évesnél idősebb gyermekek kezelésére engedélyezték. Az adalimumabot eddig csak felnőtt Crohn-betegek kezelésére hagyták jóvá. Az infliximab intravénás infúzióban, az adalimumab szubkután injekció formájában adható.

Az infliximabot először az indukciós (bevezető) fázisban, a 0., 2. és 6. héten, majd azt követően a fenntartó fázisban 8 hetenként 5 mg/testtömeg-kg dózisban adják. Az infliximab-kezelés kezdeti válaszaránya Crohn-betegségben kb. 60%, a remissziós arány pedig kb. 40%.¹ Az esetek 25–30%-ában tartós szteroidmentes remissziót lehet elér-

1. táblázat. TNF-ellenes antitest készítmények gyulladós bélbetegségben

Név	Bevitel/adagolás (felnőttek)	Engedélyezett javallatok
Infliximab	Intravénás infúzió, 5 mg/ttkg, a 0., 2. és 6. héten (indukciós kezelés), azután 8 hetente (fenntartó kezelés)	Crohn-betegség (felnőttek, >6 éves gyermekek), colitis ulcerosa, rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, plakkos psoriasis
Adalimumab	Szubkután injekció, 160 mg a 0. héten, 80 mg a 2. héten, azután 40 mg 2 hetente	Crohn-betegség (felnőttek), rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, plakkos psoriasis
Certolizumab pegol	Szubkután injekció, 400 mg a 0., 2. és 4. héten, azután 400 mg 4 hetente	Crohn-betegség (felnőttek) az USA-ban és Svájcban. Európában csak a rheumatoid arthritis kezelésére hagyták jóvá

ni az infliximabbal.²⁰ Az infliximab-kezelés kezdeti válaszaránya colitis ulcerosában kb. 65%, de a kezdeti remissziós arány colitis ulcerosában valamivel kisebb (35%), mint Crohn-betegségben. Tartós szteroidmentes remissziót csak 20–25%-ban lehet elérni. Az infliximab ezenkívül mentő terápia lehet súlyos colitis ulcerosában, ha a beteg a hagyományos kezelésre nem reagál.³⁰ A kezelés hatása többnyire 2 héten belül jelentkezik, és minden infúzió után 8–10 hétig tart. Az infliximab elleni antitestek kialakulásának és az ezzel összefüggő hatáscsökkenésnek a megelőzésére a gyógyszert rendszeresen, 8 hetenként célszerű adni.²¹ Így egyidejű immunsuppresszív kezelésre sincs feltétlenül szükség az esetleges hatáscsökkenés vagy allergiás reakciók megelőzése céljából.

Az adalimumabból az indukciós fázisban a 0. héten 160 mg-ot, a 2. héten 80 mg-ot, a 4. héten pedig 40 mg-ot kap a beteg szubkután injekcióban. A fenntartó fázisban kéthetente 40 mg antitest beadására kerül sor. Az adalimumab-kezelés indukciós és remissziós rátái nagyjából megegyeznek az infliximab-kezelés eredményeivel.¹⁹

A TNF-ellenes antitestek alkalmazásának korlátai

Krónikus betegségek az anamnézisben

A TNF-ellenes antitestek alkalmazása előtt részletes anamnéziszfelvételre van szükség, mert a kezelés súlyosbíthatja a már meglévő krónikus betegségeket. A NYHA III-IV-es stádiumú szívelégtelenség abszolút ellenjavallatnak minősül. Limfómák¹⁸ és egyéb tumorok (pl. bordaganatok) kialakulásának lehetősége miatt²⁶ csak nagyon óvatosan használhatunk TNF-ellenes antitesteket akkor, ha a kórelőzményben daganatos megbetegedés szerepel. Ügyelni kell a neurológiai betegségekre és tünetekre is, mert a TNF-ellenes antitest terápia alatt esetenként demielinizációval járó neuropátia alakult ki. A TNF-ellenes antitesteket csak akkor szabad használni, ha a panaszok hátterében ki lehet zárni a stricturák lehetőségét. Azt is leírták, hogy a TNF-ellenes antitestek hatására a májenzimek szintje megemelkedhet, és az egyik vizsgálatban éppen az infliximabot hozták kapcsolatba a megnövekedett halálozással olyan betegeknek, akiknek a májfunkciója alkoholos eredetű steatohepatitis miatt beszűkült.¹⁷

TNF-ellenes antitestek használata fertőző alapbetegségekben

Vírusfertőzések. Mivel a TNF-ellenes antitestek a már fennálló fertőzések fellángolásához, illetve lappangó vagy opportunistá fertőzések (pl. mikózisok) aktiválásához vezethetnek, ami halálos kimenetelű is lehet, megfelelő szűrővizsgálatokat kell végezni e gyógyszerek alkalmazása előtt (2. táblázat).

Különösen a vírusos megbetegedések lehetnek életveszélyesek az anti-TNF antitestekkel kezelt betegek-re nézve. Több esetben megfigyelték a krónikus hepatitis B reaktiválódását TNF-gátló kezelés alatt; a hepatitis C-vel kapcsolatban nem írtak le ilyen eseteket.¹⁶ Ezért a TNF-gátló kezelés megkezdése előtt szerológiai vizsgálatot kell végezni a hepatitis B fertőzés kizárására. A májenzimek emelkedése és a HBs antigén (HBs-Ag) kimutatása esetén antivirális terápiát kell kezdeni. Ajánlott a profilaxis, ha normális májenzimszintek és HBsAg-negativitás észlelhető. Rendszeresen vizsgálni kell a májenzimeket és a hepatitis B vírus DNS-t. A betegeket negatív hepatitisz-szerológiai lelet, valamint a varicella zoster tekintetében negatív anamnézis és szerológia esetén be kell oltani.

A TNF-ellenes antitestek használata előtt kötelező a HIV-szerológia, mivel a kontrollálatlan HIV-fertőzés abszolút ellenjavallatot jelent. Ha a limfocitaszám 200 sejt/ml fölé emelkedik, és a HIV vírusterhelés 60 000 kópia/ml alá csökken, akkor a TNF-ellenes kezelés legalábbis igazolhatónak tűnik.⁴

Nők esetében nőgyógyászati vizsgálat is indokolt a TNF-ellenes antitest terápia megkezdése előtt, mivel az immunosuppresszív kezelés alatt gyakori a Papanicolaou-pontszám növe-

2. táblázat. Ajánlott vizsgálatok a TNF-ellenes antitest terápia megkezdése előtt

Lehetséges betegség	Szükséges vizsgálatok
Szívelégtelenség, neurológiai betegségek, malignus betegségek	Részletes anamnézis
Latens vagy aktív tuberkulózis fertőzés	<i>In vitro</i> teszt: Quantiferon-TB Gold, T-SPOT.TB, mellkasröntgen
Kontrollálatlan HIV-fertőzés	HIV-szerológia
Hepatitis-fertőzés	Hepatitis-szerológia, elsősorban HBs antigén, anti-HBc
Krónikus májbetegségek	Transzaminázok (AST, ALT)
Hematológiai betegségek	Minőségi vérvkép
Kérdéses tályog	MR
Visszatérő húgyúti fertőzések	Vizeletvizsgálat
HPV-fertőzés	Nőgyógyászati vizsgálat

kedése és a cervikális diszplázia rosszabbodása. Ez az immunosuppresszió alatt fennálló krónikus humán papillomavírus fertőzéssel állhat összefüggésben.

Aktív vagy latens tuberkulózis kizárása. Mivel a TNF-ellenes antitestek a makrofágrendszerre is hatnak, ki kell zárni a granulomatózus betegségeket (pl. tuberkulózis) reaktiválásának lehetőségét. A részletes anamnéziszelfevételén kívül legalább két szűrővizsgálatot kell végezni. A tuberkulózis bőrteszt (Mantoux-próba) gyakran hasznavehetetlen krónikus gyulladáshoz vezető betegségekben, mert immunosupprimált betegeknél téves negatív, BCG oltáson átesettek-nél téves pozitív eredményt adhat. Ezért mindig mellkasröntgent, valamint szerológiai vizsgálatot (T-sejt-interferon- γ -releasing-assay [TIGRA]) is kell végezni. Mivel a latens tuberkulózis fertőzés gyakran hasi vagy mezenterialis lokalizációjú, a mellkasröntgen önmagában nem elegendő. A TIGRA ezzel szemben az egész szervezetben kimutatja a latens fertőzéseket, és érvényességét csak mini-

málisan (Quantiferon-TB Gold) vagy egyáltalán nem (T-SPOT.TB) csökkentik az immunosuppresszívumok. Ha a tuberkulózis szűrése pozitív eredményt ad, akkor a TNF-gátló kezelés megkezdése előtt legalább 4 héttel tuberkulostatikus kezelést kell kezdeni isoniazid hatóanyagú antibiotikummal, és azt 9 hónapon át kell folytatni.

Más fertőzőgócok kizárása. Ha tályogra gyanakszunk, akkor a TNF-ellenes antitest terápia megkezdése előtt MR-vizsgálatot kell végezni, mivel a manifeszt tályog kontraindikációt jelent. Visszatérő húgyúti fertőzések esetén vizeletvizsgálatra és vizelettenyésztésre van szükség. Ha a TNF-ellenes antitest terápia alatt ismét fellángolnak a colitises tünetek, ki kell zárni a citomegalovirussal vagy *Clostridium difficile*vel történt felülfertőzés lehetőségét. E két kórokozó kimutatása esetén a TNF-ellenes antitest terápia ellenjavallt. A CRP-szint ismeretlen eredetű emelkedése, valamint a minőségi vérvkép eltérései tisztázandók. Trópusi utazás után el kell végezni a széklet parazitológiai vizsgálatát.

Védőoltások

Alapelve, hogy immunuszuppresszív kezelés alatt élő vakcinával nem szabad oltást végezni. Nem számít, hogy TNF-ellenes antitestekkel vagy más immunuszuppresszív szerekkel történik-e a kezelés. Az oltásokat vagy az immunuszuppresszív kezelés megkezdése előtt legalább 3 héttel, vagy legkorábban 3 hónappal annak befejezése után lehet beadni. Kivétel ez alól a napi 20 mg-nál kisebb adagú kortikoszteroid monoterápia. Az élőlt vakcinát tartalmazó oltásokat TNF-ellenes kezelés alatt is be lehet adni.

Érdekes módon a krónikus gyulladós bélbetegségben szenvedő betegek gyakran kevesebb oltást kapnak a kelleténél, a súlyos fertőzések elleni fokozott fogékonyságuk ellenére is. Az ajánlott oltásokat be kell adni a gyermek és a felnőtt betegeknek. Mivel a nagy kockázatú csoportba tartoznak, jó, ha évente influenzaoltást, valamint ötévente *Pneumococcus* elleni oltást is kapnak. Negatív hepatitis B szerológia, illetve a varicella zoster tekintetében negatív anamnézis és szerológiai lelet esetén is ajánlatos beoltani a beteget.

Terhesség és szoptatás

Nincs bizonyíték arra, hogy az infliximab és az adalimumab veszélyeztetné a magzatot, de csak kevés vizsgálat áll rendelkezésre ezzel kapcsolatban, végleges következtetést még nem lehet levonni. Ezért a fogamzóképes nőknek fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a TNF-ellenes antitest terápia alatt. Ha várandós nő kezelésében elkerülhetetlennek látszik a TNF-ellenes antitestek használata, akkor gondosan mérlegelni kell a kockázat/haszon arányt, és lehetőleg specializált centrum útmutatását kell követni. A terhesség első két trimeszterében igazolhatónak tűnik az infliximab és az adalimumab használá-

lata. A terhesség utolsó harmadában azonban az antitestek nagyobb arányban jutnak át a magzatba a placentán keresztül, és klinikailag jelentős szintet érhetnek el a magzat vérében, az infliximab adagolását az utolsó trimeszterben le kell állítani.²⁸ Mivel az infliximab nem kerül át az anyatejbe, a szülés után minden további nélkül folytatható az antitestkezelés.

Mikor folyamodjunk TNF-ellenes antitestekhez?

Ma is vitatott kérdés, hogy krónikus gyulladós bélbetegségben melyik az optimális időpont a TNF-ellenes antitest terápia megkezdésére. Még mindig nagyon kevés vizsgálat áll rendelkezésre e fontos szemponttal kapcsolatban, és a TNF-ellenes antitestek potenciálisan súlyos mellékhatásokat okozó gyógyszerek. Megbízható hosszú távú adatok hiányában – első képviselőjüket, az infliximabot csak 1999-ben engedélyezték Németországban – Európában mindenütt második vonalbeli gyógyszerek: akkor kerül sor alkalmazásukra, ha a szteroiddal vagy hagyományos immunuszuppresszív szerrel (pl. azathioprin, 6-merkaptopurin, methotrexat) történő kezelés sikertelen. A TNF-gátló kezelés csak kivételes esetekben előzheti meg a hagyományos terápiát („top down”).

Monoterápiát vagy kombinációt válasszunk?

A TNF-ellenes antitestek használata során az az alapvető kérdés, hogy a már megkezdett immunuszuppresszív kezelést folytassuk-e, avagy leállítsuk. Figyelemreméltó szempont, hogy a TNF-ellenes antitest terápia alatt gyakran képződnek antitestek e vegyületek ellen. Az epizodikusan infli-

ximabbal kezelt betegek 61%-a antitesteket termel a gyógyszerként adott antitestek ellen.³ Kimutatták, hogy ezek az anti-infliximab antitestek növelik az infúziós reakciók kockázatát és csökkentik a gyógyszer hatását. Képződésüket azathioprin, 6-merkaptopurin vagy methotrexat egyidejű adása gátolja. Ez az alapja a TNF-gátló kezelés alatti kettős immunuszuppresszió koncepciójának. Ugyanakkor a rendszeresen ismételt fenntartó kezelés, pl. az infliximab adása 8 hetenként, szintén jelentősen csökkenti az ilyen antitestek képződését, ezért a sporadikus TNF-gátló kezeléssel szemben egyértelműen előnyben részesítendő.^{3,9,10} A TNF-ellenes antitestek használatának egyik fő célja a kortikoszteroidok dózisének csökkentése, lehetőség szerinti elhagyása.

A nemrég közzétett SONIC vizsgálat kimutatta, hogy az infliximab–azathioprin kombináció kb. 10%-kal hatásosabb, mint az infliximab monoterápia, és jóval hatásosabb, mint az azathioprin monoterápia.⁵ Ebben a vizsgálatban olyan Crohn-beteget kezeltek 2,5 mg/ttkg azathioprinnal + placebóval, 5 mg/kg infliximab + placebóval, vagy azathioprinnal és infliximab + placebóval, akik korábban sem biológiai szert, sem azathioprint nem kaptak. Elsődleges végpontnak a 26. hét utáni szteroidmentes remissziót adták meg. A kombinált kezelésben részesülő betegek 57%-a érte el ezt a célt, míg az infliximab-csoportban 44%, az azathioprin-csoportban pedig 30% volt ez az arány. Ezek az adatok azt bizonyítják, hogy végső soron a betegek 10%-a profitál a kettős immunuszuppresszióból, 90% számára felesleges a két gyógyszer párhuzamos alkalmazása. Gondolnunk kell arra a kisszámú, de mindig fatális kimenetelű esetre is, amikor fiatal (átlagosan 22 éves) férfiak

hepatosplenis T-sejtes limfómában betegek meg többnyire TNF-ellenes antitesttel és azathioprinnal történő kombinált kezelés alatt.¹⁶

Egy másik vizsgálatban a rendszeres fenntartó infliximab-kezelés kiegészítése immunosuppresszív szerrel legkésőbb 6 hónap elteltével nem bizonyult egyértelműen előnyösnek.²⁷ Az infliximab monoterápiában részesült betegeknél azonban magasabb CRP-szinteket és alacsonyabb infliximab minimumszinteket találtak ebben a vizsgálatban, mint a kettős immunosuppresszióval kezelt betegeknél. Még nem tisztázódott, hogy mi a jelentőségük e megfigyeléseknek a tartós infliximab-kezelésben, de tény, hogy a gyógyszer legalacsonyabb szérumszintje a folyamatos infliximab-kezelés hatásosságának egyik markere Crohn-betegségben. Az adalimumabról is hasonló adatokat közöltek.¹¹ A methotrexat-infliximab kombinációról eddig nem tudták kimutatni, hogy előnyösebb lenne az infliximab monoterápiánál, ezért ez a kombináció nem javasolható.⁸

Mai tudásunk szerint tehát a kettős immunosuppresszió nem jár jelentős előnnyel a TNF-ellenes antitest monoterápiához képest, ezért a kettős immunosuppresszív kezelés megkezdése előtt a kockázat-hason arányt gondosan mérlegelni kell. Az azathioprinnal vagy 6-merkaptopurinnal korábban nem kezelt betegeket ésszerűnek látszik TNF-ellenes monoterápiával kezelni, ha azt a klinikai helyzet (pl. szteroidrezisztencia) megkívánja. Ha a beteget már azathioprinnal vagy 6-merkaptopurinnal és TNF-ellenes antitesttel kezelik, akkor az azathioprint le kell állítani, amint a CRP-szint normalizálódik, és a beteg remisszióba kerül.

A hatásosság megítélése

Sok vizsgálat egyértelműen bizonyította, hogy a TNF-ellenes antitestek hatásosak krónikus gyulladásos bélbetegségekben. Egy nemrég publikált tanulmány szerint a Crohn-betegek 63%-a profitál a tartós infliximab-kezelésből.²⁴ Colitis ulcerosában ez az arány valamivel kisebb. Elsősorban a folyamatos terápiában részesülő betegek között csökken a hospitalizációk és a műtétek gyakorisága, valamint a szteroidigény.

A terápiás siker megítélése és a nonreszponderek kiszűrése érdekében az indukciós fázisban kéthetente, később körülbelül nyolchetente orvosi konzultációra van szükség. A TNF-gátló kezelés célja a tartós szteroidmentes remisszió. A gyógyszer hatásosságát a klinikai tünetek, a napi székletszám, a hasi fájdalmak gyakorisága és intenzitása, az extraintesztinális manifesztációk vagy a láz mértéke, valamint a gyulladásos laboratóriumi paraméterek (CRP, ferritin, vérkép) alapján kell megítélni. Úgy tűnik, a széklet kalprotektintartalma is jól korrelál a bélnyálkahártya gyulladásának mértékével.²⁹

A biztonságosság és a tolerálhatóság megítélése

A TNF-ellenes antitestek biztonságosági profilja alapján véve nagyon kedvező. A körülbelül 15 000 betegvnyi adatot tartalmazó TREAT regiszter értékelése nem utalt a malignus daganatok kockázatának növekedésére.¹³ A (súlyos) fertőzések gyakorisága azonban nő a TNF-gátló kezelés alatt, olyan oportunisták kórokozói is jelentkezhetnek, mint a *Pneumocystis carinii* vagy a citomegalovírusok. Különösen nagy az oportunisták fertőzések

kockázata két vagy több immunosuppresszívummal történő kezelés alatt. A tuberkulózis kockázata négyeseresére-ötszörösére nő. A betegek kb. 20%-ánál enyhe infúziós reakció lép fel, a súlyos infúziós reakciók azonban ritkák. Infliximab-terápia alatt a betegek kb. egyharmadánál anti-ds-DNS antitestek, 56%-uknál antinukleáris antitestek mutathatók ki.

A krónikus gyulladásos bélbetegségek TNF-ellenes antitest terápiaja alatt hasonló halálozási arányt észleltek, mint a hagyományos kezelések során. A TREAT regiszterben hasonló volt a mortalitási arány a 3179 fős infliximab- és a 3111 fős standard terápiás csoportban (100 betegévre 0,53 vs. 0,43; 95%-os MT: 0,73–2,10),¹³ összhangban sok más, infliximabbal és adalimumabbal kapcsolatos vizsgálat eredményeivel. Egy nagy, 3400 fős biztonságossági vizsgálatban a halálozási arány 0,44/100 betegév volt az adalimumabbal kezelt betegek körében.⁷

A betegek biztonsága és a szövődmények korai felismerése érdekében nagyjából ugyanolyan időközönként kell vizsgálatokat végezni, mint a hatásosság értékelése során (az indukciós fázisban kéthetente, később nyolchetente). Az időszakos kontroll a betegek együttműködési készségének biztosítására is szolgál. Figyelni kell a máj- és vesefunkcióra, a vérképre (klinikai, anamnesztikus adatok, laboratóriumi mérések alapján), valamint a lehetséges fertőzésekre, különösen a hőemelkedéses és lázas epizódokra. A vérkép változásaival (lymphopenia, neutropenia) összefüggő lázas epizódok további kivizsgálást tesznek szükségessé. Ha a TNF-ellenes antitest terápia előtt vagy alatt a májtranszaminázok (AST, ALT) szintje a referenciaérték háromszorosára-négyszeresére emelkedik, akkor

3. táblázat. Ajánlások a TNF-ellenes antitest terápia hatásosságának és tolerálhatóságának monitorozásával kapcsolatban

Kötelező intézkedések

Részletes anamnéziszfelvétel
Fizikális vizsgálat
Napi székletszám
Vér a székletben
Hasi fájdalmak mértéke
Extraintesztinális tünetek
Láz, fertőzések tünetek
Kísérő gyógyszerek
Laboratóriumi leletek: CRP, ferritin, minőségi vérkép, transzaminázok

Fakultatív intézkedések

Oltási státus meghatározása
PAP-teszt és rendszeres nőgyógyászati vizsgálat
Klinikai tünetektől függő képalkotó vizsgálatok: UH, endoszkópia, MR, CT

a TNF-ellenes antitest kezelés elkezdhető vagy folytatható, de ki kell vizsgálni a beszűkült májműködés okát. Több mint négyszeres transzaminázemelkedés esetén a kezelést el kell halasztani, illetve meg kell szakítani, esetleg májbiopsziára is szükség lehet. A nők rendszeresen vegyenek részt nőgyógyászati vizsgálaton (a HPV-fertőzés fokozott veszélye miatt), és az oltási státusnak teljesnek kell lennie. A kezelés megkezdése előtt fel kell hívni a betegek figyelmét a lehetséges mellékhatásokra és szövődményekre, és éjjel-nappal biztosítani kell számukra a sürgősségi orvosi ellátás legalább telefonos elérhetőségét (3. táblázat).

Otthoni kezelés TNF-ellenes antitestekkel

Mindhárom TNF-ellenes antitestet be lehet adni orvosi rendelőben, vagy akár otthon is. Az otthoni kezelésre leginkább az adalimumab alkalmas,

mert ez szubkután injekcióként adható. Azoknak a betegeknek, akik otthon, maguknak adják be a gyógyszert, hasonló gyakorisággal fel kell keresniük a kezelőorvosukat a hatásosság és a tolerálhatóság ellenőrzése céljából, mint azoknak, akik orvosi rendelőben vagy kórházban kapják a gyógyszert. Az otthoni kezelést legkorábban az indukciós fázis befejezése után vehetjük fontolóra, és csak akkor, ha a beteg stabilan teljes remisszióban van. A betegnek el kell sajátítania az injekció beadásának technikáját, dokumentációt kell vezetnie az egyes injekciókról, részletes felvilágosítást kell kapnia a TNF-ellenes antitest kezelés kockázatairól és mellékhatásairól.

Lehetőségek hatásvesztés esetén

Dózisnövelés

A TNF-ellenes antitest terápia dózisa növelhető az adagolási intervallum rövidítésével és/vagy a beadott gyógyszer mennyiség növelésével. Az infliximabbal kezelt betegeknél kimutatták, hogy a bevitt gyógyszer mennyiség növelése 10 vagy akár 15 mg/ttkg-ra a legtöbb esetben terápiás válaszhoz vezet.²¹ Egy hosszú távú megfigyeléses vizsgálatban, amelyben 614 Crohn-beteget kezletk infliximabbal, a kezelt betegek kb. 50%-a a terápiás séma módosítását igényelte, de ezek az intervenciók összességében sikeresek voltak, mivel csak az esetek 20%-ában kellett leállítani az infliximabot hatásvesztés miatt.²⁴ Az adalimumabbal kapcsolatban is hasonló adatokat közöltek.²²

Reindukciós kezelés hatásvesztés után

Másik lehetséges ellenlépés a TNF-ellenes antitest kezelés hatásvesztésére az indukciós kezelés megismétlé-

se, az ún. reindukció. Két tanulmány vizsgálta a reindukciós kezelés hatását folyamatban lévő TNF-ellenes antitest terápia alatt. Az adalimumabról kimutatták, hogy 3 hetes reindukciós kezelés (heti 80 mg adalimumab) a betegek kétharmadánál legalább rövid ideig tartó klinikai választ eredményezett.¹²

Egy másik tanulmány megvizsgálta, hogy az infliximabbal kezelt betegeknél milyen gyakori a Crohn-betegség újabb shubja a TNF-ellenes kezelés leállítását követően. A 115 megfigyelt, tartósan remisszióban lévő beteg közül az infliximab leállítását követően 12 hónapon belül 45-nél diagnosztizáltak akut shubot. Emiatt 37-en kaptak reindukciós infliximab-kezelést, aminek hatására 36 betegnél 4 héten belül ismételt remisszió következett be.¹⁴ Ezek az adatok azt mutatják, hogy a reindukciós kezelés ésszerű válasz a TNF-ellenes antitest hatásvesztésére.

A TNF-ellenes antitest váltása

Hatásvesztéskor további lehetőség a TNF-ellenes antitest váltása. Az adalimumab az előzőleg másik készítménnyel kezelt betegek kb. egyharmadánál remissziót idézhet elő.¹⁹ Ha már két TNF-ellenes antitest hatásatlan volt, hatástalanná vagy tolerálhatatlanná vált, akkor ésszerű lehet megpróbálni egy harmadikat. Egy ezzel kapcsolatos vizsgálatban harmadik TNF-ellenes antitest alkalmazása során 58%-os arányban figyeltek meg klinikai választ.² A legtöbb klinikai vizsgálatban a mellékhatások megelőzése érdekében mindig betartottak egy bizonyos időintervallumot, hogy a szervezetben ne halmozódjanak fel a különböző TNF-ellenes antitestek. A hatásvesztés után gyakran a TNF-ellenes antitestek igen alacsony koncentrációját mutatták ki.

Következtetések a gyakorlat számára

A TNF-ellenes antitestek hatásosak krónikus gyulladással járó bélbetegségekben. A kezelés megkezdése előtt meg kell fontolni a kockázatokat és mellékhatásokat.

A TNF-ellenes antitestek csak második vonalbeli gyógyszerként alkalmazhatók.

A folyamatos kezelést kell előnyben részesíteni. Hatástalanság vagy hatásvesztés esetén megfontolandó a dózisonövelés vagy a másik TNF-ellenes antitestre való váltás.

Rendszeres időközönként ellenőrizni kell a TNF-ellenes antitestek hatásosságát és tolerálhatóságát.

TNF-ellenes antitestek és sipolyok

A sipolyok a Crohn-betegség súlyos, gyakran nagyon nehezen kezelhető szövődményei. A TNF-ellenes antitestek e tekintetben is ígéretesek. Az infliximabbal kezelt betegek több mint felének terápiarezisztens perianális fisztulái bezáródtak (legalábbis átmenetileg). Ez a hatás az esetek több mint egyharmadában egy évnél tovább tart.²³ Hasonló eredményességi rátákat írtak le az adalimumabbal kapcsolatban is.⁶ A kombinált sebészeti-gyógyszeres kezelés (TNF-ellenes antitestek és drenázs vagy Seton-fonal behelyezése), úgy tűnik, eredményesebb, mint a pusztán gyógyszeres kezelés. Ne feledjük, hogy a TNF-ellenes antitesteket csak a tályog kizárása vagy gyógyulása után szabad használni.

Nyilatkozat. M. S. kijelenti, hogy az Essex Chemie cégtől tiszteletdíjat kapott. G. R. kijelenti, hogy az Abbott, Ardeypharm, Essex, Falk, Flamentera, Novartis, Tillots, UCB és Zeller cégektől tiszteletdíjat kapott.

BIOLOGICALS IN DER GASTROENTEROLOGIE AM BEISPIEL DER ANTI-TNF-ANTIKÖRPER • VOL 135 / NO 45 / 2010 / DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Levelezési cím: gerhard.rogler@usc.ch

Irodalom:

1. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1CD003574)

2. Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N, et al. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after

failure of two other anti-TNF antibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:92–101

3. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;34:601–608

4. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, et al. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:710–2

5. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–1395

6. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009;58:940–948

7. Colombel JF, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Adalimumab safety in global clinical trial of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1308–1319

8. Feagan B, et al. A randomized trial of methotrexate in combination with infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Gut* 2008;5(Suppl II):A66

9. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541–1549

10. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:542–553

11. Karmiris K, Painsaud G, Noman M, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome on adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009;137:1628–40

12. Karmiris K, et al. A 3-week course of 80 mg weekly administered adalimumab as a rescue therapy for patients with Crohn's disease who lost response to 40 mg weekly: relationships with adalimumab trough serum levels. *Gastroenterology* 2008;134:A640

13. Lichtenstein G, Feagan BF, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621–30

14. Louis E, et al. Infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: a prospective ongoing cohort study (STORI). *Gastroenterology* 2009;134:A–961

15. Lügering A, Schmidt M, Lügering N, et al. Infliximab induced apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 2001;134:1242–6

16. Nathan D, Angus PP, Gibson R. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor- α therapy: Guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1366–71

17. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1390–7

18. Ochenrider MG, Patterson DJ, Aboulafia DM. Hepatosplenic T-cell lymphoma in a young man with Crohn's disease: Case report and literature review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:144–8

19. Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Adalimumab: in Crohn's disease. *BioDrugs* 2007;21:125–32

20. Rutgeerts PJ. Review article: efficacy of infliximab in Crohn's disease – induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 Suppl 4:9–15

21. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402–413

22. Sandborn W, et al. Benefits of dosage adjustment with adalimumab in Crohn's disease: an analysis of the CHARM trial. *Gastroenterology* 2008;134(Suppl 1):A347

23. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance for fistulising Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876–885

24. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-center cohort. *Gut* 2009;5:492–500

25. Shen C, Assche GV, Colpaert S, et al. Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:251–258

26. Stallmach A, Hugel S, Bruns T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:167–182

27. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861–1868

28. Vasiliauskas E, Church JA, Silverman N, et al. Case Report: Evidence for Transplacental Transfer of Maternally Administered Infliximab to the Newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1255–1258

29. Vieira A, Fang CB, Rolim EG, et al. Inflammatory bowel disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with laboratory parameters, clinical, endoscopic and histological indexes. *BMC Res Notes* 2009;2:221

30. Wilhelm SM, McKenney KA, Rivait KN, Kale-Pradhan PB. A review of Infliximab Use in Ulcerative Colitis. *Clinical Therapeutics* 2008;30:223–230

Kommentár

Krónikus gyulladós bélbetegségek kezelése tumornekrózis faktor elleni antitestekkel

Manapság a gyomor-bél rendszeri betegségek közül a gyulladós bélbetegségek kezelésének elvei változnak a leggyorsabban. Ennek oka egyrészt az ilyen betegségek növekvő előfordulási gyakorisága, másrészt a terápiás fegyvertár bővülése. Scharl és mtsai egy eset kapcsán tekintik át a biológiai kezeléssel kapcsolatos témaköröket.

Bár a szakmai alapelvek világszerte megegyezők, a helyi viszonyok mindig befolyásolják a biológiai kezelés tényleges megvalósulását. Spanyolországban a nagy tbc-incidencia miatt mások a szűrési szabályok, Nagy-Britanniában és más európai országokban a biztosítási szabályozás miatt az egyes betegségtípusokban nem egyformán indikált mindkét forgalomban lévő TNF-gátló szer, Belgiumban számos centrumban eltérnek az indukciós kezeléskor javasolt protokolloktól, hazánkban pedig egy év után a legtöbb esetben fel kell függeszteni a kezelést.

Az egyik legnehezebb feladat talán a TNF-gátló szerek alkalmazásának helyes időzítése. Bizonyos kórjóslati tényezők fennállásakor egyértelmű, hogy a korai erélyes immunszuppresszió a helyes stratégia. Ha fiatal korban diagnosztizálják a Crohn-betegséget, ha a betegség sipolyozó típusú, ha jelentős bélszakasz érintett, ha nagy a szteroidigény, akkor biztosan szükséges a mielőbbi anti-TNF kezelés. A korán megkezdett erélyes kezelés nemcsak gyors klinikai remisszióval kecsegtet, hanem kedvezőbb hosszú távú lefolyással, azaz kevesebb kórházi kezeléssel, műtéttel és kisebb szteroidterheléssel is. A rossz

prognózisú kórformákban annál eredményesebb ez az úgynevezett leépítő stratégia, minél hamarabb részesül anti-TNF kezelésben a beteg. A hosszú kórtörténetű, több műtéten átesett, tartósan szteroidon lévő betegek esetében azonban már ez a stratégia is kevesebb sikerrel jár. Nagyon fontos tehát, hogy az ebbe a csoportba tartozó



Dr. Miheller Pál

Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

betegek mielőbb olyan kórházba kerüljenek, ahol hozzájuthatnak a biológiai kezeléshez.

Vannak azonban olyan esetek is, amikor más megoldások előnyösebbek lehetnek. Fiatal korban diagnosztizált, rövid szegmenst érintő, lokalizált (leggyakrabban ileoocaecalis érintettségű) Crohn-betegségben az ileoocaecalis reszekció és az azt követő megfelelő immunszuppresszió legalábbis megfontolandó. Helyes utókezelési és követési stratégiával a beteget megkímélhetjük az anti-TNF kezeléstől. Hasonlóan mértékletes szemlélet szükséges például az idősebb korban induló Crohn-betegség kezelésében, vagy krónikus társbetegségek jelenléte esetén.

Fontos, hogy az úgynevezett konzervatív kezelés adta lehetőségeket

kihasználjuk. Az ismertetett esetben a beteg 100 mg azathioprint kapott. Az azathioprin dózisa 2–2,5 mg/ttkg kell hogy legyen, és ezzel a dózissal legalább 3 (egyések szerint 6) hónapig kell a beteget kezelnünk, mielőtt a kezelés hatástalanságát kimondjuk. A sipolyozó beteget érdemes tartósan metronidazollal kezelni (kivéve, ha a hatóanyagra intoleráns), és persze figyelniük kell a mellékhatásként esetleg jelentkező perifériás neuropátiára is. Ciprofloxacin inkább csak szokásjog alapján alkalmazunk a gyulladós bélbetegséghez szövődésményként társuló tályog eseteiben, e hatóanyag bizonyítékokon alapuló indikációja igen szűk (fulmináns colitis ulcerosa, pouchitis stb.). Ha a betegnek tályogja van, akkor a tályog szanálása az elsődleges – legyen az hasüregi vagy perianális –, csak ezt követően alkalmazható erélyes immunszuppresszió. Perianális sipoly esetén a kortikoszteroid-kezelés ellenjavallt.

Ha a konzervatív kezelés összes lehetőségét kihasználva sem sikerül remissziót elérnünk, akkor viszont itt az ideje az anti-TNF kezelésnek. A megfelelő dózisban alkalmazott immunszuppresszív szerrel kombinált tartós szteroidkezelés mellett elért klinikai remisszió nem a kezelés sikere, hanem szteroidfüggőség, ami szintén az anti-TNF kezelés indikációjának számít! Betegünk akkor is szteroidfüggő, ha immunszuppresszív kezelés mellett egy éven belül 2-3 alkalommal is szteroid lökéskezelésre szorul!

TNF-gátló kezelés előtt Magyarországon kötelező a tuberculosis kizárása. Tekintettel a BCG oltás elterjedtségére, a Mantoux-teszt erre a célra nem alkalmas. Jelenleg már hazánkban is elérhető a Quantiferon vizsgálat, de

a mellkasröntgent a biztosító is megköveteli a kezelés megkezdése előtt. Kötelező szűrővizsgálat hazánkban a vírushepatitsek (B és C) kizárása. Orvosilag ezenkívül mindenképpen indokolt a kötőszövetes szűkületek kizárása – gyulladásos szűkület esetén azonban az anti-TNF szerek hatásosak lehetnek. Ugyanilyen fontos meggyőződnünk arról, hogy a beteg befolyásolhatatlannak vélt alapbetegsége nem valamilyen szövődmény (tályog, szűkület) miatt lett-e terápiarezisztens. Ilyenkor a sebészeti megoldást nem a belgyógyászati kezelés kudarcaként kell megélnünk!

A készítményválasztás hazánkban liberális, a szabályozás lehetővé teszi az infliximab és az adalimumab alkalmazását is a Crohn-betegség mindkét (gyulladásos és sipolyozó) típusában. Saját gyakorlatomban felvilágosítom a betegeket mindkét készítmény előnyeiről és hátrányairól, és a készítményválasztás közös döntés szokott lenni. Infliximab esetében 5 mg/ttkg dózsis indukciós kúrából (0., 2. és 6. hét), majd nyolchetenkénti fenntartó kezeléssel áll a javasolt protokoll. Adalimumab esetében mindenkép-

pen érdemes a nagyobb kezdő dózissal (160 mg, majd 80 mg 2 hét múlva) indítani, a fenntartó terápia 40 mg kéthetente. Az ügyesebb, megbízhatóbb betegeket érdemes megtanítani a szubkután készítmény beadására.

Az ismertetett esetben a TNF-gátló kezelés megkezdésekor az azathioprin adását leállították. Az idézett SONIC vizsgálat adatai szerint azonban az infliximab + azathioprin kombináció előnyösebb a monoterápiánál. Adalimumabhoz adott immunszuppresszív szer esetleges előnyös hatását céltartóan még nem vizsgálták. Hazánkban sem állítjuk le az azathioprin-kezelést, még akkor sem, ha a remisszió fenntartásában hatástalannak bizonyult, mert a finanszírozási szabályozás miatt az anti-TNF kezelést egy évig adhatjuk, és a leállítás után a megfelelő immunszuppressziótól reméljük a tartós remissziót. Ha ez a monoterápiával nem megvalósítható, akkor Magyarországon is újratekinthető a TNF-gátló kezelés. A leállításkor azonban érdemes endoszkópos vizsgálatot végezni, hiszen a gyógyult nyálkahártya a leg-

jobb kórjelési jel a hosszú távú prognózis szempontjából.

A szerzők igen nagy teret szenteltek a speciális helyzetek és a kedvezőtlen mellékhatások tárgyalásának. Amit leírtak, az helyes, de a témában kevésbé jártas kollégákat elriaszthatja attól, hogy betegeiket megfelelő időben anti-TNF kezeléshez juttassák. Az anti-TNF szerek daganatképző potenciáljáról szóló állításokkal vitatkoznék. A limfómák létrejöttében szerepük lehet a TNF-gátlóval kombinációban adott immunszuppresszív szereknek, de még az alapbetegségnek is. Fertőzésre pedig sokkal jobban hajlamosítanak a kortikoszteroidok – igaz, hogy a TNF-gátló mellett elszennvedett infekciók általában súlyosabbak.

Összefoglalva azt mondhatom, hogy a TNF-gátlók igen hasznos tagjai a gyulladásos bélbetegség ellen felvultatott fegyvertárnak. Fontos, hogy azok a betegek kapjanak ilyen gyógyszert, akiknek szükségük van rá, de ők minél hamarabb. Törekedjünk tárgyilagosságra a terápiás hatás megítélésében, figyeljünk gondosan a lehetséges mellékhatásokra!