

---

# Újdonságok a gyulladásos bélbetegségek diagnosztikájában, terápiájában

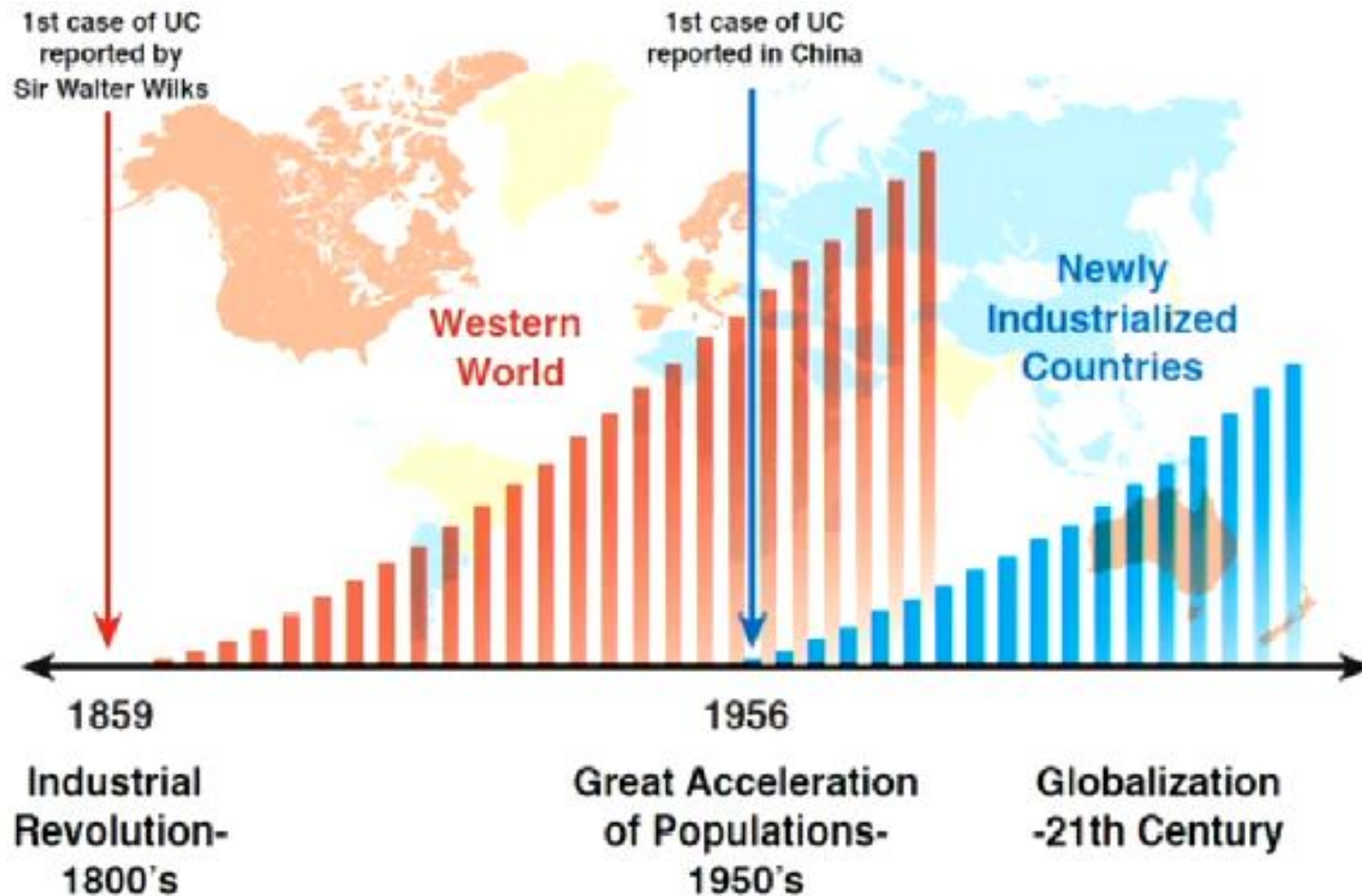
Dr. Sarlós Patrícia, PhD

PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika

---

Belgyógyászat kötelező szintentartó tanfolyam 2019.10.10. Pécs

# XXI. Század: az IBD egy globális betegség



# Miről lesz szó?

---

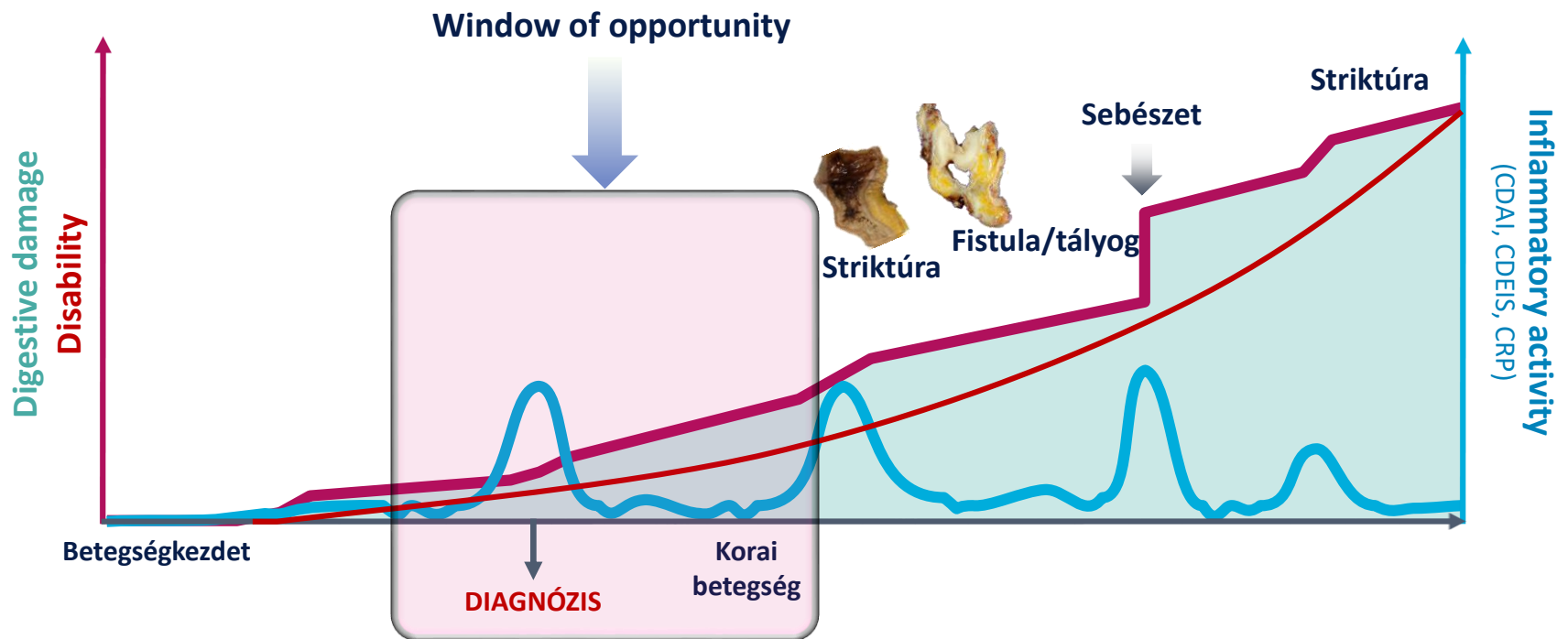
- Korai diagnózis – széklet kalprotektin
- Prognosztikai faktorok IBD-ben
- Új terápiák 2019-ben
- IBD gondozás – Multidiszciplináris IBD csapat

---

# Korai diagnózis

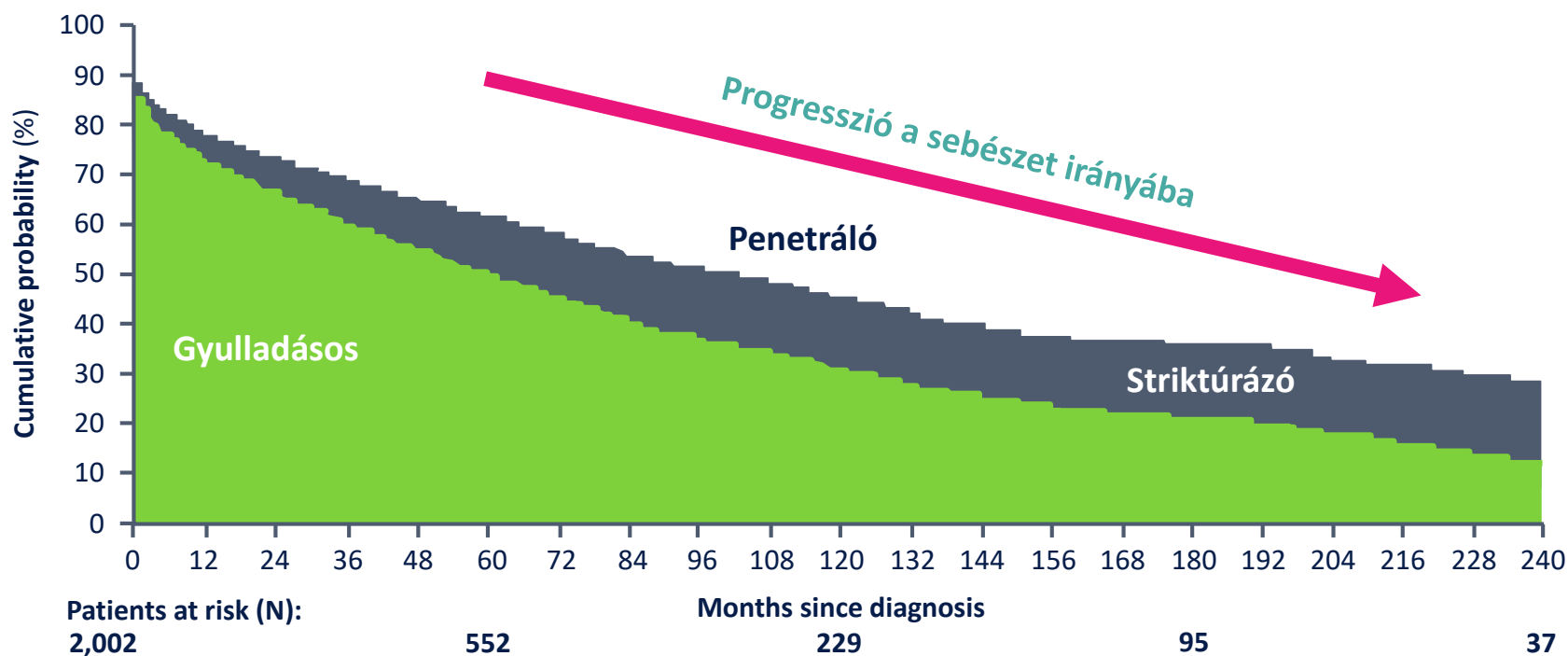
---

# Az IBD egy progresszív betegség



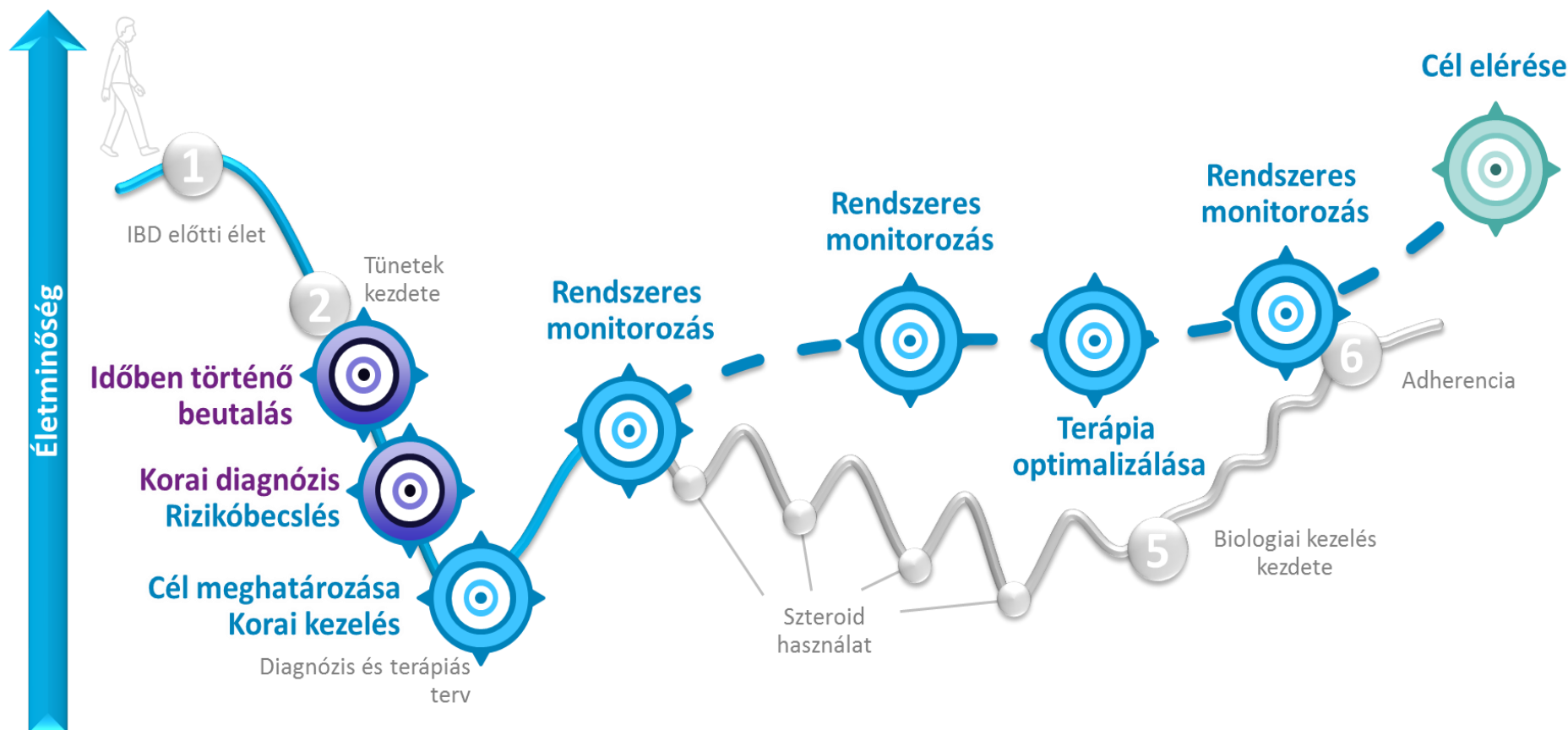
# Betegségprogresszió Crohn-betegségben

## Cohort study from France



A Crohn-betegek nagy részének idővel szűkülete vagy fistulája lesz

# Az időben történő beutalás és a korai diagnózis növelheti a cél elérésének valószínűségét



# Az időben történő beutalás és a korai diagnózis

## A diagnosztikus késlekedés negatívan befolyásolja a kimenetelt

- **Prospektív francia tanulmány**  
(CD n=497):  
Hosszú diagnosztikai késlekedés (>13 hónap) emelte a korai műtét rizikóját<sup>1</sup>
- **Retrospektív koreai tanulmány**  
(CD n=165; UC n=130):  
Diagnosztikai késlekedés összefüggött a rossz kimenetellel, mint pl. bélműtét rizikója<sup>2</sup>



## „Red Flag”-ek alkalmazása gyorsítja a korai beutalást

Olyan tüneteket használ, amelyek segítik azon Crohn-betegség gyanús beteg felismerését, akiket:

- gasztroenterológiára kell **utalni**<sup>3</sup>
- Betegségük **korai szakában** kell diagnosztizálni, hogy szövődmény- és sebészeti arány csökkenjen<sup>1</sup>



# „RED FLAGS” index $\geq 8$ = Crohn-betegség



Nem-gyógyuló vagy komplex perianalis fistula vagy tályog vagy egyéb perianalis lézió (kivéve aranyér) ⑤



Elsőfokú IBD-s beteg a családban ④



Fogyás az elmúlt 3 hónapban (testtömeg  $>5\%$ -a) ③



Krónikus hasi fájdalom ( $>3$  hónap) ③



Éjszakai hasmenés ③



Hőemelkedés az elmúlt 3 hónapban ②

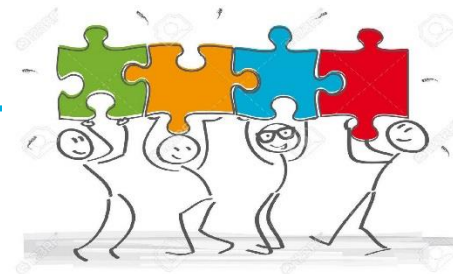


Étkezés után 30-45 perccel jelentkező hasi fájdalom hiánya (főleg zöldség) ②



Hiányzó rektális sürgető inger („urgency”) ②

# Komplex és pontos diagnózis



Kórtörténet, klinikai kép, fizikális vizsgálat

Biokémiai eltérések (szérum és széklet biomarkerek)

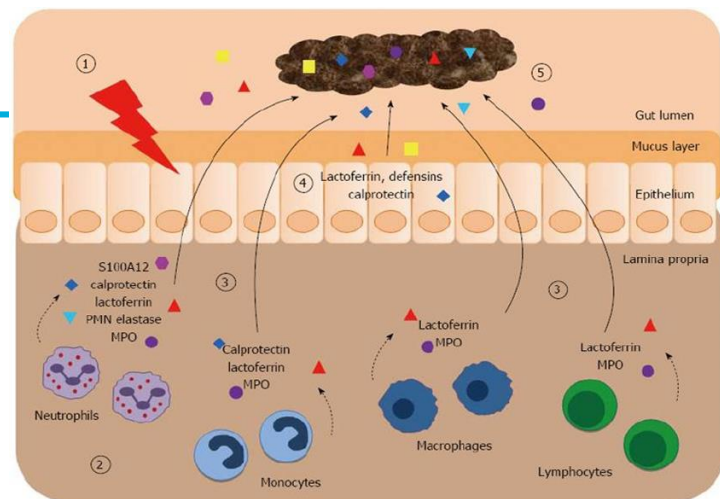
Endoszkópia (colonoscopia, OGD, kapszula endoszkópia)

Szövettan

Képalkotók (transabdominális UH, hasi rtg, CT, MR + enteroklysis / enterographia, transrectalis UH)

# Széklet kalprotektin

- Egyszerű és megbízható vizsgálat
- kis molekulatömegű (36 kDa) fehérje
- Döntően a **neutrofil granulocytákban**, cytosol proteinek 60%-a
- Korreláció a bélnyálkahártya neutrofil granulációs infiltrációjával és a nyálkahártya leválással
- Ellenáll a degradációval szemben: stabil >1 hét szobahőn
- Jól korrelál az endoszkópos és hisztológiai aktivitással
- Előrejelzi a relapsust (>120 ug/g → UC relapsus rizikója 6x)
- Organikus és funkcionális **GI kórképek elkülönítése**
- Nem-specifikus (polypok, CRC, infekció, diverticulosis, NSAID, coeliakia)



# Endoszkópos aktivitási indexek (SES-CD)

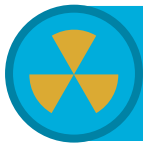
	SES-CD			
	0	1	2	3
<b>Fekély mérete, cm</b>	<b>Nincs</b>	<b>Aphthous fekélyek (diameter, 0.1–0.5)</b>	<b>Nagy fekélyek (diameter, 0.5–2)</b>	<b>Nagyon nagy fekélyek (diameter, &gt;2)</b>
<b>Fekélyes felszín, %</b>	<b>Nincs</b>	<b>&lt;10</b>	<b>10–30</b>	<b>&gt;30</b>
<b>Érintett felszín, %</b>	<b>Nincs</b>	<b>&lt;50</b>	<b>50–75</b>	<b>&gt;75</b>
<b>Szűkület</b>	<b>Nincs</b>	<b>Egyszeres, átjárható</b>	<b>Többszörös, átjárható</b>	<b>Nem átjárható</b>

SES-CD = a változók összesített pontszáma az  
5 bélszakaszon

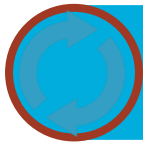
# „Staging” - ECCO-ESGAR Diagnosztikai ajánlás [2018]



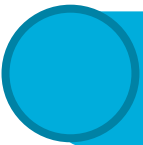
Keresztmetszeti képalkotók (MRI és CT enterografia) és transzabdominalis ultrahang az endoszkópiát kiegészítik és lehetővé teszik a gyulladás, obstrukció, fistulák detektálását. [EL1]



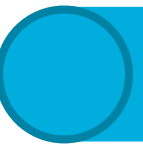
Sugárterhelés figyelembe vétele javasolt a választásnál, főleg a követés során [EL4]



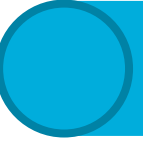
A hagyományos kontrasztanyagok (barium) vizsgálatok szenzitivitása alacsony, alternatív technikák ajánlottak (ha elérhető)



Minden újonnan diagnosztizált CD-s betegnél szükséges a vékonybél értékelése [intestinalis UH, MR enterographia és/vagy kapszula endoszkópia] [EL2]

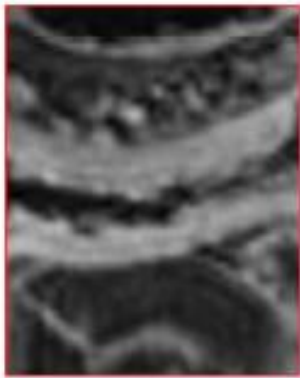


OGD ajánlott azon CD betegeknél, akinek felső GIT panaszai vannak, de nem ajánlott tünetmentes, újonnan diagnosztizált CD-s betegnek [EL5]

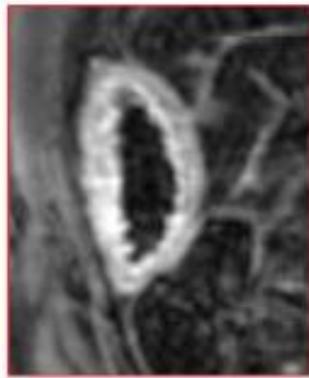


Crohn gyanús betegnél, ha ileocolonoscopia negatív, kapszula endoszkópia a választandó – obstrukcióra utaló tünetek/ismert stenosis hiányában

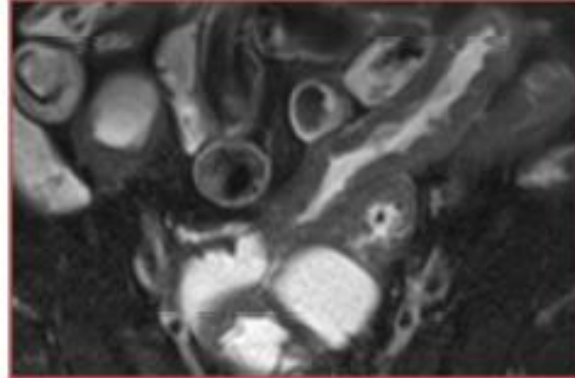
# CD aktivitásra utaló MR paraméterek (MaRIA score)



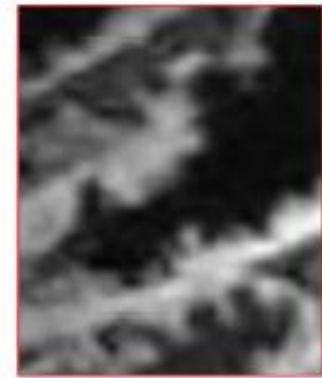
Thickening



Hyper-enhancement



Edema

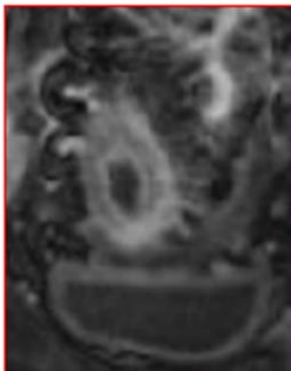


Ulcers

Disease activity

Disease severity

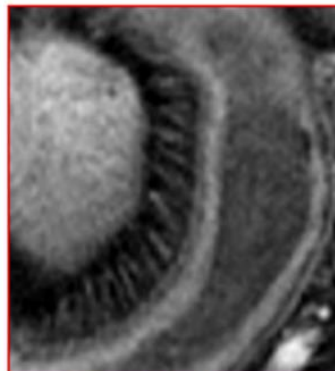
$$\text{MaRIAs} = 1.5 * \text{wall thickness (mm)} + 0.02 * \text{RCE} + 5 * \text{edema} + 10 * \text{ulcers}$$



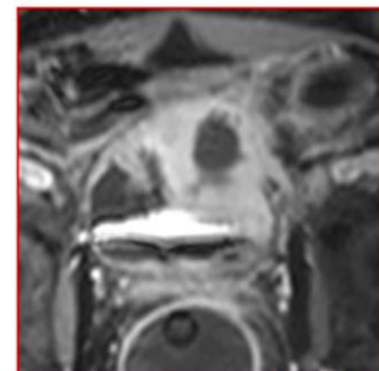
Stratification



Lymph nodes



Comb sign



Extramural complications

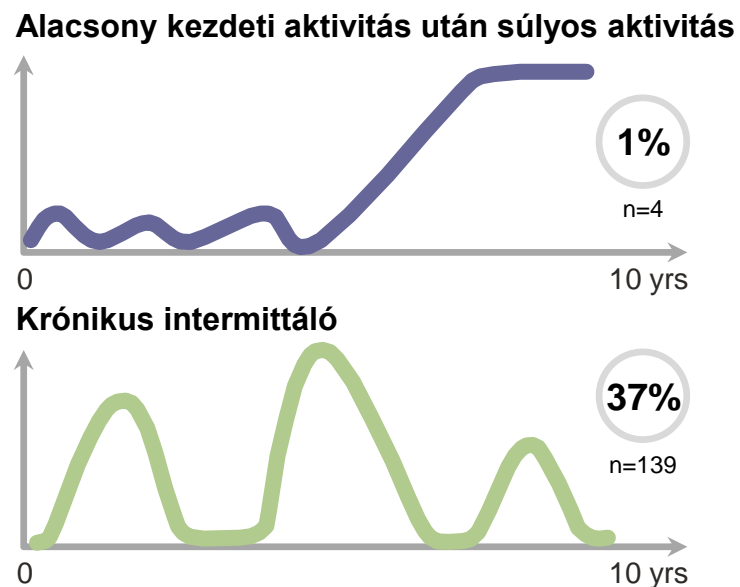
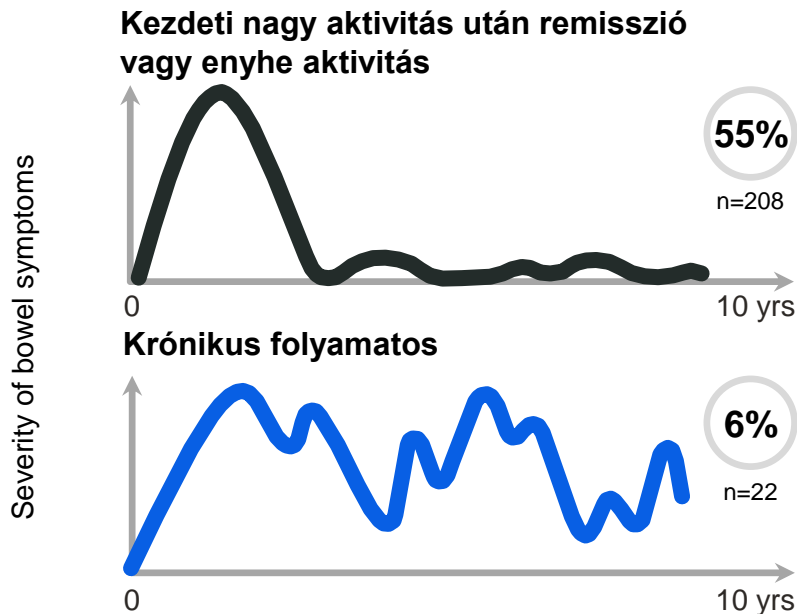
---

# Prognosztikai faktorok IBD-ben

---

# IBD lefolyása

IBSEN cohort (10 év)<sup>1</sup>

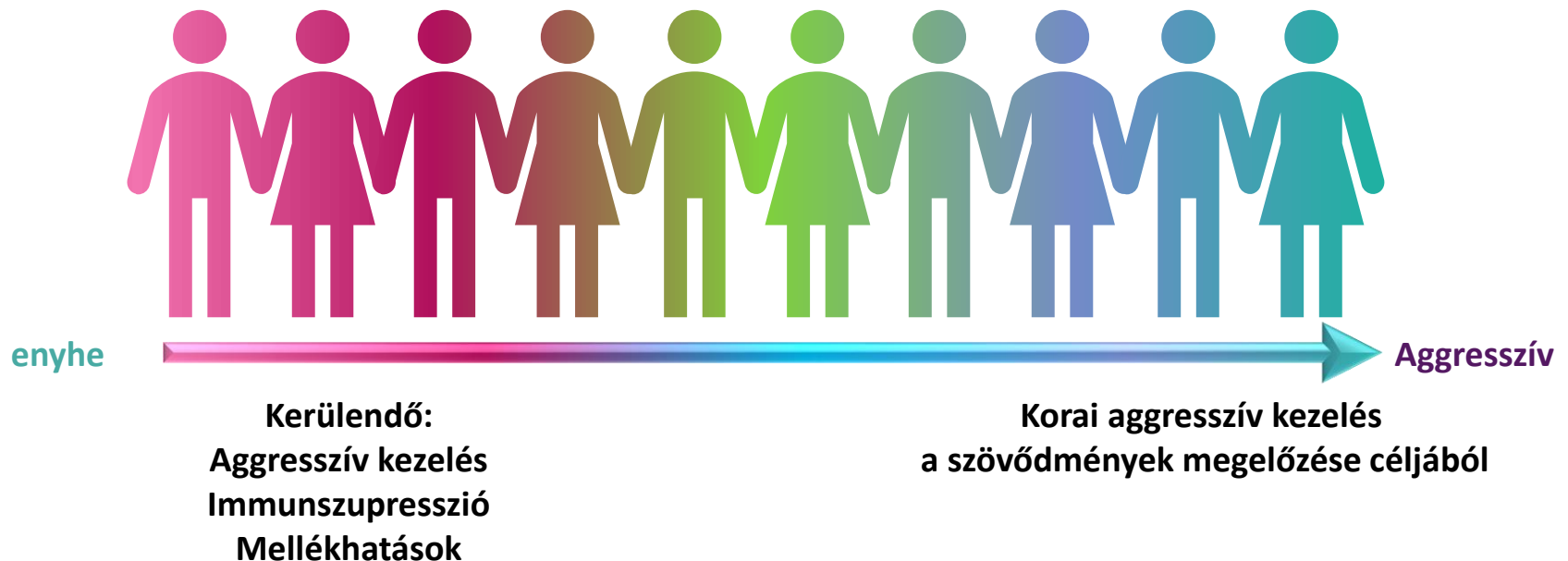


IBD-s betegek ~50%-ának folyamatosan aktív betegsége van

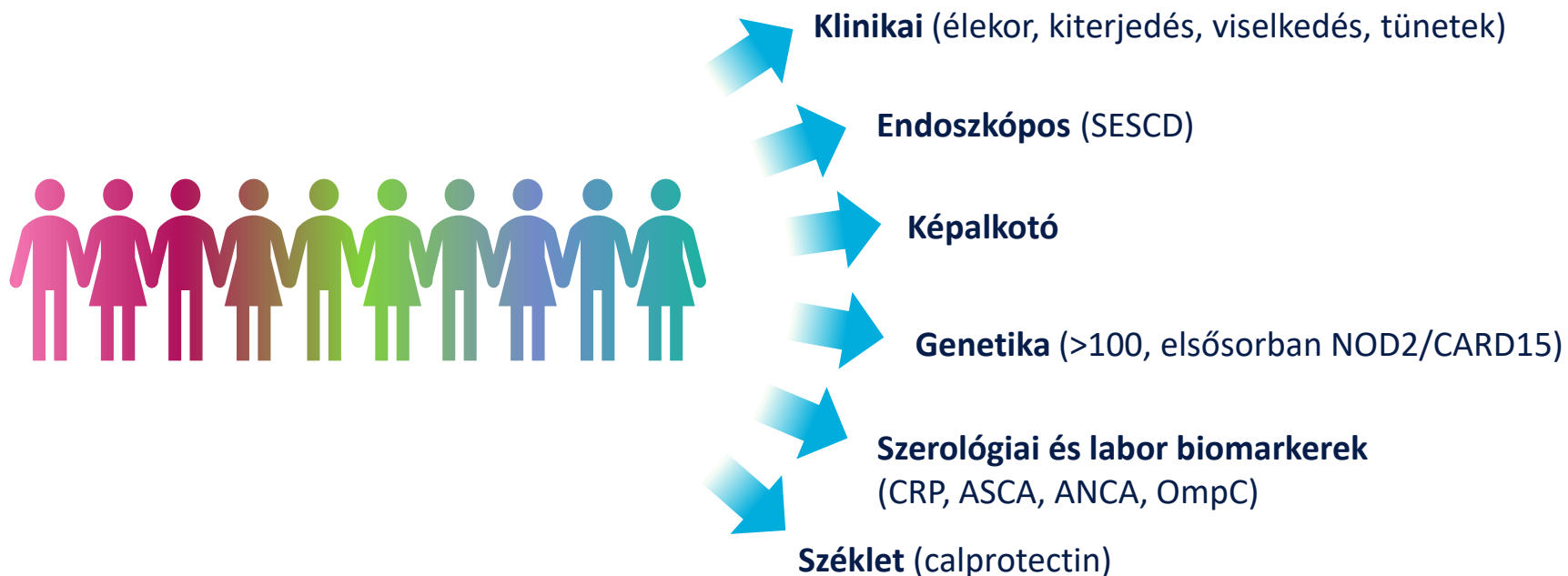


# Prognózisbecslés

A prognózis meghatározása szükséges a betegség korai stádiumában  
a megfelelő kezelési terv felállításához



# Melyik prognosztikai tényezőt használjuk?



# Súlyos lefolyású IBD prediktorai

## Crohn-betegség (szövődmények kialakulása)

Fiatal életkor a betegség kezdetekor

Kiterjedt betegség

Endoszkópia során mély fekélyek

Vékonybél/ileokolikus lokalizáció

Perianalis és/vagy súlyos rektális érintettség

Penetráló/sztenotizáló viselkedés

## Ulcerative colitis (colectomia vagy hospitalizáció)

Fiatal életkor a betegség kezdetekor

Extenzív kolitisz

Gyakori, szteroidot és kórházi felvételt  
indokoló shubok

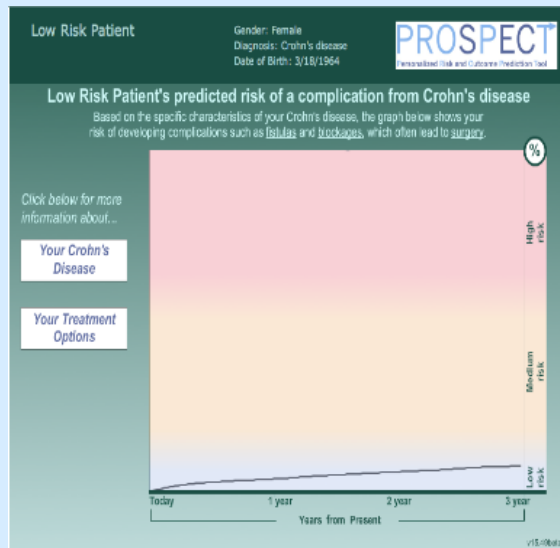
*Dohányzási státusz, egyidejűleg  
fennálló PSC és infekciók befolyásolják a lefolyást*

ECCO: Azok a betegek, akik rossz prognózisra utaló jelekkel bírnak, korai immunszuppresszív terápiát igényelnek.

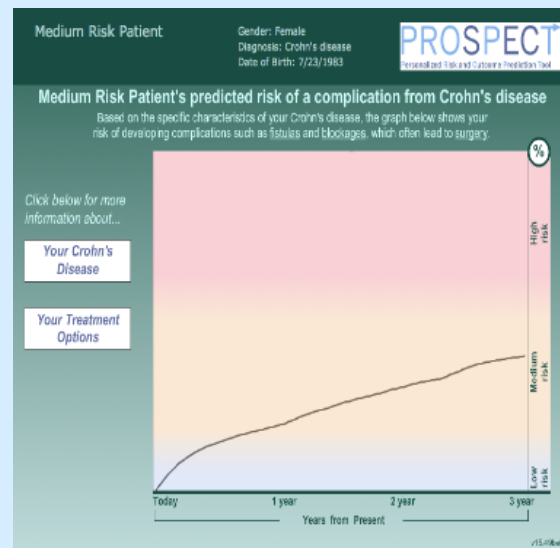
ECCO: Korai anti-TNF kezelés [EL2] javasolt súlyos aktivitású, rossz prognózisú betegekben [EL3]

# Rizikóbecslés – „egy kép többet mond ezer szónál”

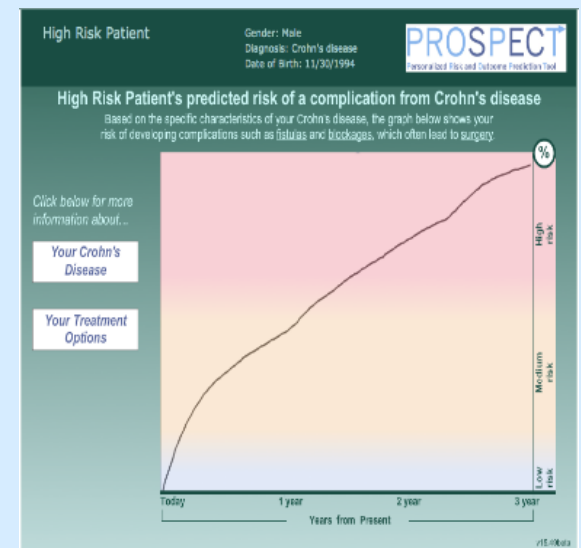
## Alacsony rizikó



## Közepes rizikó



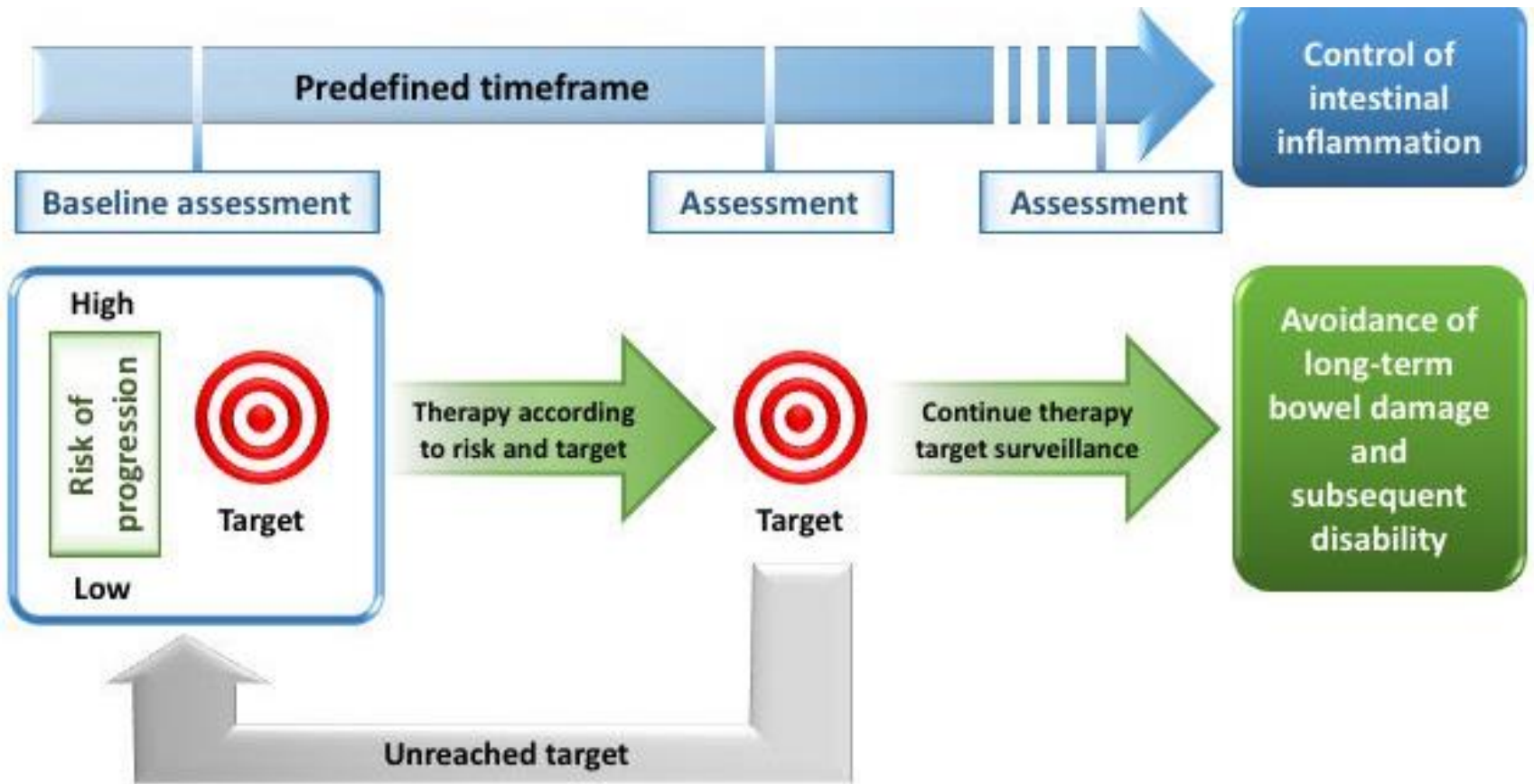
## Magas rizikó



---

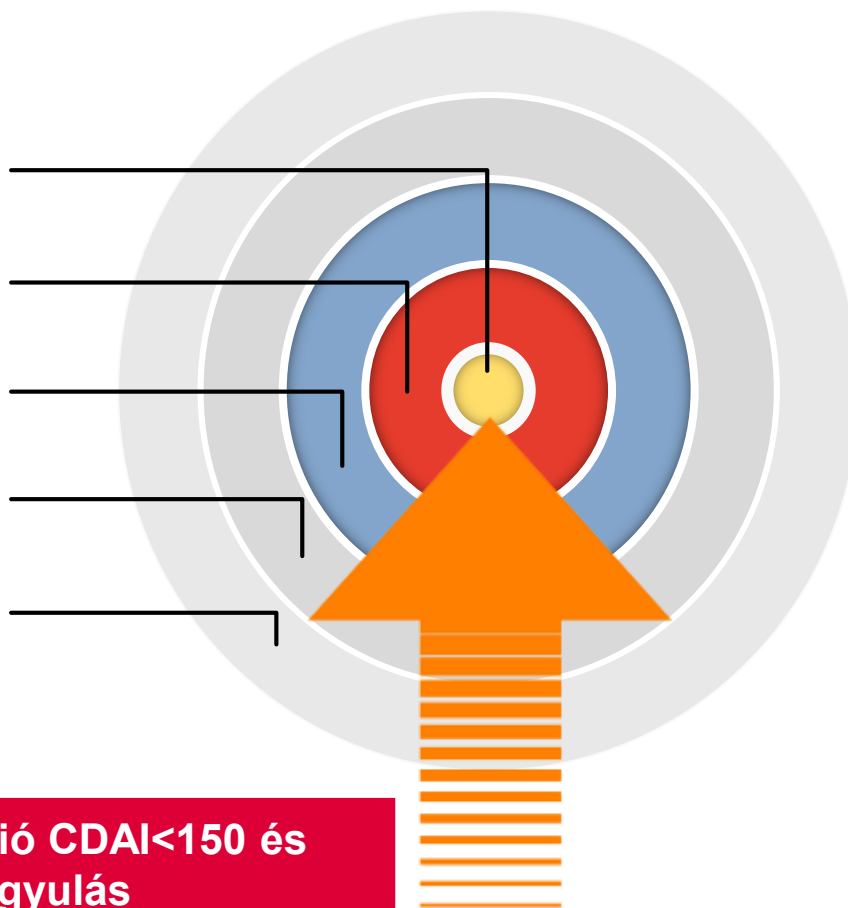
# Új terápiák 2019-ben

# „Treat-to-target” koncepció IBD-ben



# Terápiás célok

**Hisztológiai remisszió<sup>1,2</sup>**  
**Endoszkópos**  
**nyálkahártyagyógyulás<sup>2,3</sup>**  
**Szteroid-mentes remisszió<sup>4</sup>**  
**Hosszútávú klinikai remisszió<sup>4</sup>**  
**Tüneti javulás<sup>4</sup>**



**„Deep remission”: klinikai remisszió CDAI<150 és  
komplett nyálkahártyagyógyulás**

1. Molander P, et al. *J Crohns Colitis* 2013;7:730–5;
2. Peyrin-Biroulet L, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:929–34;
3. Laharie D, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:998–1004;
4. Sandborn W, et al. *J Crohns Colitis* 2014;8:927–35.

# Mit kell tudnunk a kezelés megkezdésekor?

- Pontos diagnózis!

Az esetek 10%-ában nem dönthető el a betegség típusa (IBD-U: unclassified)

- Lokalizáció/kiterjedés

- Súlyosság/aktivitás

- Prognózisbecslés

- A betegség viselkedése (behavior), fistula?

- Szövődmények, EIM

- Kezelés célja: indukciós/fenntartó

- Korábbi kezelések tapasztalatai, mellékhatásai

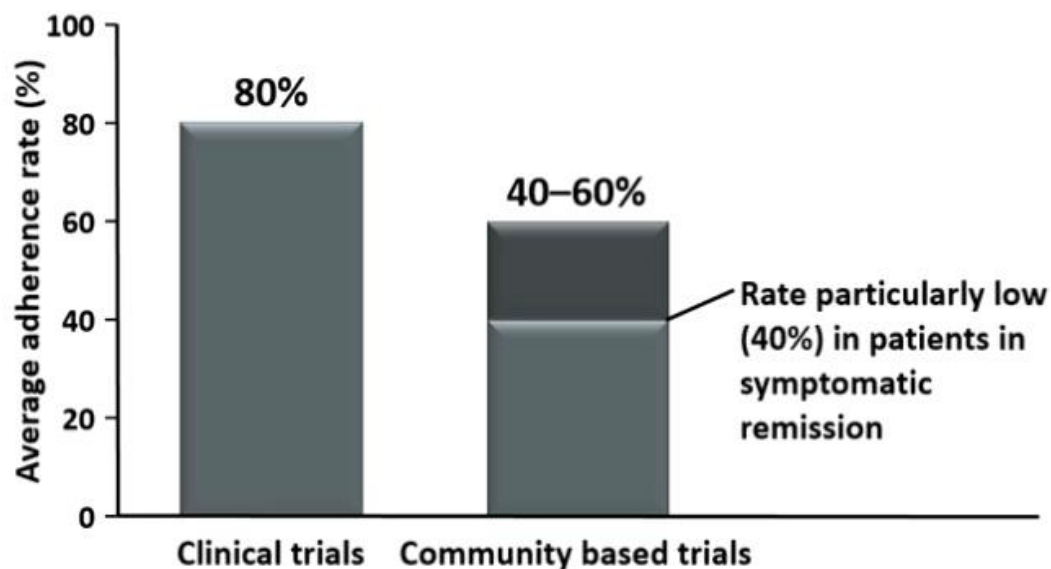
- Egyéb szempontok:

- Életkor, nem, terhesség, laktáció, gyógyszer intolerancia, a beteg preferenciája, adherencia



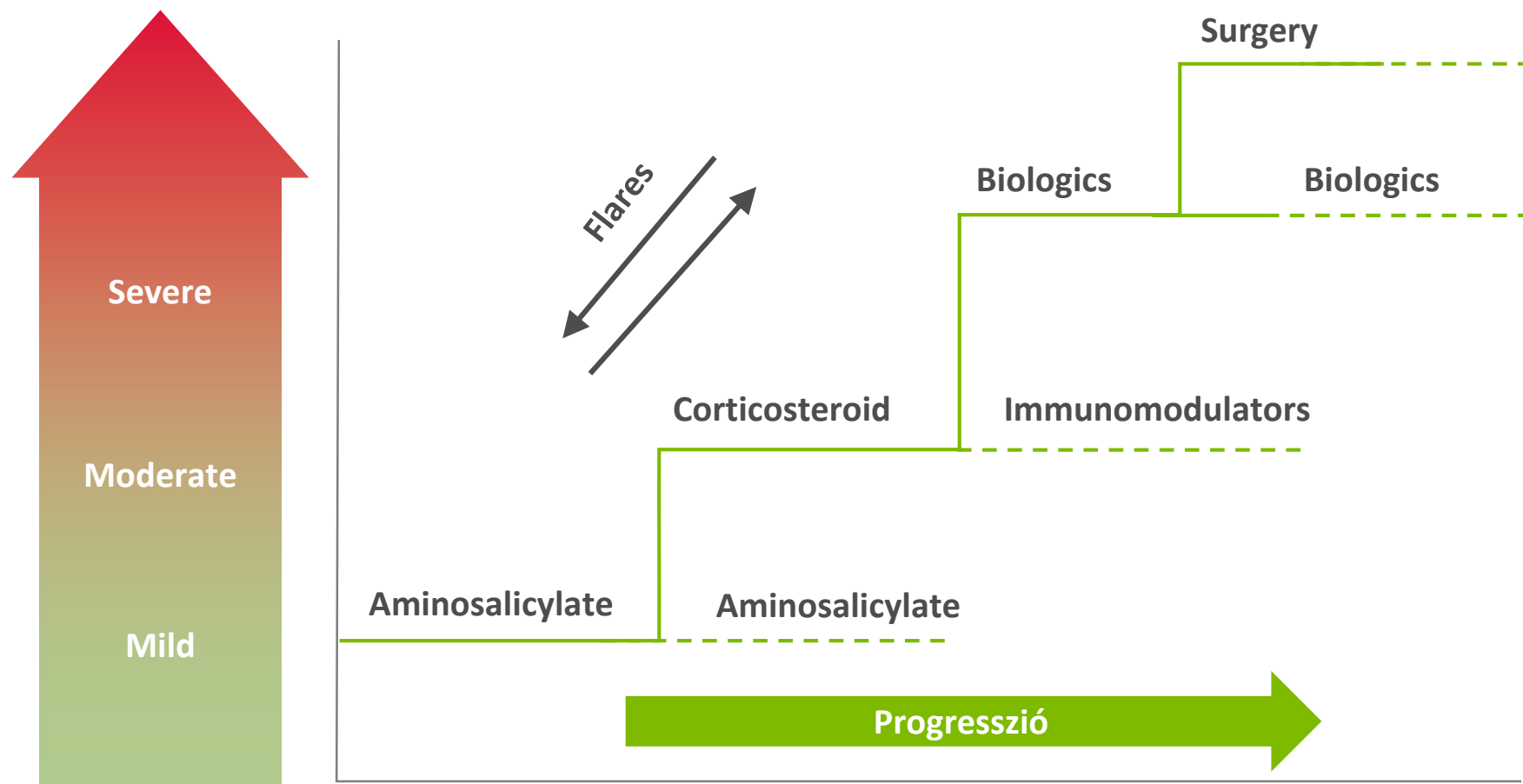
# Adherencia kérdése

- **WHO: a krónikus betegség miatt gyógyszert szedő betegek kb. 30-50%-a nem úgy szedi a gyógyszert, ahogy előírtuk (non-adherencia)**



Non-adherence results in a 3 to 5-fold increase in risk of relapse  
Around 50% lower overall medical care costs in adherent patients

# Terápiás lépések IBD-ben



# Nem vagyunk egyformák!

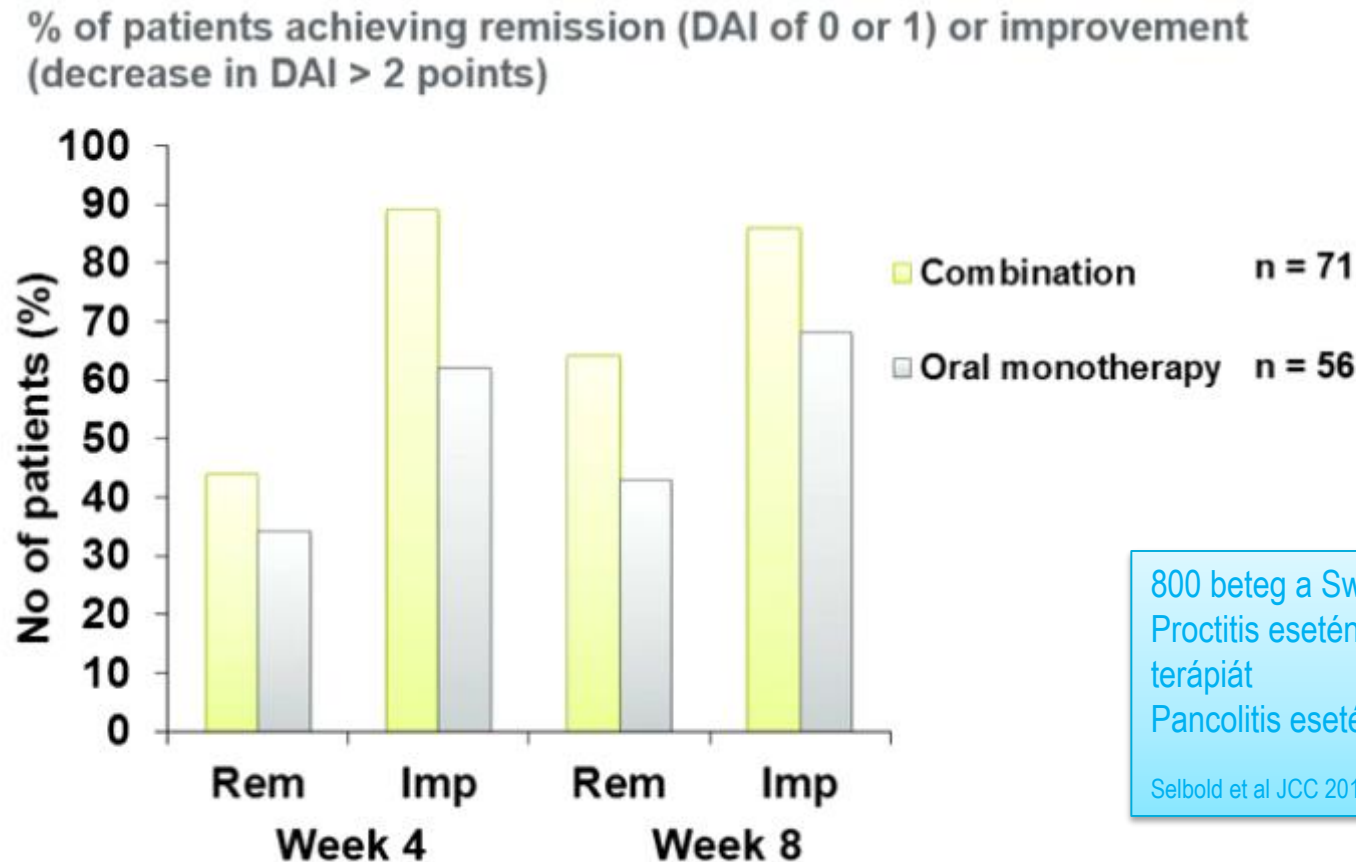


# Megfelelő gyógyszer

- Prodrug (bacterial triggered systems) – Salazopyrin<sup>®</sup>
- pH-függő felszabadulás (delayed release) – Salofalk<sup>®</sup>, Xalazin<sup>®</sup>
- Fokozatos felszabadulás (controlled release) – Pentasa<sup>®</sup>
- pH + kontrollált felszabadulás – Salofalk granulátum<sup>®</sup>
- Rectális adagolás – kúpok, habok és klysmák



# Orális és rektális 5-ASA kombináció hatékonyabb az orális monoterápiánál UC-ben

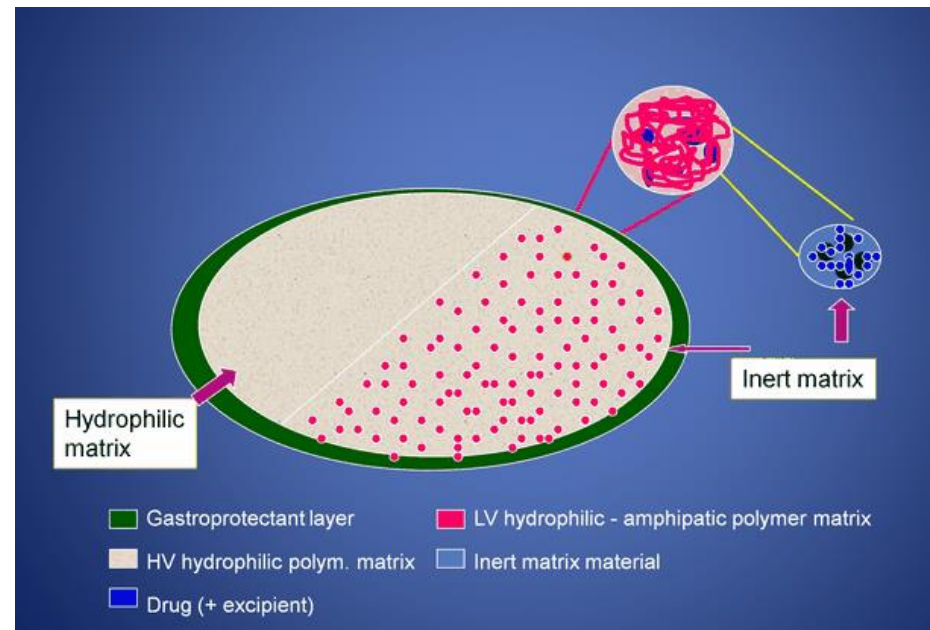


800 beteg a Swiss IBD-cohortból:  
Proctitis esetén 39% kap topicalis  
terápiát  
Pancolitis esetén csak 13%!

Selbold et al JCC 2014

# Budesonid (+MMX)

- Májban gyors first-pass effektus
- szisztémás hatás (toxikus hatás) kevés
- Multi-matrix rendszer (MMX) – colon felszabadulás
- Cortiment® napi 1x9mg

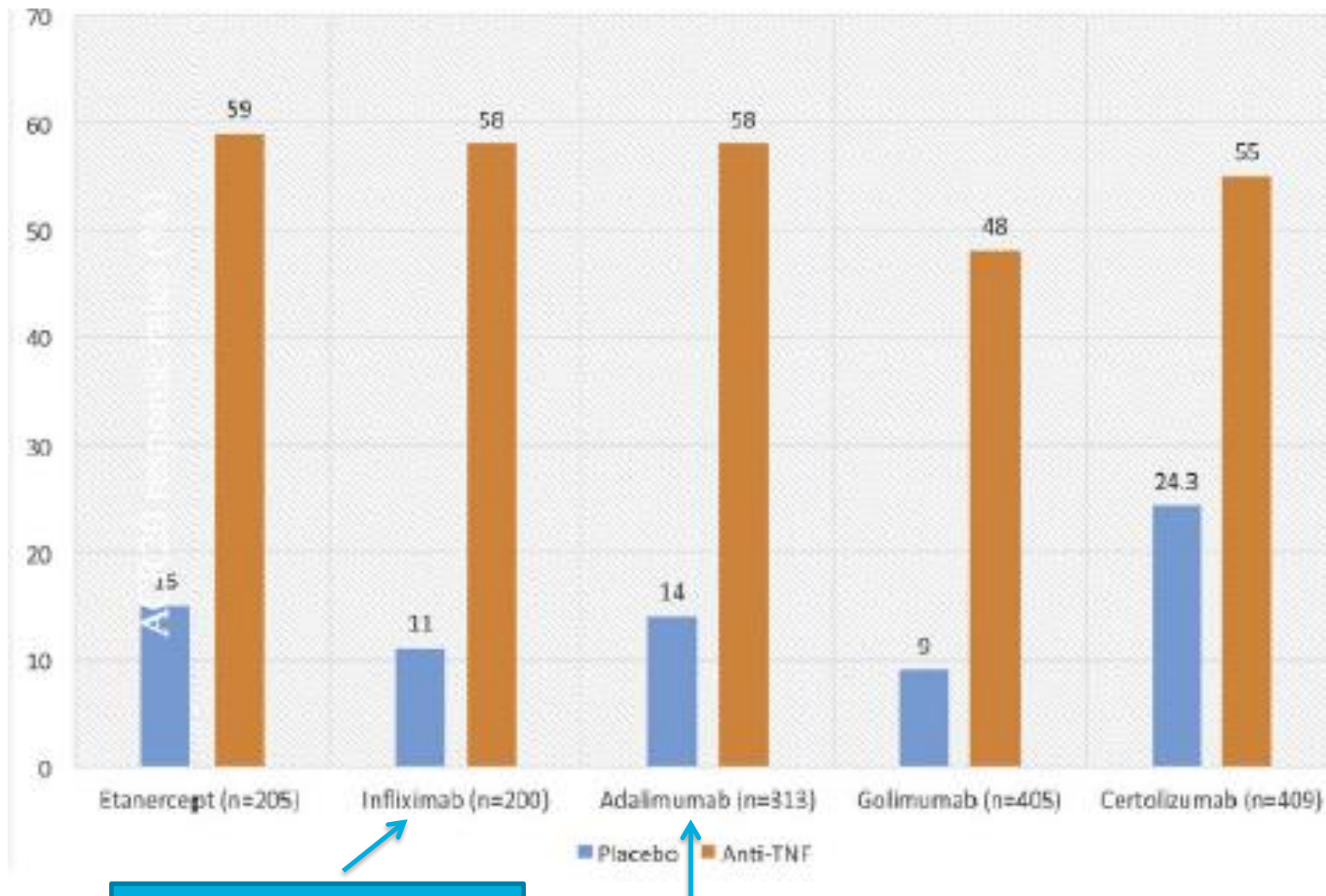


# Biológiai kezelés indikációi

- Crohn-betegség indukciós kezelése
  - súlyos aktív betegség
  - szteroid dependens betegség
    - 3 hónap alatt nem lehet napi 10 mg alá csökkenteni a szteroidot
  - szteroid rezisztens betegség
    - 4 hetes 0,75 mg/kg-os szteroid kezelés eredménytelen
  - immunszuppresszív kezelésre refrakter betegség
  - fisztula képződéssel járó betegség
- Colitis ulcerosa indukciós kezelése
  - súlyos akut stádiumban, ha 5 napos 0,75 mg/kg szteroid kezelés eredménytelen
  - szteroid dependens betegség
  - szteroid rezisztens betegség
  - immunszuppresszív kezelésre refrakter betegség
- Fenntartó kezelés sikeres indukciós kezelés után folytatható
  - UC – további 9 hónapig
  - CD – amíg a remisszió fenntartható



# TNF $\alpha$ - gátlók – hasonló hatékonyság



Remicade®, Inflectra®

Humira®, Amgevita®, Idacio®



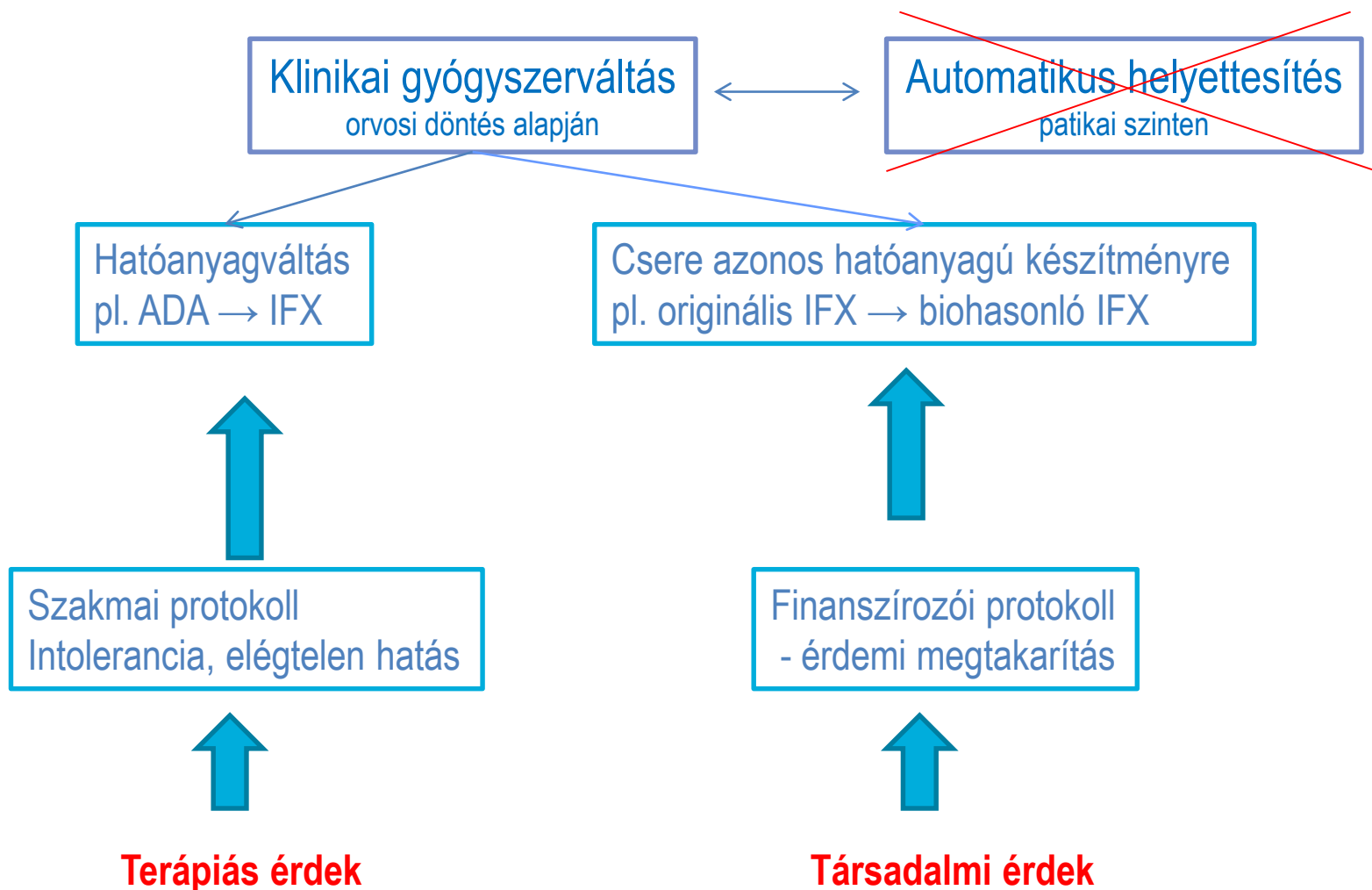
# Biohasonlók

- Hatásosabbak? **NEM**
- Biztonságosabbak? **NEM**
- Bármilyen szempontból jobbak? **NEM**
- Olcsóbbak? **IGEN**



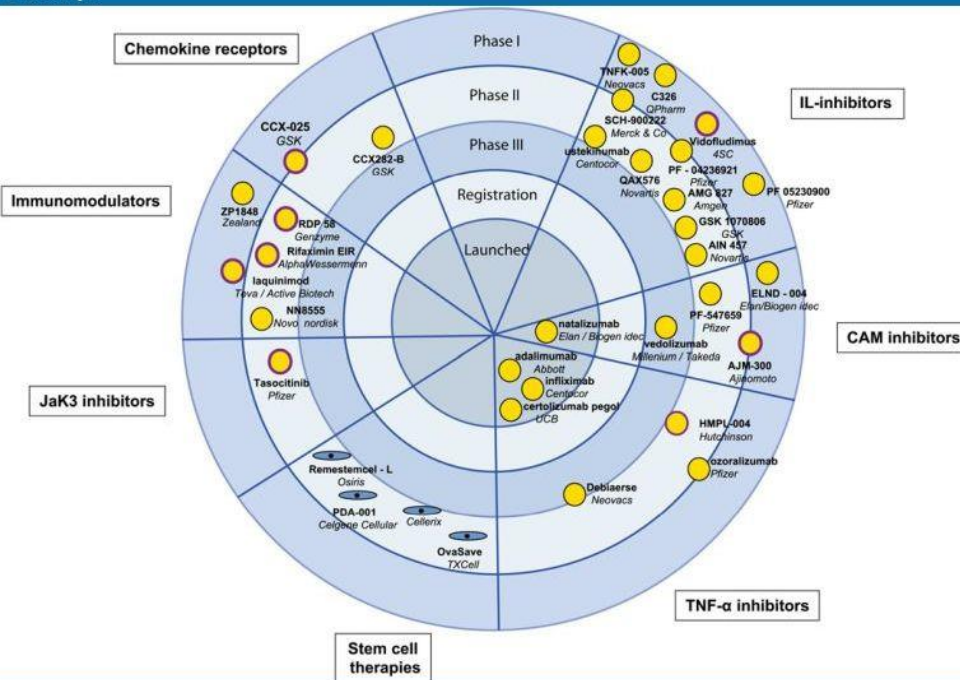
# Biológiai készítmények felcserélhetősége

## Készítményváltás



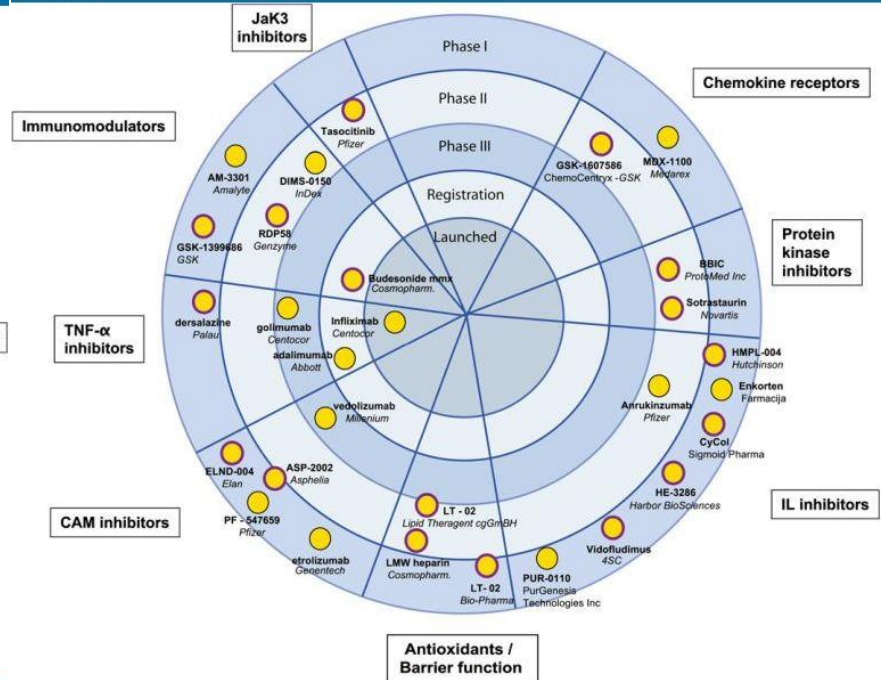
# Új gyógyszerek IBD-ben

Medscape



Source: Gut © 2012 BMJ Publishing Group Ltd & British Society of Gastroenterology

Medscape



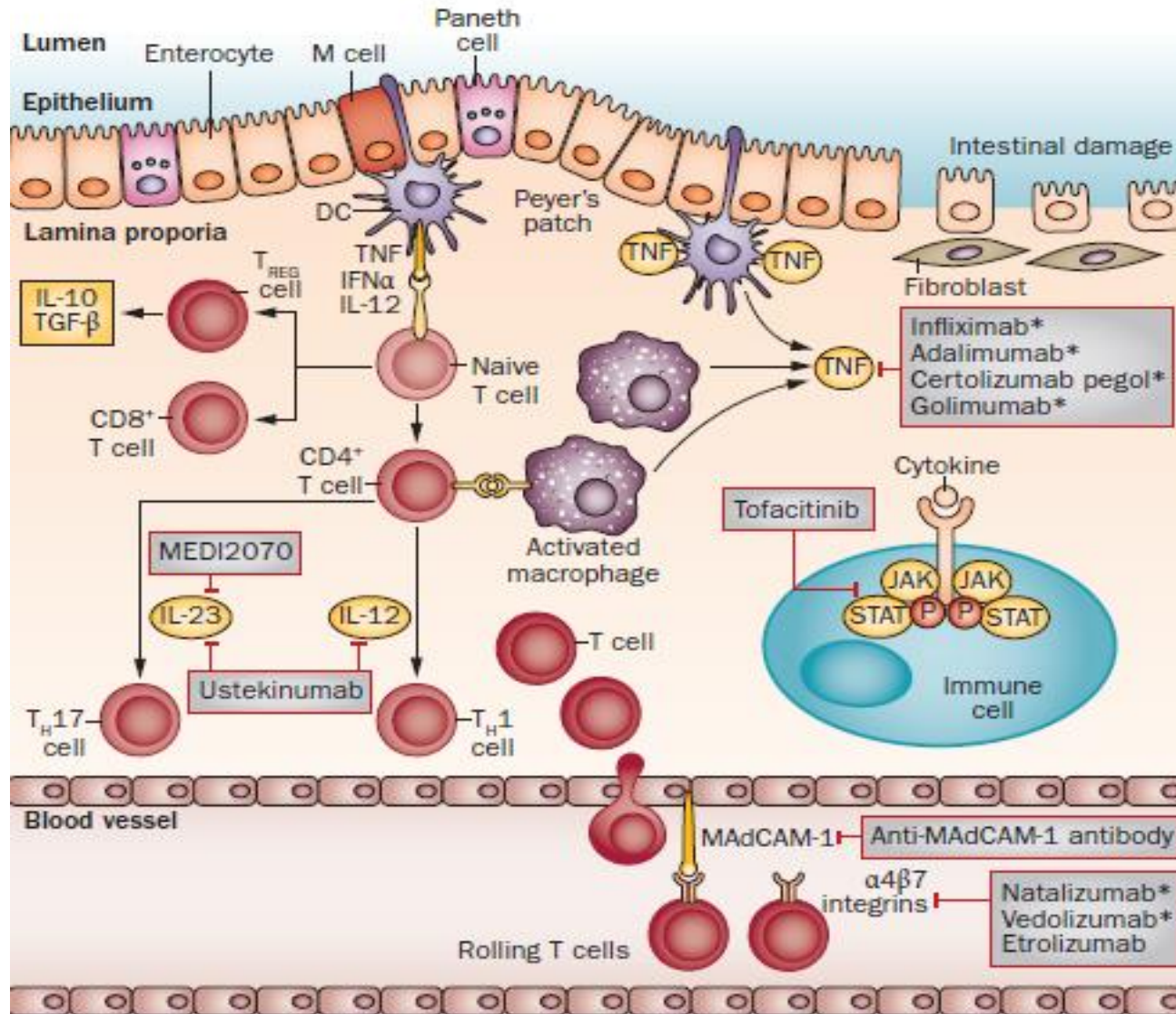
Source: Gut © 2012 BMJ Publishing Group Ltd & British Society of Gastroenterology

# Újabb terápiás célpontok?

- Anti-TNF kezelés sikertelensége:
  - Elsődleges válaszhány (30%)
  - Intolerancia
  - Hatásvesztés = másodlagos „failure” (40-50%)
- Lehetséges célpontok:
  1. Fő effektor citokinek semlegesítése (pl. ustekinumab **Stelara**® – anti-IL12/IL23, tofacitinib- **Xeljanz**®)
  2. Gyulladás felerősödésének gátlása (pl. vedolizumab **Entyvio**®)
  3. Regulatóros utak felerősítése



# Biológiai terápiás célpontok



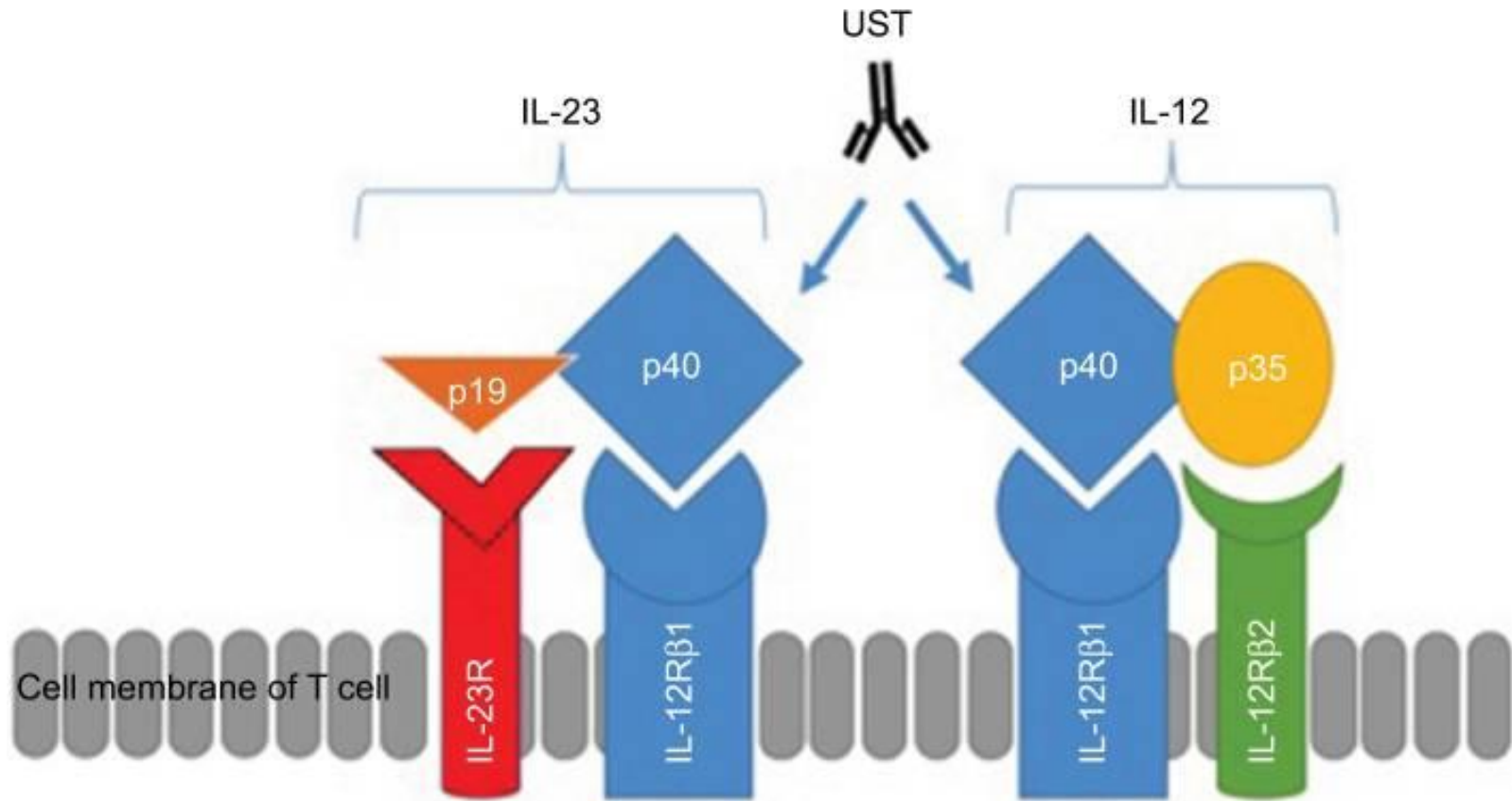
## VEDOLIZUMAB (Entyvio®)

- Hatékony remisszió indukcióban és fenntartásában (UC és CD)
- Megelőző biológia terápia hatással van vedolizumab hatékonyságára (rontja)
- Malignitás rizikója alacsony
- Kevésbé immunogén
- Szisztémás szövődmény nincs, bélszelektív, „lokális biológiai kezelés”

## ANTI-TNF $\alpha$ (Remicade®, Humira®)

- Hatékony remisszió indukcióban és fenntartásában (UC és CD)
- Megelőző biológia terápia hatással lehet az anti-TNF hatékonyságára
- Malignitás rizikója alacsony
- Immunogén
- Szisztémás szövődmények jól meghatározottak

# Az IL12/IL-23 útvonal – ustekinumab (Stelara®)



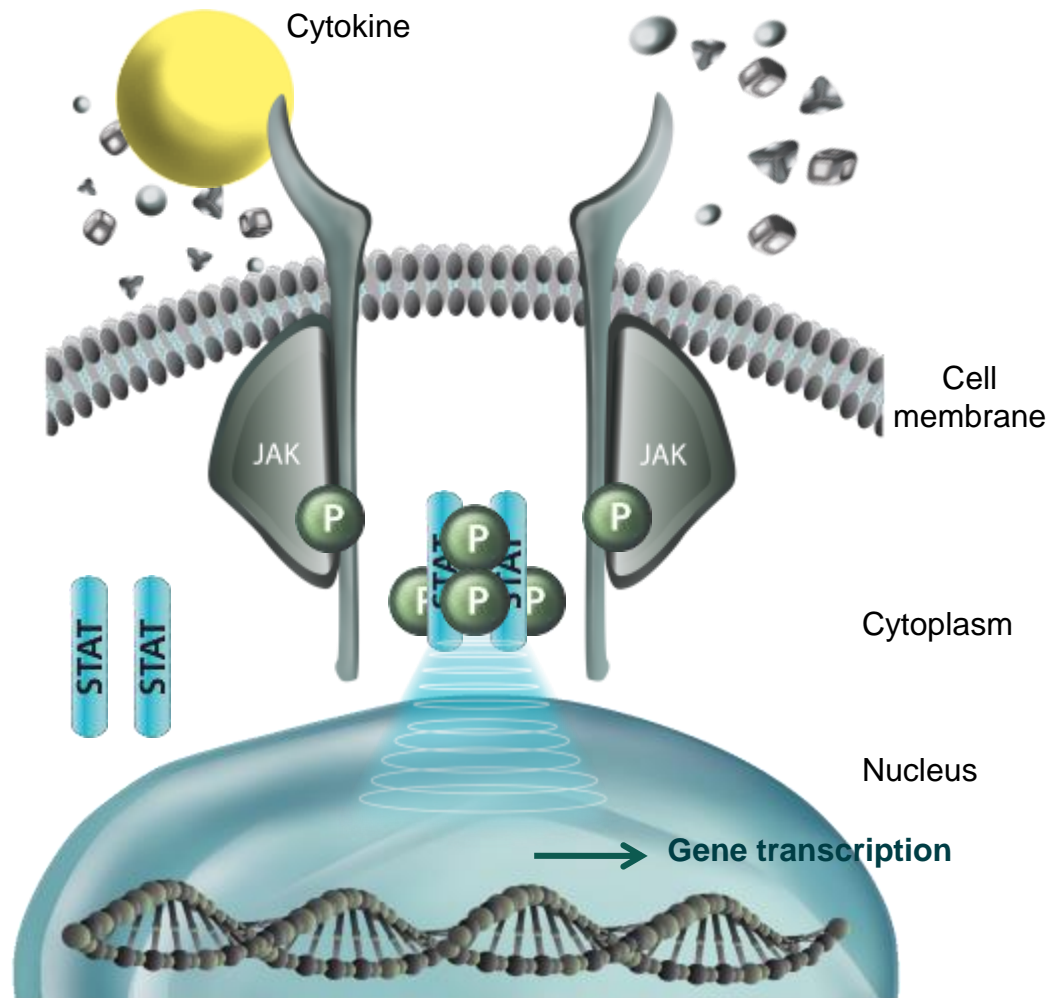
Structures of IL-12 and IL-23, their receptors and the site of action of UST.

**Notes:** IL-12 is composed of both p40 and p35 subunits, while IL-23 is composed of p40 and p19 subunits. IL-12 receptor is composed of two subunits, such as IL-12Rβ1 and IL-12Rβ2. IL-23 receptor is composed of two subunits, such as IL-12Rβ1 and IL-23R.

**Abbreviations:** IL, interleukin; IL-23R, IL-23 receptor; UST, ustekinumab.

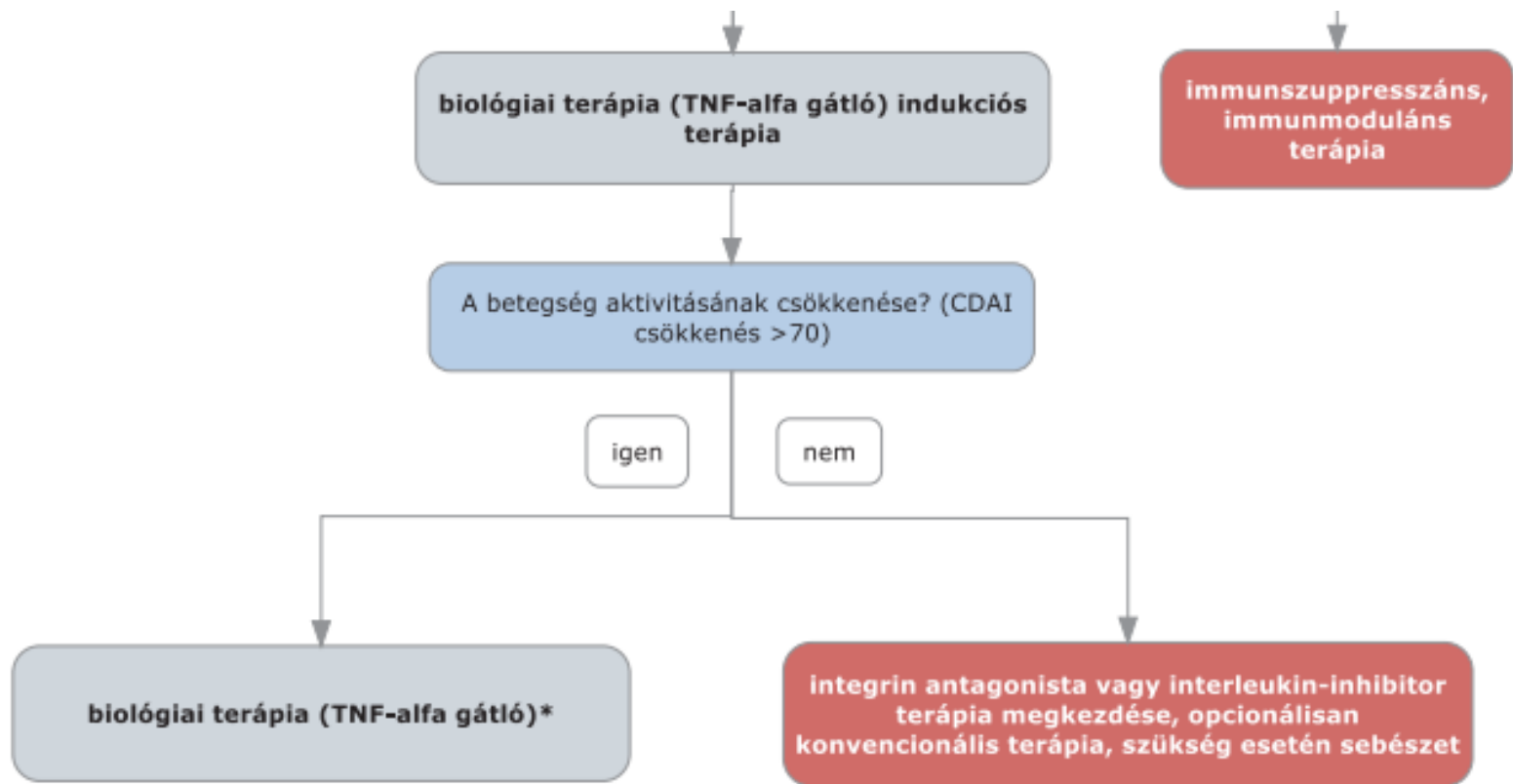
# Tofacitinib (Xeljanz®)

Citokinek aktiválják a JAK jelátviteli utakat, amely gyulladásos citokinek transzkripciójához vezet



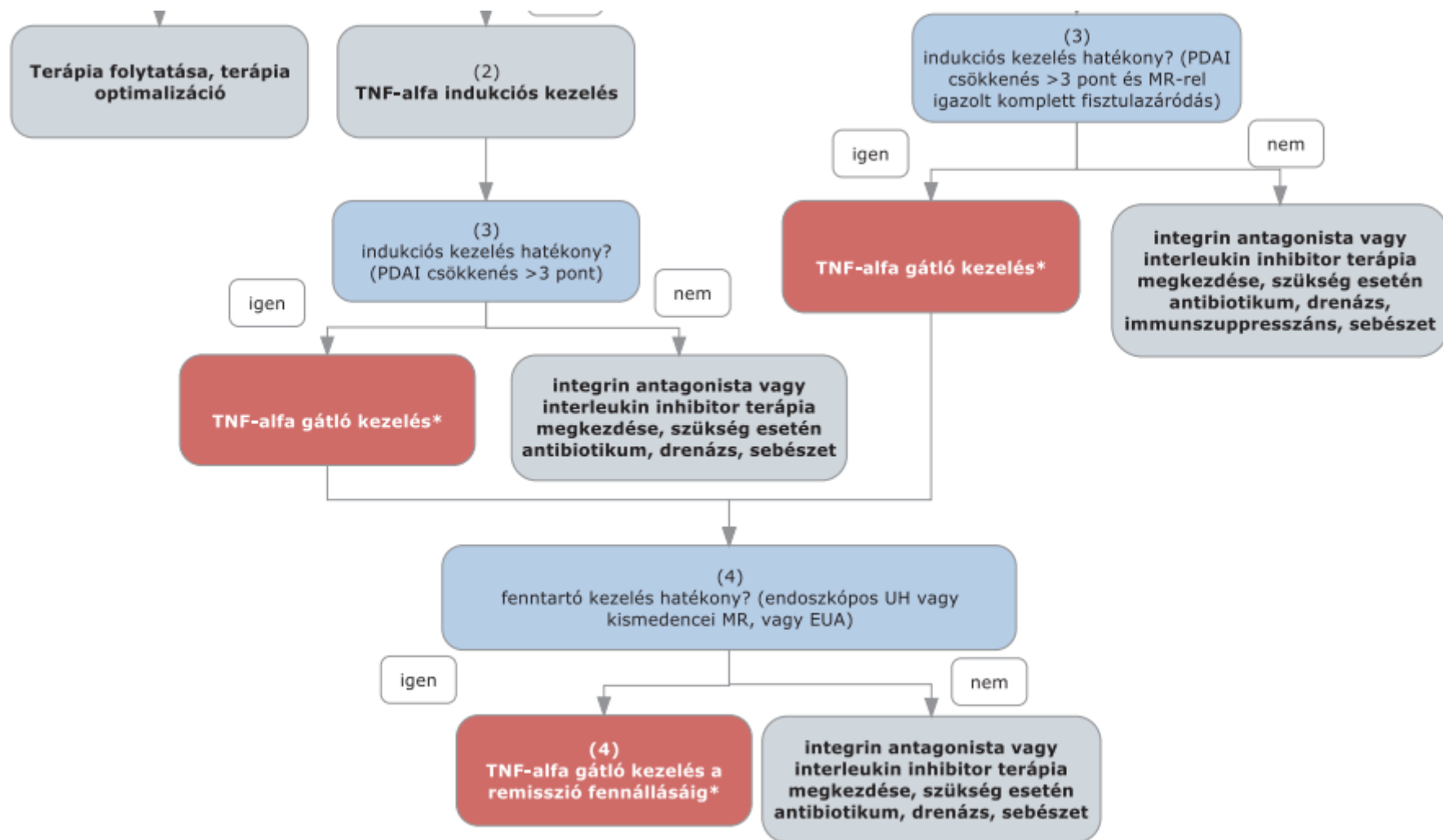


# A felnőttkori **luminális** Crohn-betegség diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje

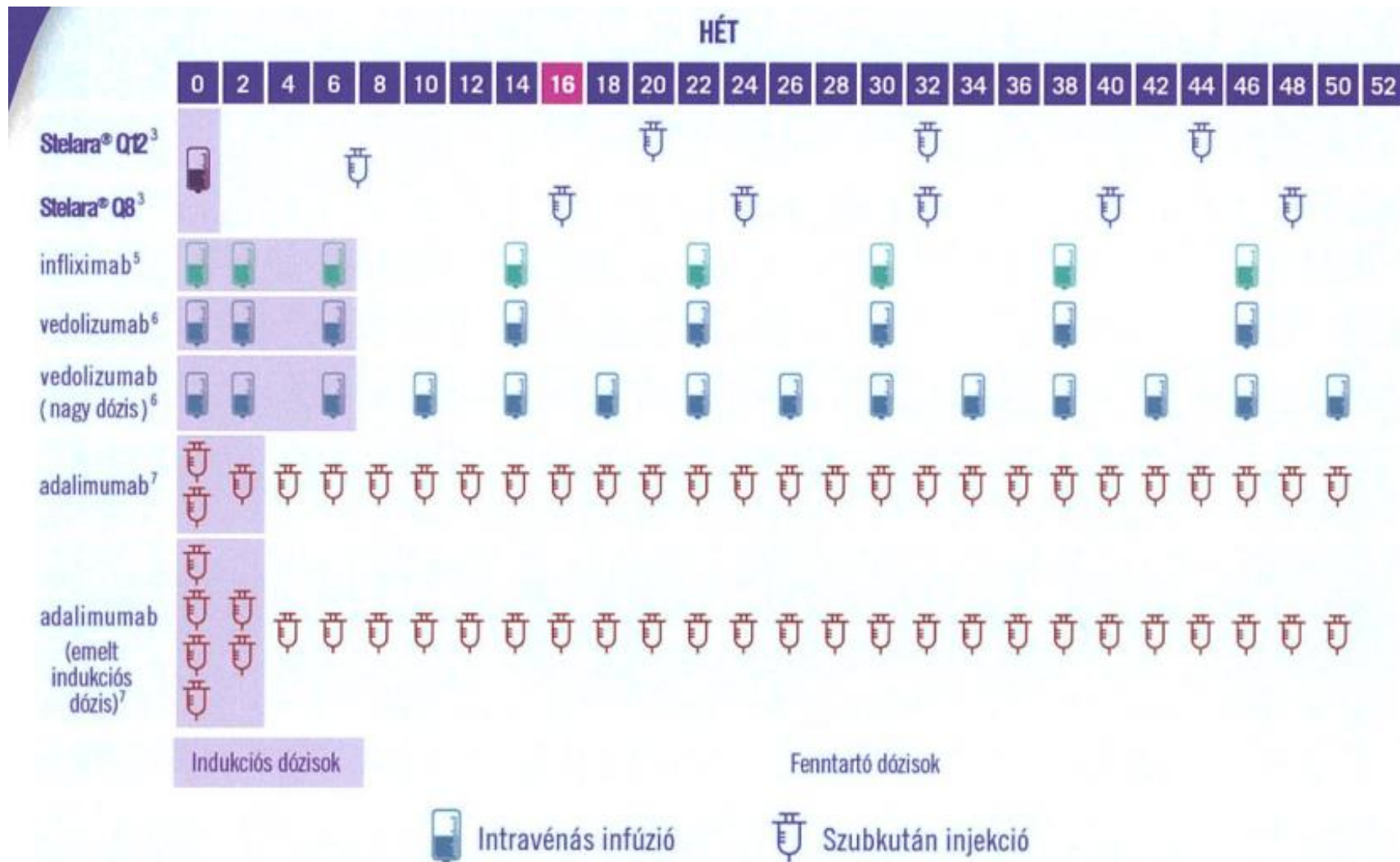


5. melléklet a 35/2018. (X. 12.) EMMI rendelethez

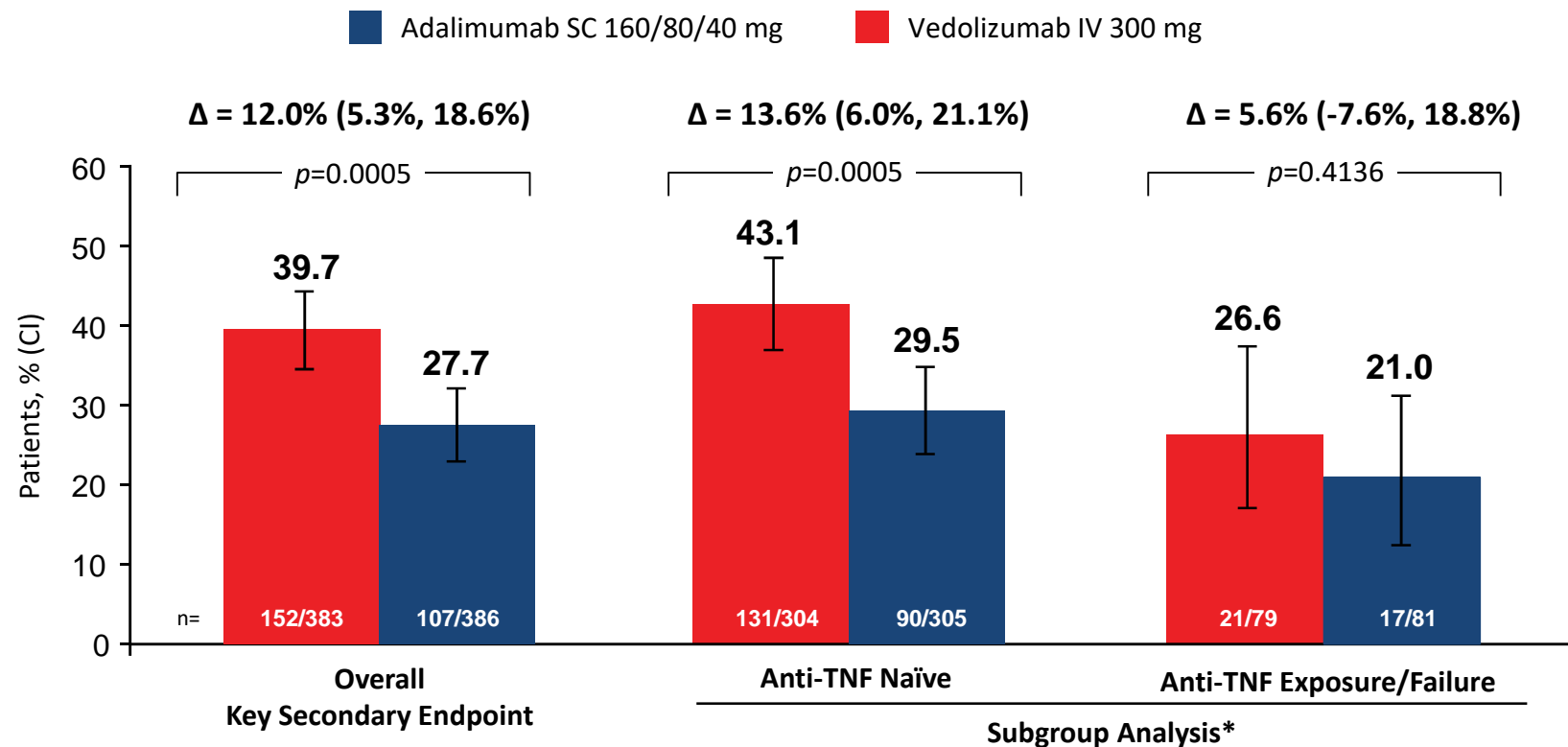
# A felnőttkori **fisztulázó** Crohn-betegség diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje



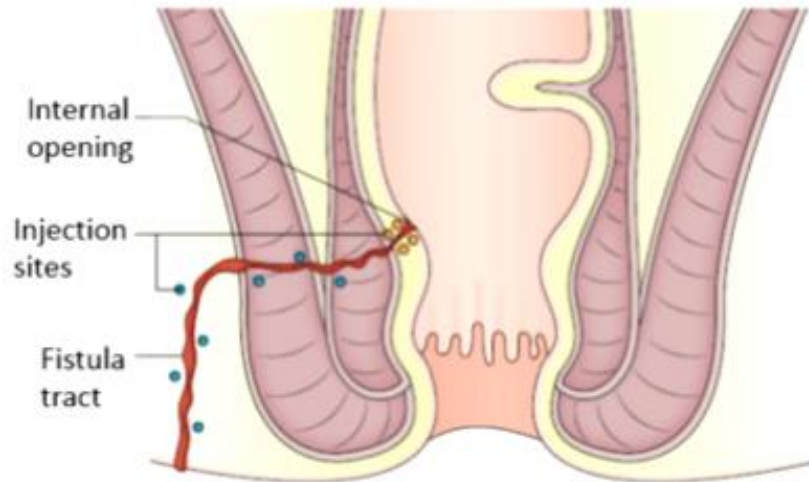
# Biológiai terápiák adagolási sémája



# VARSlTY: Vedolizumab superior to adalimumab in achieving mucosal healing in overall and anti-TNF naïve UC populations

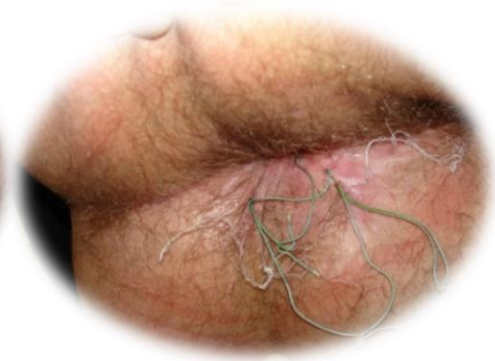


# Mesenchymális őssejt terápia (Alofisel®)



*mITT population (N=204)*

■ Cx601    ■ Control



---

# **IBD gondozás**

## **A multidiszciplináris IBD csapat**

## Multidiszciplináris team létrehozása

### – Tagjai

- Gasztroenterológus és kolorektális sebész
- IBD nővér
- Dietetikus
- Sztóma nővér
- Radiológus
- Patológus
- Szociális munkás

### – Működés

- Betegcentrikus megközelítés
  - Közvetlen telefon vonal, sürgős időpontok biztosítása
- Rendszeres interakciók

# PTE KK multidiszciplináris IBD egészségügyi csapat

**750** Gondozott IBD beteg 

**14** Gasztroenterológus  
(**7** biológiai terápiás jogosultsággal, **4** IBD érdeklődéssel)

**2** gyermekorvos

**3-4** sebész

**2-3** radiológus

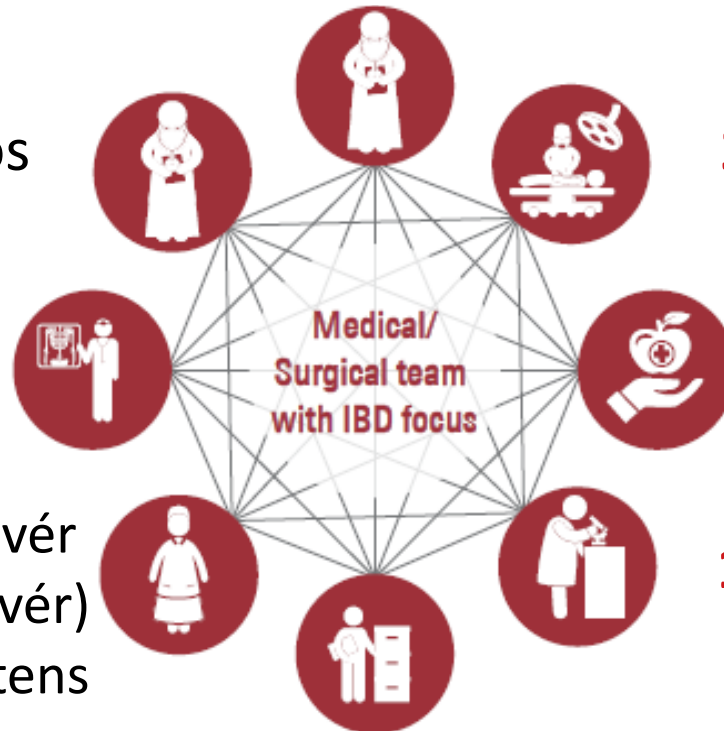
**2** dietetikus

**4** asszisztens / nővér  
(**2** dedikált IBD nővér)

**1** gyógyszerész

**6** endoszkópos asszisztens

**1** adminisztrátor





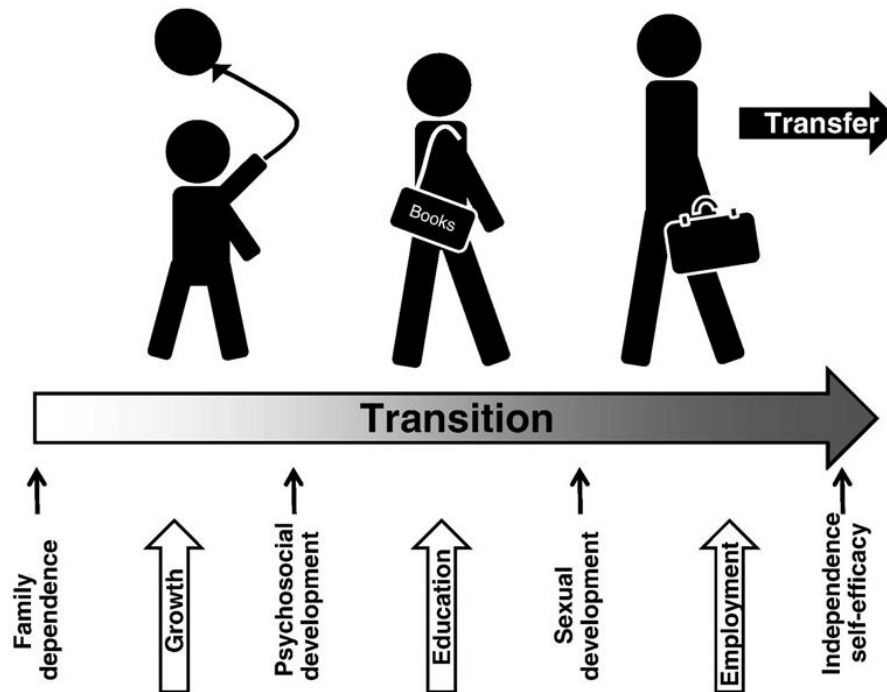
# A felnőtt és gyermek gasztroenterológia ellátási különbségei

	Gyermekgasztroenterológus	Felnőttgasztroenterológus
A gondozás fő szempontjai	Növekedés, pubertás, megfelelő tápláltsági állapot	Malignitás elkerülése új terápiás eszközök
Endoszkópia	Ritkán, általános anaesthesiában	Rendszeresen, szedálásban
A beteghez való közelítés	Kedvesség, közvetlenség	A beteg egy a sok közül, „üzleties” partnerviszony
A családhoz való attitűd	Családbarát, szülőeducáció	A szülők kizárása

Escher JC. Dig Dis 2009;27:382-86.

# A tranzíció folyamata - „A process, not an event!”

- **Transzfer** = a beteg átadásának pillanata, semmilyen előkészítés nem előzi meg, gyors, nem a beteg áll a fókuszban
- **Tranzíció** = **tervezetten** zajló folyamat, betegközpontú, beteg igényeihez igazított, de *időigényes*?



Goodhand et al. JCC 2011;5:509-519.

# Tranzíció

- **A tranzíció célja:**
  - A beteg gyerek felkészítése, oktatása
  - A szülők felkészítése
  - A felnőtt gasztroenterológus felkészítése
- 16-18 éves kor között
- **A jó tranzíció:**
  - Önmenedzselést fejleszt – növekvő felelősségtudat
  - Lehetőséget ad a terápiás döntések közös megvitatására
  - Közvetlen tapasztalatcsere a felnőtt – és gyermekellátó között
  - Váltás kapcsán lehetőség van lakhelyhez közelebbi gondozót választani
  - Figyelembe veszi a továbbtanulást, új munkahelyet

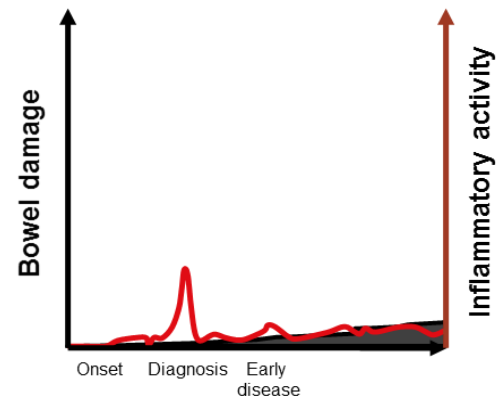
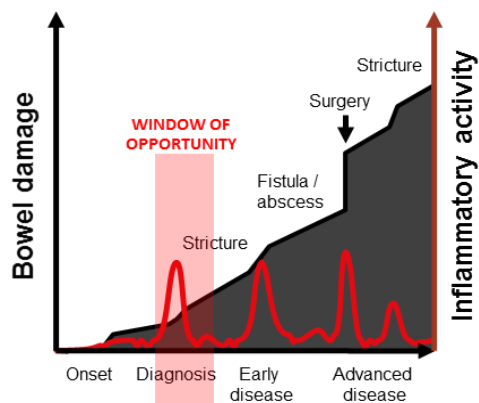
# Tranzíció – a „pécsi modell”


- **IBD tranzíciós program kezdete a Pécsi Tudományegyetemen**  
= első tranzíciós rendelés időpontja: **2014.03.05.**
- **Résztevői:**  
  
1 gyerek gasztroenterológus + 1 felnőtt gasztroenterológus
- **Helyszín:** PTE Gyermekklinika  
  
gasztroenterológiai szakambulanciája
- **Tranzíciós rendelések időzítése:**
  - Félévente 1 alkalom
  - Minden 16 és 18 közötti, gondozott gyermekkori IBD-s gyerek,

- „Treat-to-target” koncepció
- Új támadáspontú terápiák fejlesztés alatt
- Real-life és hosszútávú biztonságossági adatok szükségesek
- Kombinált, több célpontú terápiák

Folyamatos gyulladásos aktivitás és  
összeadóó bélkárosodás<sup>1,2</sup>

Korai hatékony kezelés csökkenti a  
gyulladásos aktivitást és a bélkárosodást<sup>2</sup>





*Köszönöm a figyelmet!*