



target

Gyulladásos bélbetegségek

Dr. Sarlós Patrícia, PhD, med.habil.
I.sz. Belgyógyászati Klinika Gasztroenterológiai Tanszék
2026.05.29.

Bevezetés

- GI rendszer krónikus, relapsusokkal tarkított, nem-specifikus gyulladáshoz vezető megbetegedése, mely a gyomor-bélrendszer különböző szakaszait érinti
- komplex öröklődésű vagy multifaktoriális kórkép



Crohn betegség (CD; MIM 26600)



Colitis ulcerosa (UC; MIM 191390)

XXI. Század: az IBD egy globális betegség

21st Century: IBD is a Global Disease with Increasing Incidence and Prevalence

1859: 1st case of IBD reported by Sir Walter Wiles (Western World)

1956: 1st case of IBD reported in China (Newly Industrialized Countries)

1800's: Industrial Revolution

1950's: Great Acceleration of Populations

21st Century: Globalization

Kaplan and Ng. Gastroenterology 2017

Kaplan et al. Gastroenterology 2018

Urbanizáció?
Diéta?
Ételadalék?
Gyógyszerek?
Vakcináció?
Higiénia?
Légszennyezés?

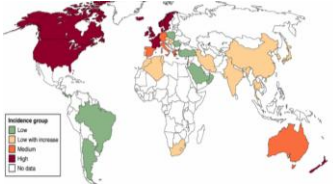
Epidemiológia [Molodecky et al. Gastrointest 2012]

Crohn-betegség

- Incidencia:**
 - É-Amerika: 3,1-20,2 / 100.000 fő / év
 - Európa: 0,3-12,7 / 100.000 fő / év
- Prevalencia:**
 - É-Amerika: 37,5-322 / 100.000 fő
 - Európa: 4,9-319 / 100.000 fő

Colitis ulcerosa

- Incidencia:**
 - É-Amerika: 2,2-19,2 / 100.000 fő / év
 - Európa: 0,6-24,3 / 100.000 fő / év
- Prevalencia:**
 - É-Amerika: 37,5-248,6 / 100.000 fő
 - Európa: 4,9-505 / 100.000 fő



É-D gradiens
Ny-K gradiens

Coates et al. 2011

Életkori, nemi és rasszbéli jellemzők

Életkor:
CD: 15-34 év UC: 20-40 év
Bimodális eloszlás? Második csúcs 50-80 év között
Oka: - valós hajlam
- Korábbi környezeti expozíció késői expressziója
- Tíves diagnózis (Ischaemiás colitis?)

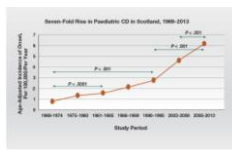
Nemi megoszlás:
CD: ffi < nő (minimális különbség)
Késői serdülőkorban több női CD eset -> hormonok?
UC: ffi > nő (minimális különbség)

Szezonális halmozódás (tavasz?)

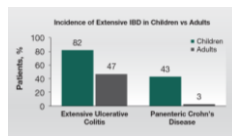
Rasszbéli különbségek:
- 3x nagyobb IBD rizikó zsidó populációban
- Ashkenazi zsidók > Sephardim zsidók
- Amerikai és európai zsidók > Izraeli zsidók
- Kaukázusi > afro-amerikai vagy spanyol

Gyermekkori IBD jellegzetességei

- IBD 25%-a 16 éves kor előtt kerül felismerésre
- serdülőkorban nő leginkább az incidencia
- 4 év alatti gyerekekben évente 5%-kal nő az incidencia
- HUPIR: 7,8/100.000 gyakoriság
- CD>UC
- Extenzív kiterjedés, súlyos forma
- Gyakori felső GIT érintettség
- Diagnózis pillanatában 10-40%-ban növekedési elmaradás
- Exkluzív enterális táplálás indukció céljából
- Gyakran terápiarezisztens, immunosuppresszív + biológiai terápia (HSTCL)



Henderson P et al. United Eur Gastro J 2015;3A50



Van Limbergen J et al. Gastroenterology. 2008;135:1114-1122

Magyarországi adatok

- Incidencia:**
 - UC: 25 év alatt több mint 6x ↑ (11,01 / 100.000 / év)
 - CD: 11x ↑ (CD: 4,68 / 100.000 / év)
- Prevalencia:** mindkét betegségben közel 3x ↑
 - UC: 142,6 / 100.000
 - CD: 52,9 / 100.000
- az utolsó öt évben az incidencia/prevalencia adatok elérték a nyugati országok értékeit
- UC:CD incidenciájának aránya közeledett (4:1-ről 2:1-re)
- A férfi/nő arány a magyar IBD populációban egyenlő volt
- a betegség kezdeti életkora UC-ben 31-40 év, CD-ben 21-30 év
- Évente kb. 1000-1200 új megbetegedés
- IBD-s betegek száma kb. 30-40.000

Lakatos L WJG 2004

Definíció (IBD)

genetikailag fogékony egyéneknél a bélnyálkahártya megváltozott barrier funkciója, a veleszületett és a szerzett immunrendszer kommenzális bélflórával szembeni kóros reakciója, valamint különböző környezeti faktorok járulnak hozzá a szövetkárosodás, a krónikus bélglyulladás kialakulásához

Az IBD egy komplex interakció eredménye

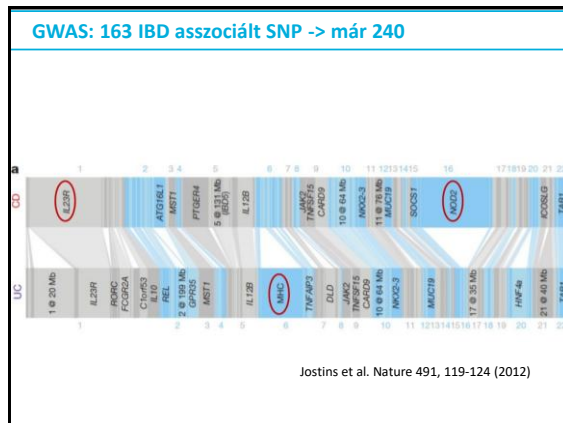
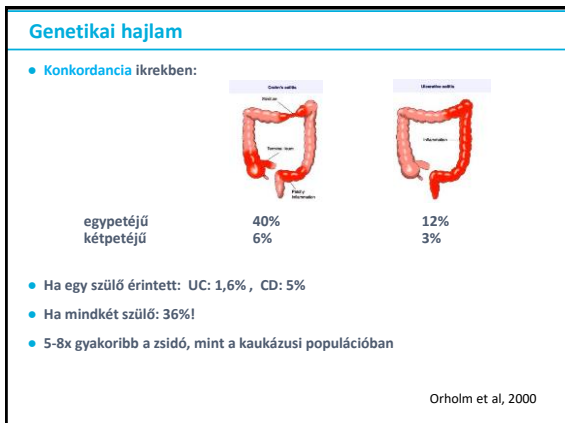
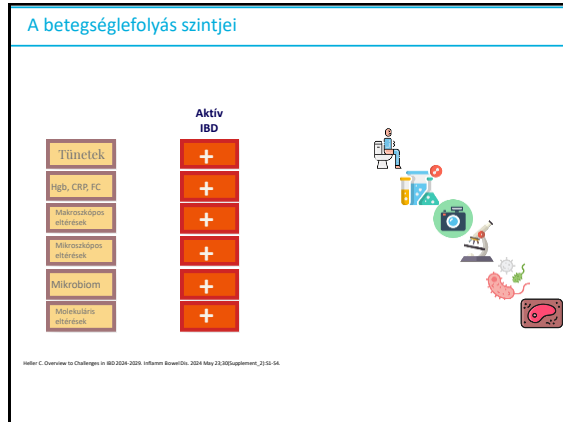
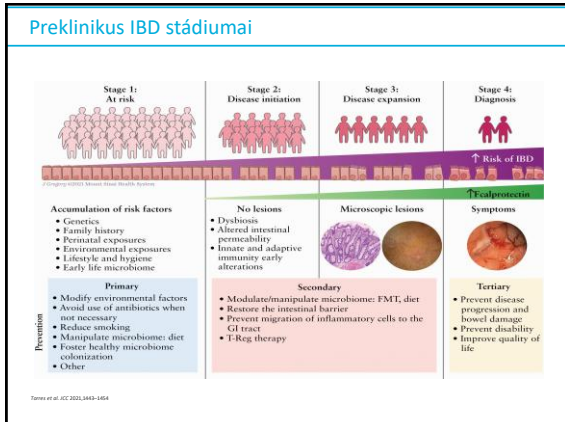
Ananthakrishnan et al. Nat Rev Gasr Hep 2015

IBD patogeneze

Neurath Nature 2014

Terápiás célpontok IBD-ben

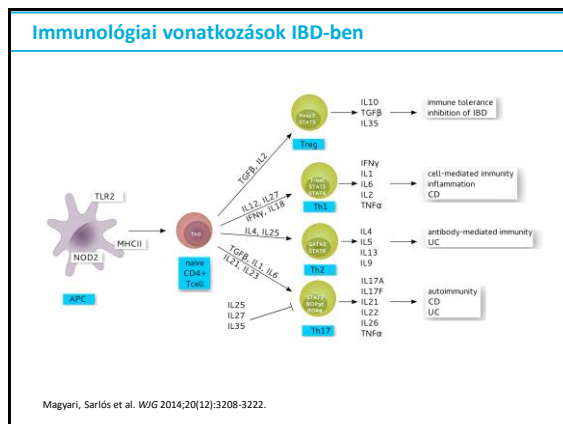
Soo Young Na and Wan Moon. Gut and Liver, 2019(15):404-416



Genetikai hibák és következményeik

A géncsoport funkciója	A hibás gén neve	Következményes immunológiai eltérések
Patogén molekuláris receptor felismerés	NOD2/CARD15, CARD9	A proinflammatorikus citokinek hibás aktivációja, regulátor hiba
Autophagia	ATG16L1, IRGM, LRK2	Hibás szerzett és veleszületett immunválasz mikrobiális triggerre
Lymphocyta differenciálódás	IL23R	Th17 útvonal hibás aktivációja
Interleukin termelés	IL-10	Anti-inflammatorikus citokinek csökkent funkciója
Fehérje termelés	TNFSF15	TNF túlprodukción

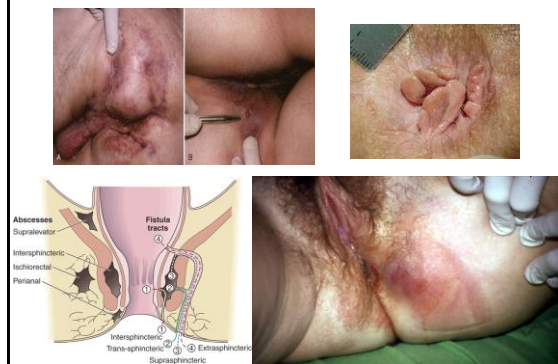
Jarmakiewicz-Czaja S., Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Diseases: An Update. Genes (Basel). 2022 Dec 16;13(12):2388.



IBD tünetei

	UC	CD
Hasmenés	52%	73%
Hasi fájdalom	47%	77%
Vérzés	80%	22%
Fistula	0%	16%
Fogyás	5%	55%
Láz	1%	35%
Anémia	15%	27%
Arthralgia	13%	16%
Iridocyklitis, uveitis	11%	10%

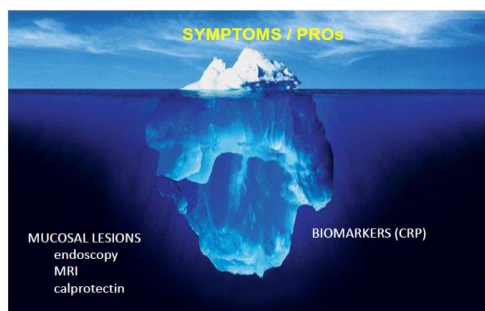
Perianalis Crohn-betegség



Differenciáldiagnosztika (egyéb bél- és GI- betegségek)

- Infektív enterocolitisek
- Clostridium difficile colitis (pseudomembranosus)
- Irritábilis bél szindróma (IBS)
- Tbc
- CMV colitis
- Ischaemiás colitis
- Diverticularis betegség
- Mikroszkópos colitisek
- Drug-induced colitis (NSAID)
- Irradiációs colitis
- Vascularis eredetű kórképek, vasculitisek
- CRC
- Endometriosis
- Soliter rectalis ulcus
- Carcinoid, coeliakia, Whipple kór

„IBD-jéghegy”



IBD diagnosztikája

Nem egy vizsgálaton alapul, hanem több adat **együttes értékelésén**
(klinikai kép + endoszkópos, szövettani, radiológiai, biokémiai eltérések)

Labor:

- vérkép, vvt sülyledés, CRP, ALP, γ -GT
- összfehérje, albumin, prothrombin, Ca^{++} , Mg^{++} , Fe^{++} , B_{12}
- p-ANCA (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody)
- ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antibody)
- széklet bakteriológia, parazitológia, Clostridium toxin
- széklet calprotectin

Radiológia:

- Transzabdominális UH, hasi rtg
- CT, MR +enteroklystis/enterographia, transrectalis UH
- Izolált vékonybél rtg

Endoszkópia:

- Colonosopia (+szövetten)
- OGB (+szövetten)
- Kapszula endoszkópia

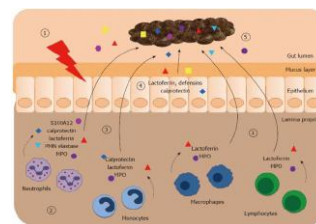
Biomarkerek

• Szerológiai markerek:

- CRP, We
- Thrombocytaszám
- Autoantitestek: pANCA, ASCA
- Albumin
- Procalcitonin
- Orosomucoid

• Széklet markerek:

- Calprotectin
- Lactoferrin

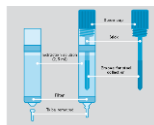


CRP

- CRP emelkedés összefügg CD-ben a klinikai és endoszkópos aktivitással, súlyos hisztológiai gyulladással, de nem függ össze radiológiai eltérésekkel [Solem IBD 2005]
- Hatékony az IBD és IBS differenciáldiagnosztikájában [Poullis Eur J Gastroent Hepatol 2002]
- Előrejelzi a rövidtávú relapsust CD-ben (6 héten belül)
- Diagnózis felállításakor vett CRP mint prediktív faktor (extensív colitis UC-ben, fenotípust nem befolyásolja)

Széket calprotectin

- Egyszerű és megbízható vizsgálat
- Organikus és funkcionális GI körképek elkülönítése
- kis molekulatömegű (36 kDa) fehérje
- Döntően a neutrofil granulocytákban, cytosol proteinek 60%-a
- Korreláció a bélnyálkahártya neutrophil granulatos infiltrációjával és a ny.h. levélással
- Ellenáll a degradációval szemben: stabil >1 hét szobahőn
- Jól korrelál az endoszkópos és hisztológiai aktivitással
- **Nem-specifikus** (polypok, CRC, infekció, diverticulosis, NSAID, coeliakia)
- Előrejelzi a relapsust



Autoantitestek

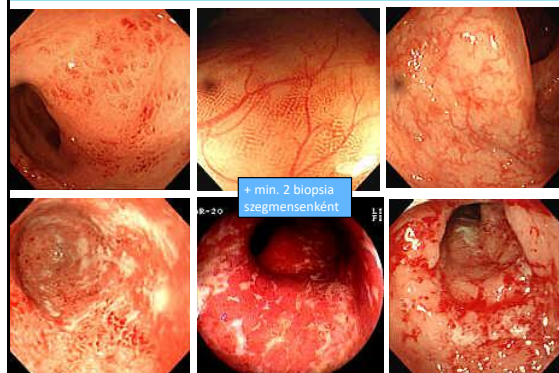
ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antitest)

- CD 60-70%-ában pozitív
- UC 10-15%
- Egészséges kontroll 0-5%
- CD-ben szenzitivitás 30-64%, specificitás: 92-97%, pozitív prediktív érték 78%
- ASCA+ CD-s betegek:
 - Proximalis (gastroduodenalis és vékonybél) érintettség
 - Súlyosabb fenotípus
 - 9 éven belüli sebészi beavatkozás szükségessége

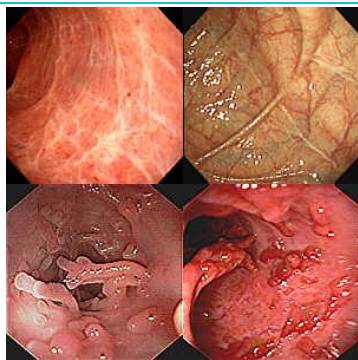
pANCA (perinuclear antineutrophil cytoplasmic antitest)

- UC 65%
- CD <10%
- pANCA+/ ASCA- mintázat UC-ben: 36% szenzitivitás és 98% specificitás
- pANCA-/ASCA+ mintázat CD-ben: 35% szenzitivitás és 88% specificitás

Colitis ulcerosa



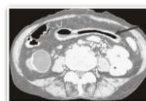
Krónikus UC („kiégett”, végstádium)



Krónikus UC: "végstádiumú colitis"

Báriumos rtg felvétel:

- Rövidült colon
- Csőszérű, hausráció (harántredők) eltűnése
- Szűk lumen (érintett területen)



'Lead-pipe colon'

Endoszkópia:

- Atrofizált (sorvadt) nyálkahártya
- Pseudopolyposis



Funkció veszteség:

- Motilitás-zavar, protein vesztes enteropathia
- Krónikus hasmenés, széklet inkontinencia

Betegség lokalizáció – UC

Proctitis (proctosigmoiditis)



- Tenezmus (sürgető, tájékozatlan széklettel inger)
- Széklet inkontinencia
- Friss vér és nyák ürítése

Bal oldali colitis



- Véres hasmenés

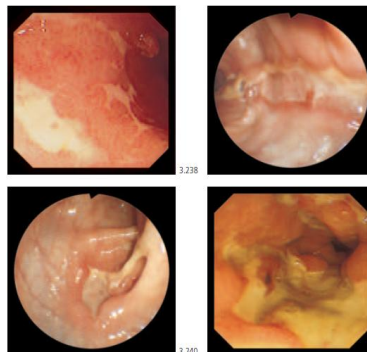
Pancolitis



- Hasmenés
- Hasi fájdalom, görcs
- Fogadás
- Dehidráció
- Jelentős vérvettség
- Láz

A gyulladás a rectumtól kezdve kezelés nélkül folyamatos, vagy proximális irányban javuló

Crohn-betegség

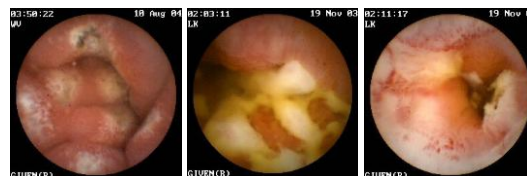


Betegség lokalizáció - CD

Morbus Crohn



Kapszula endoszkópia



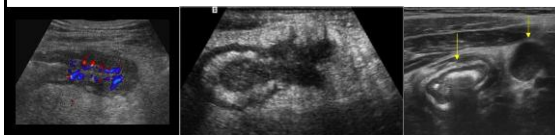
Kapszula endoszkópia

- Crohn gyanús betegnél, ha ileocolonoscopya negatív, kapszula endoszkópia a választandó – obstrukcióra utaló tünetek/ismert stenosis hiányában [ECCO Guideline 2013]
- Obstrukcióra utaló tünetek/ismert vékonybél stenosis esetén MR/CT enterographia javasolt
- Magas negatív prediktív értékű vékonybél CD esetén
- NSAID léziók nem különíthetők el (min. 4 héttel vizsgálat előtt el kell hagyni!)
- Kapszula endoszkópia superior MR enterographiához képest korai mucosalis léziók és prox. vékonybél léziók tekintetében
 - Metaanalízis:
 - Vékonybélkapszula versus SBE/SBFT: 52% versus 16%
 - Vékonybélkapszula versus CTE: 68% versus 21%
 - Vékonybélkapszula versus ileocolonoscopya: 47% versus 25%
 - Vékonybélkapszula versus: MRE: 55% versus 45% (NS)
- Ismert Crohn- betegnél kapszula endoszkópia indikációja: megmagyarázhatatlan vashiány, obstrukus GI vérzés („Patency kapszula“)



Hasi UH

- Első vizsgálat
- Non-invazív, könnyen ismételhető
- Kiterjedés, lokalizáció, mélységi terjedés
- Komplikációk: tályog, stenosis, fistula, conglomeratum



Natív hasi rtg

- Perforatio
- Passage zavar/obstrukció
- Toxicus megacolon

The first image shows a plain abdominal radiograph with a blue arrow pointing to a small, localized area of free air under the diaphragm, indicating perforation. The second image shows a plain abdominal radiograph with a dilated, air-filled cecum, suggesting obstruction. The third image shows a plain abdominal radiograph with a severely dilated colon, characteristic of toxic megacolon.

Kontrasztanyagos rtg vizsgálatok

The left image is a contrast-enhanced radiograph showing a normal-appearing colon. The right image is a contrast-enhanced radiograph showing multiple small, crater-like ulcers along the colonic mucosa, characteristic of aphthous ulcers.

Aphthosus fekélyek

Kontrasztanyagos rtg vizsgálatok

The left image is a contrast-enhanced radiograph showing a deep, fissure-like ulcer. The right image is a contrast-enhanced radiograph showing a narrow, string-like lumen, characteristic of a stricture.

Fissuriform ulceratiok

Stricture „String sign“

Kontrasztanyagos rtg vizsgálatok

The left image is a contrast-enhanced radiograph showing a fibrostenotic colon with a narrowed lumen. The middle image is a contrast-enhanced radiograph showing a normal-appearing colon. The right image is a contrast-enhanced radiograph showing multiple polypoid lesions, characteristic of pseudopolyps.

UC – csőszzerű colon

UC - pseudopolypokkal

CT

Muralis halmozás

„Comb sign“

Stricture prestenoticus dilatatioval

The first image is a CT scan showing mural thickening of the colon. The second image is a CT scan showing a comb sign, which is a thickened mucosal layer. The third image is a CT scan showing a prestenotic stricture, which is a narrowing of the colon lumen with dilatation of the proximal colon.

MR- enterographia

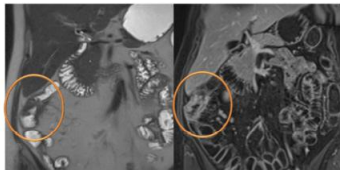
The images show various findings on MR enterography: Thickening, Hyper-enhancement, Edema, Ulcers, Stratification, Lymph nodes, Comb sign, and Extramural complications.

Terminális ileumot érintő CD - súlyos aktivitással

Ileocolonoscopiák 18%-a inkomplett!



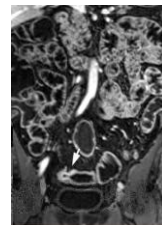
Colonoscopy:
stenotic Baugin billentyű



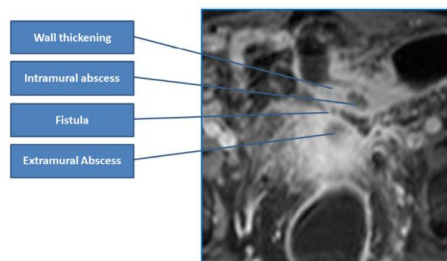
MRE: stenotic lumen oedémával és ulceratioval

MR jelentősége

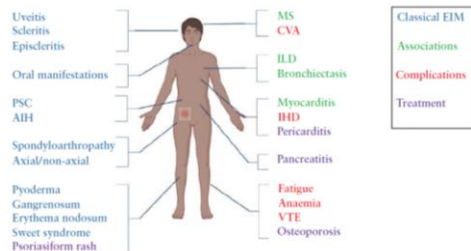
- CD-ben aktivitás és súlyosság megítélése
- **Plusz információ endoszkópián túl:**
 - Súlyos transmuralis gyulladás
 - Skip léziók
 - Proximális léziók
 - Extramuralis komplikációk
- Terápiás válasz megítélése
- **Kismencedei MR:** perianalis fistularendszer, tályog



Fistula – tályog



Extraintestinalis manifesztációk (EIM)



Gordon H et al. JCC 2024 Jan 27;18(1):1-37.

11

EIM kórélettana

- Leukocya homing
- Bélmikrobiom változásai
- Genetikai faktorok
- Colon antigénnel szembeni immunkomplex típusú hyperszenzitivitás (colon érintettség esetén EIM gyakoribb)
- Citotoxicus antitestek / késői típusú hyperszenzitivitás
- Colon fehérje és szem, ízület, bőr keresztreakció

Betegségaktivitással párhuzamosan:

- Perifériás arthritis
- Erythema nodosum
- Pyoderma gangrenosum
- Episcleritis

Független az IBD aktivitásától:

- PSC
- Uveitis
- Axialis arthropathia (sacroileitis)

13

Extraintestinalis manifesztációk

Ízületek, csont	Polyarthritis, monoarthritis, sacro-ileitis, spondylitis ankylopoetica, osteoporosis	26%
Bőr	Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum	19%
Máj	Steatosis, krónikus aktív hepatitis, primér sclerosialis cholangitis, epekővesség	7%
Szem	Episcleritis, uveitis, iridocyclitis	4%

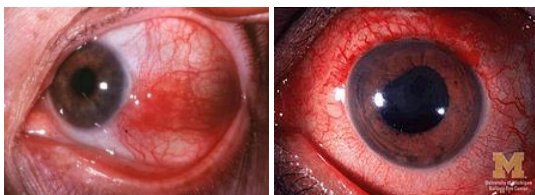
Erythema nodosum



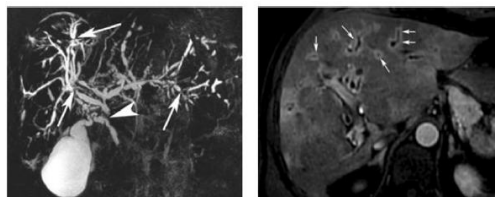
Pyoderma gangrenosum



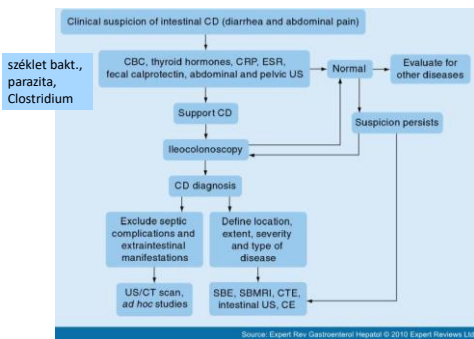
Episcleritis, uveitis



PSC



Diagnosztikai algoritmus



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

Gomollón F, et al. J Crohns Collis. 2017;11:3-25.

- 1. Kereszetszeti képalkotók (MRI és CT enterográf) és transzabdominális ultrahang az endoszkópiát kiegészítik és lehetővé teszik a gyulladás, obstrukció, fistulák detektálását. [EL1]
- 2. Sugárterhelés figyelembe vétele javasolt a választásnál, főleg a követés során [EL4]
- 3. A hagyományos kontrasztanyagok (barium) vizsgálatok szenzitivitása alacsony, alternatív technikák ajánlottak (ha elérhető)
- 4. Minden újonnan diagnosztizált CD-s betegnél szükséges a vékonybél értékelése [Intestinalis UH, MR enterographia és/vagy kapszula endoszkópia] [EL2]
- 5. OGD ajánlott azon CD betegeknél, akinek felső GIT panaszai vannak, de nem ajánlott tünetmentes, újonnan diagnosztizált CD-s betegeknél [EL5]
- 6. Crohn gyánús betegnél, ha ileocolonoscopy negatív, kapszula endoszkópia a választandó – obstrukcióra utaló tünetek/ismert stenosis hiányában

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
- A betegség viselkedése (behavior)
- Szövődmények, EIM
- Kezelés célja: indukciós/fenntartó
- Korábbi kezelések tapasztalatai, mellékhatásai
- Egyéb szempontok:
 - Életkor, nem, terhesség, laktáció, gyógyszer intolerancia, a beteg preferenciája

Terápiás célok

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

„Mély remisszió”: klinikai remisszió CDAI<150 és komplett nyálkahártyagyógyulás

1. Molander P, et al. J Crohns Colitis 2013;7:730-6.
2. Peyrin-Bisulot L, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:829-34.
3. Laharie D, et al. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:998-1004.
4. Sandborn W, et al. J Crohns Colitis 2014;8:507-16.

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

Cél meghatározás

- Tüneti kontroll**
 - Klinikai remisszió
 - Biomarkerek (CRP, FCP)
- Mély remisszió**
 - Nyálkahártyagyógyulás
 - Transmurális gyógyulás (CD)
 - Histológiai gyógyulás (UC)
- Betegség módosítás**
 - „Rokkantás”
 - Békrosódás CD-ben
 - IBD-szövőzset
 - IBD-hez kapcsolt hospitalizáció

Korai cél (3 hónap): Lehetőleg hálékonyabb gyógyuláscélkitűzéses indoklás

Középtávú cél (6 hónap): Lehetőleg mélyebb remisszió elérése

Hosszútávú cél (1 év): Teljesztudás el foglalt megváltoztatása

Diagnózis → 3 hónap → 6 hónap → 1 év

Szoros monitorozás (STRIDE/STRIDE II¹) → Fenntartó (SPIRIT-IOIBD²)

1. La Barre C, et al. Gastroenterology 2021;160:1422-40.e11. 2. Peyrin-Bisulot L, et al. Am J Gastroenterol 2021;116:224-36. 3. Turner D, et al. Gastroenterology 2021;160:1029-40.

Az IBD egy progresszív betegség

Window of opportunity

Sebézet

Striktúra

Striktúra

Fistula/tályog

Disability

Alapszorongatás

Betegségkezdet

DIAGNÓZIS

Korai betegség

Colombel JF, et al. Gastroenterology 2017;152:351-61

CD típusának változása hosszú távú követés során

Kumulatív valószínűség (%)

Penetráló

Gyulladásos

Strikturázó

Months

Betegek száma: N = 2002 552 229 95 37

Cosnes J et al. Inflamm Bowel Dis. 2002;8:244

IBD lefolyása

IBSEN cohort (10 év)¹

Kezdeti nagy aktivitás után remisszió vagy enyhe aktivitás: 55% (n=208)

Alacsony kezdeti aktivitás után súlyos aktivitás: 1% (n=4)

Krónikus folyamatos: 6% (n=22)

Krónikus intermittáló: 37% (n=139)

Severity of bowel symptoms

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

1. Selberg K, et al. Scand J Gastroenterol 2009;44:431-40. 2. Peyrin-Bisulot L, et al. Dig Liver Dis 2016;48:601-7.

Prognózisbecslés

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

enyhe Aggresszív

Kerülendő:
Aggresszív kezelés
Immunszuppressió
Mellékhatások

Korai aggresszív kezelés
a szövődmények megelőzése céljából

Melyik prognosztikai tényezőt használjuk?

Klinikai (életkor, kiterjedés, viselkedés, tünetek)

Endoszkópos (SES CD)

Képkalkotó

Genetika (>100, elsősorban NOD2/CARD15)

Szserológiai és labor biomarkerek (CRP, ASCA, ANCA, OmpC)

Széklet (calprotectin)

Az ECCO irányelvek szerint a betegek prognosztikai kockázati tényezői alapján történő besorolás és a terápia egyénre szabása kulcsfontosságú lépések a betegkezelés optimalizálása érdekében

Súlyos lefolyású IBD prediktora

Crohn-betegség (szövődmények kialakulása)	Ulcerative colitis (colectomia vagy hospitalizáció)
Fiatal életkor a betegség kezdetekor	Fiatal életkor a betegség kezdetekor
Kiterjedt betegség	Extenzív kolitisz
Endoszkópia során mély fekélyek	Gyakori, szteroidot és kórházi felvételt indokoló szubok
Vékonybél/ileokolikus lokalizáció	Dohányzási státusz, egyidejűleg Jennő PSC és infúziók befolyásolják a lefolyást
Perianális és/vagy súlyos rektális érintettség	
Penetráló/sztenotizáló viselkedés	

J Crohns Colitis 2016;10:1385-94.

„Treat-to-target” koncepció IBD-ben

Predefined timeframe

Control of intestinal inflammation

Baseline assessment

Assessment

Assessment

High Risk of progression

Target

Therapy according to risk and target

Continue therapy target surveillance

Avoidance of long-term bowel damage and subsequent disability

Unreached target

Aktivitás

Súlyosság

Prognózis

Bouquet K, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2014

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
- Alternatív célok: CRP, széklet calprotectin, keresztmetszeti képkalkotók (US, MRE)
- Betegségteher csökkentése és bélkárosodás megelőzése

MRE, magnetic resonance enterography; US, ultrasound.

Chateau T, Peyrin-Boulet L. United European Gastroenterol J. 2020;8:132-9.

UC osztályozása (Montreali klasszifikáció 2005)

E: Kiterjedés szerinti osztályozás		
E1	Proctitis ulcerosa	A gyulladás a rectumra lokalizálódik, nem terjed túl a rectosigmoidalis átmeneten
E2	Bal oldali colitis (vagy distalis UC)	A betegség nem terjed túl a flexura lienalison
E3	Extenzív colitis (pancolitis)	A gyulladás túlterjed a bal flexurán
S: Súlyosság szerinti osztályozás		
S0	UC klinikai remisszióban	Nincsenek tünetek.
S1	Enyhe UC	A Truelove-Witts osztályozáshoz hasonló: <4 véres széklet/nap, láz hiánya, pulzus: <90/min, Hgb: ≥105 g/l, We: <30 mm/ó
S2	Közepesen súlyos UC	Az enyhe és a súlyos közötti kép. Szisztémás toxikus tünetek hiánya
S3	Súlyos UC	Szisztémás toxikus tünetek, >6 véres hasmenés, pulzus: >90/min, Láz: >37,5°C, Hb: <105 g/l, We: >30 mm/ó

Endoszkópos osztályozás CD-ben

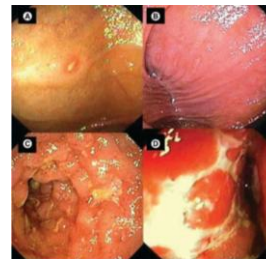
- CDEIS: Crohn's disease endoscopic index of severity
- SES-CD: simple endoscopic score for CD

Variable	SES Score			
	0	1	2	3
Size of ulcers (cm)	None	Aphthous ulcers (diameter 0.1-0.5)	Large ulcers (diameter 0.5-2)	Very large ulcers (diameter > 2)
Ulcerated surface	None	<10%	10-30%	> 30%
Affected surface	Unaffected segment	<50%	50-75%	> 75%
Presence of narrowings	None	Single, can be passed	Multiple, can be passed	Cannot be passed

SES-CD = sum of all variables for the 5 bowel segments.
Values are given to each variable for every examined bowel segment

Posztoperatív kiújulás

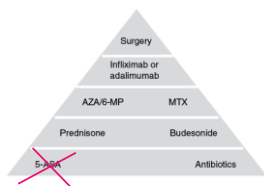
- Műtét CD-ben az esetek 80%-ában szükséges
- Kezelés nélkül a kiújulás 12 hónapon belül 70-90%, 3 éven belül 80-100%
- CDAI nem alkalmas a műtét utáni kiújulás megállapítására [Caprilli et al.]
- Kiújulás megítélésére legszintivebb az endoszkópia
- Műtétet követően 1 éven belül (ált. 6-12 hónap múlva)



Rutgeerts score: i0-4.

Akcelerált step up terápia IBD-ben

• Crohn-betegség



Panaccione R et al, Aliment Pharmacol Ther, 2008;28:674

• Colitis ulcerosa

- Hasonló piramis
- CD-vel szemben jelentős evidencia az **5-ASA** hatékonyságára remisszió indukciójában és fenntartásában
 - enyhe – középsúlyos betegség
- **Szteroidok**
 - középsúlyos – súlyos stádiumban, ha 5-ASA-ra nem reagálnak
- **AZA, 6-MP**
 - steroid dependens vagy steroid refrakter esetekben
- **Anti TNF alfa kezelés**
 - Súlyos akut stádiumban, steroid refrakter és steroid dependens esetekben

Colitis ulcerosa kezelése

Proctitis ulcerosa

Indukció:

- topikus 5-ASA (kúp, hab): 1g/nap napi 1x
- topikus szteroid (budesonid, Entocort® klyσμα)
- ha nem tolerálható, 5-ASA per os

kombinált kezelés > monoterápia
5-ASA > szteroid

Fenntartó:

- ha lehet: ritkábban adott topikus kezelés (3g/hét)
- intolerancia esetén: per os fenntartó 5-ASA (min. 1,2 g/nap)



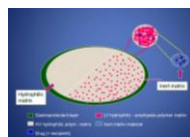
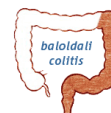
Bal oldali colitis

Indukció:

- Kís/közepes aktivitás:
lokális 5-ASA (enema/klyσμα) 1 g/nap + orális 5-ASA >2g/nap budesonid-MMX
- Súlyos bal oldali colitis: szisztémás szteroid (kórházi felvétellel): 0,75-1 mg/ttkg/nap

Fenntartó:

- Lokális/per os 5-ASA - hosszú távon
- Per os dózis: min. 1,2 g/nap



Budesonid MMX

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

Kiterjedt/ vagy pancolitis

- Enyhe-kp. súlyos:

5-ASA orálisan >2g/nap + topikus 5-ASA

- Közepes vagy súlyos aktivitás:

Infekciók és szövődmények kizárása

Szisztémás szteroid (max. 1mg/ttkg iv.)

Kórházi felvétel súlyos esetben

Szupportív kezelés (tápláltság, anaemia, antikoaguláció)



Sebészeti háttér (colectomia)!

Bélmentő kezelés szteroid rezisztencia esetén (5-7 nap után):

- cyclosporin 2-4 mg/ttkg vagy tacrolimus
- infliximab 5 mg/ttkg 0., 2., 6. héten

Crohn-betegség kezelése

Aktív CD kezelése

Ileocecalis CD:

- Enyhe: budesonid 9 mg, esetleg mesalasin 4g (?)
- Kp. súlyos:
 - budesonid 9 mg vagy szisztémás szteroid
 - ha nem javul: AZA, (MTX)
 - Szteroid-refrakter, -dependens, -intolerans: IFX/ADA
- Súlyos:
 - iv. szteroid
 - AZA/MTX
 - IFX/ADA, műtét

Felső tápcsatorna: PPI, szteroid, AZA/MTX, IFX/ADA

Aktív CD kezelése

Kiterjedt vékonybél CD:

- iv. szteroid
- AZA/MTX
- Enterális táplálás
- IFX/ADA, műtét

Colon lokalizáció (Crohn-colitis):

- Sulfasalazin/mesalasin + lokális kezelés
- Szisztémás szteroid
- AZA/MTX
- IFX/ADA, műtét

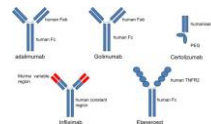
Sipolyozó CD kezelése

- **Egyszerű fistula** – csak panaszok esetén kezelendő (seton, metronidazol, ciprofloxacín)
- **Komplex (összetett) fistula:** tályogot drenál, több nyílású, vaginalis, magasan indul, rectum gyulladt:
 - seton, drenázs + metronidazol + AZA/6-MP
 - második vonalban: anti-TNF
 - Hatástalan anti-TNF esetén tacrolimus vagy AZA/MTX és antibiotikum, refrakter esetben diverzió, proctectomy az utolsó lépés
 - Rectovaginalis fistula: tünetes esetében sebészet, aktív lumenális CD előtte kezelendő

PDAI: perianal disease activity index

Biológiai kezelés – új éra

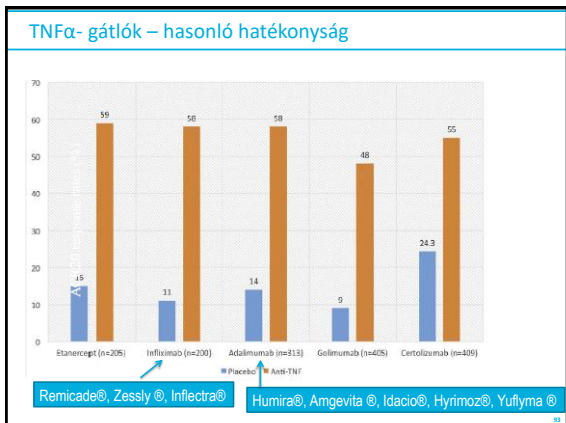
- Drámaian megváltoztatta az IBD kezelését
- A gyulladásozó folyamatban részt vevő valamelyik molekulát blokkoljuk egy géntechnológiai úton előállított fehérje természetű anyaggal
- **Anti-TNF α szerek:**
 - Infliximab (Remicade[®], Inflectra[®]) – kiméra anti-TNF α , 5 mg/ttkg 0., 2., 6. héten, majd 8 hetente iv.
 - Adalimumab (Humira[®]) – human anti-TNF α , 160/80 mg sc. a 0., 2. héten, majd 40 mg sc. 2 hetente
 - Certolizumab pegol (Cimzia[®]) – humanizált, pegylált F_{ab} fragmens (Magyarországon nincs)
 - Golimumab (Simponi[®]) – human anti-TNF α



Biológiai kezelés indikációi

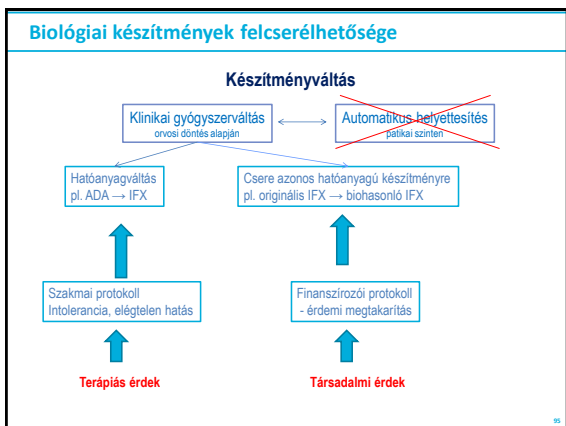
- Crohn-betegség indukciós kezelése
 - súlyos aktív betegség
 - szteroid dependens betegség
 - 3 hónap alatt nem lehet napi 10 mg alá csökkenteni a szteroidot
 - szteroid rezisztens betegség
 - 4 hetes 0,75 mg/kg-os szteroid kezelés eredménytelen
 - fistula képződéssel járó betegség
- Colitis ulcerosa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

A terápiás arzenál bővült az elmúlt évek során



Biohasonlók

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



Biológiai terápia

Biológiai terápia mellékhatásai	Biológiai terápia kontraindikációja
<ul style="list-style-type: none"> • Opportunista infekciók • Malignus betegségek: <ul style="list-style-type: none"> - lymphoma, leukaemia, melanoma - hepatosplenicus T- sejtés lymphoma (elsősorban serdülő és fiatal felnőtt) • Neurológiai eltérések (demyelinisatio) 	<ul style="list-style-type: none"> • TBC (mrtg, Quantiferon) • Fertőzések (HBV, HCV, HIV), tályog • Demyelinisatiós betegség • SLE • Terhesség (?) • Életvitel módja • Szívelégtelenség (NYHA III/IV)

Immunszuppresszív kezelések kombinációja fokozza a mellékhatásokat!

Subcutan infliximab hatékonysága

A különböző típusú IBD állapotok közül számos sikeres váltásról számoltak be a **stabil, iv.IFX kezelt** betegcsoportban.
Új bizonyítékok jelentek meg a váltásra vonatkozóan a **nehezen kezelhető tulajdonságokkal** rendelkező betegek esetében.

Injektív/vérvétél iv. IFX	Immunogénen stabil állapotban iv. IFX esetén	Proctitis / Relapszó CD
<ul style="list-style-type: none"> • Infektív betegség vérvétél IV IFX terápia kezdése esetén • Kémiailag stabil IV IFX terápia kezdése esetén 	<ul style="list-style-type: none"> • Kémiailag súlyos betegség átálló immunogénen stabil állapotba IV IFX szubcután 	<ul style="list-style-type: none"> • Jelenleg is aktív proctitis / Relapszó • Korábban aktív proctitis / Relapszó

Lijma et al. Inflamm Intest Dis. 2020 Jun; 5(2): 78-83.

Miért van szükség újabb terápiás célpontokra?

Primer non-responder (PNR)

Hatásmechanizmus?

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

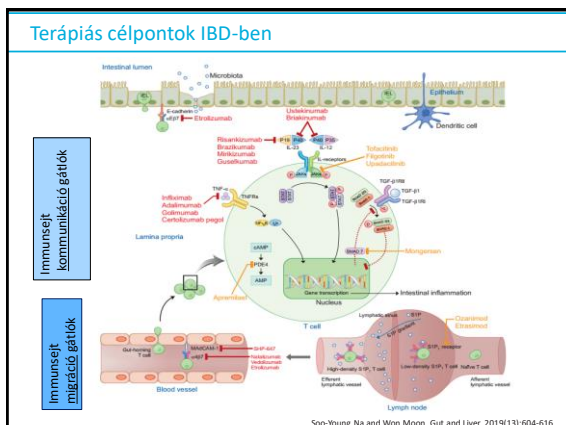
Dózis hiba?

- Aluldozozás
- Rossz expozíció (fehérjevesztés a széklet útján)

Másodlagos hatásvesztés (LOR)

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

Lijma et al. Inflamm Intest Dis. 2020 Jun; 5(2): 78-83.



Terápiás célpontok csoportosítása IBD-ben

	Immensejt migráció gátlók	Immensejt kommunikáció gátlók
Biológikumok	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-integrinek: lymphocytá felszínén blokkolja az integrin receptorokat - Anti-MAdCAM-1: endothel felszínén blokkol 	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-citokinek: lymphocytá felszínén nem jön létre az interakció citokin blokad miatt (sejten kívül)
Kismolekulák	<ul style="list-style-type: none"> - S1P1 rec. modulátorok: csapdába ejtik a lymphocytákat a nyirokcsomóban 	<ul style="list-style-type: none"> - JAK-inhibitorok: lymphocytán belül gátolja a jelátvitelt - SMAD7 antisense oligonukleotid: lymphocytán belül gátolja a szignált - PDE4-gátló: PDE4 enzim lebontás gátlása

Soo-Young Na and Won Moon. Gut and Liver, 2019(13):604-616

	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
Félelet 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	Biohasonló

Lehetséges célpontok

1. Fő effektor citokinek semlegesítése

- anti-citokinek:

- anti-IL12/IL23 p40 – ustekinumab **Stelara®** (CD, UC)
- anti-IL23p19 – mirikizumab **Omvo®** (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- $\alpha 4$ -integrin – natalizumab **Tysabri® (CD+SM)**
- anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin – vedolizumab **Entyvio® (CD, UC)**
- anti- $\beta 7$ -integrin – etrolizumab

- S1P receptor modulátorok:

- S1P₁, P₅ – ozanimod **Zeposia® (UC)**
- szelktív S1P₁ – etrasimod **Velsipity® (UC)**

3. Regulációs utak felerősítése

Vedolizumab hatásmechanizmusa

Soler et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;330(3):864-875.

Lobatón et al. *Anti-adhesion Therapies for Inflammatory Bowel Disease. Aliment Pharmacol Ther.*2014;33(6):579-584.

Ozanimod hatásmechanizmusa IBD-ben

Az immun surveillanceban részt vevő sejtök (pl. monocyta és NK-sejtek) nem szoroznak negatív hatást, és továbbra is károsítják a 4,6

May Prevent Migration of Cells to the Gut

Ozanimod Indukálja a proapoptikus károsodást az Intermittáló 4,6

Ozanimod May Have Additional Effects on S1P Receptors Expressed in the Gut, and is Currently Under Investigation?

IL23 blokkolás lehetőségei

Parigi et al. *JCC* 2022; 16:ii64-72.

A JAK gátlás hatásai

- 4 különböző JAK molekula (JAK1, JAK2, JAK3, és tirozin kináz 2 (TYK2))
- STAT család - hét tagból áll (STAT1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 6)
- JAK-gátlás több citokin útvonal egyidejű gátlása, több mint 50 citokin működésében vesz részt.
- JAK-STAT útvonal – immunitás mellett vérképzésben is fontos szerep
- Míg a biológiai terápia specifikus célpontot gátol, off-target hatással is számolni kell.

Biológiai terápiák adagolási sémája

Indukációs dózisok Fenntartó dózisok

Intravénus infúzió Szubkután injekció

A Crohn-betegség kezelési lehetőségei

Terápia	Indukciós	Fenntartó
Diéta (PEN/EEN)	+	+
Szteroid (budesonid és prednison)	+	-
Tiopurinok	-	+
Metotrexát	+?	+?
Anti-TNF (IFX, ADA, CTZ)	+	+
Anti-integrin (vedolizumab)	+	+
Anti-p40 (ustekinumab)	+	+
Anti-p19 (risankzumab)	+	+
Szelektív JAK-1 inhibitor (upadacitinib)	+	+
Összejt (darvadstrocel)	(Perianalis-CD)	



A colitis ulcerosa kezelési lehetőségei

Terápia	Indukciós	Fenntartó
Szulfasalazin, meszalizin	+	+
Szteroid (budesonid MMX és prednison)	+	-
Tiopurinok	-	+
Cyclosporin	+	+/-
Anti-TNF (IFX, ADA)	+	+
Anti-integrin (vedolizumab)	+	+
Anti-p40 (ustekinumab)	+	+
Anti-p19 (mirikzumab)	+	+
PanJAK inhibitor (tofacitinib)	+	+
Szelektív JAK-1 inhibitor (upadacitinib)	+	+
Ozanimod	+	+

Terápiaválasztás a betegfüggő tényezők figyelembevételével

	Induction	Maintenance	Perianal disease	Distal Symptomatic colitis	Anail Symptomatic colitis	Pregnancy	Over 65 years
Systemic corticosteroids	+	-	-	-	-	-	-
Enteral release corticosteroids	+	-	-	-	-	-	-
Enteral Nutrition	+	-	-	-	-	-	-
Therapeutic monoclonals	+	-	-	-	-	-	-
Molecularly	+	-	-	-	-	-	-
Infliximab	+	-	-	-	-	-	-
Adalimumab	+	-	-	-	-	-	-
Certolizumab	+	-	-	-	-	-	-
Vedolizumab	+	-	-	-	-	-	-
Ustekinumab	+	-	-	-	-	-	-
Risankzumab	+	-	-	-	-	-	-
Upadacitinib	+	-	-	-	-	-	-

Legend:
■ Javosolt
■ Megfontolandó
■ Nem javasolt
■ Kevés adat

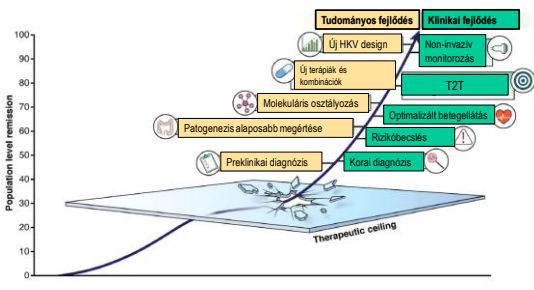
Gordon H et al. ent, JCC, 2024, 18, 1531-1535

Terápiaválasztás IBD-hez társuló EIM/IMID esetében

Spégyeser	IA	AcAps	PsA/Pe Spa	PO	HS	EN	PG	Uveitis
Anti-TNF	Infliximab	+	+	+	+	+	+	+
	Adalimumab	+	+	+	+	+	+	+
	Golimumab	+	+	+	+	+	+	+
Anti-IL-23/19	Certolizumab	+	+	+	+	+	+	+
	Vedolizumab	+	+	+	+	+	+	+
Anti-IL-23 p19	Ustekinumab	+	+	+	+	+	+	+
	Risankzumab	+	+	+	+	+	+	+
JAK gátlók	Mirikzumab	+	+	+	+	+	+	+
	Guselkumab	+	+	+	+	+	+	+
SIP receptor modifikátor	Tofacitinib	+	+	+	+	+	+	+
	Upadacitinib	+	+	+	+	+	+	+
Etracimod	Figulicab	+	+	+	+	+	+	+
	Ozanimod	+	+	+	+	+	+	+

Legend:
■ javosolt
■ lehetséges
■ nem javasolt
■ nincs elegendő adat

Hogyan törjük át a plafont?



Tim Raine, Silvio Danese. Gastroenterology 2022; 162:1507-1511.

Kombinált biológiai kezelés alapelvei

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



Danese et al. Gut, 2023;71:2380-87.

„A Crohnos anus”

Risk of developing perianal fistulas:
17% after 10 years
28% after 20 years

Photo credit: Prof. Dr. Tamás Molnár

Perianalis fisztulák

	ADVANTAGES	DISADVANTAGES
Advanced flap	Minimizes sphincter damage (80% continence)	Requires a large perianal incision (10-15cm)
IFT	Only suitable for simple fistulas	Unreliable (50% failure)
MART	Proven effective (80% success)	High risk of incontinence (20%)
Anal flapping	Reliable (80% success)	Unreliable (50% failure)

Mesenchymális őssejt terápia (darvastrocel - Alofisel®)

- Zsírövet eredetű, allogén mesenchymális őssejtek
- Nincs szükség donor-recipiens egyeztetésre
- Hypomunogén
- Alacsony antigén-prezentáció

Jövő

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

Multidiszciplináris team (MDT) összetétele

Beteg

- Gastroenterológus
- Kolorektális sebész
- IBD nővér
- Radiológus
- Dietetikus
- Histopatológus
- Gyógyászati szaknővér
- Psychológus
- Klinikai kutató nővér

- Gyermek-gastroenterológus
- Szülés-nőgyógyász
- Reumatológus
- Bérgyógyász
- Hepatológus
- Táplálkozás-támogató csapat
- Állapítási-családorvos
- Szemész
- Fogorvos
- Sociális segítő

Folyamatos szakmai képzés, tapasztalat és tudás átadása bérgyógyászati és sebészeti rendszers kollégáknak

Park J et al. KJM 2021;36:1040-1048.
Dohos, Sárllós. Orv Hetil. 2021; 162(33): 1311-1317.

Kompetenzaszintek az IBD gondozása során

Korai diagnózis: kiterjedés, aktivitás felmérése (CDAI, Mayo- és endoszkópos pontrendszerek alkalmazása), prognoszticbeállítás, szövődésmények/EIM felismerése

Kezelési protokollok ismerete, magabiztos alkalmazása

Gondosáláshoz szükséges háttér megléte (laboratóriumi, képalkotó-, endoszkópos vizsgálatok, MDT) TZY elvek ismerete és követése Terápia rezisztens állapot felismerése, mellékhatások menedzselése

Kompetens, felelősségteljes gondozás (az érvényben lévő terápia és ellátási útmutatók ismerete és betartása) Lehetőleg segítségkérésre szakmai kérdésekben a magasabb kompetenciával rendelkező kollégától

Dohos, Sárllós. Orv Hetil. 2021; 162(33): 1311-1317

Monitorozás a STRIDE-II és ECCO-ESGAR ajánlások alapján

Potential algorithms for monitoring patients with IBD in daily clinical practice:

	Active IBD				Maintenance			
U O	PRIS ¹ Endoscopy CRP FOP	PRIS ¹ FAS CRP FOP	PRIS ¹ FAS CRP FOP	PRIS ¹ Endoscopy CRP FOP	PRIS ¹ Endoscopy CRP FOP	PRIS ¹ Endoscopy CRP FOP	PRIS ¹ Endoscopy CRP FOP	PRIS ¹ Endoscopy CRP FOP
U O	1-2 months	3 months	3 months	3 months	3 months	3 months	3 months	3 months
D O	PRIS ¹ Endoscopy CRP FOP	PRIS ¹ FAS CRP FOP	PRIS ¹ FAS CRP FOP	PRIS ¹ Endoscopy CRP FOP	PRIS ¹ Endoscopy CRP FOP	PRIS ¹ Endoscopy CRP FOP	PRIS ¹ Endoscopy CRP FOP	PRIS ¹ Endoscopy CRP FOP

A szűrés és a pozitív biomarkerek kombinálása növelheti az IBD aktív és megújulásának azonosítását, és javíthatja az eredmény előnyösét egyetlen biomarker használatához képest

¹ Depending on disease activity.
CRP, C-reactive protein; FOP, faecal calprotectin; IUS, intestinal ultrasound; MRI, magnetic resonance enterography.

Kucharčík T, et al. Front Gastroenterol. 2023;2:1172118.

Sebészi kezelés indikációi UC-ben

Relatív indikációk:

- Gyógyszeres terápia sikertelensége, súlyos mellékhatásai
- Magas carcinomazikó

Abszolút indikációk:

- Fulmináns colitis sepsissel, toxicus megacolon
- Perforáció
- Masszív vérzés
- Carcinoma

Műtéti típus: Proctocolectomia + IPAA

Sebészi kezelés indikációi CD-ben

- Terápiarezisztens betegség
- Obstrukció, fistula, tályog drenázs
- Perforáció
- Masszív vérzés
- Fulmináns betegség
- Carcinoma

Műtéti típus: limitált resectio, side-to-side anastomosis, stricturo-plastica, segmentális resectio

Carcinogenesis

CRC

- Screening/surveillance colonoscopia:
 - Proctitis – nem indokolt
 - Bal oldali colitis – 6-8 év múlva screening, majd rizikó stratifikáció alapján
 - Pancolitis – 6-8 év múlva screening, majd rizikó stratifikáció alapján
 - PSC esetén – PSC diagnózis időpontjától évente
- Fokozott rizikó: extenzív colitis, endoszkópos/szövettani gyulladás, pozitív családi anamnézis, pseudopolypok

High risk: 1-2 évente, low risk: 3-4 évente colonoscopia + biopsia

- Chemoprevenção:
 - 5-ASA
 - UDCA (PSC esetén)

Összefoglalás

- A kezelési célok tovább fejlődnek, és keményebb végpontok felé haladnak a remisszió elérésében ezáltal nagyobb lehetőséget adva a betegek életminőségének fenntartásában
- A nyálkahártya-gyógyulás és a javuló eredmények közötti összefüggés alapján a gyakorlatban a nyálkahártya gyógyulására kell törekednünk
- A holtisztikus monitorozás alapján (pl. IUS, biomarkerek), megfelelő időben beavatkozás szükséges
- Proaktív szemlélet, T2T koncepció, rövid/középhosszú/hosszútávú célok megfogalmazása
- Hatékony és jól tolerálható terápiák állnak rendelkezésre a nyálkahártyagyógyulás és a klinikai remisszió elérése érdekében (kis molekulák - rövid felületidővel, gyors hatáskorrelációval, per os alkalmazhatóak, nem rendelkeznek a biológiai szerekkel immunogénitással; p19 anti-IL23 új, hatékony lehetőségeket biztosít IBD kezelésében)
- Jövő: személyre szabott IBD kezelés, kombinált, több célpontú terápiák

Új MAGYAR szakmai irányelvek

Belsővizsgálaton Előnyözték Államkincés
EGÉSZSÉGTUD. SZAKMAI KÖZLÖNY

Felvezetést szakmai irányelv:
A Csoha-kérdés terjedésének megelőzése

Előnyözték szakmai irányelv:
A Magyar egészségügyi szakmai közlönyben a szakmai közlöny

Előnyözték szakmai irányelv	Előnyözték szakmai irányelv
Típus: Államkincés	Típus: Államkincés
Megjelenés: 2024. május 15.	Megjelenés: 2024. május 15.
Előnyözték szakmai irányelv: 2024. május 15.	Előnyözték szakmai irányelv: 2024. május 15.
Megjelenés hely: Budapest, Magyar Közlöny	Megjelenés hely: Budapest, Magyar Közlöny
Előnyözték szakmai irányelv: 2024. május 15.	Előnyözték szakmai irányelv: 2024. május 15.

127

Új licensz vizsga

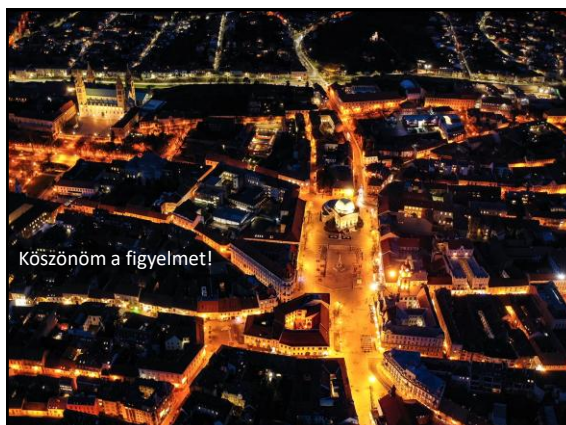
MAGYAR KÖZLÖNY - 2024. május 15. szám

24. KRÓNIKUS GYULLADÁSOS BÉLBETEGESÉGEK CENTRUM JÓGÚ ELÁRTÓJA

- A képzésben való részvételhez szükséges képesítés és szakmai feltétel
- 1.1. gastroenterológiai szakképzés
- 1.2. Megfelelő tapasztalat a gyulladásos bélbetegégek ellátásában legalább 50, a jelentős által rendszeresen gondozott gyulladásos bélbeteg (K090 vagy K3190 HBCS). Tapasztalat és jártasság immunoszuppresszív vagy biológia terápiák alkalmazásával kapcsolatban.
2. Lévele. Szponzor. Specializáció
3. A képzés időtartama: 12-24 hónap.



128



5-ASA hatásai

- Prostaglandin és leukotrién szintézis gátlása
- PPAR γ -t antagonizálja
- Transzkripció gátlás (NF- κ B)
- Szabadgyök-fogó
- Mitogén aktivitást csökkenti (cc. prevenció)



- ✓ UC: indukciós, fenntartó th.
- ✓ CD: indukció (?), fenntartó ?

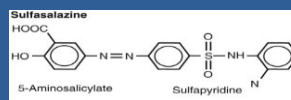
- Orális szerek / lokális szerek (enema, hab, kúp)
- **MIMX** formula: napi 1x bevétel – compliance, adherencia javul!



5-ASA mellékhatásai

- Sulfasalazin (10-45%):
 - Fejfájás, hasmenés, hányinger, epigastriális fájdalom
 - Stevens-Johnson sy., pancreatitis, agranulocytosis, alveolitis
- Mesalasin (15%)
 - Hasmenés, fejfájás, hányinger, kiütés, tctpenia
 - Idioszinkráziás reakció: vesekárosodás (interstiális nephritis, nephrosis sy.)

5-ASA készítmények

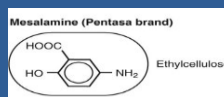


sulfasalazin, Salazopyrin®: „prodrug”

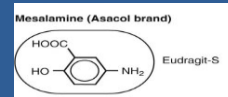
Hatás – 5-ASA rész, hordozó – sulfapyridin rész (diazo-kötés)

Intolerancia: hányás, fejfájás, hányinger

Mellékhatás: pancreatitis, nefro-, hepatotoxicitás, hemolízis



Tranzitidő kihasználása:
kontrollált/fokozatos felszabadulás,
etilcellulóz bevonat (mesalasin, Pentasa®)



Vegyhatás, pH kihasználása: készítettett felszabadulás, Eudragit bevonat (mesalasin, Salofalk®, Xalazin®)

Antibiotikumok

- **Metronidazol, ciprofoxacin**
- Remisszió indukcióban nem jobb placebónál
- Indikációja:
 - Septicus komplikációk
 - „Bacterial overgrowth” tünetei esetén
 - Perianális betegség

Szisztémás szteroidok

- **Hatásai:** proinflammatorikus citokin redukció, csökkent leukocita migráció, károsodott fagocita funkció, gátolt T-sejt funkció
- **Dózisa:** **0,75-1 mg/ttkg** per os/iv.
- Orális szerek / lokálisan ható szerek / parenterális (i.v.) adagolás
- Indukciós kezelésre
- Fenntartó: kisebb dózisban sem alkalmas, mellékhatások
- Prednisonon/metylprednisonon (Metypred®, Medrol®)

Szteroid adásának általános szabályai

- Kp.súlyos-súlyos , ill. refrakter esetben adjuk
- A várhatóan hatásos adaggal kezdjük
- Fokozatosan építjük le
- Remisszió fenntartására nem alkalmas (nem szabad adni!)
- Reggeli adagolás, egy adagban
- Szteroid refrakteritás/dependencia
- Mellékhatások gondos monitotizálása

- **Szteroid rezisztencia (refrakter):** legalább 4 hetes, 0,75 mg/ttkg/nap prednisonon kezelés ellenére nem javuló aktív betegség
- **Szteroid függő (dependens):** ha részleges v. teljes klinikai remisszió érhető el szteroid kezeléssel, de 10 mg/nap prednisonon eq. szteroid dózis alá nem csökkenthető a szteroid visszaesés nélkül vagy a szteroid elhagyását követően 3 hónapon belül relapsus következik be

Szteroid mellékhatások

- Occur with prolonged use of high doses
- Cushing's disease

Psychiatric

- *Sleep disturbance/activation
- *Mood disturbance
- *Psychosis

Skin/soft tissue

- *Cushingoid appearance
- *Abdominal striae
- *Acne
- *Hirsutism
- *Oedema

Neurologic

- *Neuropathy
- *Pseudomotor cerebri

Cardiovascular

- *Hypertension



MSK

- *Osteoporosis
- *Aseptic necrosis of bone
- *Myopathy

Endocrine

- *Diabetes mellitus
- *Adrenal cortex suppression

Immunologic

- *Lymphocytopenia
- *Immunosuppression
- *False-negative skin test

Ophthalmic

- *Cataract
- *Narrow-angle glaucoma

Developmental

- *Growth retardation

Budesonid (Budenofalk®)

- Elsősorban lokálisan hat
- Májban gyors first-pass effektus, szisztémás hatás (toxikus hatás) kevés
- Indukció: **3x3 mg** 8 hétig, majd leépítve
- Fenntartó: 1 évig nem tart ki a hatás, műtétileg elért remisszió fenntartására nem alkalmas

„Downstream” jelviteli utak blokkolása

Cytokine

Cell membrane

Cytoplasm

Nucleus

Gene transcription

Citokinek aktiválják a JAK jelviteli utakat, amely gyulladássos citokinek transzkripciójához vezet

Cardum M. et al. Pharmacol Res 2013;70:1-8. © 2013 Elsevier

JAK gátlás

- **Tofacitinib (Xeljanz®)**
 - panJAK-inhibitor (döntően JAK-1,-3)
 - OCTAVE 1, 2
 - Gyors hatáskezdés
 - Herpes zoster rizikó
 - VTE rizikó 2x10mg dózis mellett
- **Filgotinib**
 - Szelektív JAK-1 inhibitor
 - FIZTROY
 - Nasopharingitis, húgyúti fertőzések
- **Upadacitinib (Rinvoq)**
 - Szelektív JAK-1 inhibitor
 - CELEST
- **TD-1473**
 - panJAK-inhibitor, bélszelektív

146

Mongersen (SMAD7 antisense oligonukleotid)

- IBD-ben a TGFβ1 immunosuppresszív citokin aktivitása csökkent
- Ennek oka a magas SMAD7 koncentráció IBD-ben (SMAD7 kötődik a TGFβ1 receptorhoz és meggátolja a TGFβ1-SMAD jelvitelt)
- a SMAD7 egy IC fehérje, amely gátolja a TGFβ1 közvetítette jelvitelt
- **Mongersen:**
 - új orális készítmény
 - CD-ben fázis III. leállításra került inefektivitás miatt

147

PDE4 inhibitor (apremilast)

- Megemelik az intracelluláris cAMP szintet -> proinflammatorikus citokinek kibocsátása a mukózában csökken

148

Sphingosine-1-phosphate (S1P)-receptor modulátorok

- Lymphocyta migráció a regionális nyirokcsomókból az S1P grádiensnek megfelelően történik
- S1P stimulációja esetén a target receptor internalizálódik és degradálódik -> sequestratio
- **Ozanimod**
 - Orális S1P1 és S1P5 agonista
 - Sclerosis multiplexben használják
 - PML rizikó nem nőtt
 - Fázis III (TOUCHSTONE)
- **Etrasimod**
 - S1P1, 4 és 5 agonista
 - Fázis II CD, fázis III UC (OASIS)

149