

## *Colorectalis kórképekhez kapcsolódó kutatások*

Az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikán az ismeretlen eredetű gyulladással járó bélbetegségek ellátásán túl nagy hangsúlyt fektetünk tudományos tevékenység művelésére is. Munkacsoportunk kutatási területét leginkább a gyulladással járó bélbetegségek (IBD – Inflammatory Bowel Diseases), a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa diagnosztikai módszereinek és terápiás lehetőségeinek vizsgálata képezi, azonban érdekeltek vagyunk más vastagbélbetegségekhez (pl.: colorectalis daganatokhoz) kapcsolódó kutatásban is.

Számos feltételezés ismert a gyulladással járó bélbetegségek etiopatogenezisét illetően, azonban biztos válaszokat jelenleg nem ismerünk. Mindazonáltal a jelenlegi tudományos álláspont szerint genetikai, környezeti és immunológiai tényezők kóros interakciója vezet a betegség kialakulásához (Kovács, Lakatos; 2011). A gyulladással járó bélbetegségek klinikai képe igen színes lehet, gyakran bélen kívüli tünetek is megjelennek, melyek leginkább az ízületeket, a bőrt és a szemet érintik. Differenciáldiagnosztikai nehézséget jelent, hogy nemcsak az IBD-ben jelenhetnek meg extraintesztinális manifesztációk, hanem más kórképekben is. Ilyen a Blastocystis hominis fertőzés, mely irodalmi adatok alapján is nem ritkán szövődik bőrtünetekkel (Katsarou-Katsari és mtsai., 2008). Egyik vizsgálatunkban alátámasztást nyert, hogy valóban nem ritkán, a betegek 11,3%-ában fordult elő bőrmanifesztáció. A Blastocystis pozitív esetek 9%-a IBD-ben szenvedő beteg volt, ami felhívja a figyelmet az emésztőrendszer vulnerabilitására az infekciókkal szemben. Blastocystis spp. pozitív esetek előfordulási gyakorisága 6%-os volt a Szegedi Tudományegyetem Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet által végzett féregpete és protozoon mikroszkópos diagnosztikus vizsgálatainak között.

Számos tanulmány célkitűzései között szerepelt olyan klinikai és biokémiai markerek azonosítása, melyek megbízhatóan előrejelzik a gyulladással járó bélbetegség fellángolását. A széklet calprotectin és mátrix-metalloproteináz-9 (MMP-9) olyan markerek, melyeknek kiválóan korrelálnak a gyulladás mértékével, azonban differenciáldiagnosztikai értékük különböző eredetű bélgyulladásokban nem egyértelmű (Irving, Gibson, 2008; Annaházi és mtsai., 2012). Célunk egyrészt a széklet calprotectin és MMP-9, illetve a vérből kimutatható

aktivitási markerek értékének összehasonlítása a Crohn-betegség, a colitis ulcerosa és pouchitis klinikai, endoszkópos és hisztológiai aktivitásának, lokalizációjának, kiterjedésének, valamint viselkedésének függvényében, másrészt a széklet calprotectinszint meghatározása terhességben, infekt colitisben, a széklet calprotectin és az MMP-9 szint meghatározása colorectalis polypos, illetve tumoros betegekben. Eredményeink azt mutatták, hogy a széklet calprotectin- és az MMP-9 szintje is szignifikánsabban magasabb pouchitisben, mint a pouchitis nélküli esetekben, így ezek újszerű, nem invazív diagnosztikai módszerek lehetnek pouchitisben.

Az utóbbi években a *C.difficile*-fertőzés vált a leggyakrabban diagnosztizált enterális infekcióvá, egyre gyakrabban fordul elő IBD-s betegek körében is. Klinikánkon végzett tanulmány eredményei szerint a bevont betegek 40,3%-a *Clostridium difficile* és 10%-a *Candida* pozitív volt. Lényegesen gyakrabban fordult elő *C.difficile* a relapszusos csoportban, azonban a kontrollcsoportban is jelen voltak ezek a kórokozók, ami a bélflóra egyensúlyának fontosságát jelzi. A széklet calprotectin és MMP-9 szignifikánsan magasabbnak bizonyult relapszusban, azonban nem tudott különbséget tenni az infekt és nem infekt esetek között.

Nemcsak az enterális fertőzések gyakoriak IBD-ben, hanem más szervrendszert érintő infekciók is gyakran érintik ezt a betegcsoportot. A leggyakrabban előforduló, védőoltással megelőzhető megbetegedés az influenza. Munkacsoportunk szerette volna megvizsgálni egy prospektív, multicentrikus tanulmány keretén belül a szezonális influenzavírus elleni védőoltás hatására kialakuló klinikai és szerológiai immunválasz mértékét immunmoduláns és/vagy biológiai terápiában részesülő gyulladással járó bélbetegeinkben kontrollcsoporthoz viszonyítva (Cullen és mtsai., 2012). Kétféle védőoltást alkalmaztunk: teljes virion tartalmazó és split vakcinát. A tanulmány eredményei közül kiemelendő, hogy az oltott csoportban szignifikánsan növekedett az A és B antitest títerszint; a védőoltás hatékonyságára nem volt negatív hatással az immunszuppresszió; a split vakcina hatékonyabbnak bizonyult, ugyanis kifejezettebb emelkedést mutatott mindkét títerszint az oltást követően a teljes virion vakcinával összehasonlítva.

Az immunszuppresszió a gyulladással járó bélbetegségek kezelésében primer szerepet játszó farmakológiai terápia következménye lehet (Wasan és mtsai., 2010). A kezelésre adott terápiás válaszreakció optimális esetben a beteg javulását eredményezi, azonban nem ritka az elsődleges vagy másodlagos hatásatlanság, az allergiás reakció és a mellékhatások kialakulása sem.

A gyulladással járó bélbetegség kezelésében alkalmazott kortikoszteroidoknak leginkább a rövid- (opportunisták fertőzések), illetve a hosszú távú (diabetes

mellitus, osteoporosis) mellékhatások szabnak gátat (Baxter és mtsai., 1972; Fauci és mtsai., 1975). Tanulmányunkban célul tűztük ki, hogy a klinikánkon gondozott, akut fellángolás miatt hospitalizációt és parenteralis szteroid terápiát igénylő IBD-ben szenvedő betegeinkben összehasonlítjuk a hagyományos és a lökésszerűen, ciklikusan alkalmazott szteroidkezelés hatékonyságát, a kétféle kezelési séma mellett fellépő mellékhatások gyakoriságát, illetve a lipid és csontanyagcserére gyakorolt hatását, és azt találtuk, hogy a ciklikus szteroidkezelés rövid távon kedvezőbb megoldást kínál.

A kortikoszteroidra nem reagáló betegek esetén bélmentő kezelésként cyclosporint vagy biológiai terápiát választhatunk. A cyclosporin elfogadott terápiás eljárás súlyos akut colitis ulcerosában (Hoentjen és mtsai., 2011). Munkacsoportunk felmérte az cyclosporin hatékonyságát hospitalizált colitis ulcerosás betegeink közt. Több mint 4 éves utánkövetés tükrében a betegek 50,7%-a került el a műtétet. 22 betegben mellékhatások miatt kellett megszakítani a kezelést. A cyclosporin kezelés hossza és a műtétmentesség között igazoltunk statisztikai összefüggést.

A gyógyszer mellékhatások igen sokrétűek lehetnek, ezek közül munkacsoportunk a cyclosporin szérum koleszterin- és trigliceridszintre kifejtett hatását vizsgálta. Szignifikánsan emelkedett koleszterinértékeket találtunk nemcsak a cyclosporin kezelés során, de a szer abbahagyása után is, ami azt sugallja, hogy a cyclosporinnak hosszú távú hatása van a lipid anyagcserére. A kezelést követő hypercholesterolaemia gyakoribb volt más adverz reakciókat is tapasztaló betegek körében.

A TNF- $\alpha$  blokkolók (infliximab, adalimumab) számos tanulmányban igazolták hatékonyságukat aktív Crohn-betegségben és colitis ulcerosában (Reinisch és mtsai., 2012). Prospektív tanulmányt végeztünk abból a célból, hogy értékeljük a biológiai terápia hatékonyságát, a felmérjük a relapszusok gyakoriságát az egyéves, remissziót eredményező biológiai kezelést követően, továbbá feltárjuk a fellángolást előrejelző tényezőket. Colitis ulcerosa esetén az egyéves kezelést követő aktivitásfokozódás miatt a betegek 35%-ában kellett ismét biológiai szert alkalmazni. A korábbi biológiai kezelés és a kezelés újraindításának szükségessége közt statisztikai összefüggést találtunk. A másodlagos hatásvesztés nemcsak colitis ulcerosában, de Crohn-betegségben is gyakori nehézség az ellátás során (Papadakis és mtsai., 2000). Crohn-betegségben a betegek 36%-ában fellángolás következett be a kezelés befejezését követően. A hatásvesztés szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult és korábban jelentkezett adalimumab-na ív betegek esetén.

Crohn-betegségben megannyiszor szembesülünk perianális manifesztációval, tályogokkal, fisztulákkal (Peyrin-Biroulet és mtsai., 2010). Az ilyen

fisztulázó formában is hatékony a biológiai kezelés, azonban figyelemfelkeltek a szer elhagyását követő recidívaarányok, ezért megfontolandó a biológiai kezelés folyamatos adása (Bor és mtsai., 2013).

A nyálkahártya gyógyulásának meghatározó szerepe van a kezelés hatékonyságának felmérésében (Pineton de Chambrun és mtsai., 2010). Ezért külön vizsgáltuk az endoszkópos kép változását az egyéves biológiai kezelés hatására, valamint a relapsusok arányát az egyéves biológiai terápia leállítását követően IBD-s betegeinkben az endoszkópos kép függvényében. Eredményeink azt mutatták, hogy az egyéves biológiai kezelés végére a Crohn-betegek 2/3-ában, a colitis ulcerosás betegek majdnem felében kellett újraindítani a terápiát. A teljes nyálkahártya-gyógyulást elérő Crohn-betegek 78%-ában, a colitis ulcerosás betegek 100%-ában volt szükség a kezelés újraindítására.

A biológiai kezelés mellett létrejövő hatásvesztés vagy adverz reakció monitorozása szerfelett jelentős, hiszen ezek a gyógyszerek jelentik az IBD „terápiás piramisának” csúcsát. Egy korábbi vizsgálatunk célja volt, hogy olyan betegeinkben határozzuk meg a TNF- $\alpha$ , anti-TNF- $\alpha$  és az anti-TNF- $\alpha$  antitestek szérumszintjét, akikben az infliximab/adalimumab kezelés során hatásvesztés lép fel, allergiás reakció vagy mellékhatás alakul ki, illetve akik teljes remisszióba kerültek a kezelés hatására. Anti-infliximab antitest az adverz vagy allergiás reakciót mutató betegek 25%-ában volt kimutatható. Alacsonyabb anti TNF- $\alpha$  szint mellett az antitest-pozitivitás aránya szignifikánsan magasabb volt. A TNF-szint és az anti-TNF- $\alpha$  antitest szintek között szintén korrelációt tapasztaltunk. A TNF-szint és az indukció során alkalmazott szteroid kezelés, az anti-TNF-szint és a korábbi biológiai kezelés, az indukciókor alkalmazott szteroid terápia, valamint az újraindítás szükségessége, az antitest-pozitivitás és a korábbi biológiai kezelés között is összefüggés volt látható.

Sajnos jelenleg a célszervben, a bélnyálkahártyában jelenlévő gyógyszerkoncentrációról nincsenek adatok, viszont minden ilyen információ segítene a beteg későbbi kezelésében és tudományos értékű információkat is nyújtana a TNF- $\alpha$  blokkoló hasznosulásáról. A 99mTechnéciummal jelölt leukocytaszintigráfia bevált eljárás a Crohn-betegség diagnosztikájában és utánkövetésében elsősorban gyermekgyógyászatban (Kolho és mtsai., 2014), hátránya azonban, hogy nem alkalmas a krónikus gyulladási folyamat kimutatására. Szándékunkban áll vizsgálni az infliximab 99mTechnéciummal történő jelölését követően a TNF-blokkoló szervezeten belüli eloszlását, ezen felül szeretnénk az izotópos vizsgálati eredményeket összevetni a szérumban mért infliximab és antikiméra ellenanyagszintekkel, valamint a széklet, biokémiai és klinikai aktivitási paraméterekkel.

## A kapcsolódó legfontosabb közlemények:

- ANNAHÁZI A, MOLNÁR T, FARKAS K, ROSZTÓCZY A, IZBÉKI F, GECSE K, INCZEFI O, NAGY F, FÖLDESI I, SZŰCS M, DABEK M, FERRIER L, THEODOROU V, BUENO L, WITTMANN T, RÓKA R.: Fecal MMP-9: A new noninvasive differential diagnostic and activity marker in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*;19(2):316-20.2013
- BÁLINT A, DÓCZI I, BERECZKI L, GYULAI R, SZŰCS M, FARKAS K, URBÁN E, NAGY F, SZEPEZ Z, WITTMANN T, MOLNÁR T.: Do not forget the stool examination!-cutaneous and gastrointestinal manifestations of Blastocystis sp. infection. *Parasitol Res.* 113(4):1585-90. 2014
- BÁLINT A, FARKAS K, SZŰCS M, SZEPEZ Z, NAGY F, WITTMANN T, MOLNÁR T.: Long-term increase in serum cholesterol levels in ulcerative colitis patients treated with cyclosporine: an underdiagnosed side effect frequently associated with other drug-related complications. *Scand J Gastroenterol.* 49(1):59-65. 2014
- BOR R, FARKAS K, BÁLINT A, SZŰCS M, ÁBRAHÁM SZ, BARADNAY G, WITTMANN T, SZEPEZ Z, NAGY F, MOLNÁR T.: A tumor-nekrózis-faktor-alfa-gátlók hatékonysága perianalis fisztulázó Crohn-betegségben. *Orvosi Hetilap*.49:1943-1948.2013
- FARKAS K, BÁLINT A, VALKUSZ Z, SZEPEZ Z, NAGY F, SZŰCS M, BOR R, WITTMANN T, MOLNÁR T.: Bolus administration of steroid therapy is more favorable than the conventional use in preventing decrease of bone density and the increase of body fat percentage in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014 Feb 13 [Epub ahead of print]
- FARKAS K, LAKATOS PL, NAGY F, SZEPEZ Z, MIHELLER P, PAPP M, PALATKA K, BÁLINT A, BOR R, WITTMANN T, MOLNÁR T.: Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy. *Scand J Gastroenterol.* 48(12):1394-8.2013
- FARKAS K, LAKATOS PL, SZŰCS M, PALLAGI-KUNSTÁR É, BÁLINT A, NAGY F, SZEPEZ Z, VASS N, KISS LS, WITTMANN T, MOLNÁR T.: Frequency and prognostic role of mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis after one-year of biological therapy. *World J Gastroenterol.* 20(11):2995-3001. 2014
- FARKAS K, PALLAGI-KUNSTÁR É, SZEPEZ Z, NAGY F, SZŰCS M, KUI R, GYULAI R, BÁLINT A, WITTMANN T, MOLNÁR T.: A szérum tumornekrózis faktor- $\alpha$ , infliximab és infliximab elleni antitest titerének gyakorlati jelentősége gyulladásoos bélbetegségekben. *MBA.* 66: pp. 210-214. 2013

- FARKAS K, TERHES G, DEÁK J, BÁLINT A, NAGY F, SZEPES Z, WITTMANN T, MOLNÁR T.: The efficiency of influenza vaccines in patients with inflammatory bowel disease on immunosuppressive therapy. *Orv Hetil.* 153(47):1870-4. 2012
- MOLNÁR T, FARKAS K, SZEPES Z, NAGY F, SZŰCS M, NYÁRI T, BÁLINT A, WITTMANN T.: Long-term outcome of cyclosporin rescue therapy in acute, steroid-refractory severe ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J.* 2(2):108-12.2014
- MOLNÁR T, LAKATOS PL, FARKAS K, NAGY F, SZEPES Z, MIHELLER P, HORVÁTH G, PAPP M, PALATKA K, NYÁRI T, BÁLINT A, LŐRINCZY K, WITTMANN T.: Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 37:(2) pp. 225-233. 2013