

Újdonságok a gyulladásos bélbetegségek diagnosztikájában, terápiájában



Belgyógyászat kötelező szintentartó tanfolyam
Pécs, 2024.10.10-12.

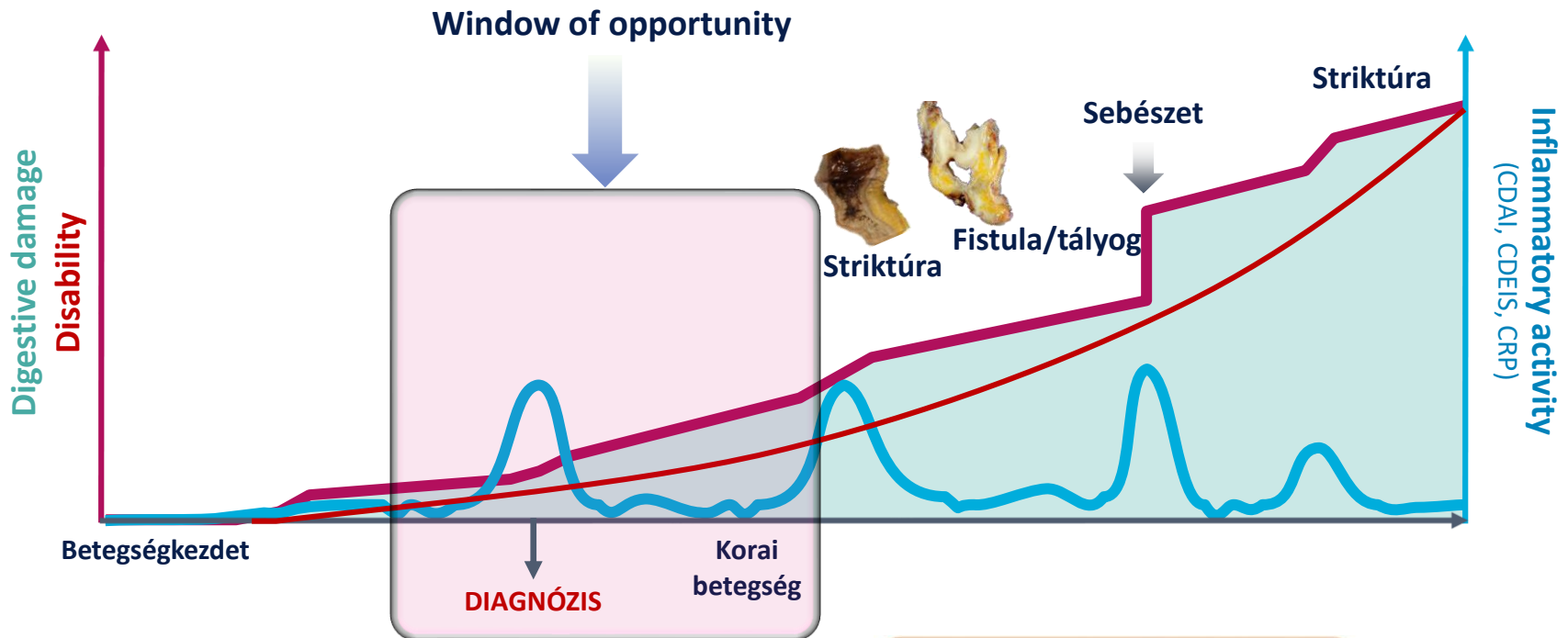


Miről lesz szó?

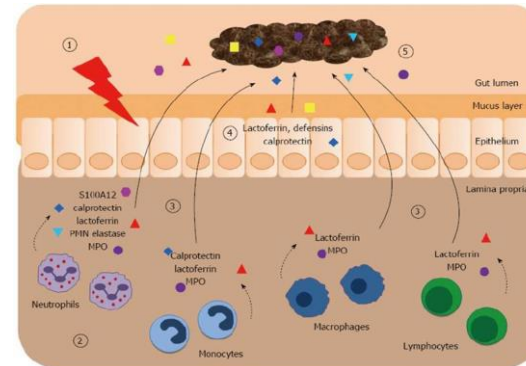
- Szemléletváltás az IBD kezelésében
- Új terápiák
- IBD gondozás – Multidiszciplináris IBD csapat

Szemléletváltás az IBD kezelésében

Az IBD egy progresszív betegség

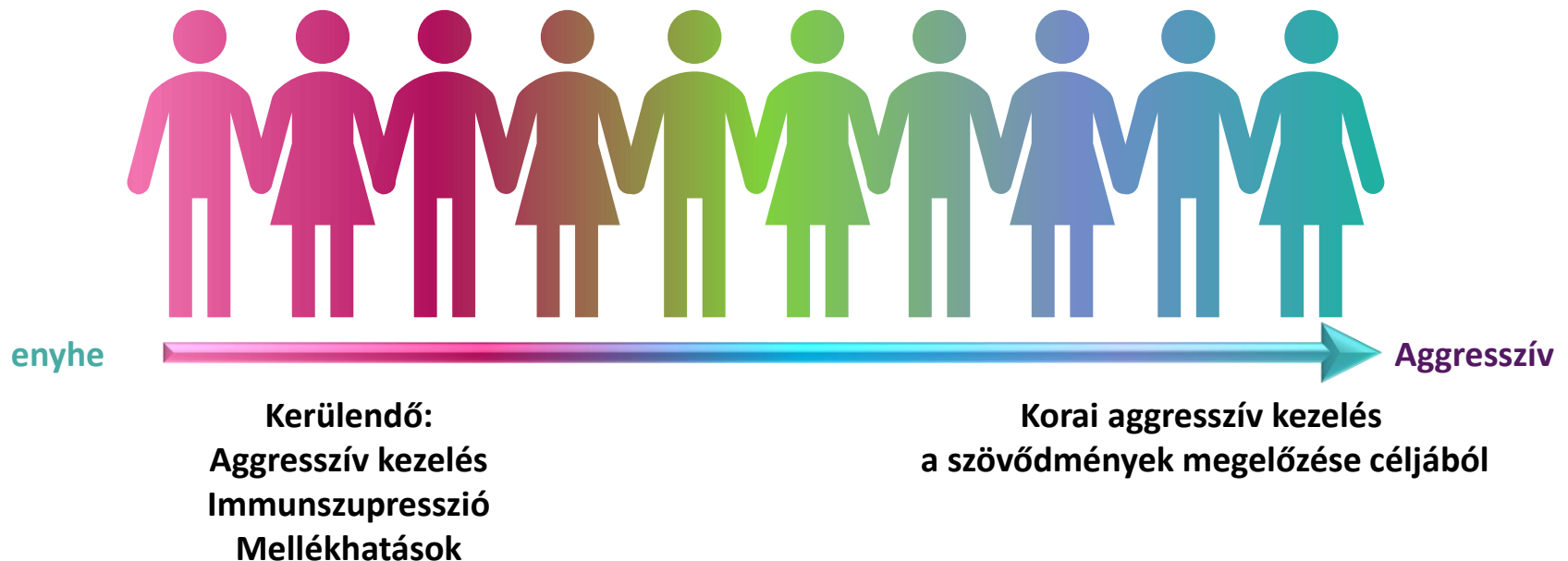


Korai diagnózis „staging”
MR-enterographia, kapszula endoszkópia
Széket calprotectin TDM

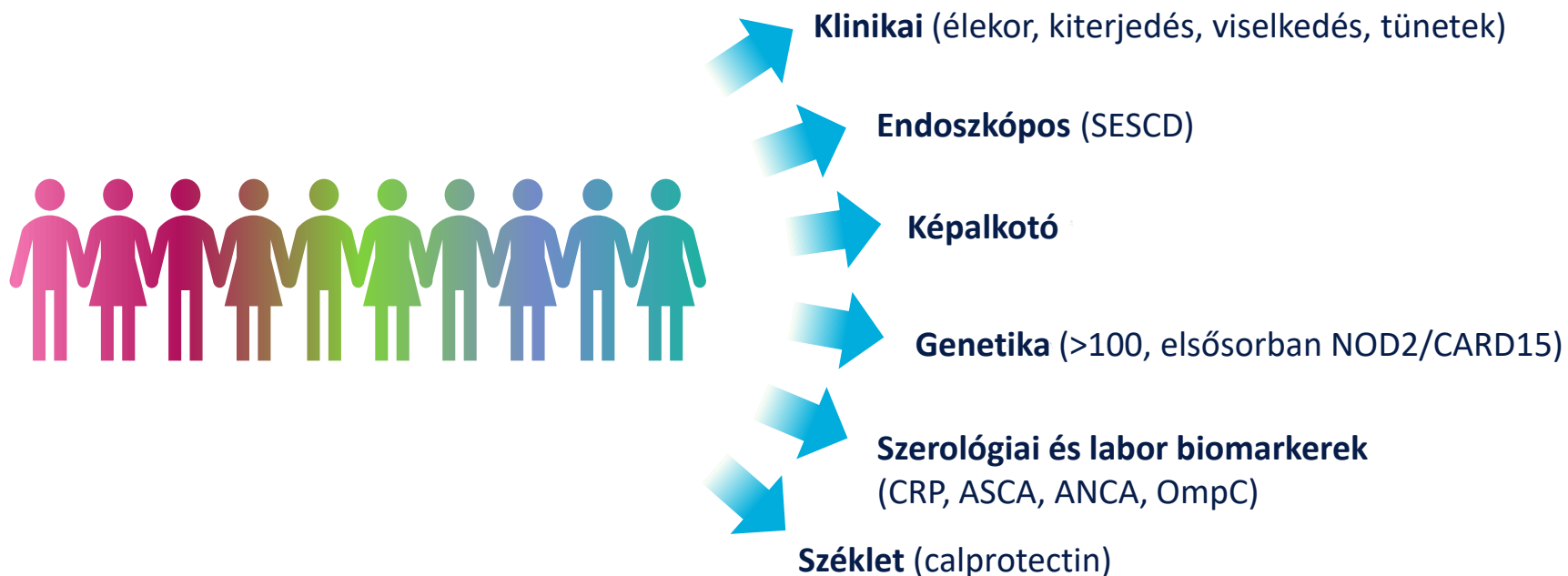


Prognózisbecslés

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

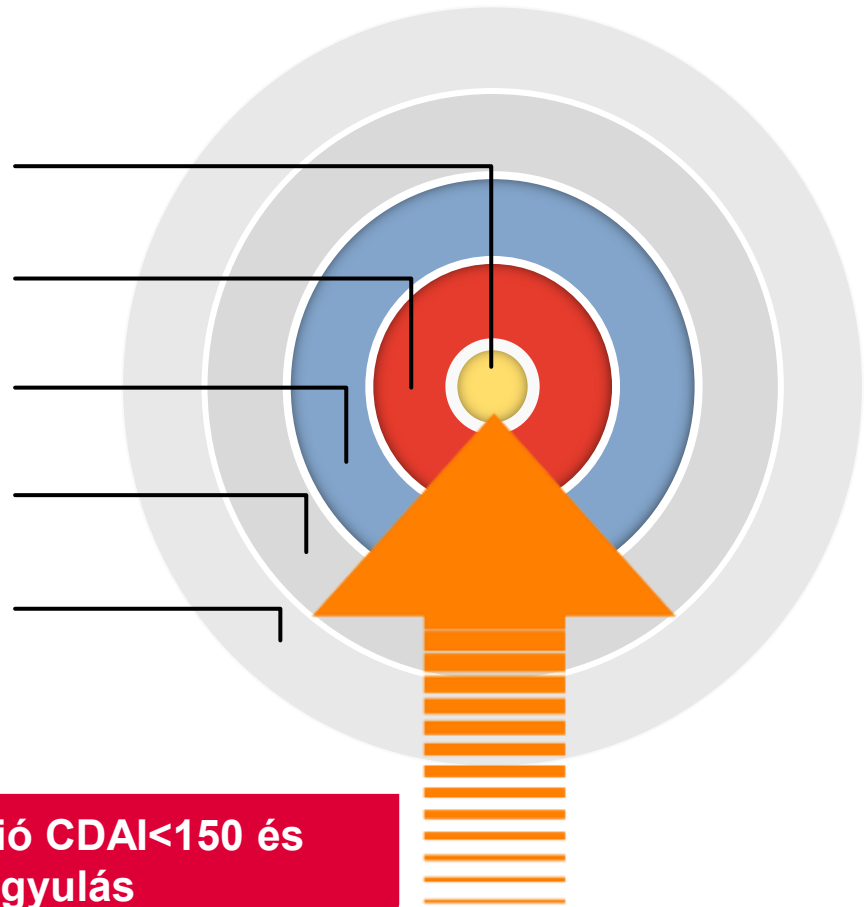


Melyik prognosztikai tényezőt használjuk?



Terápiás célok – T2T

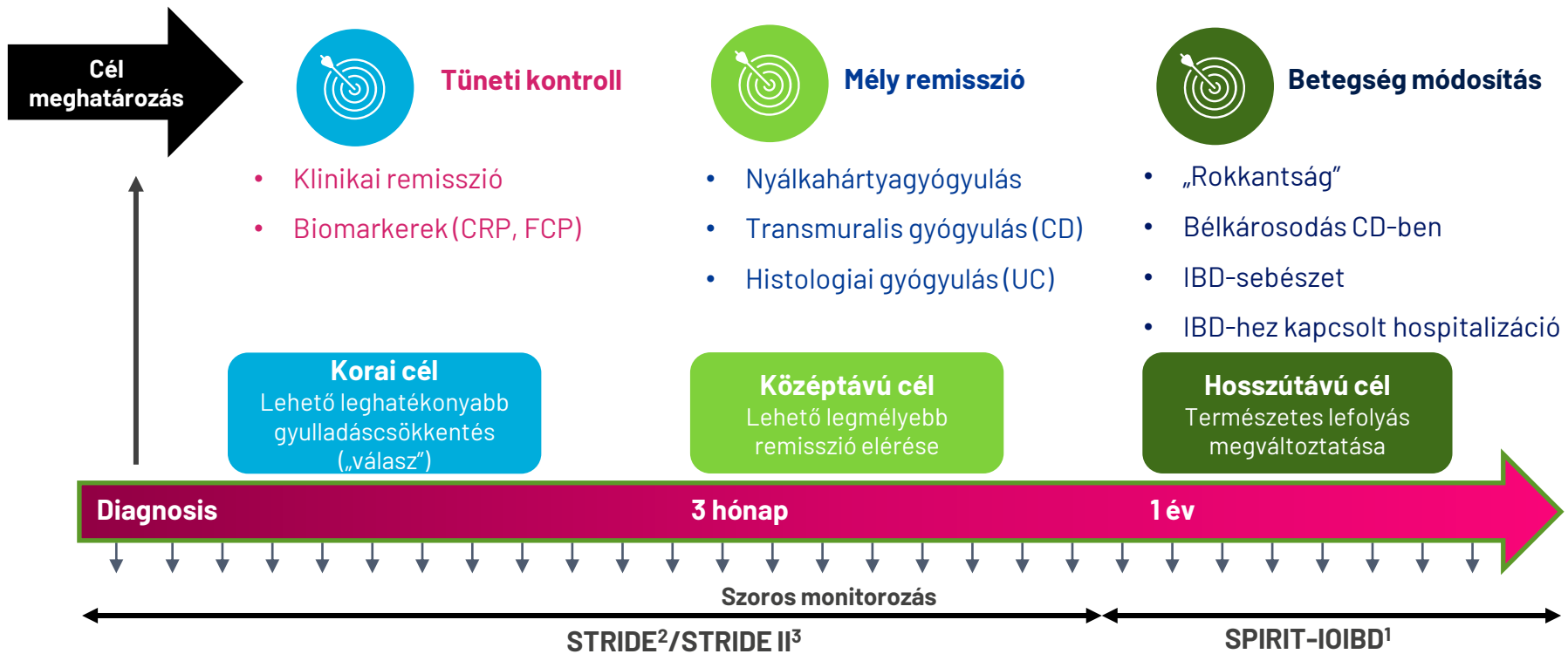
Hisztológiai remisszió^{1,2}
Endoszkópos
nyálkahártyagyulladás^{2,3}
Szteroid-mentes remisszió⁴
Hosszútávú klinikai remisszió⁴
Tüneti javulás⁴



**„Mély remisszió”: klinikai remisszió CDAI<150 és
komplett nyálkahártyagyulladás**

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.

Célértékre kezelés IBD-ben^{1,2} (T2T)



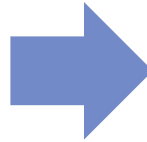
1. Le Berre C, et al. *Gastroenterology*. 2021;160:1452–60.e21; 2. Peyrin-Biroulet L, et al. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324–38; 3. Turner D, et al. *Gastroenterology*. 2021;160:1570–83.

Figure adapted from Le Berre C, et al. *Gastroenterology*. 2021;160:1452–60.e21.

Szemléletváltás az IBD kezelésében

T2T előtt

- Reaktív menedzsment
- Tünetmentes remisszió
- Elsődleges cél: PRO
- Másodlagos cél:CRP, endoszkópos kép
- Nem javította a kimenetelt



T2T és szoros kontroll

- Proaktív menedzsment
- Mély remisszió
- Elsődleges cél: PRO2, endoszkópia
- Alternative célok: CRP, széklet calprotectin, keresztmetszeti képalkotók (US, MRE)
- Betegségteher csökkentése és bélkárosodás megelőzése

MRE, magnetic resonance enterography; US, ultrasound.

Új terápiák

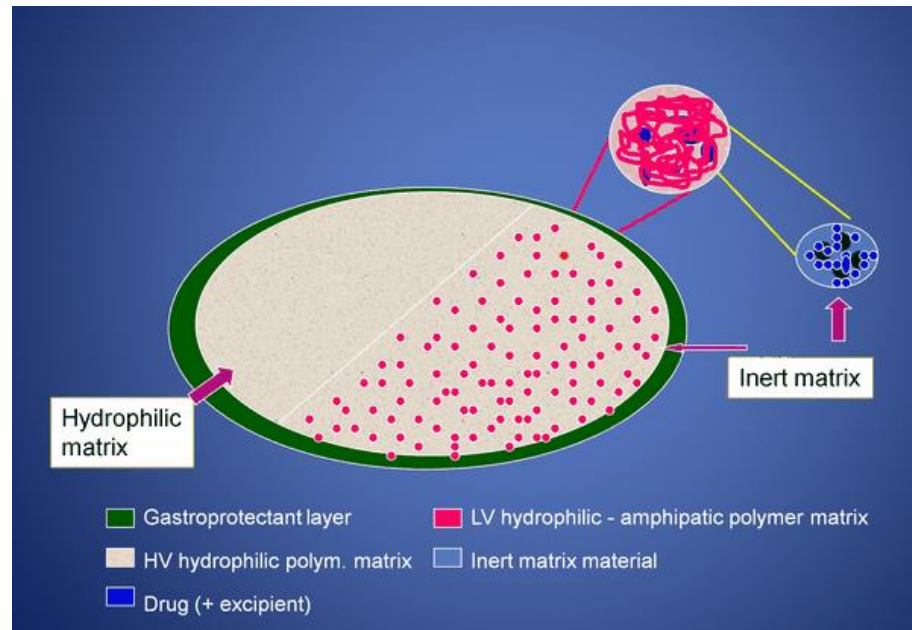
Megfelelő 5-ASA kiválasztása colitis ulcerosában

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



Budesonid (+MMX)

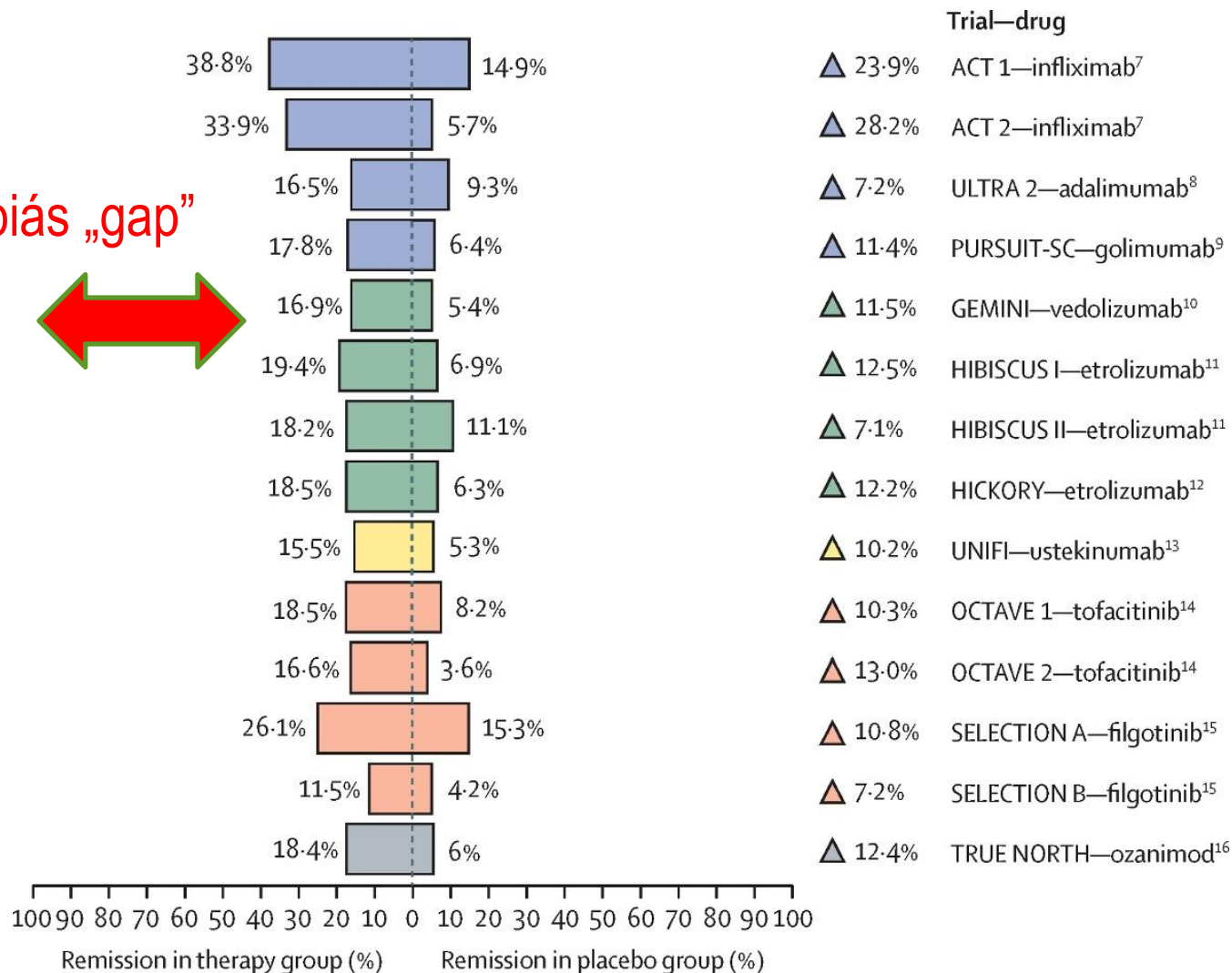
- Májban gyors first-pass effektus
- szisztémás hatás (toxikus hatás) kevés
- Multi-matrix rendszer (MMX) – colon felszabadulás
- Cortiment® napi 1x9mg



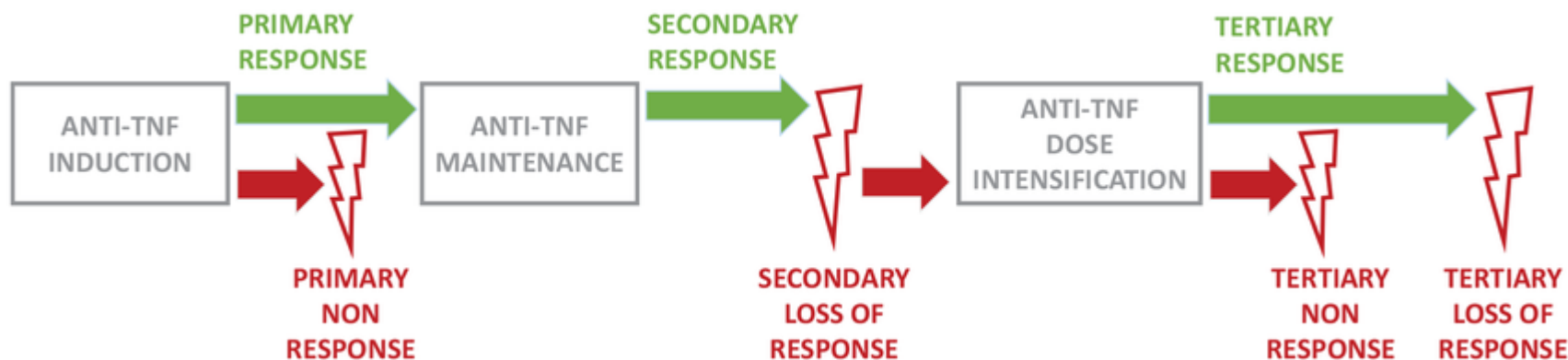
Remisszió indukció hatékonysága biológiai szerekkel

20-30%

Terápiás „gap”



Miért van szükség újabb terápiás célpontokra?



Primer non-responder (PNR)

Hatásmechanizmus?

- Infekció
- **Más patogenetikai út (nem TNF-vezérelt)**
- Nem gyulladás (striktúra, IBS)

Dózis hiba?

- Aluldozírozás
- Rossz expozíció (fehérjevesztés a széklet útján)

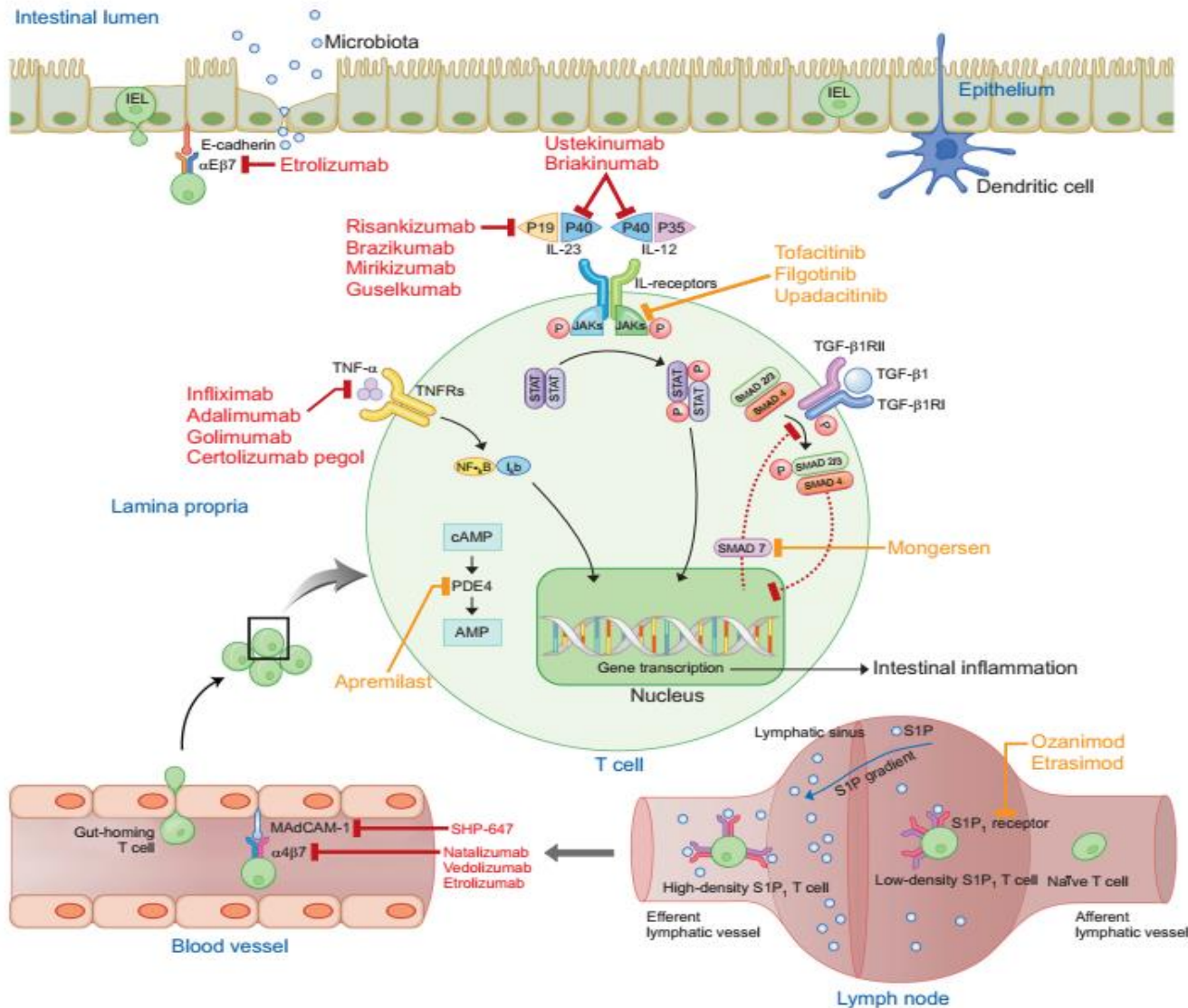
Másodlagos hatásvesztés (LOR)

- Infekció
- Más patogenetikai út (nem TNF-vezérelt)
- Nem gyulladás (striktúra, IBS)
- Dózismódosítás
- Adherencia probléma
- **Immunogenitás**

Gyógyszorszint- és antitest mérés

	Antitest titer alacsony	Antitest titer magas
Gyógyszorszint alacsony	Anti-TNF optimalizálása (dózisemelés/sűrítés)	Másik anti-TNF (switch)
Gyógyszorszint magas	Másik hatásmechanizmusú szer (swap)	Nem neutralizáló antitest? Teszt ismétlése (neutralizáló antitest)

Terápiás célpontok IBD-ben



Immensejt kommunikáció gátlók

Immensejt migráció gátlók

Lehetséges célpontok

1. Fő effektor citokinek semlegesítése

- anti-citokinek:

anti-IL12/IL23 p40 – ustekinumab **Stelara[®]** (CD, UC)

anti-IL23p19 – mirinkizumab **Omvoh[®]** (UC)

anti-IL23p19 – rizankizumab **Skyrizi[®]** (CD, UC)

anti-IL23p19 – guselkumab **Tremfya[®]** (psoriasis)

anti-IL23p19 – brazikumab 

- downstream jelátvitel gátlása:



panJAK-inhibitor – tofacitinib **Xeljanz[®]** (UC)

szelektív JAK1-inhibitor – upadacitinib **Rinvoq[®]** (CD, UC)

szelektív JAK1-inhibitor – filgotinib **Jyseleca[®]** (UC)

Lehetséges célpontok

2. Gyulladás felerősödésének gátlása

- anti-adhéziós molekulák:

anti- α 4-integrin – natalizumab **Tysabri[®]** (CD+SM)

anti- α 4 β 7-integrin – vedolizumab **Entyvio[®]** (CD, UC)

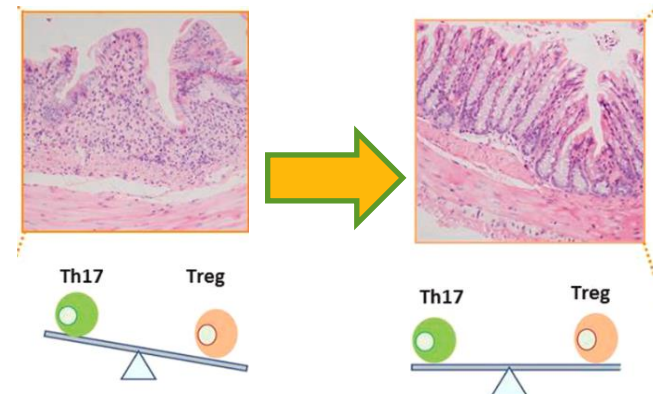
anti- β 7-integrin – etrolizumab 

- S1P receptor modulátorok:

S1P1, P5 – ozanimod **Zeposia[®]** (UC)

szelektív S1P1 – etrasimod **Velsipity[®]** (UC)

3. Regulatóros utak felerősítése

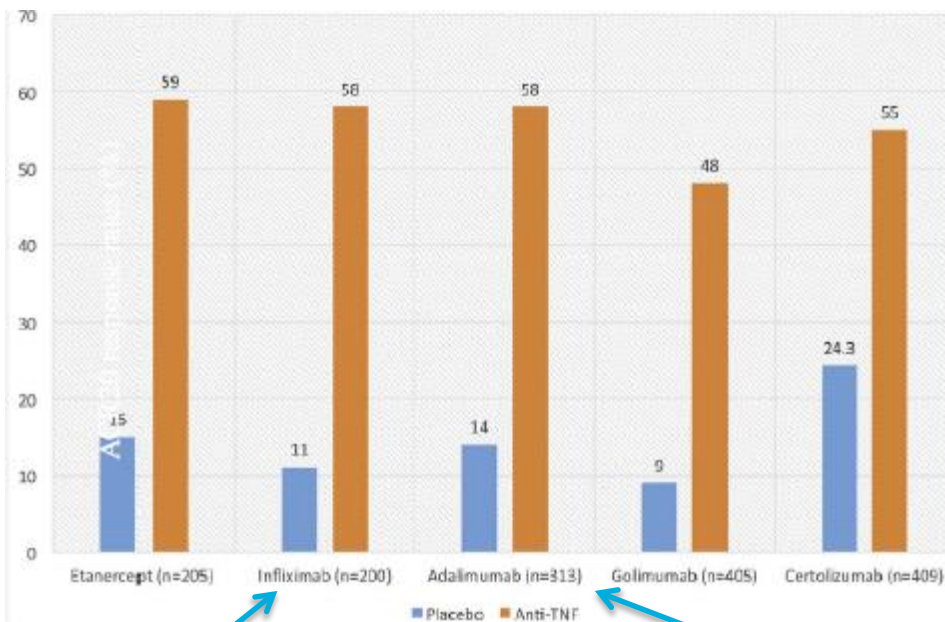


	Kis molekulák	Biológiai szerek
Tömeg (Da)	<1000	>>1000
Kémiai szerkezet	Kis méretű szerves vegyület	Fehérje
Target elhelyezkedése	IC	EC
Mechanizmus	Receptor vagy enzimgátlás	Semlegesítés
Alkalmazás	Orális	Parenterális
Eloszlás	Változó	Plazma, EC folyadékterek
Degradáció	Metabolizmus	Proteolízis
Félélet idő	Rövid	Hosszú
Antigenitás	Nem antigén	Potenciálisan antigén
Gysz-gysz interakció	Lehetséges	Ritka
Toxicitás	Az eredeti alkotórész vagy metabolitok miatt specifikus toxicitás	Receptor mediált toxicitás
Gyártás	Kémiai	Biológiai
Gyártás költsége	Változó	Magas
Generikumok	Identikus	Biohasznó

	Kismolekulák	Biológiai szerek
Tömeg (Da)	<1000	>>1000
Kémiai szerkezet	Kis méretű szerves vegyület	Fehérje
Target elhelyezkedése	IC	EC
Mechanizmus	Receptor vagy enzimgátlás	Semlegesítés
Alkalmazás	Orális	Parenterális
Eloszlás	Változó	Plazma, EC folyadékterek
Degradáció	Metabolizmus	Proteolízis
Félélet idő	Rövid	Hosszú
Antigenitás	Nem antigén	Potenciálisan antigén
Gysz-gysz interakció	Lehetséges	Ritka
Toxicitás	Az eredeti alkotórész vagy metabolitok miatt specifikus toxicitás	Receptor mediált toxicitás
Gyártás	Kémiai	Biológiai
Gyártás költsége	Változó	Magas
Generikumok	Identikus	Biohasznó

Biohasonlók

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



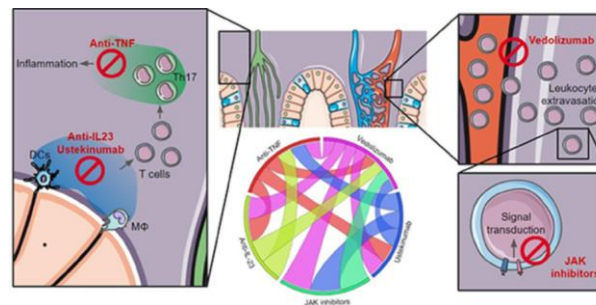
Remicade®, Zessly®, Inflectra®

Humira®, Amgevita®, Idacio®, Hyrimoz®, Yuflyma®



Kombinált biológiai kezelés alapelvei

- **2 fő indikáció:**
 - **Magas rizikójú, eddigi terápiára refrakter beteg**
 - **„Dupla indikáció”: IBD + EIM**
- Eddig nem kezelt gyulladásos patogenetikai út célba vétele
- A blokkolt patogenetikai utak ne kereszteződjenek
- Kontrollálatlan betegség rizikója > kombinált terápia rizikója
- A legkedvezőbb biztonságossági profillal rendelkező szer használata (pl. VDZ, UST)
- Tapasztalt centrumban
- Magas költség!!!



Danese et al. Gut, 2022(71):2380-87.

„A Crohnos anus”

Risk of developing perianal fistulas:

17% after 10 years

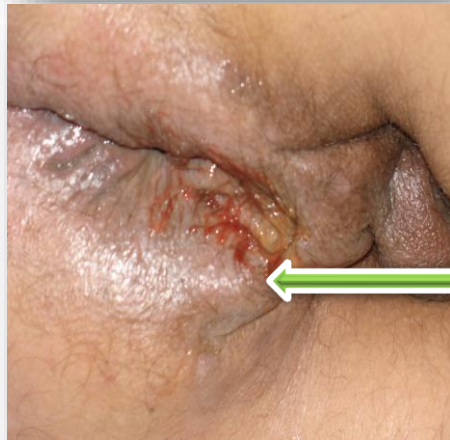
28% after 20 years



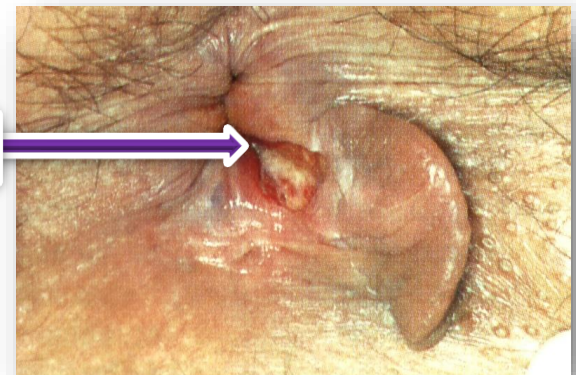
Fistula



Skin tag



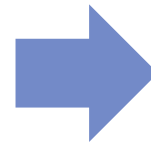
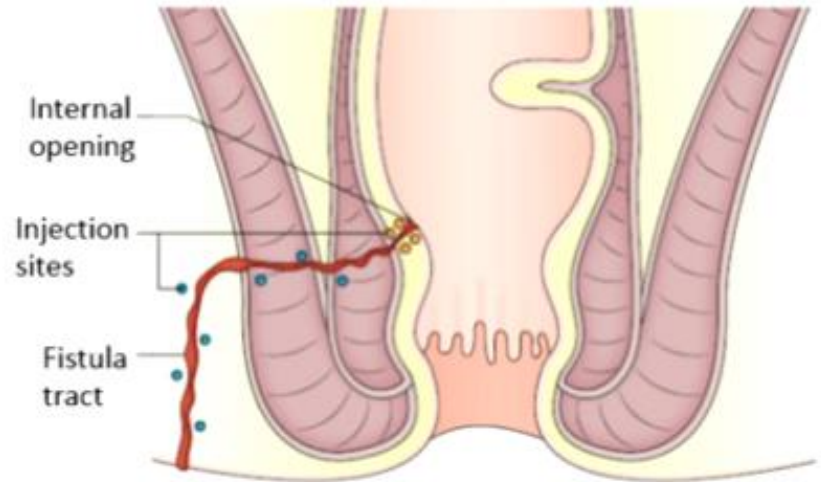
Abscess



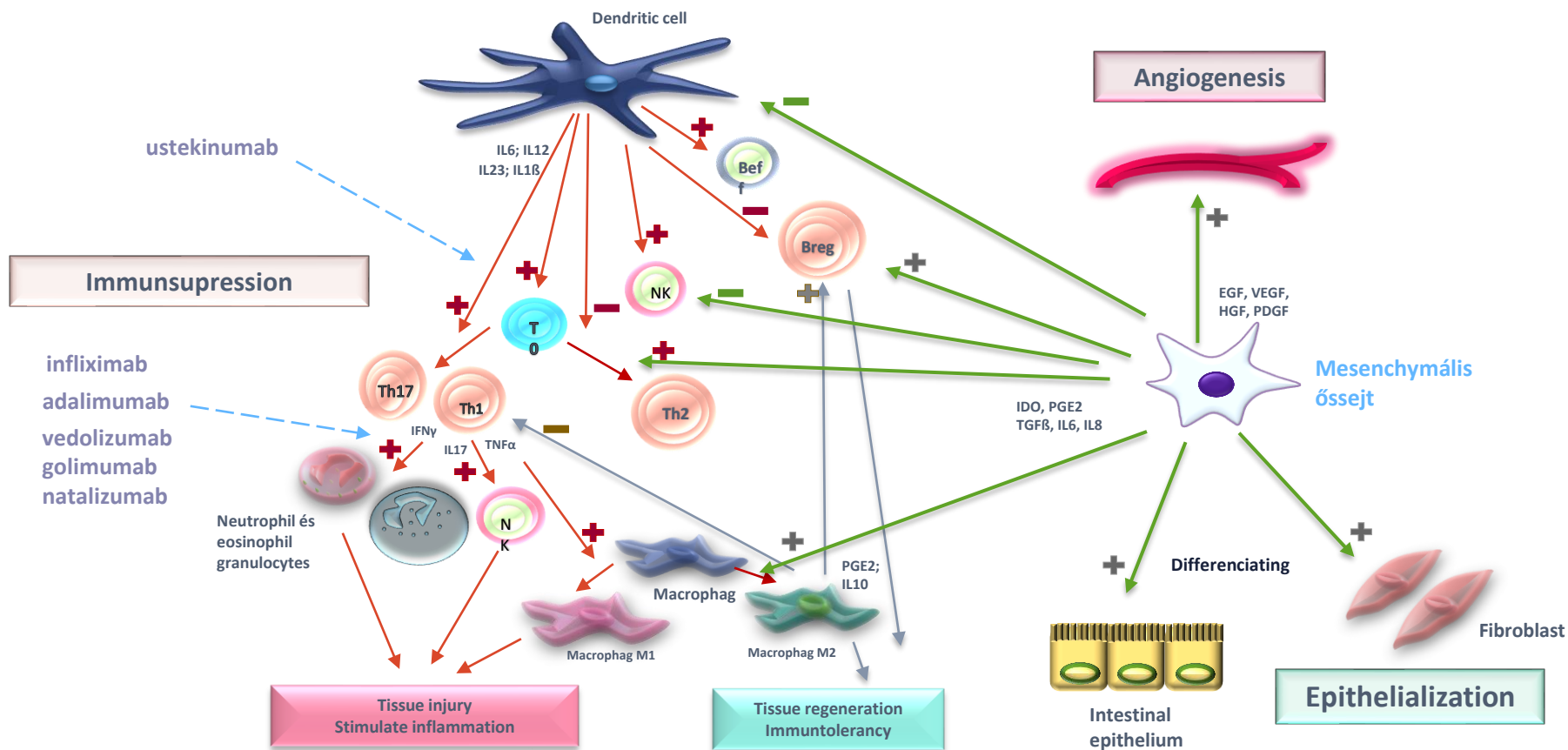
Fissure

Mesenchymális őssejt terápia (darvadstrocel - Alofisel®)

- Zsírszövet eredetű, allogén mesenchymális őssejtek
- Nincs szükség donor-recipiens egyeztetésre
- Hypoimmunogén
- Alacsony antigén-prezentáció



A mesenchymális őssejtek szöveti hatásai



A darvadstrocel beültetés Magyarországon is elérhető!

A beteg azonosítója:

Kor	<input type="radio"/> >18 év	<input type="radio"/> <18 év
CDAI	<input type="radio"/> <150	<input type="radio"/> >150
Fekélyek endoszkóposan	<input type="radio"/> Nem	<input type="radio"/> Igen
Tályog	<input type="radio"/> Nincs	<input type="radio"/> Van
Sebészeti beavatkozások (Szétron vagy drenázs terápia nem befolyásolja az összejt terápia alkalmazhatóságát)		
Az alábbi sebészeti beavatkozások közül bármelyik: Szöveti ragasztó, Fisztula dugó, Flap plasztika, LIFT, Sztóma, Proktekómia		
	<input type="radio"/> Nincs	<input type="radio"/> Van
Fisztula nyílások száma		
Külső	<input type="radio"/> ≤3	<input type="radio"/> >3
Belső	<input type="radio"/> ≤2	<input type="radio"/> >2
Bármelyik megléte az alábbiak közül:		
<input type="radio"/> Nem <input type="radio"/> Igen		
<ul style="list-style-type: none">- Rektovaginális fisztula- Rektális vagy anális sztenózis- Aktív súlyos proktitisz (definíció: szuperficiális vagy mély fekélyek jelenléte)- Elterelő sztóma („diverting stoma“)- Abszesszus vagy folyadékgyűlem, ami ≥2 cm, és nem lett megfelelően drenálva a fisztula előkészítő vizitén- Olyan betegek, akik a beavatkozást megelőző 4 héten belül kortikoszteroidot kaptak		
Biológiai terápiákkal elért 3 hónapon belüli ileokolonoszkópiával igazolt lúmináris remisszió (CDAIs150) volt elérhető, amely a tervezett kezeléskor is fennáll		
	<input type="radio"/> Igen	<input type="radio"/> Nem
Igazolt fekélymentesség (SES CD scores3) esetén		
	<input type="radio"/> Igen	<input type="radio"/> Nem
A fisztulák minimum 6 hónapos biológia terápia kezelés ellenére is fennállnak		
	<input type="radio"/> Igen	<input type="radio"/> Nem
Fisztula	<input type="radio"/> Komplex	<input type="radio"/> Szimplex

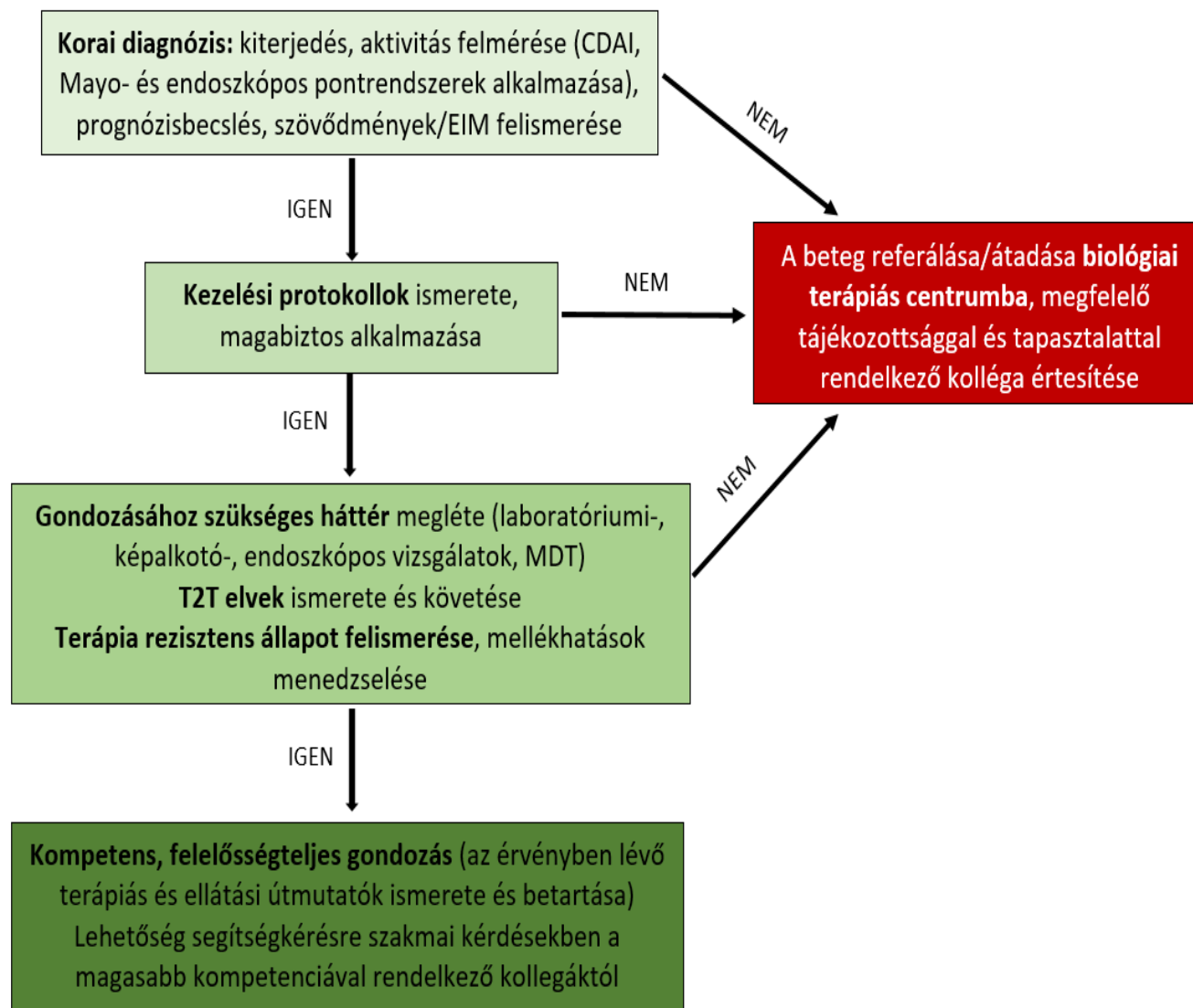
AMENNYIBEN BÁRMELYIK SZEMPONTNÁL A VÁLASZ A PIROS MEZŐBEN VAN, ÚGY A BETEGE NEM ALKALMAS ÖSSEJT TERÁPIÁRA!



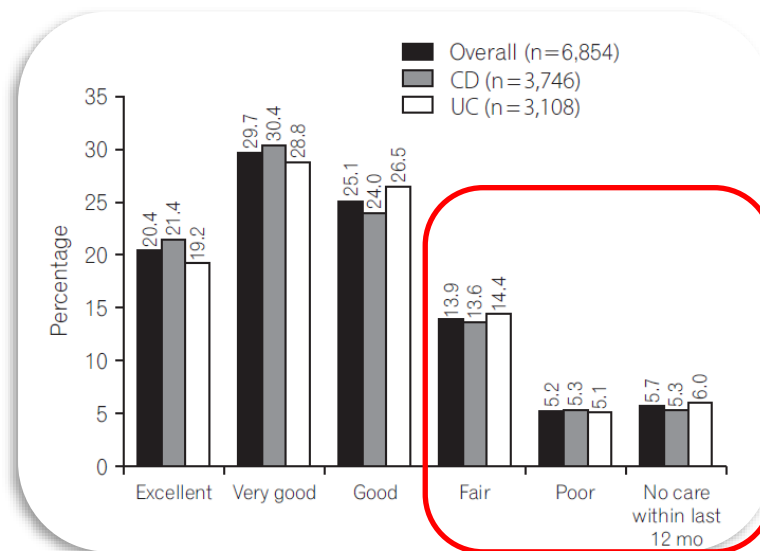
IBD gondozás

Multidiszciplináris IBD csapat

Kompetenciaszintek az IBD gondozása során



Mi a legfontosabb minőségi mutató a betegek szerint 2020-ban?



A tájékoztatás minősége OR:128.9!
A konzultáció során a betegre szánt idő
Dietetikussal való konzultáció lehetősége
Fellángolás esetén a segítség gyorsasága

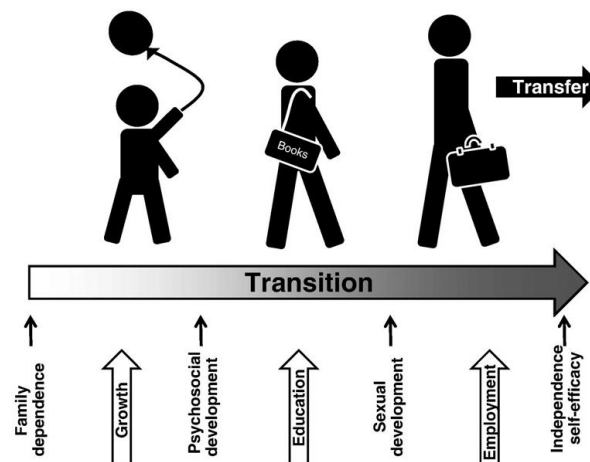
Az IBD nővér kulcsfontosságú

- Feladata a betegek és a család segítése, tanácsadása és oktatása (kórélettan, terápia)
- Tájékozott és kompetens
- **Első kontaktszemély (telefon, e-mail)**
- Segíti a tünetek értelmezését, akut szub felismerését
- A beteg „bizalmasa” (mindennapok, QoL)
- **Közvetít a beteg és a kezelőorvos között**
- Javítják a betegellátás minőségét
 - A követési, ellenőrzési protokollok jobb betartása
- Költséghatékonyságot növelik
- Sürgősségi megjelenések számát csökkenti

A felnőtt és gyermek gastroenterológia ellátási különbségei

	Gyermekgastroenterológus	Felnőttgastroenterológus
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, szülőedukáció	A szülők kizárása

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



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

Az időskori IBD: betegségkezdet felnőttkorban vs. időskorban



Betegségkezdet a **felnőtt**korban:
egyre több beteg éli meg az időskort

(betegek kb. 20%-a)



Betegségkezdet az **időskor**ban: egyre
több új diagnózis az időskorban

(betegek kb. 15%-a)

Kihívások az időskori IBD kezelése során



Fenntartó (!) gyógyszeres kezelés időskori IBD-ben

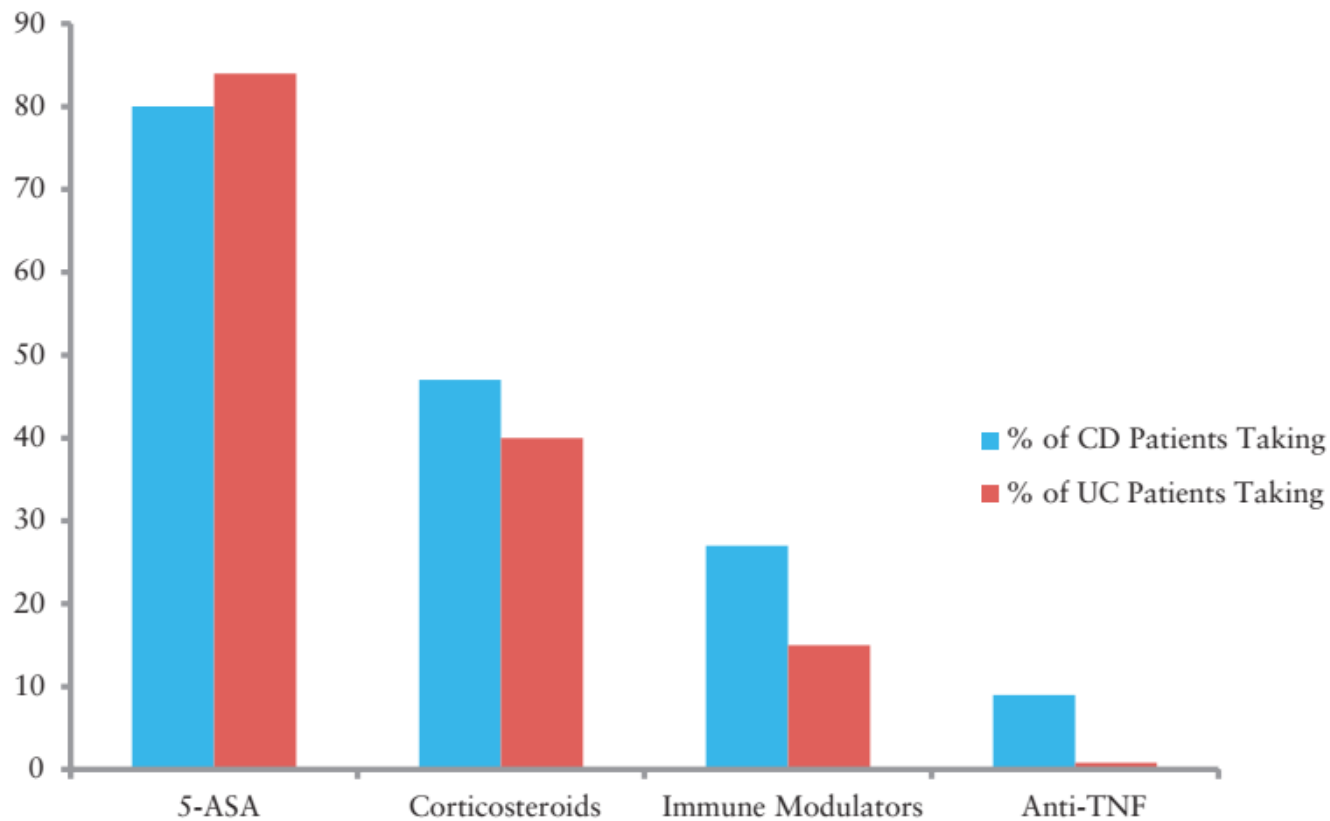
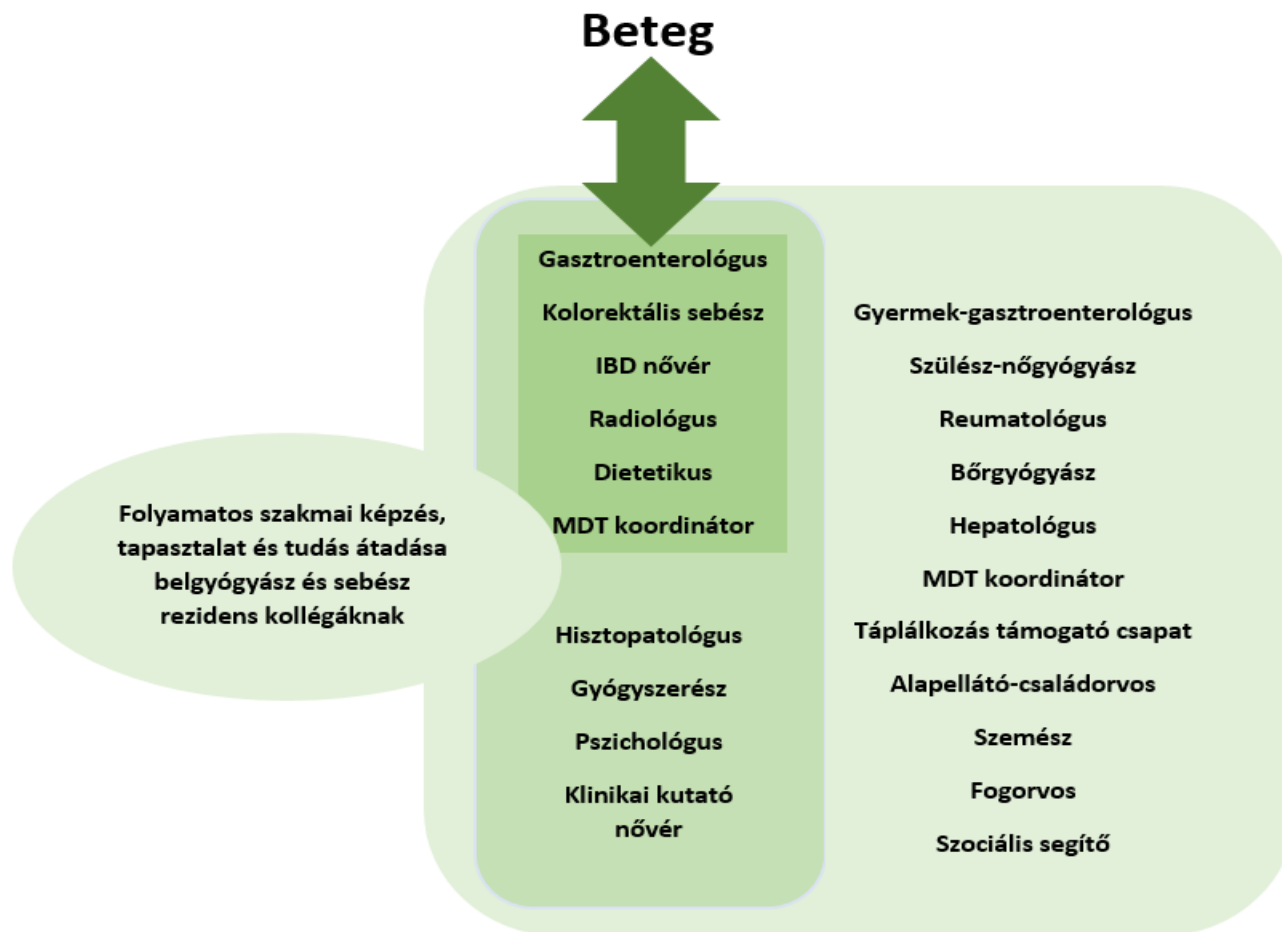
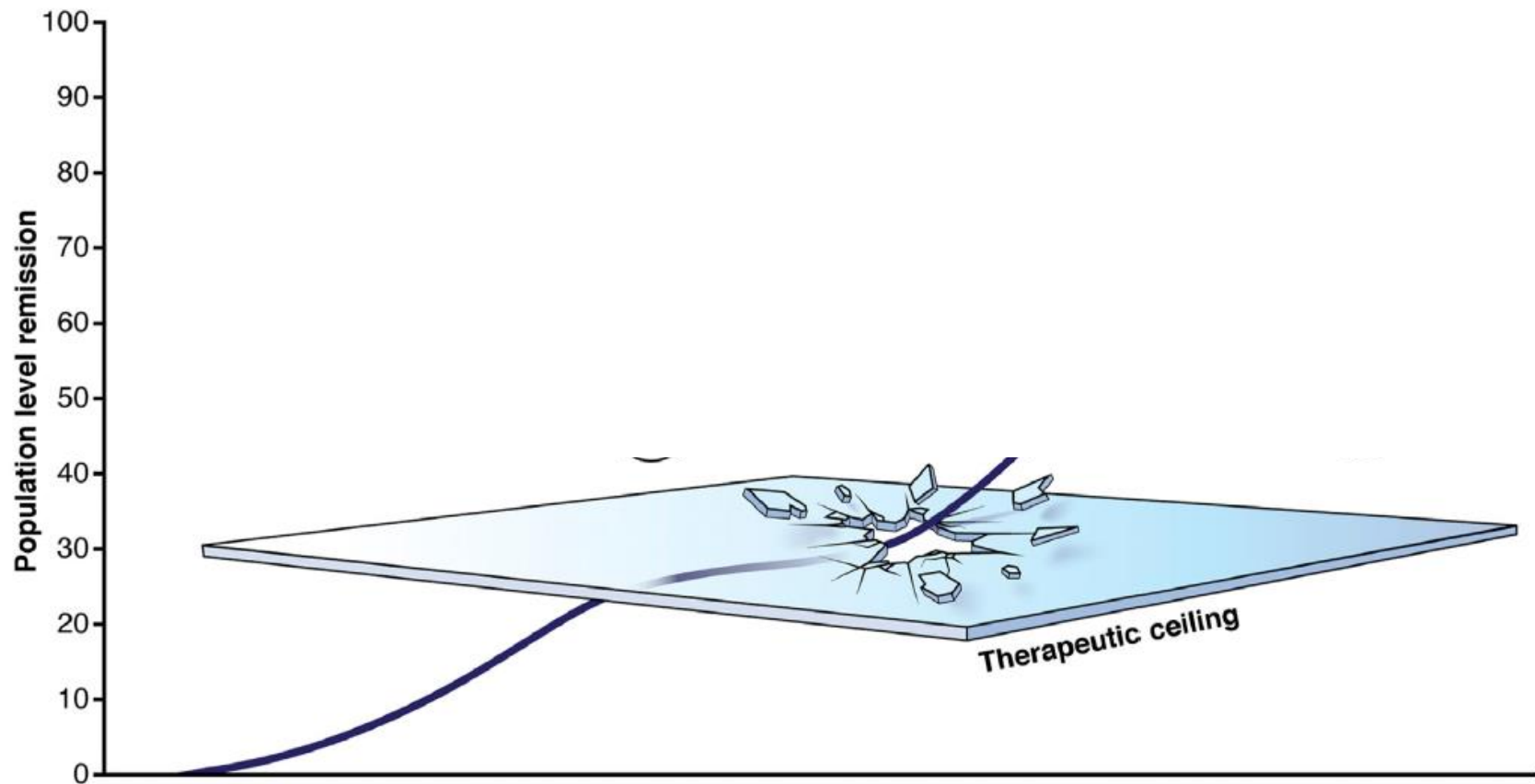


Figure 1. Inflammatory bowel disease medication use among patients diagnosed after age of 60 [based on Charpentier et al. Gut 2014].

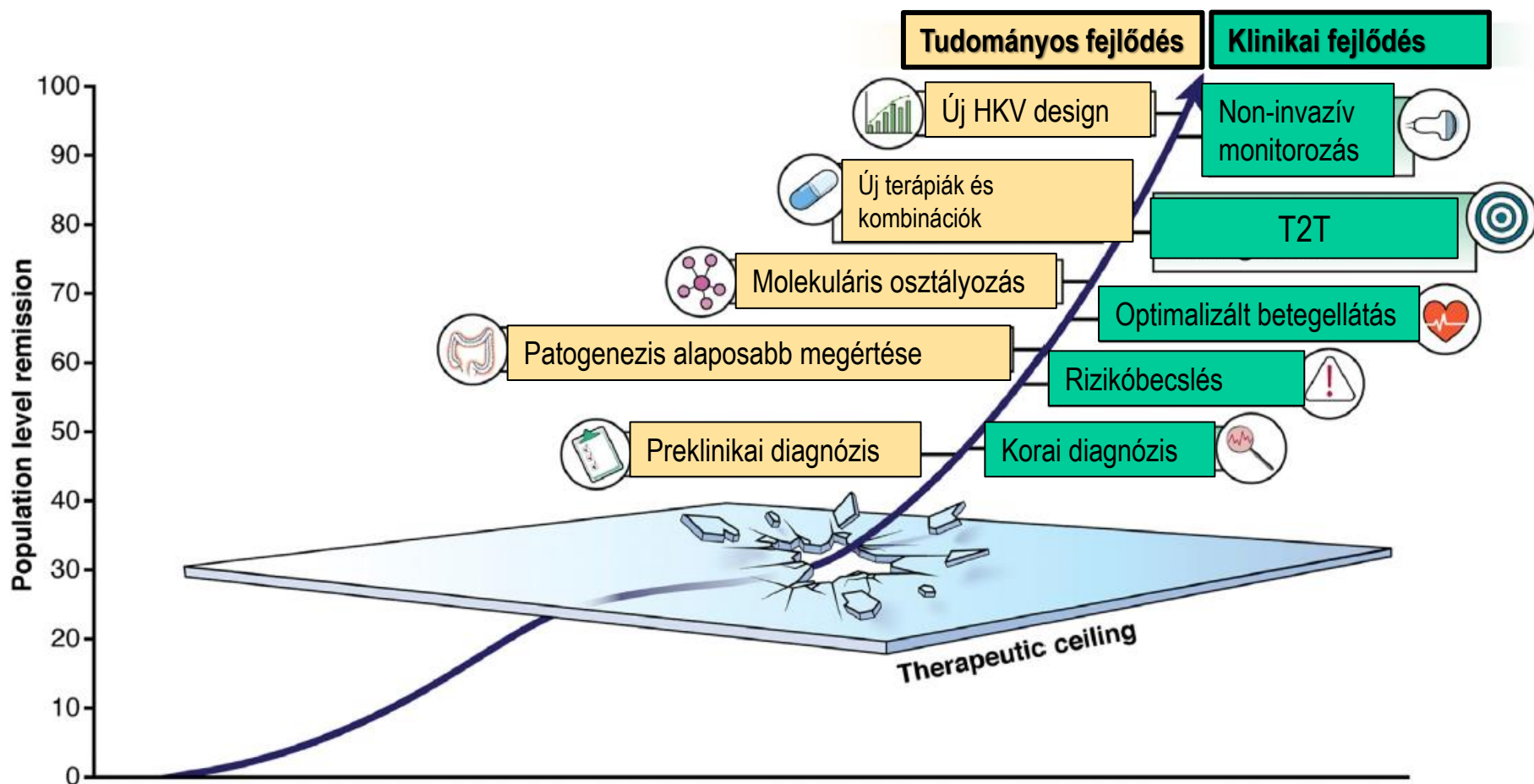
Multidiszciplináris team (MDT) összetétele



Elértük a plafont, de hogyan törjük át?



Hogyan törjük át a plafont?



Új MAGYAR szakmai irányelvek

Belügyminisztérium Egészségügyi Államtitkárság
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv A Crohn-betegség terápiás stratégiája

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002219
Megjelenés dátuma:	2023. augusztus 15.
Érvényesség időtartama:	megjelenést követő 3 évig érvényes
Kiadja:	Belügyminisztérium
Megjelenés helye	
Nyomatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu

Egészségügyi szakmai irányelv

A fekélyes vastagbélgyulladás gyógyszeres és sebészeti kezelése

Típusa:	Klinikai Egészségügyi Szakmai Irányelv
Azonosító:	002231
Megjelenés dátuma:	2023. május 8.
Érvényesség időtartama:	2026. március 31.
Kiadja:	Belügyminisztérium
Megjelenés helye	
Nyomatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu

24. KRÓNIKUS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK CENTRUM JOGÚ ELLÁTÓJA

1. A képzésben való részvételhez szükséges képesítés és szakmai feltétel

1.1. gasztroenterológiai szakképesítés

1.2. Megfelelő tapasztalat a gyulladásos bélbetegek ellátásában (legalább 50, a jelentkező által rendszeresen gondozott gyulladásos bélbeteg (K5090 vagy K5190 HBCS). Tapasztalat és jártasság immunoszuppresszív vagy biológia terápiák alkalmazásával kapcsolatban.

2. Licenc típusa: Specializációs

3. A képzés időtartama: 12–24 hónap.



MAGYAR KÖZLÖNY

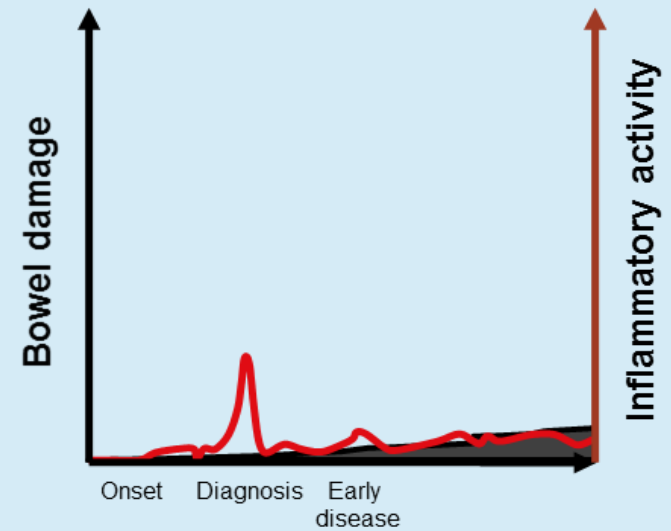
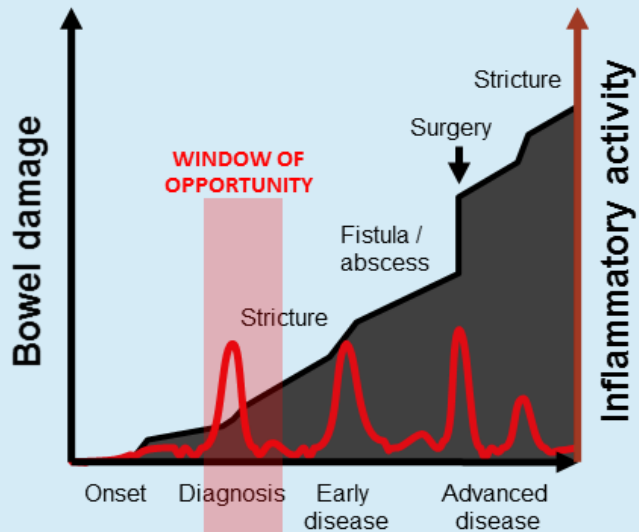
15. szám

MAGYARORSZÁG HIVATALOS LAPJA
2024. február 12., hétfő

Jelen? Jövő?

Folyamatos gyulladási aktivitás és
összeadóó bélkárosodás^{1,2}

Korai hatékony kezelés csökkenti a
gyulladási aktivitást és a bélkárosodást²





Köszönöm a figyelmet!