

Dr. Kathleen Lange<sup>1</sup> ■ Dr. Andreas Stallmach<sup>2</sup>

# Crohn-betegség – kezdeti diagnózis és lefolyás

Kommentár: Dr. Kristóf Tünde

A Crohn-betegség első hónapjaiban indított célirányos kezelés kiemelkedően fontos a további kórlefordulás szempontjából. Négy típusú kórlefordulás különíthető el. A szerológiai markerek vizsgálata hozzájárulhat a betegség korábbi felismeréséhez, de egyelőre nem alkalmas rutinszerű szűrővizsgálatok céljára. Ma még a genetikai tesztek sem teszik lehetővé a kórlefordulás megbízható előrejelzését.

**Kulcsszavak:** CROHN-BETEGSÉG, GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK (IBD), KALPROTEKTIN, NOD2-MUTÁCIÓK, PANCA

**A** Crohn-betegség – a colitis ulcerosa mellett – a krónikus gyulladáshoz vezető bélrendszeri betegségek egyik fő formája. Szisztémás gyulladáshoz vezető betegség, kialakulására azok a genetikai változások és környezeti hatások hajlamosítanak, amelyek egyfelől károsítják a gasztrointesztinális határfelületek barrier működését, másfelől megzavarják a veleszületett és a szerzett immunrendszer szabályozási folyamatait. A jelenlegi kutatások egyik súlypontja a szövődényes kórlefordulás kockázatának értékelése klinikai, szerológiai és genetikai paraméterek alapján, a kezelési terv optimális kiválasztása érdekében. Jelenleg különböző, vitatott kezelési stratégiák állnak szemben egymással. A „top-down”, azaz leépítő terápiás koncepció azt jelenti, hogy kezdettől fogva biológiai terápiát kap a beteg, a gyorsított „step-up”, azaz felépítő stratégia pedig azt, hogy fokozatosan növelik a kezelés intenzitását, és immunszuppresszív terápiát akkor alkalmaznak, ha más módon (pl. szteroid adagolásával) nem sikerül megfelelő terápiás választ elérni.

## Diagnosztika

### Kezdeti diagnózis

A diagnózis gyors felállítása és a megfelelő első vonalbeli kezelés fontos a betegség további lefordulása szempontjából. Esetenként még ma is túl későn diagnosztizáljuk a Crohn-betegséget. A német Morbus Crohn/Colitis ulcerosa-Vereinigung (www.DCCV.de) felmérése szerint átlagosan 6 hónap telik el az orvossal való kapcsolatfelvétel és a kezdeti diagnózis között. A kórisme megállapításában a részletes anamnézis és a fizikális vizsgálat továbbra is döntő jelentőségű.

Egy svájci epidemiológiai kohorszvizsgálat megállapította, hogy a diagnózis késleltetésében szerepet játszhat a női nem, a terminális ileum izolált érintettsége, a nikotinfogyasztás, valamint fájdalmak esetén nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer (NSAID) kontrollálatlan szedése.<sup>17</sup> A diagnosztikus késlekedés együtt járhat a későbbi szövődényes lefordulással,<sup>14</sup> melynek során a gyakorta kialakuló striktúrák és sztenózisok műtéti beavatkozást tehetnek szükségessé.<sup>13</sup> Mindez azt mutatja,

hogy a betegség első hónapjaiban indított következetes kezelés kiemelkedően fontos a további lefordulás szempontjából.

Két retrospektív kohorszvizsgálat is rámutatott a betegség első évében folytatott kezelés jelentőségére. Ha a beteg az első évben Crohn-specialistához kerül, később kisebb valószínűséggel válik szükségessé műtéti beavatkozás;<sup>10</sup> másfelől pedig, ha a kezdeti fellángolás kezelése szteroiddal történik, az szövődényes lefordulást veti előre.<sup>18</sup>

### Hol tartunk?

**Diagnosztika.** A gyors diagnózis előfeltétele az időben indított eredményes kezelésnek és annak, hogy hosszú távon megelőzhesük a szövődényes kialakulását, különösen nagy gyulladáshoz vezető aktivitás esetén. Hasznos a fekáli gyulladáshoz vezető marker figyelembevétele, amely elősegíti a gyulladáshoz vezető és a funkcionális betegségek elkülönítését.

**Korai felismerés.** Az olyan szerológiai markerek, mint a perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitest (pANCA) vagy a bakteriális antigénnel szemben termelő antitestek, ígéretes kiindulópontok a krónikus gyulladáshoz vezető betegség (IBD) korai felismeréséhez. Rutinszerű meghatározásukat egyelőre nem ajánlják, mert a módszer érzékenysége és fajlagossága nem kielégítő.

**Genetikai vizsgálat.** Egyértelmű összefüggés van bizonyos gének (pl. a NOD2 gén) mutációja és a Crohn-betegség lefordulása között, ám az egyes kockázatot növelő genetikai konstellációk kimutatása nem jelzi előre megbízhatóan a lefordulást, ezért nem alapozhatja meg az intenzifikált kezelés javallatát sem.

**Terápia.** Továbbra sincs elegendő bizonyíték arra, hogy a korai erőteljes kezelés („top-down” stratégia) minden esetben előnyösebb lenne a következetes „step-up” terápiás stratégiánál.

<sup>1</sup>Szakorvos, JENAI EGYETEM, IV. sz. Belgyógyászati Klinika (Németország, EU), <sup>2</sup>Klinikaigazgató egyetemi tanár, JENAI EGYETEM, IV. sz. Belgyógyászati Klinika (Németország, EU)

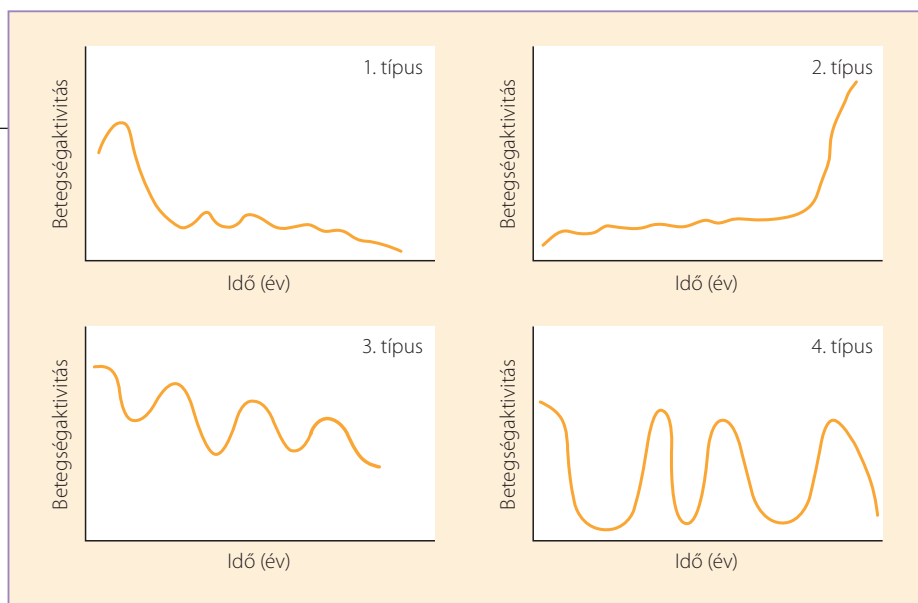
**1. ábra.** A Crohn-betegség különböző lefolyásainak vázlatos ábrázolásaIrodalmi adatok<sup>7</sup> alapján

Norvég epidemiológiai vizsgálatok<sup>7</sup> alapján négyféle betegségfolyást különböztetnek meg (1. ábra): (1) súlyos, akut kezdeti fellángolás, majd alacsony betegségaktivitás a későbbi kórlefordás során; (2) nagyon alacsony betegségaktivitás, majd évekkel később fulmináns lefordású fellángolás; (3) krónikus betegségaktivitás; (4) a betegségaktivitás és a remisszió fázisai váltogatják egymást.

Valószínűleg az esetek mintegy felében évekig kedvező a betegség lefordása, így soha sincs szükség akut gyógyszeres kezelésként pl. szisztémás szteroid alkalmazására. Kedvező lefordásra utal a magasabb (40 év feletti) életkor a betegség első megjelenésekor, a C-reaktív protein (CRP) alacsony szintje és a perianális léziók hiánya.<sup>8</sup>

**A fekális gyulladási markerek szerepe**

Az első panaszok és a diagnózis felállítása közti idő lerövidítése, valamint a téves diagnózis gyakoriságának minimalizálása érdekében a jelenlegi kutatások egyik fő területe a gyulladási és a nem gyulladási bélbetegségek jobb elkülönítése az új gyulladási markerek értékelésével. Gyermeken kimutatták, hogy a kalprotektin fekális koncentrációjának meghatározása nagyon érzékeny és specifikus módszer (0,93 [0,89–0,97]) a gyulladási bélbetegség diagnosztikájában. E tekintetben informatívabb a székletminták kalprotektintartalma, mint a C-reaktív protein szérumszintje vagy a leukocitaszám.<sup>6</sup>



Egy 13 vizsgálatot alapul vevő metaanalízis szerint a fekális kalprotektinkoncentráció szenzitivitása és specificitása felnőtteknél 0,93 (0,85–0,97), illetve 0,96 (0,79–0,99), gyermekeknél 0,92 (0,84–0,96), illetve 0,76 (0,62–0,86). A vizsgálat rutinszerű elvégzése a kezdeti diagnózis során kb. kétharmadára csökkenthetné a felnőttek körében az endoszkópos vizsgálatok számát. Az érem másik oldala, hogy 6%-ban téves negatív letet kapnánk, ami a gyulladási bélbetegség késleltetett diagnosztikához vezethetne, a fent említett következményekkel.<sup>14</sup>

**Klinikai jelentőség**

Ha felmerül a krónikus gyulladási bélbetegség gyanúja, ne késlekedjünk annak megerősítésével. A várható lefordás értékelése után a gyulladási aktivitástól függően válasszuk meg a kezelést. A diagnózis vagy a megfelelő kezelés késlekedése hosszú távon szövődmények kialakulásának veszélyével jár. Mivel azonban a prognózis sok esetben kedvező, a túlkezeléstől is óvakodnunk kell.

**A szerológia mint új eszköz a korai felismerésben**

A szerológiai markerek vizsgálata is hozzájárulhat ahhoz, hogy rövidebb idő teljen el a diagnózis felállításáig. Ismert, IBD-vel társuló markerek a bakteriális antigének elleni antitestek és a perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitestek (pANCA) (1. táblázat).<sup>12</sup> Friss közlemények is tárgyalják azt a kérdést, hogy tünetek hiányában egy adott antitest-konstelláció kimutatása előrejelezheti-e az IBD kialakulását. Egy holland tanulmányba 1992-től 2000-ig összesen 354 898 tünetmentes személyt tobozoztak,<sup>16</sup> és a követés során 2010-ig 244 betegnél állapították meg IBD-t. Minden diagnosztizált beteggel két egészséges személyt állítottak szembe negatív kontrollként, és a vizsgálati alanyok szérumában meghatározták az említett antitestek titerét. A valamennyi marker figyelembevételével nyert diagnosztikai pontérték biztosabb diagnózist tett lehetővé, de a Crohn-betegség korai felismerésének szenzitivitása, specificitása és po-

zitiv prediktív értéke (36%, 90%, illetve 64%) összességében még így sem volt kielégítő. Hasonló eredményeket közöltek a colitis ulcerosa diagnózisának felállítására vonatkozóan is. Ezért a szerológiai vizsgálatok egyelőre nem alkalmasak rutinszerű szűrővizsgálatok céljára. Érdekes módon a klinikai és kórszövettani diagnózisig eltelt idő rövidülésével nőtt a vizsgálatok prediktív ereje: pozitív szerológiai eredmény esetén – a szeronegatív betegekkel összehasonlítva – kétszer akkora volt a következő 6 évben kialakuló Crohn-betegség vagy colitis ulcerosa kockázata (95%-os MT: 0,77–5,67, azaz a különbség nem szignifikáns). Ugyanakkor a Crohn-betegség vagy a colitis ulcerosa 2,5 éven belüli kialakulásának esélyét legalább 10-szeresére, illetve 23-szorosára növelte a szeropozitivitás (95%-os MT: 3,0–177, illetve 3,5–29,7). Így levonhatjuk a következtetést, hogy a szerológiai markerek bizonyos konstellációjának kialakulása megelőzheti a klinikailag tünetmentes IBD-t.<sup>16</sup>

#### Klinikai jelentőség

A szerológiai vizsgálatok új távlatokat nyitnak az IBD korai felismerésében. Mivel azonban az eddigi adatok szerint elfogadható specificitás mellett a szenzitivitásuk nem kielégítő, rutinszerű alkalmazásuk egyelőre nem javasolható.

### A genetikai tesztek megbízhatatlanok a kórlefordás szempontjából

Az IBD patogenezisét több mint 163 génlókusszal hozták kapcsolatba, amelyek szerepet játszhatnak a gasztrointesztinális barrier, a baktériumflóra és az intesztinális immunvédelem közötti kölcsönhatás homeosztázisának zavarában. A patomechanizmust érintő

**1. táblázat.** A szerológiai markerek prevalenciája Crohn-betegség és colitis ulcerosa esetén

Antigén	Antitest	Colitis ulcerosa prevalenciája	Crohn-betegség prevalenciája
Nukleoláris lamina (neutrofilok)	pANCA	+++ (41–73%)	+ (6–38%)
Mannóz epitop ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	pASCA	+ (0–29%)	+++ (29–69%)
Membránporin ( <i>Escherichia coli</i> )	OmpC	+ (2–24%)	+++ (24–55%)
Bakteriális flagellinek	Cbir1	(+) (6%)	+++ (50–56%)

Irodalmi adatok<sup>2</sup> alapján

új felismerések mellett a genotipizálás is prognosztikailag releváns kijelentéseket tenne lehetővé az IBD lefordásáról. Ahogy azt egy 1528 Crohn-betegségben szenvedő, európai beteget bevonó retrospektív tanulmány kimutatta, bizonyos egynukleotid-polimorfizmusok (SNP) a szövődményes betegség lefordás nagyobb kockázatával társulnak. A veleszületett immunrendszer sejtjeinek patogénreceptor fehérjéjét kódoló *NOD2* génben SNP-t hordozó betegek körében szignifikánsan gyakoribb az ileum érintettsége és a sztenotizáló kórlefordás, s nagyobb valószínűséggel válik szükségessé műtéti beavatkozás.<sup>3</sup> A genetikai kockázatot tükröző pontrendszer kidolgozása – ahogy azt Cleynen és mtsai<sup>3</sup> javasolják – lépés lehetne a betegség személyre szabott kezelése felé. A cél az, hogy a szövődményes kórlefordásra hajlamosító genetikai kockázati tényezőket hordozó betegek időben immunszuppresszív kezelésben részesüljenek, hogy a komplikációk hosszú távon elkerülhetők legyenek.

Annak tisztázására, hogy az adatok kielégítően indokolják-e ezt a megközelítést, 49 tanulmányon alapuló metaanalízisben<sup>1</sup> tanulmányozták a szövődményes kórlefordás és a *NOD2*-mutációk közötti összefü-

gést. Azt találták, hogy egy *NOD2*-mutációhoz 8%-os kockázatnövekedés társult, két *NOD2*-mutáció esetében viszont már 42%-kal nőtt a szövődményes betegség lefordás kockázata (2. ábra). Továbbra is problematikus azonban, hogy a közepes specificitás (0,73) gyenge szenzitivitással (0,36) jár együtt. A jelenlegi adatok alapján nem indokolt intenzifikált kezelést javasolni genetikai kockázati tényezők kimutatása esetén.

#### Klinikai jelentőség

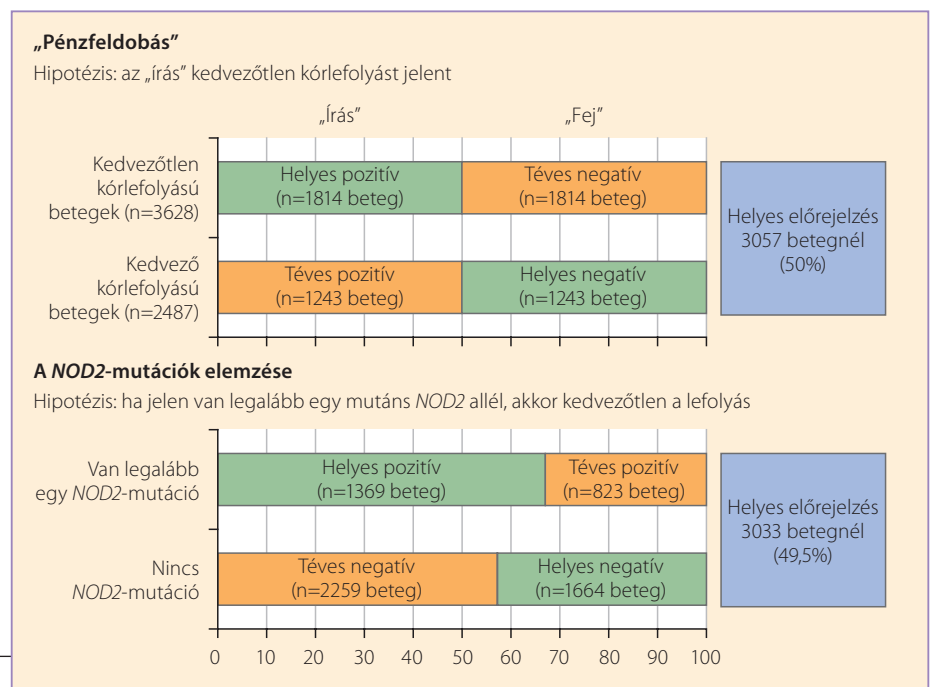
Bizonyos (pl. a *NOD2* gént érintő) mutációk jelenléte egyértelmű összefüggést mutat a Crohn-betegség szövődményes lefordásával. A multifaktoriális etiológia alapján egy adott rizikóallél kimutatása nem alkalmas a klinikai lefordás előrejelzésére a kezdeti diagnózis idején. Hiányoznak a prospektív, randomizált vizsgálatok, amelyek az ismert mutációk vizsgálatának hasznát igazolhatnák.

### Tiopurin: többnek látszik, mint ami?

A „top down” terápiás koncepció a Crohn-betegség kezelésében főként Gert D’Haens munkacsoportjának eredményeire támaszkodik.<sup>2,5</sup> A leépítő módszerrel kezelt terápiás cso-

**2. ábra.** A NOD2-mutációk összefüggése a szövődmiényes kórlefoiyással a 49 vizsgálalon alapuló, 6115 beteget bevonó meta-analízis adatai szerint. Szövődmiényes kórlefoiyás 3628 betegnél volt megfigyelhető, akik közül 1369-en hordoztak legalább egy NOD2-mutációt, 2259 betegnél ilyen mutációt nem találtak. A kedvező kórlefoiyású betegek közül 1664-en nem hordoztak mutációt, és 823 betegnél volt kimutatható legalább egy megváltozott allél. A molekuláris genetikai analízis révén csupán 3033 betegnél lehetett helytálló előrejelzést adni a lefoiyásra NOD2 gén mutációs állapota alapján, vagyis még pénzfeldobással is többre juthattunk volna. Figyelembe véve a Crohn-betegség patogenezisében közrejátszó genetikai változások nagy számát, nem meglepő, hogy az egyetlen kockázati génre való összpontosítás nem jár diagnosztikai előnnyel

Adler J, et al, 2011<sup>1</sup> nyomán



portban a betegek azathioprint kaptak és három alkalommal infliximabot, amelynek alkalmazását szükség szerint tovább folytatták. A másik vizsgálati csoportban a hagyományos felépítő kezelést alkalmazták: először szteroidot, majd azathioprint vagy methotrexatot adtak, amelyet harmadik vonalbeli kezelésként infliximab követett. A leépítő terápia csoportjában 24 és 52 hét után is szignifikánsan gyakrabban érték el a vizsgálat elsődleges végpontját, a szteroidmentes remissziót. Másfél, illetve 2 év után már nem volt kimutatható ez a különbség, csupán a nyálkahártya-gyógyulás mint helyettesítő marker szólt a leépítő terápia mellett.

Az azathioprint és aktív metabolitját, a 6-merkaptopurint (6-MP) már évtizedek óta alkalmazzák a Crohn-betegség kezelésében. Nemzeti és nemzetközi irányelvek is fő indikációként határozzák meg a szteroid adását igénylő gyakori fellángolásokat vagy a szteroidfüggőséget. Az azathioprin hatása a remisszió időtar-

tamának meghosszabbítását célozza, valamint a szteroidszükséglet hosszú távú csökkentését szteroidfüggőség esetén. Újjonnan diagnosztizált Crohn-betegségben szenvedő gyermekek bevonásával 2000-ben<sup>9</sup> bizonyítani tudták a 6-MP-terápia előnyét a szteroidszükséglet és a remisszió tartama tekintetében. Ezek az eredmények a leépítő azathioprin-kezelés mellett szólnak újjonnan diagnosztizált Crohn-betegség esetén. Megjegyzendő azonban, hogy a vizsgálatban mindössze 55 beteg vett részt, akik kivétel nélkül gyermekek vagy serdülők voltak, ezért a kezelés alkalmazása felnőttek körében megkérdőjelezhető.

Ezzel a dilemmával nemrég két vizsgálat is foglalkozott. A GETAID munkacsoport képviselőjében Cosnes és mtsai publikálták egy nyílt, véletlen besorolásos vizsgálat eredményeit,<sup>4</sup> amelyet újjonnan diagnosztizált Crohn-betegségben szenvedő betegeken végeztek. A vizsgálatba bevont 147 beteg a kockázati tényezők alapján szövődmiényes kórlefo-

lyásra számíthatott. Az egyik csoport azathioprint (2,5 mg/ttkg) kapott; a másik betegcsoportot hagyományos módon, lépcsősen növekvő intenzitással kezelték. Az elsődleges végpont kissé szokatlan módon az volt, hogy hány esetben nem volt szükség szteroid és TNF elleni antitest adására 3 hónapon át. Az eredmények értékelésekor feltűnő volt a felépítő terápia keretében azathioprinra szoruló betegek magas, 61%-os aránya. Ez bizonyára a kedvezőtlen kórlefoiyás kockázati tényezőit hordozó betegek bevonásával magyarázható, és a gyorsított felépítő terápia következetes alkalmazását mutatja. A vizsgálat végeredménye egyértelmű: az azathioprin korai alkalmazása a leépítő terápiaiban nem előnyösebb a következetes felépítő terápianál.

Egy másik, Spanyolországban végzett, prospektív, kettős vak vizsgálat<sup>11</sup> hasonló kérdésre kereste a választ: újjonnan diagnosztizált Crohn-betegségben (>8 hét) szenvedő kórházi betegek szteroid mellett azathioprint

vagy placebót kaptak. A másfél évig tartó kezelés a két csoportban hasonló eredményhez vezetett: 44,1% volt a szteroidmentes remisszió aránya az azathioprinnal kezelt és 36,5% a placebót kapó csoportban. Így ebben a vizsgálatban sem igazolódott, hogy az azathioprin korai alkalmazása előnyösebb lenne a placebohoz képest, bár a súlyos recidívában lévő betegek aránya (definíció szerint: CDAI >220 pont) az azathioprin-csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a placebo csoportban (11,8% vs. 30,2%).

#### Klinikai jelentőség

A szövődményes lefolyás kockázati tényezőit hordozó betegek számára nem előnyösebb az azathioprinnal végzett korai immunosuppresszív kezelés. Ugyanakkor viszonylag gyakran (>20%) kell mellékhatások miatt felfüggeszteni az azathioprin alkalmazását. Az azathioprin alkalmazására vonatkozó eddigi adatokat sürgősen ki kell egészíteni olyan kontrollcsoportos vizsgálatokkal, amelyek a biológiai terápiának nem csupán a nyálkahártya gyógyulására (mint helyettesítő markerre), hanem a betegségaktivitásra tett pozitív, hosszú távú hatását is bizonyítják. Az azathioprin hatásának hiányos bizonyítékai nem igazolják az anti-TNF antitestek szélesebb körű alkalmazását.

#### MORBUS CROHN – ERSTDIAGNOSE UND VERLAUF • VOL 139 / NO 14 / 2014 / DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Levelezési cím: andreas.stallmach@med.uni-jena.de

#### Irodalom:

- Adler J, Rangwalla SC, Dwamena BA, et al. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroent* 2011;106:699–712
- Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463–468; quiz e10-1
- Cleynen I, Gonzalez JR, Figueroa C, et al. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut* 2013;62:1556–1565
- Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145:758–765, e752; quiz e714–755
- D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660–667
- Henderson P, Casey A, Lawrence SJ, et al. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroent* 2012;107:941–949
- Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Ibsen Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol* 2007;42:602–610
- Kruijs W, Katalinic A, Klugmann T, et al. Predictive factors for an uncomplicated long-term course of Crohn's disease: a retrospective analysis. *J Crohn's Colitis* 2013;7:e263–270
- Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895–902
- Nguyen DL, Sandborn WJ, Loftus EV Jr, et al. Similar outcomes of surgical and medical treatment of intra-abdominal abscesses in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroent Hepatol* 2012;10:400–404
- Panes J, Lopez-Sanroman A, Bermejo F, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145:766–774, e761
- Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, et al. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1340–1355
- Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *Am J Gastroent* 2013;108:1744–1753; quiz 1754
- Sjoberg D, Holmstrom T, Larsson M, et al. Incidence and clinical course of Crohn's disease during the first year – Results from the IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE) of Sweden 2005–2009. *J Crohns Colitis* 2013;8:215–222
- van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3369
- van Schaik FD, Oldenburg B, Hart AR, et al. Serological markers predict inflammatory bowel disease years before the diagnosis. *Gut* 2013;62:683–688
- Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:496–505
- Wenger S, Nikolaus S, Howaldt S, et al. Predictors for subsequent need for immunosuppressive therapy in early Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012;6:21–28



## Kommentár

Crohn-betegség – kezdeti diagnózis és lefolyás

**A** gyulladós bélbetegségek (IBD) világszerte a legfontosabb gasztroenterológiai kórképek közé tartoznak, a kezelés folyamatosan bővülő lehetőségei évek óta a szakmai érdeklődés középpontjában állnak. A két jól elkülöníthető klinikai forma, a colitis ulcerosa (CU) és a Crohn-betegség (CB) közül az utóbbi lefolyása szeszélyesebb, kevésbé kiszámítható, kezelése nehezebb, nagyobb terhet ró a betegre és a kezelőorvosra egyaránt. A Crohn-betegség lefolyása során változó gyakoriságú, különböző súlyosságú fellángolások jelentkezésére, társuló intesztinális és extraintesztinális szövődményekre kell számítani, melyek kialakulását nem lehet előre megjósolni.

A Crohn-betegség konvencionális terápiájában a betegség súlyosságához folyamatosan alkalmazkodó, lépcsőzetesen felépített, óvatos (ún. step up) kezelési gyakorlat terjedt el. A gyulladós bélbetegségek kezelésében bekövetkezett szemléletváltás eredményeként válogatott esetekben újabban a „top down” kezelési stratégia, a betegség korai szakában bevezetett erélyes kombinált kezelés is szerepet kap. Ez elsősorban súlyos betegségkezdet és várhatóan szövődményes lefolyás esetén ajánlható. Az elmúlt években több nemzetközi társaság revideálta, illetve átdolgozta a gyulladós bélbetegségek kezelésével kapcsolatos irányelveit, így pl. a számunkra iránymutatónak tartható European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). A nemzetközi szakmai ajánlások hazai adaptációját a kezelések költségvonzata határolja be, az alkalmazhatóság szintjeit az OEP által meghatározott finanszírozási protokoll szabályozza.

Az IBD kezelésében végbement fejlődés lehetőséget nyújt a személyre szabott gyógyszeres terápia megválasztására, amelyben a betegek kockázat szerinti alcsoportokba sorolása (stratifikáció) segít. A szerzők változott irodalmi adatok elemzésével próbálnak meg olyan prediktív markereket találni, amelyek a korai felis-



**Dr. Kristóf Tünde**

Főorvos, Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház,  
II. sz. Belgyógyászati Osztály, Miskolc

merésen túl segítségünkre lehetnek a veszélyeztetett, súlyosabb lefolyású, szövődményes esetek kiválasztásában.

### Diagnosztika – korai felismerés

Az egykor leírt klasszikus forma napjainkra nagyon színes, heterogén betegcsoporttá alakult, melynek korai felismerése és megfelelő kezelése meghatározó lehet a betegség lefolyása és kimenetele szempontjából.

A gyulladós bélbetegségek természetes lefolyásának és befolyásoló tényezőinek tanulmányozása a klinikai kutatások kiemelt területe. Egyre nagyobb érdeklődés övezi az IBD korai szakaszában folytatott klinikai vizsgálatokat, hiszen valahol a betegség kezdeti szakaszában nyílnak lehetőségünk a betegség természetes lefolyásának megváltoztatására.

Egy nemzetközi konszenzusos állásfoglalás szerint akkor beszélünk korai Crohn-betegségről, ha a fennállásának időtartama kevesebb, mint 2 év, és még nem történt immunszuppresszív vagy TNF-antagonista-kezelés.

A legújabb populációs vizsgálatok a betegség természetes lefolyásának kedvező változását mutatják, ami a biológiai szerek bevezetésével és a személyre szabott kezelés alkalmazásával magyarázható. Ez a megfigyelés indokolja a gyors progresszió és a szövődmények szempontjából nagy kockázatúnak tekinthető betegek mielőbbi azonosítását. A jelenlegi kutatások ezért fektetnek nagy hangsúlyt a magas kockázatú betegek kiválasztására alkalmas prediktorok vizsgálatára. Bizonyos klinikai kockázati tényezők már a diagnózis felállításakor előrejelezhetik a komplikált kórlefutást. Ide sorolják a fiatal életkort (<40 év), a kezdeti szteroidigényt, a perianális betegséget és az ileokolonális lokalizációt. A közlemény irodalmi hivatkozása azt is sugallja, hogy a szövődmények kialakulását várhatóan az is csökkenti, ha a beteget kezdettől Crohn-specialista kezeli.

### Biomarker-vizsgálatok az IBD diagnózisában

A Crohn-betegség diagnózisa gyakran ütközik nehézségekbe, általában a klinikai, laboratóriumi, endoszkópos, radiológiai és szövettani kép együttes értékelése alapján állítható fel. Az IBD diagnosztikájában használatos biomarkerek két csoportra oszthatók: (1) rövid távú, relapszust előrejelző markerek (C-reaktív protein, kalprotektin); (2) hosszú távú, klinikai fenotípust kifejező (genetikai, szerológiai) markerek. Újabban nagy érdeklődés övezi a betegség fenotípusával és lefolyásával kapcsolatban álló biomarker-vizsgálatokat. Ha a lefolyás

prognosztikai alcsoportok felállításával megjósolható, akkor sokkal könnyebb tervezni a kezelést, és sokkal jobb terápiás eredmények érhetők el.

#### **Fekális gyulladási markerek: kalprotektin**

A fekális kalprotektin, a legigéretebb székletmarker az aktív gyulladás jelzője, értéke gyulladásos folyamatok esetén megnövekszik. A kalprotektin a neutrofil granulociták által termelt cink- és kalciumkötő fehérje, mennyisége IBD-ben jól tükrözi a bélnyálkahártyába migrált granulociták mennyiségét. Emelkedésének mértéke összefügg az IBD aktivitásával, és jobb korrelációt mutat az endoszkópos és hisztológiai aktivitással, mint a klinikai tünetekkel. A bélgyulladás gyógyulásával szintje normalizálódik.

Nagy szenzitivitással jelzi a gasztrointesztinális gyulladást, de nem specifikus az IBD-re, értéke polipokban, tumorokban és enterális fertőzésekben is emelkedett lehet. Segíthet az IBD és a funkcionális bélbetegségek elkülönítésében. A vizsgálat eredményeit főleg a gyermek-gasztroenterológiában lehet kihasználni, ahol megfogalmazott igény az invazív vizsgálatok számának csökkentése. Felnőttgyógyászatban csupán a többi szükséges vizsgálattal együtt értékelendő, és panaszos betegek esetében valószínűleg a szerzők által becsülnél kevesebb esetben teszi elkerülhetővé a kolonoszkópiát, hiszen ebben a populációban nem csupán a gyulladásos és a funkcionális bélbetegségeket kell elkülönítenünk.

A székletkalprotektin igazolt Crohn-betegségben a relapszusok gyors megítélésére, valamint a terápiára adott válasz értékelésére használható, mivel megbízhatóan tükrözi a beteg aktuális állapotát. Ezáltal a klinikailag tünetmentes betegek követésében is fontos gyakorlati szere-

pet kaphat. A vizsgálat értékelésénél azonban figyelembe kell venni a közleményben kiemelt 6%-nyi téves negatív leletet!

A kalprotektin kimutatására az ELISA módszeren alapuló laboratóriumi meghatározás mellett egy egyszerűbb, ún. POCT (point-of-care) gyorseszteszt is rendelkezésre áll, amely kvantitatív mérésre ad lehetőséget. Sajnos a fekális kalprotektin meghatározása még nem tartozik a rutinszerű hazai IBD-diagnosztikához, mivel széles körben nem érhető el a magas költség és az OEP-támogatás hiánya miatt.

#### **Szerológiai markerek**

Az IBD szerodiagnosztikájának fejlődése, újabb markerek vizsgálata utat nyithat a betegség korai felismerése és célzott kezelése felé. A szeromarkerek prediktív értékének meghatározására további vizsgálatok szükségesek.

**Korai diagnosztika.** Jelenleg még nem ismerünk olyan antitesteket, amelyek megbízhatóan előjelezhetnék az IBD kialakulását, az IBD jelenlegi diagnosztikus ajánlásában a különféle antitestek meghatározására mérsékelt szenzitivitásuk miatt kevés hangsúlyt helyeznek. A cikkben ismertetett, nagyon figyelemreméltó multinacionális európai kohorszvizsgálat (EPIC) alapján úgy tűnik, hogy bizonyos antitest-kombinációk (pANCA, ASCA, anti-CB1, anti-OmpC) előre jelezhetik a CU és a CB kialakulását a kis kockázatú populációban. A rendelkezésre álló szerológiai vizsgálatokat csak a diagnosztika kiegészítéseként lehet használni, külön-külön a legjobbnak tartott tesztek (ANCA, ASCA) sem elég pontosak ahhoz, hogy azokat rutinszerűen szűrővizsgálatként vagy a CU és a CB elkülönítésére használjuk.

**A prognózis előjelzése.** Az IBD-vel asszociált szerológiai markereket ún.

hosszú távú markerekként értékeljük, jelenlétük agresszívabb betegség-lefolyással, szövődményes betegségfenotípussal hozható összefüggésbe. Az újabban felismert szerológiai markerek legfontosabb klinikai haszna a Crohn-betegek kockázati csoportba sorolása lehet, ami alapján meghatározhatók azok a betegek, akik esetében gyors progresszió és nagy műtéti kockázat várható.

#### **Tényleg megbízhatatlanok a genetikai tesztek a kórlefordulás szempontjából?**

Az utóbbi évtizedben az IBD-vel kapcsolatos genetikai ismereteink ugrászerűen bővültek, a Crohn-esetek egy részében a genetikailag meghatározott betegség-hajlam bizonyítottan tekinthető. Az IBD genetikájával foglalkozó szakértők becslése szerint a genetikai faktorok szerepe Crohn-betegségben 15–35%.

Napjainkban végtelenül izgalmas kérdéskör a genotípus–fenotípus vizsgálatokra alapozott kockázatértékelés. Az eddig tanulmányozott, betegség-hajlamot hordozó gének közül a Crohn-betegség patogenezisében a *NOD2/CARD15* tűnik a legjelentősebb genetikai tényezőnek, ez a klinikai fenotípus előrejelzésében a leghasználhatóbb marker. Jelenléte kapcsolatot mutat az ileális lokalizációval, a sztenotizáló viselkedéssel és a sebészeti ellátás szükségességével. A gén területén kimutatható mutációk számával együtt emelkedik a szövődményes betegség-lefordulás kockázata, így amennyiben vizsgálata a mindennapi betegellátás számára könnyen elérhetővé válik, fontos szerepet kaphat az egyénre szabott kezelés megtervezésében.

A közleményben citált multicentrikus európai tanulmányban több mint 1500 Crohn-beteg hosszú távú

követése során azt észlelték, hogy a korán bevezetett immunszuppresszív kezelés mellett a sztenotizáló forma kialakulása és ezzel együtt a sebészi kockázat is csökken. A *NOD2/CARD15*-mutációk kimutatása önmagában valóban nem indokolja a korai erélyes kezelés elindítását, de jelenlétük figyelembevétele a várható szövődmények megelőzésére és korai észlelésére fókuszált gondozási terv kialakításával a betegség lefolyását kedvezően befolyásoló terápiás döntésekhez vezethet. A genetikai markerek prognosztikai szerepe egyre jobban előtérbe kerül, de jelenleg rutinszerűen felhasználható genetikai tesztek nincsenek.

#### A tiopurinkezelés

Az azathioprint bizonyítottan hatásosnak tartják a remisszió elérésére és fenntartására. Az IBD kezelésében jelentős változás az immunszuppresszív szerek gyakoribb és korai alkalmazása. A korai azathioprin-, illetve biológiai kezeléssel mind a szövődményes betegségforma kialakulásának esélye, mind a sebészeti beavatkozás kockázata csökkenthető. A legújabb ajánlások különösen középsúlyos vagy súlyos Crohn-betegségben, valamint a szteroidfüggő esetekben az immunszuppresszív szerek korai alkalmazását javasolják.

A szerzők által ismertetett két spanyol tanulmányban a rövid és középtávú lefolyást vizsgálva az enyhe klinikai relapszusok szempontjából nem igazolták a korai azathioprinkezelés előnyét. A cikkben idézett Cosnes-tanulmányban azonban a korai azathioprinkezelésben részesü-

lő, kedvezőtlen kórlefordulású csoportba tartozó betegeken a perianális szövődmények tekintetében a csoport kockázati besorolása alapján várható magasabb szövődményráta nem észlelhető! A másik tanulmány (Panés) elemzésében figyelembe kell venni, hogy nem vizsgálták a hosszú távú kimenetelre gyakorolt hatást, valamint a betegpopuláció nem tekinthető reprezentatívnak, mivel a beválasztott betegek többsége az enyhe gyulladással csoportba tartozott, a súlyos, szövődményes eseteket kizárták. A vizsgálat értelmezése olyan megközelítésben ajánlható, hogy a betegség indulásakor enyhébbnek talált formákban nincs előnye (és egyben nincs is indikációja) a korai azathioprinkezelésnek.

Egy walesi és egy magyar populációs kohorsztanulmány adatai alapján a korai azathioprinkezelés összefüggésbe hozható a Crohn-betegség kedvező hosszú távú kimenetelével.

Lakatos és mtsai igazolták, hogy hazánkban az elmúlt 30 évben a Crohn-betegség természetes lefolyása megváltozott. Kevesebb a szövődményes eset és csökkent a sebészeti beavatkozások, bélreszekciók aránya. Mindez az erélyesebb kezelési stratégiával, az egyre gyakoribb és egyre korábbi azathioprinhasználattal hozható összefüggésbe. További vizsgálatok szükségesek annak tisztázására, hogy a Crohn-betegség viselkedésében, lefolyásában észrevehető változások mögött milyen tényezők állnak.

#### Összegzés

Jelenleg nem ismerünk olyan széles körben használható, specifikus, szenzitív biomarkert, ami

a Crohn-betegség korai felismerésében egyértelmű segítséget nyújthatna, de a rendelkezésre álló és újabb biomarkerek vizsgálata várhatóan további lehetőségeket nyit a betegség korai felismerése felé. A korai diagnózis és a betegség kezdeti szakaszában bevezetett, optimalizált, egyénre szabottan megválasztott kezelés befolyásolni képes a betegség lefolyását, csökkentheti a szövődmények kialakulását és a sebészeti beavatkozások szükségességét. Célszerű az ilyen betegeket már az első kezelési lépések és a hosszú távú kezelési terv meghatározására erre felkészült, megfelelő gyakorlattal rendelkező IBD-centrumba irányítani, ahol a szakmai tapasztalat mellett a kezelési lehetőségek teljes tárháza rendelkezésre áll.

Levelezési cím: ktunedr@gmail.com

#### Ajánlott irodalom:

1. Gross V. Immunszuppresszió krónikus gyulladással járó bélbetegségekben. Miheller Pál kommentárjával. *Orvostov Szle* 2013;20(1):59–63
2. Ramadas AV, et al. Natural history of Crohn's disease in a population based cohort from Cardiff (1986–2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;59(9):1200–1206
3. Lakatos PL, et al. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population based inception cohort from western Hungary between 1977–2009. *Am J Gastroenterol* 2012;107(4):579–588
4. De Vroey B, et al. Exploring life before IBD. *Gut* 2013;62(5):662–663
5. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn Colitis* 2010;4:28–62
6. A Crohn-betegség diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja. OEP, 2014
7. Lakatos PL, et al. Azathioprine in Early Crohn's Disease: Time to Revisit Patient Selection and End Points for Clinical Trials and/or Azathioprine Efficacy? *Gastroenterology*. 2014;146(3):867–8