

Dr. Miheller Pál

Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika
Budapest

Biológiai kezelés aktualitásai gyulladásos bélbetegségekben

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) biológiai kezelése mintegy 10 éves történetre tekint vissza. Számos új adat jelenik meg a már piacon lévő gyógyszerek alkalmazásának újabb szempontjairól, új indikációs körökről, mellékhatásokról és azok kivédésének lehetőségeiről. A kezelésekkel szerzett tapasztalatok alapján változni látszik kezelési filozófiánk is. Néhány éve biztosan a kisebb hatékonyságú de kedvezőbb mellékhatás-profilú gyógyszereket alkalmaztuk először (felépítő kezelés). Az első biológiai szer, az infliximab (IFX) hatékony alkalmazása kapcsán felmerült annak lehetősége, hogy – bár pontosan nem ismerjük – meg tudjuk változtatni a betegség természetes lefolyását, és ezzel csökkentjük a szövődmények későbbi kialakulásának esélyét. E miatt manapság egyre több adat szól a nagy hatású gyógyszerek korai alkalmazása, az úgynevezett leépítő kezelési stratégia mellett.

A biológiai szerekkel kapcsolatos új adatok másik csoportja az új gyógyszerekkel vagy metódusokkal klinikai vizsgálatok kapcsán szerzett tapasztalatok.

Összefoglalómban a legfontosabb és legérdekesebb adatokat igyekeztem kigyűjteni a 2007-es szakirodalomból – a két fent említett téma köré csoportosítva.

1. Tumor-necrosis factor ellenes kezelések újabb szempontjai

A felépítő és leépítő kezelési stratégiák közül – különösen a holland és belga munkacsoport által végzett és Hommes és mtsai által 2005-ben közölt vizsgálat eredményei óta – a leépítő stratégia látszik felülkerekedni. Ezt a kezelési filozófiát támasztják alá a Bhaia és mtsai (1) által végzett vizsgálatok eredményei. Súlyos, akut, kórházi felvételt igénylő Crohn-betegségben (CD) szenvedő betegek esetében alkalmaztak elsőként választott szerként IFX-t és hasonlították össze a kezelés hatékonyságát a korábban alkalmazott vénás szteroid indukciós kezelések hatékonyságával. Tapasztalataik szerint az IFX indukciós kezelés nemcsak hogy hatékony volt, hanem a kórházi ápolás idejét is csaknem a felére csökkentette (4 vs 7.5 nap átlagosan az infliximab és a szteroid indukciós kezelésben részesülőkben).

Ugyanakkor biztos, hogy a betegség természetes lefolyásának megváltoztatását célzó biológiai kezelést csak alapos megfontolás után szabad alkalmazni, ezért fontos olyan tényezők meghatározása, mely a kezelés sikerességét megjósolja. Bizonyos feltételek teljesülése esetén biztosan kedvezőbben reagálnak a betegek a biológiai kezelésre (fiatal kor, rövid kórtörténet, nem-dohányzó betegek), de egyenlőre olyan laboratóriumi, szerológiai vagy genetikai markert 2007-ben sem fedeztek fel, mely a kezelés sikerességét előre jelezné.

Nemzetközi munkacsoport 2007-ben közölte teljes publikáció formájában a human anti-TNF α -val, az adalimumabbal szerzett tapasztalatait CD indukciós és fenntartó kezelésében. A CHARM (2) és CLASSIC II (3) vizsgálat eredményei szerint az adalimumab alkalmas a közepesen súlyos- és súlyos CD-ben szenvedők indukciós kezelésére, és a rendszeres fenntartó kezelésben részesülő betegek az elért remissziót nagyobb arányban tartják egy éven át, mint a placebo fenntartó kezelésben részesülők.

A GAIN vizsgálatban igazolódott, hogy az adalimumab két hetente subcutan alkalmazott 160, majd 80mg-os dózisa hatékony azokban a betegekben, akiknél a korábban alkalmazott IFX kezelés elvesztette hatékonyságát (4).

Kaplan és mtsai (5) vizsgálták, hogy azoknál a CD betegeknél, akik 5mg/ttkg IFX kezelésre már nem reagálnak, költséghatékonysági szempontból az IFX dózisának 10mg/ttkg-ra történő emelése vagy a humán adalimumab kezelés bevezetése előnyösebb-e. A számítások alapján, bár a két kezelési stratégia költsége hasonló, az emelt dóziséjú IFX kedvezőbb életminőséget biztosít.

A gyakorlatban elérhető, CD kezelésre alkalmas biológiai szerek alkalmazásához az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság útmutatója 2007-ben jelent meg (6). Az útmutató segít az ideális biológiai szer kiválasztásában.

A gyermekkori biológiai kezelésről kitűnő összefoglalót olvashatunk magyar szerző tollából (7). Bár IBD-ben a leépítő kezelési stratégia egyre elfogadottabbá válásának nagy nyertesei a gyermekkorú CD betegek, néhány ellentmondásos adatot azonban hozott a 2007-es év. Angol munkacsoport megfigyelései szerint bár az IFX kitűnő indukciós és fenntartó szer gyermekkorban is, a sebészeti beavatkozások számát nem csökkent, csak eltolja azok szükségességének idejét (8). Különösen azokban az IFX indukciós kezelésre nem reagáló betegek szorultak gyakran műtetre.

Az anti-TNF kezelés egyik legfontosabb szövődményei az infectios komplikációk. Carbone és mtsai (9) vizsgálatai szerint különösen azok a betegek veszélyeztetettek fertőzés szempontjából, akiknek szérum complement 3 és 4 koncentrációjuk alacsony, CD19+ B-lymphocyták számuk csökkent a kezelés előtt.

2. Új biológiai gyógyszerek és kezelések

Az adalimumabhoz nagyon hasonló molekulát, a golimumabot is 2007-ben mutatták be. Ezzel a szerrel egyelőre nincsenek publikált adatok IBD kezelésének tekintetében.

Natalizumab

A gyulladásos sejtek a kapillárisokban úgynevezett sejtadhéziós molekulák segítségével horgonyoznak le a kapillárisok endothel sejtjeihez. A gyulladásos sejtek adhéziójának gátlása logikus célpontja a biológiai kezelésnek. E kapcsolat gátló szereket a SAM inhibitorok, a csoport legígéretesebb tagja az $\alpha 4\beta 7$ integrin gátlására tervezett natalizumab. Ezt a szert korábban az ENACT I és II vizsgálat keretén belül alkalmazták CD-ben is, azonban alkalmazását felfüggesztették egy súlyos neurológiai szövődmény, az úgynevezett progresszív multifokális neuroencephalopathia miatt.

A Targan és mtsai (10) vizsgálatába 509 közepesen súlyos és súlyos állapotú, emelkedett C-reaktív protein (CRP) koncentrációjú CD beteget vontak be. A betegek fele 300mg natalizumabot, a másik fele placebót kapott 3 alkalommal, 4 hetente. A 70 pontos Crohn-betegség aktivitási index (CDAI) csökkenést a kezelt betegek 48%-a, 150 pontos csökkenést pedig 26%-a ért el, míg a placebo-kezeltek között ezek az arányok 32 ill. 16% voltak.

Sands és mtsai (11) a natalizumab és IFX együttes alkalmazásának eredményeit és veszélyeit tanulmányozták. Vizsgálatukban 79 beteg vett részt, akiknek betegsége az alkalmazott IFX fenntartó kezelés mellett aktív volt. A betegek 2/3 része kapott 300mg natalizumabot 3 alkalommal az IFX mellé. A vizsgálatban a szövődmények és mellékhatások a csak IFX kezelésben részesülőkhöz tapasztaltakhoz hasonlóak voltak. A kombinált kezelés mellett a betegek aktivitási indexe egyértelműen nagyobb mértékben csökkent, bár az átlagos csökkenés nem érte el a más vizsgálatokban a reagálás definíciójához szükséges 70 pontos CDAI csökkenést.

A Cochrane adatbázis elemzése szerint (12), melyben az eddig natalizumabbal végzett klinikai vizsgálatok eredményeit egyesítették, a 300mg vagy 3-4mg/ttkg dózisban alkalmazott natalizumab hatékony a közepesen súlyos vagy súlyos CD-ben szenvedő betegek indukciós kezelésében. Különösen azok a betegek jártak jól a natalizumab kezeléssel, akiknek betegségét emelkedett CRP koncentrációval járó markáns gyulladás jellemezte, vagy a hagyományos kezelés mellett elhúzódó aktivitást mutatott, illetve korábban anti-TNF kezelést kaptak. Az adatbázis elemzői a natalizumabot biztonságosnak ítélték, de megjegyzik, hogy a súlyos mellékhatások kialakulását bizonyos tényezők szűrésével (pld. human polyomavirus) csökkenteni kell. Az Amerikai Gyógyszerhatóság végül 2007 szeptemberében engedélyezte a natalizumab alkalmazását sclerosis multiplex válogatott eseteiben, igen szigorú ellenőrzés mellett (13) Tysabri néven.

Certolizumab

Az IFX és az adalimumab mellett más anti-TNF α szereket is próbáltak már alkalmazni CD-ben. A két fúziós protein csapda receptor, az etanercept és az onarcept nem bizonyult alkalmasnak indukciós vagy fenntartó kezelésre, az etanerceptet a rheumatoid arthritisben hatékony készítményként adják. Hatékony készítménynek tűnik azonban a korábban CDP870 néven ismert pegilált, humanizált Fab' fragment anti-TNF α készítmény - a certolizumab. Korábbi, kis betegszámú klinikai vizsgálatokban

(PRECISE) igazolódott, hogy a certolizumab elsősorban az emelkedett CRP értékű betegek esetében lehet hatékony kezelés.

Sandborn és mtsai (14) 662 beteg bevonásával vizsgálták a certolizumab indukciós kezelés hatékonyságát CD-ben. A középsúlyos, súlyos CD-ben szenvedő betegek mindegyikének emelkedett volt a szérumban CRP koncentrációja. A korábbi dóziskereső vizsgálatok eredményeinek megfelelően a betegek 3 hetente 400mg certolizumabot kaptak subcutan injectio formájában, majd a kezelést 4 hetente ismételték a 24. hétig. A 26. héten az eredményeket értékelve azt tapasztalták, hogy a 10ml/l értéket meghaladó CRP-vel rendelkező 37%-a reagált a kezelésre, a placebo csoportnak viszont csak a 26%-a mutatott javulást 6 hét múlva. A hatás a kezelt betegek 22%-ában, a hamis kezelésben részesülők 12%-ában maradt meg a 26. hétig. Az eredmények alapján tehát emelkedett CRP-vel bíró betegek esetében a certolizumab hatékony indukciós és fenntartó kezelésnek bizonyult.

Schreiber és mtsai (15) 668 beteget vontak be abba a multicentrikus vizsgálatba, melyben a certolizumab fenntartó kezelés hatékonyságát vizsgálták. A betegek 400mg certolizumabot vagy placebo kaptak 3 alkalommal kéthetente, és megfelelő válasz esetén további kezelésben részesültek 4 hetente fél éven át. A kezelt betegek 64%-a reagált az indukciós kezelésre, és ezek mintegy 2/3 része tartotta a klinikai javulást (CDAI csökkenés >100 pont) a 26. hétig, ellentétben a hamis kezelésben részesülőkkel, ahol ez az arány csak 34% volt. Teljes remissziót (CDAI<150 pont) a kezelt csoport 48%-a, míg a placebo csoport 29%-a ért el. Súlyos mellékhatást a kezelt betegek 3%-ában, certolizumab ellenes antitest kialakulását pedig a betegek 8%-ában észleltek.

Az IFX és az adalimumab is képes komplement vagy antitest közvetítette cytotoxicitási reakciót provokálni, amit ez idáig a hatékonyság egyik leglényegesebb tényezőjének tekinttünk. Nesbith és mtsai igazolták, hogy a certolizumab az IFX-bal és az adalimumabbal ellentétben nem okozza az aktivált T-lymphocyták apoptosist (16) in vitro körülmények között. Ugyanakkor az IFX-hoz és az adalimumabhoz hasonlóan a certolizumab is csökkentette a monocyták lipopolysacharidok indukálta interleukin-1 termelését. Az apoptózis indukción túl valószínűleg az ilyen típusú citokin-kibocsátás csökkentése igen fontos tényezője az anti-TNF szerek hatásának.

Aferezis technikák

A gyulladásos folyamatokban aktívan részt vevő fehérvérsejtek szűrő apheresis technikák néhány éve ismertek IBD kezelésében is. Hatékonysága minden bizonnyal a sejtszám csökkenésével is magyarázható, e mellett valószínűleg a TNFa koncentrációjának csökkentése (17) is fokozza a kezelés hatékonyságát.

Kis betegszámú csoportokban, főleg távol-keleti szerzők beszámoltak már az apheresis technikák hatékonyságáról, főleg colitis ulcerosában (UC). Skandináv szerzők 100 beteggel szerzett tapasztalataikat közzétették (18) granulocyták és monocyták/makrofág apheresis technikával. Az átlagos követési idő 17 (5-30) hónap volt, ez idő alatt 52 UC-s és 44 CD, 4 indeterminált colitisben szenvedő beteget kezelték. A legtöbb esetben az indikáció a szteroid-függőség vagy a szteroid-hatástalanság volt. Az UC betegek 48%-a remisszióba került, további 27%-nak javult számottevően az állapota. CD-ben ezek az arányok 41 ill. 23% voltak. A kezdetben 51, szteroid szedő betegből a kezelés végén már csak 23 esetben kellett szteroidot alkalmazni. A leggyakoribb mellékhatás a fejfájás volt.

Takemoto és mtsai (19) azt vizsgálták, hogy vajon milyen feltételek teljesülése esetén számíthatunk az apheresis kezelés sikerességére. Vizsgálatukban a 71 beteg 75%-a reagált a kezelésre, de csak 19-en tartották a remissziót 6 hónapon át. A szteroid-rezisztencia miatt kezelték és a kezdetben magas CRP koncentrációjú betegek jobban reagáltak a kezelésre. Azok a betegek tudtak hosszabb ideig is remisszióban maradni, akik már az első három apheresis után remisszióba kerültek. Yamamoto és mtsai (20) ugyanakkor szerényebb klinikai (52%) és 34%-os endoszkópos remissziós arány mellett úgy találták, hogy a nagyobb kumulatív és a bevonáskor alkalmazott szteroid dózis csökkenti a betegek remissziós hajlamát. Ugyanakkor nem észlelték, hogy a kezdetben emelkedett CRP szint kedvező prognosztikai tényező lenne a kezelés tekintetében. A már jelenleg is igazolt költséghatékonyság (21) további növelése érdekében a jövőben mindenképpen érdemes lenne a kezelés sikerét meghatározó tényezőket megtalálni és vizsgálni.

Összefoglalás:

A 2007-es és korábbi adatokra alapozva elmondhatjuk, hogy a mindennapi kezeléshez elérhető biológiai készítmények alkalmazásához elegendő mennyiségű és megalapozottságú adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy ezeket kellő megfontolás után biztonsággal használjuk.

A gyulladásos bélbetegségek biológiai kezelésével kapcsolatban jövőre is számos új adat várható. A korai klinikai gyógyszervizsgálati fázisban lévő készítmények és módszerek mellett várhatóak az újabb anti-TNFa-kal, adhéziós molekula gátlókkal és apheresis szerekkel nagyobb beteganyagokon szerzett tapasztalatok.

Reményeim szerint a közeljövőben a kutatások további adatokkal segítik, hogy az adott betegnél megjósoljuk a potenciálisan veszélyes mellékhatásokkal járó biológiai kezelés sikerességét.

Irodalom:

1. Bhatia JK, Korelitz BI, Panagopoulos G, Lobel E, Mirsky F, Sultan K, DiSanti W, Chun A, Keenan G, Mamun K: A prospective open-label trial of Remicade in patients with severe exacerbation of Crohn's disease requiring hospitalization: a comparison with outcomes previously observed in patients receiving intravenous hydrocortisone. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:677-681.
2. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF: Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
3. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF: Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-1239.
4. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF: Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-838.
5. Kaplan GG, Hur C, Korzenik J, Sands BE: Infliximab dose escalation vs. initiation of adalimumab for loss of response in Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1509-1520.
6. Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, Mayer L, Regueiro C, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Schreiber S, Targan S, Travis S, Vermeire S: American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007;133:312-339.
7. Veres G, Baldassano RN, Mamula P: Infliximab therapy for pediatric Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:1869-1880.
8. Afzal NA, Ozzard A, Keady S, Thomson M, Murch S, Heuschkel R: Infliximab delays but does not avoid the need for surgery in treatment-resistant pediatric Crohn' disease. *Dig Dis Sci* 2007;52:3329-3333.
9. Carbone J, Gonzalez-Lara V, Sarmiento E, Chean C, Perez JL, Marin I, Rodriguez-Molina JJ, Gil J, Fernandez-Cruz E: Humoral and cellular monitoring to predict the development of infection in Crohn's disease patients beginning treatment with infliximab. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1107:346-355.
10. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, Spehlmann ME, Rutgeerts PJ, Tulassay Z, Volfova M, Wolf DC, Hernandez C, Bornstein J, Sandborn WJ: Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007;132:1672-1683.
11. Sands BE, Kozarek R, Spainhour J, Barish CF, Becker S, Goldberg L, Katz S, Goldblum R, Harrigan R, Hilton D, Hanauer SB: Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:2-11.

12. *MacDonald JK, McDonald JW*: Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006097.
13. *Traynor K*: FDA advisers endorse natalizumab for Crohn's disease. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1886, 1888, 1890.
14. *Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S*: Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-238.
15. *Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ*: Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357:239-250.
16. *Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, Brown D, Robinson M, Bourne T*: Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1323-1332.
17. *Kanai T, Makita S, Kawamura T, Nemoto Y, Kubota D, Nagayama K, Totsuka T, Watanabe M*: Extra corporeal elimination of TNF-alpha-producing CD14(dull)CD16(+) monocytes in leukocytapheresis therapy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:284-290.
18. *Ljung T, Thomsen OO, Vatn M, Karlen P, Karlsen LN, Tysk C, Nilsson SU, Kilander A, Gillberg R, Grip O, Lindgren S, Befrits R, Lofberg R*: Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for inflammatory bowel disease: the first 100 patients treated in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:221-227.
19. *Takemoto K, Kato J, Kuriyama M, Nawa T, Kurome M, Okada H, Sakaguchi K, Shiratori Y*: Predictive factors of efficacy of leukocytapheresis for steroid-resistant ulcerative colitis patients. *Dig Liver Dis* 2007;39:422-429.
20. *Yamamoto T, Saniabadi AR, Maruyama Y, Umegae S, Matsumoto K*: Factors affecting clinical and endoscopic efficacies of selective leucocytapheresis for ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2007;39:626-633.
21. *Panes J, Guilera M, Ginard D, Hinojosa J, Gonzalez-Carro P, Gonzalez-Lara V, Varea V, Domenech E, Badia X*: Treatment cost of ulcerative colitis is apheresis with Adacolumn cost-effective? *Dig Liver Dis* 2007;39:617-625.