

Magyarországi adatok a gyulladáshos bélbetegségről, analitikai adatok a colitis ulcerosáról

Miheller Pál dr.¹ ■ Nagy Ferenc dr.² ■ Palatka Károly dr.³
 Altörjay István dr.³ ■ Horváth Gábor dr.⁴ ■ Lörinczy Katalin dr.¹
 Újszászy László dr.⁴ ■ Virányi Zsolt dr.⁵ ■ Szepes Attila dr.²
 Molnár Tamás dr.² ■ Farkas Klaudia dr.² ■ Szepes Zoltán dr.²
 Nyári Tibor dr.⁶ ■ Wittmann Tibor dr.² ■ Tulassay Zsolt dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

³Debreceni Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika,
Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen

⁴Miskolci Semmelweis Ignác Egészségügyi Központ és Egyetemi Oktató Kórház, Miskolc

⁵Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Kecskemét

⁶Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Természettudományi és Informatikai Kar,
Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged

A gyulladáshos bélbetegségben érintett betegek növekvő száma és az új terápiás lehetőségek miatt jelentősen megnőtt az igény a standardizált adatok vizsgálatára. Magyarországon évek óta működik olyan betegregiszter, amelyben lehetőség van a gyulladáshos bélbetegség adatainak prospektív gyűjtésére. *Cél:* Jelen dolgozatban a szerzők colitis ulcerosában szenvedő betegek jellemző adatait ismertetik. *Módszerek:* A regiszter a Microsoft Access adatbázis-kezelő programján működik. Az adatokat központi szerveren tárolják. *Eredmények:* Hazánkban is nő a gyulladáshos bélbetegség gyakorisága – egyelőre az alacsony előfordulási gyakoriságú országok közé tartozunk. Míg az immunszuppresszív kezelésben nem részesülő betegek aktivitásának megbecslésében szerepe lehet a laboratóriumi paramétereknek és a C-reaktív fehérjének, addig az immunszuppresszív kezelés az aktivitás becslését rontja. *Következtetések:* 1. Hasznos lenne, ha az ország összes jelentős, gyulladáshos bélbeteg gondozó munkahelye csatlakozna az adatközösséghez, és a folyamatos regisztrálással országos képet kaphatnánk. 2. A laboratóriumi paraméterek értékelésekor figyelembe kell venni a beteg aktuális kezelését. *Orv. Hetil., 2012, 153, 702–712.*

Kulcsszavak: IBD, regiszter, colitis ulcerosa

Some data on inflammatory bowel diseases in Hungary: analytical data on ulcerative colitis

Prospective data collection seems to be essential in evidence-based medicine. Because of the new therapeutic options, the need for standard data collection and testing has significantly increased. In Hungary, a registry for patients with inflammatory bowel disease has already been set up, which makes it possible for clinicians to collect prospective data on their patients. *Aim:* Basic characteristics of the database of patients with ulcerative colitis are presented in this paper. *Methods:* The inflammatory bowel disease registry uses the programme of Microsoft Access database management system. Data are stored in a central server. *Results:* The incidence of inflammatory bowel diseases has been permanently increasing in Hungary; however, its overall prevalence is still low among the European countries.

The frequent administration of immunosuppressive medications (azathioprine and corticosteroids) and their increased doses worsen the estimation of the activity. *Conclusions:* 1., It would be very useful to gain prospective data from all national centres. This kind of database would be able to give a complete picture regarding the Hungarian therapeutical practice. 2., Medications of patients may alter the clinical value of the laboratory findings in the process of determining the severity of the disease. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 702–712.

Keywords: IBD, registry, ulcerative colitis

(Beérkezett: 2012. március 7.; elfogadva: 2012. március 29.)

Rövidítések

5-ASA = mesalazin; ASA = aminoszalicilát; AZA = azathioprin; CD = Crohn's disease; CRP = C-reaktív fehérje; ECCO = European Crohn's and Colitis Organisation; GETAID = Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif; IBD = inflammatory bowel disease; IBDIS = Inflammatory Bowel Disease Information System; IBSEN = Inflammatory Bowel South-Eastern Norway; NACC = National Association for Colitis and Crohn's Disease; pMayo = parciális Mayo-score; TREAT = therapy, resource, evaluation, and assessment tool; UC = ulcerative colitis

A bizonyítékokon alapuló orvoslás korában minden szakember számára egyértelmű, hogy a klinikai adatok pontos gyűjtése elsőrendű fontosságú. A megfelelő minőségű adatok bevitele minden elemzés alapja. Az evidenciák korában az is nyilvánvaló, hogy az adatgyűjtésnek mindenképpen prospektívnek kell lennie.

Az emésztőrendszeri betegségek közül a gyulladással járó bélbetegségben (inflammatory bowel disease – IBD) érintett betegek száma az utóbbi évtizedekben jelentős emelkedést mutatott [1, 2]. A növekvő betegszám és az új terápiás lehetőségek miatt jelentősen megnőtt az igény a standard adatok gyűjtésére, és az adatgyűjtésen nyugvó klinikai jellemzők vizsgálatára [3, 4]. A biológiai kezelés korában nemcsak a szakma, hanem a költséges kezelést finanszírozó biztosítók is elvárják azokat az adatokat, amelynek alapján a költséghatékonyságot számolni lehet [3].

A világon számos, az IBD-ben szenvedő betegek adatait gyűjtő egyedi és nemzeti regiszter működik. Csaknem minden országban találunk ilyen adatbázist, és számos nemzetközi adatgyűjtés is ismert. Legismertebbek az amerikai TREAT regiszter, a frank nyelvterületen működő GETAID csoport adatbázisa, a skandináv IBSEN munkacsoport adatbázisa, az Európát átfogó IBDIS és egyéb, a frissen diagnosztizált betegek adatait gyűjtő ECCO adatbázis, a nagy-britanniai NACC adatbázis.

Magyarországon is évek óta működik olyan betegregiszter, amelyben lehetőség van az IBD-betegek adatainak prospektív gyűjtésére. A Szegedi Egyetemen fejlesztett adatbázishoz még négy munkahely csatlakozott,

a jelen dolgozatban az adatgyűjtéssel szerzett tapasztalatokat ismertetjük. Elsőként a colitis ulcerosás betegek betegségét és kezelését befolyásoló adatokat ismertetjük.

Az adatgyűjtés módszerei – a regiszter bemutatása

Az IBD-regiszter a Microsoft Access adatbázis-kezelő programján működik. Központi szerveren tároljuk az adatokat. Minden felhasználónak saját belépési kódja van, így csak a saját betegeinek adatait láthatja. Előre egyeztetett céllal azonban lehetőség van az összes adat elemzésére, a jelen tanulmány is egy ilyen adatbázis-elemzés eredménye.

A regiszternek két felülete van [1. a) és 1. b) ábra]. Az első oldalon a betegek azon adatait rögzítjük, amelyek nem vagy alig változnak (demográfiai adatok, elérhetőség, betegség típusa, műtétek). A másik felületen az adott napi vizit összes klinikai, laboratóriumi, képalkotó és endoszkópos adatát tudjuk rögzíteni. A regiszter fogadja a járó és fekvő betegek adatait is, képes kiszámolni a legfontosabb klinikai és endoszkópos pontértékeket (score-okat). Kizárólag azon betegek adatait rögzítettük az adatbázisban, akik az adatkezelés általunk végzett módszeréhez írásos beleegyező nyilatkozatukat adták. Ezek a betegek a beleegyező nyilatkozatukat az első adatrögzítés előtt megtették. Az analízisben részt vevő betegek személyes adatainak védelmére a beteget azonosító kódszám áll rendelkezésre.

Eredmények

Alapadatok

Az adatközösség öt centrumának első, összesített kiértékelését, a közös adatbázis vizsgálatát, 2010 szeptemberében végeztük. Ekkor a rendszerben rögzített IBD-betegek száma 1390 volt. Ha az IBD előfordulási gyakoriságát Magyarországon 25 000-re becsüljük, akkor ez a magyar IBD-populáció 5,6%-a. A nyilvántartásba került betegek 47,3%-a (658) Crohn-beteg (Crohn's disease – CD), 38,7%-a (539) pedig colitis ulcerosában (ulcerative colitis – UC) szenved. Százki-

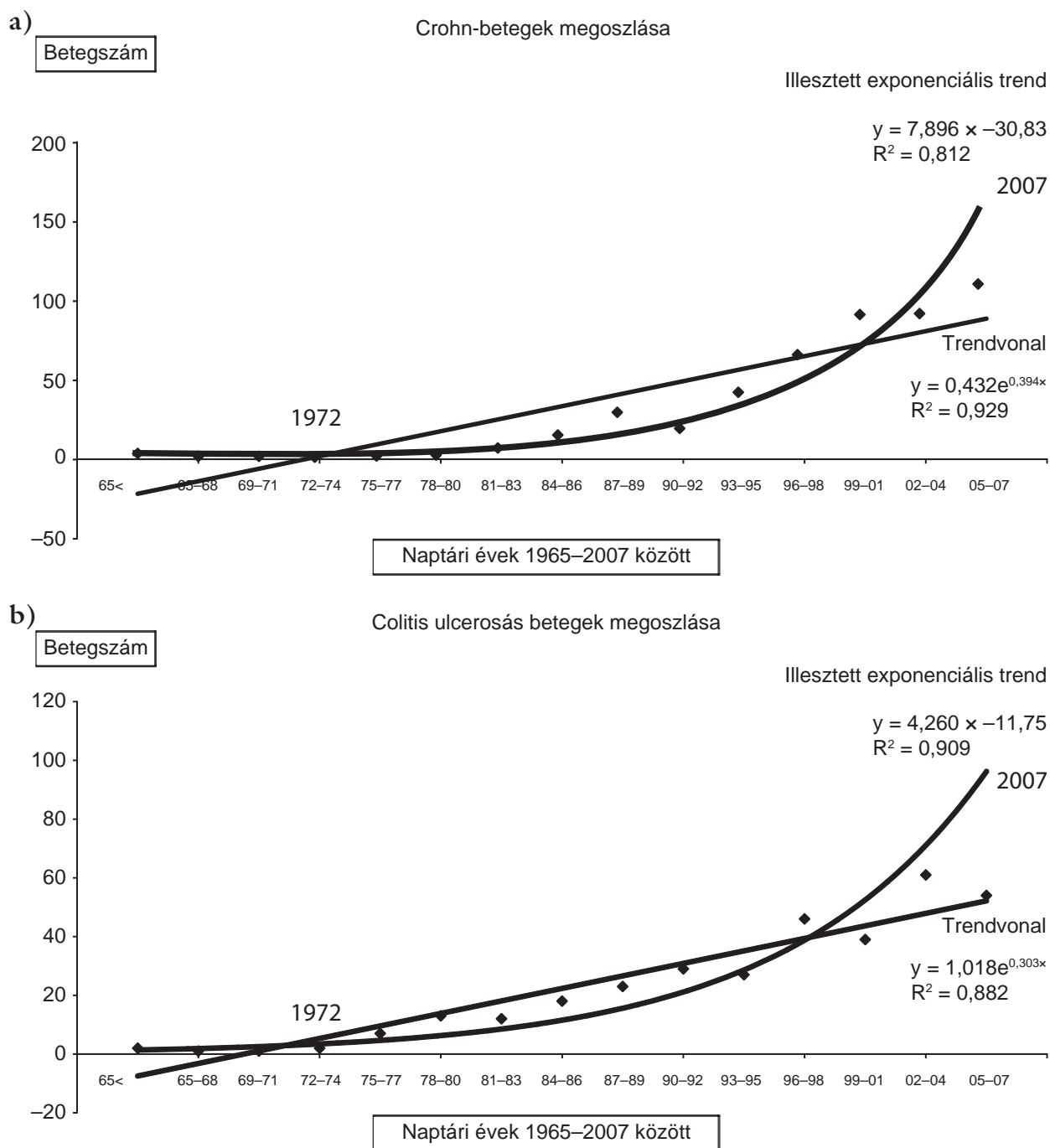
a)

b)

1. ábra a) IBD-regiszter: a beteg törzsadatait tartalmazó felület
 b) IBD-regiszter: a beteg aktuális megjelenését és állapotát tartalmazó felület

lencvenhárom (13,8%) esetben nem volt pontos diagnózis megadva az erre kijelölt számítógépes felületen. Ezek a betegek lehetnek indeterminált colitisben szenvedő betegek, de feltehetően van kitöltési hiányosságból adódó adathiány. Az adatszolgáltatás pontatlansá-

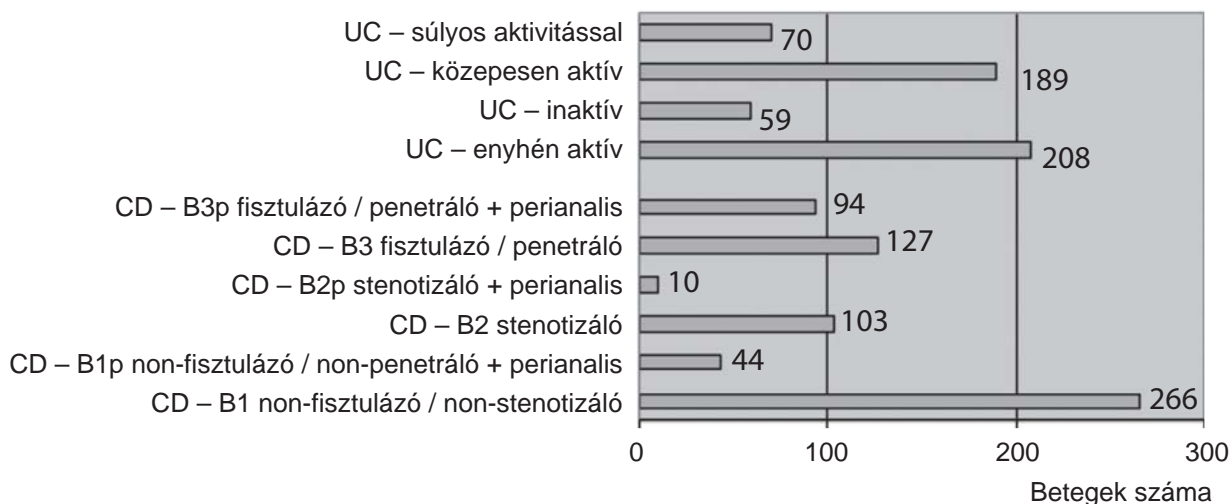
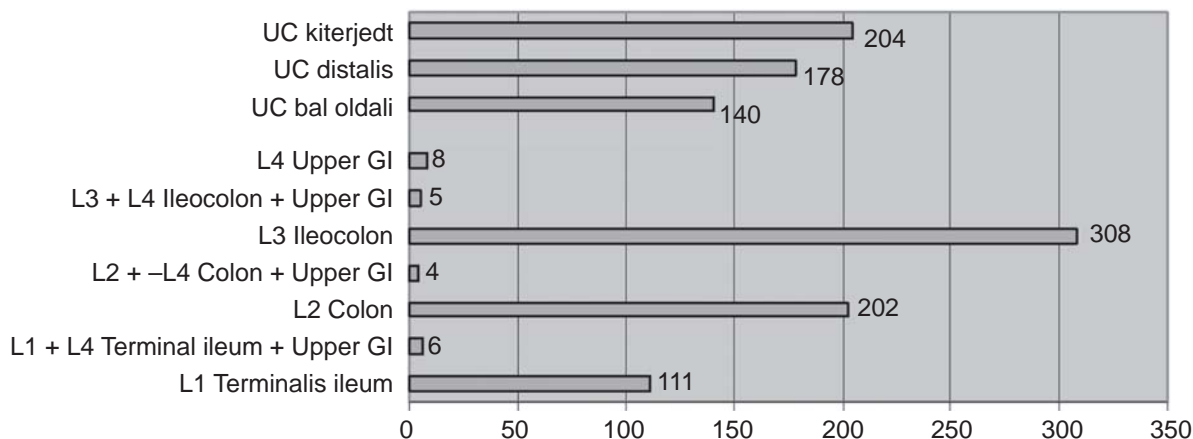
gából adódó eltéréseket is beszámítva az indeterminált colitises betegek aránya nagyjából megegyezik a nemzetközi irodalomban közölt 5–10%-os aránnyal [5, 6].
 Betegeink között több volt a nő mind CD-ben, mind UC-ben ($z = 2,193, p = 0,028$). Az átlagéletkor 42,4



2. ábra a) Crohn-betegség regisztrált és várható gyakorisága
b) Colitis ulcerosa rögzített és várható gyakorisága

évek adódott (minimum: 18, maximum: 91). Az átlag-életkor viszonylag magas, amely abból adódhat, hogy a regiszterbe csak felnőttpopulációt gondozó centrumok szolgáltatnak adatot – nemzetközi adatok szerint az IBD-ben szenvedők mintegy 7–20%-a gyermekkorú [7, 8]. Adatbázisunkban a medián életkor 39 év (IQR: 31–53), a megoszlás egymódusú, ennek értéke 34 év volt. Ezzel együtt kisebb életkori csúcsot figyelhetünk meg az ötödik életévtized környékén, a betegek 16%-a (225) tartozott ebbe az életkori tartományba.

A regisztrált CD-betegek mindkét nemben szignifikánsan fiatalabbak voltak, mint az UC-betegek ($38,65 \pm 0,52$ vs. $45,93 \pm 0,64$ év; $p < 0,01$), a CD-betegcsoporton belül pedig a férfiak átlagéletkora volt alacsonyabb ($36,9 \pm 0,76$ vs. $40,17 \pm 0,71$). A 20 éves kornál fiatalabbak körében inkább az UC volt gyakoribb, míg a 25 éves kor után a nyilvántartott betegek között a CD fordult elő nagyobb számban. A 25–30 évesek között a CD:UC arány 1,51 volt. Az IBD-regiszterbe az évek során egyre több beteget rögzítettünk [2. a) és 2. b) ábra].

a) **Betegség természete (CD = 644; UC = 526; n = 1170)**b) **Betegséglokalizáció (n = 1170)**

3. ábra a) Crohn-betegség és colitis ulcerosa viselkedése
b) Colitis ulcerosa és Crohn-betegség lokalizáció szerinti megoszlása

Ez egyrészt mutathatja a növekvő előfordulási gyakoriságot, a tercier centrumban megjelenő, tehát a súlyosabb vagy specifikus kezelésre szoruló betegek arányának megnövekedését, illetve az adatgyűjtés igényének növekedését is. Az exponenciális trend alapján számolva, a következő három évben (2011 és 2014 között) 353 új eset felvétele várható a nyilvántartásba (134 UC és 219 CD).

A rögzített betegek 62%-a évente legalább egy alkalommal megjelent a rendeléseken, 14%-ban több mint egy év telt el a két adatrögzítés között. Valószínűleg ezen betegek összességét gondozzák az adatszolgáltató centrumok, a többi beteg egyszeri konzultáción vett részt vagy más centrumba került. Tekintettel arra, hogy az adatszolgáltató munkahelyek mindegyike legalább másodlagos centrumnak tekinthető, ez az arány reálisnak tűnik.

Az első tünetek megjelenése és a diagnózis felállítása között CD-ben átlagosan $0,84 \pm 2,3$ év, míg UC-ben $0,61 \pm 1,53$ év volt. A különbség statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$), tehát matematikailag is igazolható az a régi tapasztalat, amely szerint a CD-t lassabban diagnosztizáljuk [9, 10]. Mindazonáltal mindkét betegcsoport egy éven belül diagnosztizálásra kerül, ami a korábbi adatokhoz képest jelentős javulásnak tekinthető.

Az egyes betegségek lokalizációjának és súlyosságának megoszlását a 3. a) és 3. b) ábra mutatja, az utolsók észleléseken rögzített adatok szerint.

IBD és dohányzás

A betegek 23,83%-a folyamatos dohányos, a férfiak és nők között nem találtunk különbséget. Releváns hazai felmérés az átlagnépesség körében csak az 1990-es évek-

ben történt. 2001-es becslés szerint a magyar népesség harmada dohányzik [11]. Ehhez képest a 23,8% alacsony arány, de a dohányzás a betegség kimenetelére gyakorolt rossz kórházi hatása alapján még ez is igen magas. A betegek 14,62%-a a betegség diagnosztizálása után szokott le. Ez a valaha dohányzott betegek 42%-a. Adatgyűjtésünk alapján végzett számítás szerint a dohányos betegek fokozott a kockázata CD kialakulására (OR: 3,12, 95%-os CI: 2,09–5,66). Az UC-betegek 19%-a szokott le a dohányzásról a betegség kialakulása előtt, amely számukra a betegség kialakulása és relapsusa szempontjából fokozott kockázatot jelent.

Appendectomy – IBD

Korábbi tanulmányok felvetik annak a lehetőségét, hogy az appendixnek szerepe lehet az UC kialakulásában [12], és a korai appendectomy védőhatású lenne UC kialakulásával szemben [13, 14].

Adatbázisunkban jóval több appendectomián estek át a CD-betegek, mint az UC-ben szenvedők (88 vs. 18), ez a különbség minden bizonnyal a betegség természetéből és a sebészeti osztályon történt diagnózisokból adódik. Húszéves kor előtt 7 UC- és 11 CD-betegnél történt appendectomy, a kis esetszámból következtést nem lehet levonni.

IBD és műtéti beavatkozások

A nyilvántartott 658 CD-betegből 266 beteg esetében volt már szükség műtetre (40,4%). Összesen 424 műtét történt, így az átlagos műtéti szám 0,64 műtét/beteg. Számos többszörösen operált beteg adatát tartjuk nyilván – két műtetre szorult 92 beteg (34,58%), míg három, négy, illetve ennél is több műtét történt 43 (16,16%), 14 (5,2%), illetve hét (2,6%) esetben.

A műtétek 70%-a elektív, 8,9%-a sürgős (24 órán belüli) és 3%-a akut volt. A legtöbb sebészeti beavatkozásra a betegség perianalis szövődései miatt volt szükség (310 eset), illetve a műtétek 25,7%-a történt terápiareszisztencia miatt, ezek negyede súlyosan aktív, toxikus (szeptikus) eset volt. A leggyakoribb hasúri szövődés a tályog volt (73 eset, 17,2%), kilenc esetben ileus/konglomerátum és hét esetben perforáció volt a műtéti indikáció.

Öt műtét történt carcinoma vagy dysplasia miatt, így az igazolt malignitás gyakorisága ebben a CD-betegcsoportban 0,75% volt.

Colitis ulcerosa miatt gondozott betegeink (n = 539) között hét esetben volt szükség malignitás miatt műtetre (1,2%). Terápiareszisztencia miatt 26 esetben (4,8%) történt műtét, ezek 30%-ában az indikáció toxikus állapot volt. Az UC-betegek felében legalább két műtét történt. A többször operált esetek az anusmegtartó műtéteket követő terminális ileostomát kialakító műtétek számából (n = 14), a reoperációkból (n = 2), illetve a műtétet

követően Crohn-betegnek bizonyultak újabb műtéteiből adódtak.

A colitis ulcerosa kezelésének hazai szokásai

A betegregiszter adatainak elemzésével felmértük a colitis ulcerosában szenvedő, harmadlagos centrumban gondozott járó betegek kezelésével kapcsolatos hazai szokásokat. Csak az orális kezeléssel kapcsolatos adatokat elemeztük és kihagytuk azokat a betegeket vizsgálatunkból, akik biológiai terápiát kaptak. Mivel a kezelési stratégiát meghatározza a betegség kiterjedtsége, először ezekről az adatokról számolunk be.

Összesen 365 terápiás bejegyzéssel ellátott beteg adatai voltak feldolgozhatók a 2009. január 1. és 2010. december 20. közötti két éves intervallumban.

Ezekben az esetekben rögzítették a centrumok a kezelést. Az utolsó endoszkópos vizsgálatok tanúsága szerint 112 (30,6%) beteg szenvedett distalis típusú, 107 (29%) bal oldali colitisben és 156 (42%) pancolitisben.

Az adatok leválogatásakor meghatároztuk, hogy mely betegek voltak aktívak az adott időpillanatban. Az aktivitás mérőszámának a vizitek alkalmával bejegyzett parciális (endoszkópos alponthot nem tartalmazó) Mayo-score-t (pMayo) vettük alapul. Ennek értéke 0 és 9 között lehetett, az összeg három részből adódott. A vizit előtti héten, a beteg által három egymást követő napon észlelt és a betegnaplóban jegyzett két tétel: a székletek száma és a vérzés mennyisége. A pontszámok értéke az átlag alapján került meghatározásra (mindkettő tartománya 0–3 pont lehetett). A harmadik tételt az orvos véleménye alkotta, amelyet az aktivitásról alkotott (inaktív = 0, enyhe = 1, közepes = 2, súlyos = 3 pont). Elsőként azt vizsgáltuk, melyek az inaktív, enyhe, közepes és súlyos pMayo aktivitási osztályok pontértékei. A ponthatárokat az akut gyulladásra jellemző laboradatok segítségével kerestük. A két év során 352 beteg 697 viziten történt bejegyzése volt értékelhető. Ezekben a megjelenéseken a laborvizsgálat és a pMayo-score meghatározása is értékelhető volt (1. táblázat).

A négy aktivitási osztály elkülönítésére az önkényesen kiválasztott ponthatárok jogos voltát hat laboratóriumi paraméter változó értékeinek segítségével vizsgáltuk. Egy szempontos varianciaanalízis módszerrel szignifikáns különbséget kaptunk a csoportok között, majd a csoportokon belül hét laboratóriumi változóra: vvt.-süllyedés, hematokrit, hemoglobinszám, szérumvas, fehérvérsejt, vérlemezkeszám, CRP. Dunett-tesztet alkalmaztunk a laborváltozók inaktív és aktív csoportok közötti szignifikáns eltéréseinek igazolására [4. a) és 4. b) ábra]. Ezek az ábrák a betegség kiterjedésének és terápiajának figyelembevétele nélkül mutatják az összefüggéseket.

A kapott eredmények alapján inaktívnak tekintettük a betegséget, ha a pMayo-score 0–2 pont között volt, 3–4 pont között enyhe, 5–6 pont között közepes aktivitást

1. táblázat | A pMayo-pont-értékek megoszlása a 697 viziten

| pMayo pont | Vizitek száma |
|------------|---------------|
| 0 | 333 |
| 1 | 130 |
| 2 | 67 |
| 3 | 61 |
| 4 | 36 |
| 5 | 21 |
| 6 | 20 |
| 7 | 16 |
| 8 | 9 |
| 9 | 4 |

jegyeztünk, a 7–8–9 pontértékek esetén pedig súlyosnak tekintettük a betegséget.

A betegcsoportot jellemző összegző adatok az inaktív, aktív állapot, a kiterjedés és kezelés szerint

A betegek összességében, a két év során mutatott legmagasabb pontszám alapján 250 (71%) beteg volt remisszióban és 102 (29%) betegben észleltünk relapsust. Ez az adat nagyjából megfelel a nemzetközi trendnek. Minden, IBD-vel foglalkozó szakembernek azzal kell számolnia, hogy betegei mintegy 20%-a aktív szakban van.

A relapsusok esetén 57 beteg enyhe, 25 beteg közepes, 20 beteg pedig súlyos aktivitást mutatott a legmagasabb pontszám szerint. Kiterjedés szerint a relapsusok a distalis UC-ben szenvedők 27%-a, a bal oldali colitisben szenvedők 27,7%-a, míg a pancolitiszes betegek 50,8%-a volt aktív szakban is a vizsgált két évben a referenciacentrumként működő munkahelyeken megjelenő betegek között.

Inaktív állapotban maradt betegek összegző adatai
Monoterápiában részesült az inaktív állapotban maradt betegek (n = 250) csaknem fele (n = 109, 43,6%). Közülük 98 beteg csak aminoszalicilát, négy beteg az egyéb készítményekkel szemben intoleráns volta miatt csak orális (alternate day) szteroidkezelést kapott, hét beteg pedig csak azathioprin fenntartó kezelésen volt. A betegség kiterjedése distalis, bal oldali, illetve kiterjedt volt a következők szerint: 52 (47%), 31 (29%), illetve 26 (24%) betegben.

Kombinációs kezelést (aminoszalicilát és szteroid, aminoszalicilát és azathioprin, szteroid és azathioprin, illetve mindhárom együtt) kapott a két év során az inaktív betegek kicsit több mint fele (n = 141, 56,4%). A 141 betegből a betegség kiterjedése distalis, bal oldali, illetve kiterjedt volt 34 (24%), 42 (30%) és 65 (46%) betegben az utolsó endoszkópos vizsgálat szerint.

Aktív állapotban lévő betegek összegző adatai

A relapsust mutató betegekben (n = 102) 143 vizit alkalmával észleltük a betegség fellángolását a vizsgált két éven át. A relapsusok száma a betegség kiterjedése szerint: distalis 23, bal oldali 40, kiterjedt 80 az észleléskor. A fellángolás aktivitása többségében enyhe volt: ez 85 észlelés alkalmával csak enyhe (distalis: 18, bal oldali 28, kiterjedt 39), 34 viziten közepes (distalis 4, bal oldali 5, kiterjedt 25) és 24 észleléskor súlyos (distalis 1, bal oldali 7, kiterjedt 16) mértékű volt.

A kezelés hatására bekövetkező remisszió eléréséhez szükséges időt a két év során legalább öt viziten megjelent esetben (n = 63) vizsgáltuk. A bizonyított inaktív (pMayo = 0–2), majd aktív állapot (pMayo = 3–9) után, az első fellángolást követően három hónapon belül 41 beteg (65%) került remisszióba, a második relapsus után hat hónapon belül 8 beteg (12%) és fél éven túl még aktív maradt 14 beteg (22%).

Distalis colitis ulcerosa terápiaja

Az *inaktív* állapotban a distalis típusú betegségben szenvedők (n = 86) közül 52 beteg (61%) monoterápiában, 34 beteg (39%) kombinációs (5-ASA, szteroid és immunszupprimáns) kezelésben részesült. Előbbiek döntő többsége 2 g 5-ASA-kezelést jelentett, a kombinációk többsége aminoszalicilát és szteroid (n = 19), illetve hármas kombináció (n = 10) volt. Három beteg kapott szteroidot és imurant, kettő aminoszalicilátot és immunszupprimánst. A fenntartó kezelésként alkalmazott szteroid átlagos dózisa 11 mg methylprednisolon volt, míg immunszupprimánsból átlagosan 100 mg-ot kaptak a betegek.

Az *aktív* állapotban ezzel szemben a betegek (n = 23) csak mintegy fele részesült 5-ASA-monoterápiában, érdekes, hogy az átlagos dózis ebben az esetben alig haladta meg a 2 g/nap adagot. Ebben a betegcsoportban a betegek harmada kapott szteroid és együttes immunszupprimáns kezelést.

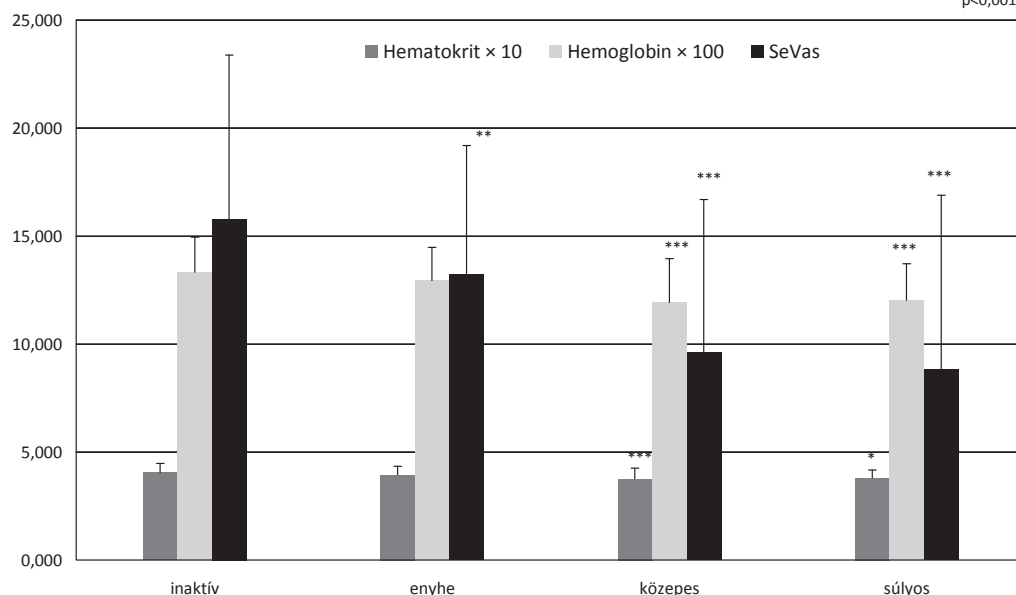
A *laboratóriumi* adatok közül a distalis típusú betegek esetében a monoterápia mellett az aktivitás legjobb jelzőjének a CRP bizonyult, használható különbséget mutat még a két állapot között a fokozott süllyedés és a leukocytosis. Kombinált kezelésben részesülők esetében a vizsgált laboratóriumi átlagértékek kóros irányba történő elmozdulása csak a süllyedés vonatkozásában mutatkozott használhatónak, bár a trend az említett változókkal megfigyelhető. Ezt az alkalmazott gyulladáscsökkentő készítmények (5-ASA, szteroid, azathioprin) kombinációja magyarázhatja.

Bal oldali colitis terápiaja

Az *inaktív* bal oldali típusú betegségben szenvedők (n = 73) közül 31 beteg (42%) monoterápiában, 42 beteg (58%) kombinációs kezelésben részesült, előbbiek közül 28 beteg ASA-, három AZA-kezelésen volt a két év során. Hármas kombinációt (aminoszalicilát, szteroid, azathioprin) 19 beteg kapott, 12 ASA és szteroid, hét

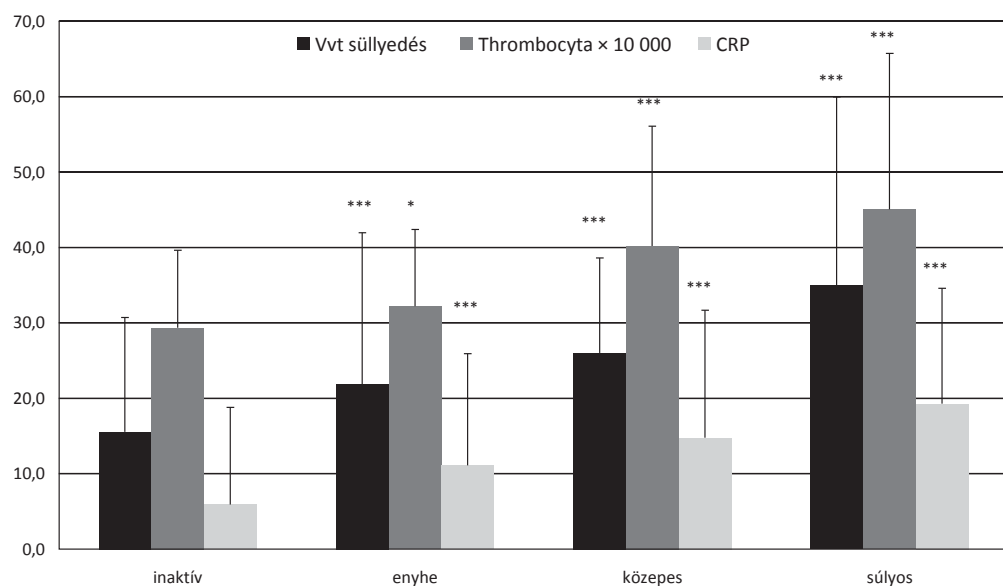
a)

Relapsust jellemző pMayo-osztályok elkülönítő laborértékei
 (n = 697, mean+SD)

 * p<0,05
 ** p<0,01
 *** p<0,001


b)

Relapsust jellemző pMayo-osztályok elkülönítő laborértékei
 (n = 697, mean+SD)

 * p<0,05
 ** p<0,01
 *** p<0,001


4. ábra | a)–b) Colitis ulcerosa aktivitásának megfelelő pMayo-osztályok laboratóriumi értékei

ASA és AZA, négy szteroid és AZA kombinációban részesült. Kombinációs kezeléssel a szteroid dózisa csökkenthető volt. Ebben a betegcsoportban 2 g/nap 5-ASA-ával kombinálva az átlagos szteroiddózis 11 mg/nap volt, míg 150 mg átlagos azathioprinnel kombinálva 3 mg/nap átlagos dózissig volt csökkenthető a szteroid adagja.

Az *aktív* bal oldali colitisben szenvedő betegek 26%-ának volt elég az 5-ASA-kezelés, ugyanilyen arányban szorultak hármas (5-ASA, szteroid és immunszup-

primáns) kezelésre. A szteroid és az immunszupprimáns átlagos dózisa az esetükben 16–18 mg methylprednisonon, illetve csaknem 200 mg azathioprin volt.

Laboratóriumi paraméterek átlaga tekintetében ugyanaz a tendencia mutatkozott, mint a distalis colitisben szenvedőkben: a monoterápián lévő betegek esetében a CRP jól korrelált a klinikai státusszal, azonban már vashiány és mérsékelt anaemia is megjelent. A kombinációkkal kezelt, immunszupprimált betegcsoportban az előző csoportnál erőteljesebb CRP-emelke-

dés elmaradt. Vashiány és fokozott süllyedés volt megfigyelhető, de egyik vizsgált laboratóriumi paraméter átlagértékében sem volt olyan pregnáns eltérés, mint a monoterápiás csoportban a CRP esetében.

Kiterjedt colitis ulcerosa terápiája

Az *inaktív* kiterjedt típusú betegségben szenvedők (n = 91) közül 26 beteg (29%) monoterápiában, 65 beteg (71%) kombinációs kezelésben részesült. Előbbiek közül 23 beteg ASA-, kettő AZA-kezelésen, egy szteroidterápián volt a két év során. Hármás (aminoszalicilat, szteroid, azathioprin) kombinációt 31 beteg kapott, tizenkettő ASA és szteroid, tizenhét beteg ASA és AZA, öt szteroid és AZA kombinációban részesült.

A kiterjedt betegségben szenvedők aránya az előző betegcsoportokhoz képest nagyobb volt, az összes beteg mintegy egyharmada tartozott ebbe a csoportba. Többségük aktív fellángolást mutatott a vizsgált periódusban, és csak harmaduk volt tartósan remisszióban.

A kiterjedt betegségben szenvedő, inaktív betegcsoportban nagyobb arányban kaptak a betegek kombinációs kezelést, mint monoterápiát. A leggyakoribb kombináció az a hármás kombináció volt, amely a mesalazin és azathioprin készítményen kívül szteroidot is tartalmazott. Ez utóbbi átlagos dózisa immunszuppresszió is tartalmazó hármás kombináció esetén 7 mg/nap, míg azathioprint nem tartalmazó, kettős kombináció esetén több mint 14 mg/napi dózis volt. A fenntartó kezelésnek tehát máig mindig része hazánkban a kis dózisu szteroidkezelés, illetve ezen esetek jelentős részében nem alkalmazunk immunszuppresszió, holott ennek szteroidigényt csökkentő hatása ismert.

Az *aktív*, kiterjedt betegségben szenvedőknél a kezelésben alkalmazott szteroidtúlsúly nem meglepő, hiszen indukciós kezelésként még mindig viszonylag jó hatásokkal alkalmazzuk a kortizolszteroidokat.

A *laboratóriumi paraméterek* a kiterjedt betegcsoportban a nagyobb arányú immunszuppresszió alkalmazása miatt – sem az aktív, sem az inaktív csoportban – nem mutattak olyan pregnáns eltérést, mint a distalis és bal oldali betegcsoportokban. A kombinációs kezelésben részesült betegekben a fokozott süllyedés, a vashiányos állapot és a thrombocytosis mellett a CRP kóros értéke is megfigyelhető volt, amelyek jelezték a kezelés elégtelenségét.

Megbeszélés

A regiszterből nyert alapadatok

Az alapadatok tekintetében a hazai felmérés számait mindenképpen befolyásolja, hogy az adatok nem az átlag-IBD-populációt, hanem a másodlagos és harmadlagos referenciacentrum adatait tükrözik. A bemutatott betegszám az összes beteg mintegy 5,6%-át jelenti, ezek azonban a feltehetőleg súlyosabb, az átlagtól eltérő kezelést igénylő betegek.

A tapasztalt enyhe női dominancia az irodalmi adatoknak megfelelő. Az UC kissé gyakoribb férfiakban, míg a CD 20–30%-kal gyakrabban fordul elő nőkben a nagy incidenciát mutató országokban [15, 16]. Adatainkat torzíthatja, hogy gyermekgyógyászati eseteket nem tartalmaz. A pediátriai betegcsoportban ugyanis a CD kissé gyakoribb a fiúk, míg az UC a lányok körében. A nemek közti egyenlő arány nagyjából 14–17 éves korban alakul ki [7]. Az ismertetett nemzetközi trendek tükrében – bár hazánkban is nő az IBD gyakorisága – egyelőre az alacsony előfordulási gyakoriságú országok közé tartozunk.

Az ismertetett adatbázisban rögzített betegek esetében a diagnózisig eltelt panaszos időszak nem hosszabb, mint a nagy előfordulási gyakorisággal számoló nyugat-európai vagy tengerentúli centrumokban. A viszonylag rövid, egy éven belüli diagnózis minőségileg jó diagnosztikus munkára utal.

Ismert adat, hogy a dohányzás hajlamosít CD kialakulására [17, 18], rontja annak prognózisát [19, 20], dohányos betegekben nehezebben hatnak a gyógyszerek [21]. Hazánkban is legalább olyan arányban dohányoznak az IBD-s betegek, mint a külföldi centrumokban. Úgy tűnik, hogy az IBD-betegek körében a leszokási hajlandóság magasabb, mint az átlagnépességben – persze ezt az adatot annak tükrében kell értelmezni, hogy a referenciacentrumokban megforduló betegek általában az átlagnál súlyosabbak, és már több orvostól hallhatták a dohánymentesség előnyeit. Nemzetközi beteganyagban a dohányzás mintegy kétszeres kockázati tényező CD kialakulására a nemdohányzókhöz képest [22]. A jelenleg elemzett súlyosabb beteganyagban ez csaknem duplájának mutatkozott.

Az appendectomia és az IBD gyakoriságának összefüggése régóta izgalmas kérdés. Az appendicitis az 1950-es évektől számít gyakori betegséggnek, nagyjából ekkortól észlelik gyakrabban az UC-t is – erre az epidemiológiai megfigyelésre alapul az az elmélet, amely szerint az appendectomia hajlamosítana UC kialakulására. Az elméletet tovább erősíti, hogy a féregnyúlvány olyan nyirokszerv, amelyben a B-sejtek kondicionálódnak a luminális baktériumok ellen. Feltételezik, hogy az appendixben érő, B-sejtek által termelt antitestek nemcsak bizonyos baktériumokra, hanem egy cytoskeletális proteinre, a tropomiozinra is hatnak, és a korai appendectomiával ez az autoimmun folyamat kiküszöbölődne. Ugyanakkor az autoimmunitásnak valószínűleg sokkal kisebb szerepe van UC kialakulásában. A jelen adatbázis kevés appendectomizált betegének adatából következtést nem érdemes levonni.

A tercier centrumokba referált beteganyagban a Crohn-betegség miatti műtétek aránya meglehetősen magas – 40,4%, ezeknek csaknem 10%-a volt sürgős műtét. Húszéves betegségfolyás alatt a betegek mintegy 70–80%-a szorul műtetre [23, 24], ez azt jelenti, hogy az összes beteg 3–5%-a adott évben operáción esik át. A dán adatbázisban követett operált betegek mintegy

30%-a 10 éven belül ismételten műtetre szorult. A hazai adatok megfelelnek ennek a nemzetközi tendenciának. Ki kell emelni, hogy a műtétek negyede súlyos toxikus állapot vagy terápiarezisztencia miatt történt. Az ilyen esetek egyenkénti elemzésével lehetne adatot gyűjteni arra vonatkozólag, hogy ez a nagy arány a nem kellően agresszív kezelés vagy a túl agresszív betegség rovására írható.

Colitis ulcerosában a betegek 1,2%-a szorult malignitás kialakulása miatt műtetre. Magyarországon a dysplasia megítélése nem egységes, sokszor sem a klinikai, sem a patológiai megítélés nem kellően radikális. Terápiarezisztencia miatt történt (4,8%) operációk csak mintegy harmada – tehát az összes eset 1,6%-a – történt toxikus állapot miatt. Ez az arány szintén tükrözi a nemzetközi adatokat: míg az '50-es években a betegek harmada [25], addig napjainkban már csak 2%-a kerül műtetre ilyen indikációval [26]. Ha azonban figyelembe vesszük, hogy a nemzetközi adat az átlagos UC-betegkörből, míg a hazai a tercier centrumok beteganyagából származik, akkor a hasonló számok mögött kevésbé agresszív terápiás felfogást figyelhetünk meg. Nagyon érdekes lenne olyan hazai adatot nyerni, amely az elsőként észlelő gasztroenterológus colectomiaindikációs hajlandóságát mérné fel.

A colitis ulcerosa kezelésével és a laboratóriumi paraméterekkel kapcsolatos adatok

Az UC kezelést nagymértékben befolyásolja a betegség kiterjedtsége. Az adatbázisban rögzített megoszlás nem felel meg az irodalomból ismert adatoknak. A feldolgozott adatok alapján a betegek 42%-ában volt kiterjedt betegség, ez több, mint amennyi az átlag-UC-populációban (15%) várható. Ez a különbség nyilván az ellátóhelyek referenciacentrumának működéséből adódik. A lokalizáció miatt eleve rosszabb prognózisú betegcsoportban a kezelés is ennek megfelelően alakult.

A colitis ulcerosa kezelését befolyásoló másik tényező a betegség aktivitása. Az aktivitás meghatározására többféle pontrendszer ismert, ezek közül a Mayo-score az egyik legtöbbször használt mérőszám. A pontrendszer 0 és 12 közötti tartományban pontozással fejezi ki az aktivitást. Négy változó (székletek száma, széklet vérsége, az orvos aktivitásról alkotott véleménye és az endoszkópos kép) 0–3 közötti értékéből adódik a teljes Mayo-score-érték. A teljes pontértékek összefüggése az aktivitási osztályokkal jól ismert. A járóbeteg-ellenőrzések során azonban az endoszkópos pont nélküli, parciális Mayo (pMayo) -pontrendszer (0–9 pont) használata célszerű. Összefüggését az aktivitási osztályokkal a laboradatok ismeretében kívántuk meghatározni. Ennek alapján a 0–2 pont között inaktív, 3–4 pont enyhe, 5–6 pont közepes és 7–9 pontérték súlyos aktivitásnak volt minősíthető. Ennek alapján osztályoztuk

a betegség fellángolását és az egyes aktivitási osztályokban alkalmazott kezeléseket.

A distalis betegségben szenvedő betegek többsége monoterápiával remisszióban volt tartható. Az 5-ASA-monoterápián lévő betegek esetében a CRP jó mutatója volt az aktivitásnak. A bal oldali colitisben szenvedők mintegy fele (52%) szorult kombinált immunszuppresszióra (ASA és AZA, illetve szteroid és AZA), a másik fele hármas kombinációt (ASA+szteroid+AZA) kapott. Az immunszupprimáns kezelésben részesülő betegek esetében a laborparaméterek és a CRP koncentrációja kevésbé tükrözte a klinikai státust. A kiterjedt betegségben szenvedőknek csak harmada volt tartós remisszióban. Ezen betegek többsége kombinációs immunszuppresszív kezeléssel volt remisszióban tartható. A kombinált kezelésben részesülők CRP-értéke már alig segítette a betegség súlyosságának követését.

Az összes lokalizációról elmondható, hogy míg az immunszupprimáns kezelésben nem részesülő betegek aktivitásának becsülésében szerepe lehet a laborparamétereknek és a CRP-nek, addig az immunszupprimáns kezelés a korrelációt elrontja. A klinikai diagnosztikus vagy terápiás döntéshozatal során tehát a laboratóriumi értékeket csak a gyógyszeres kezelés ismételt áttekintésével lehet korrekt módon értékelni.

A kezelések hatóanyag-csoportonkénti áttekintésekor az tűnt fel, hogy a betegség proximális kiterjedésével párhuzamosan nőtt az alkalmazott azathioprin dózisa, csaknem függetlenül az aktivitástól: aktív bal oldali betegségben az átlagos dózis 100 mg, míg kiterjedt esetben 200 mg volt.

A fenntartó kezelésként adott szteroid dózisa is ugyanilyen tendenciát mutatott: a bal oldali colitisben szenvedő szteroidfüggő betegek átlagos fenntartó szteroiddózisa 11 mg, míg a pancolitisben szenvedők dózisa 15 mg volt.

Az adatgyűjtés további tanulsága, hogy a vélhetőleg remisszióban alkalmazott 2 g 5-ASA-dózist az esetek többségében nem emeltük feljebb az aktív betegsége szakban sem. Bár agresszív betegségben nem biztos, hogy a mesalazin dózisének emelése remissziót idézett volna elő, de a megfelelő dózis (legalább 4 g) alkalmazása ezekben az esetekben is indokolt.

A colitis ulcerosa kezelésének hazai szokásaival kapcsolatban tehát összességében az a kép alakult ki, amely szerint a relapsusok jórészt a kiterjedt, majd a bal oldali betegségben szenvedőket érintik. Közöttük nagyobb arányban fordulnak elő a kombinációs kezelések, sok alkalommal a kis dózisú szteroidkezelés is a fenntartó kezelés részét képezi. A laboratóriumi paraméterek közül az aktivitás fokát még mindig a CRP mutatja a legjobban, de értékeléskor figyelembe kell venni, hogy a beteg szed-e immunszupprimánst.

Következtetések

Nagyon hasznos lenne, ha az ország összes jelentős, legalább 100 IBD-s beteget gondozó munkahelye csatlakozna az adatközösséghez, és a folyamatos regisztrálással országos képet kaphatnánk.

Szélesebb körben vezetett adatgyűjtés alapján a kórházi tényezőket hamarabb fel lehetne ismerni, és a betegeket a megfelelő kockázati csoportba sorolva, hatékonyabb kezelést lehetne alkalmazni.

A jövőben az ismert kórházi tényezők figyelembevételével és a terápiás lehetőségek optimális kihasználásával valószínűleg csökkenteni lehetne a súlyos, sebészeti beavatkozásra szoruló betegek arányát, és hosszú távon költségkímélőbb kezelést lehetne alkalmazni.

A klinikai diagnosztikus vagy terápiás döntéshozatal során tehát a laboratóriumi értékeket csak a gyógyszeres kezelés áttekintésével lehet megfelelően értékelni.

Colitis ulcerosa kezelése során az agresszív immunosuppresszió alkalmazása mellett érdemes a hagyományos gyógyszerek adta lehetőségeket is kihasználni.

Irodalom

- [1] *Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., et al.*: Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2011, *140*, 1785–1794.
- [2] *Lakatos, L., Kiss, L. S., David, G., et al.*: Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011, *17*, 2558–2565.
- [3] *Sandborn, W. J.*: Why innovation in inflammatory bowel disease drug development will impact your practice. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, *9*, 211–213.
- [4] *Cohen, R. D., Thomas, T.*: Economics of the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2006, *35*, 867–882.
- [5] *Prenzel, F., Uhlig, H. H.*: Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD – a metaanalysis. *J. Crohns Colitis*, 2009, *3*, 277–281.
- [6] *Meucci, G., Bortoli, A., Riccioli, F. A., et al.*: Frequency and clinical evolution of indeterminate colitis: a retrospective multi-centre study in northern Italy. *GSMII (Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali)*. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999, *11*, 909–913.
- [7] *Auvin, S., Molinie, F., Gower-Rousseau, C., et al.*: Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988–1999). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2005, *41*, 49–55.
- [8] *Langholz, E., Munkholm, P., Krasilnikoff, P. A., et al.*: Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scand. Gastroenterol.*, 1997, *32*, 139–147.
- [9] *Vavricka, S. R., Spigaglia, S. M., Rogler, G., et al.*: Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2012, *18*, 496–505.
- [10] *Henriksen, M., Jahnsen, J., Lygren, I., et al.*: Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand. J. Gastroenterol.*, 2006, *41*, 1037–1043.
- [11] *Boniol, M., Autier, P.*: Prevalence of main cancer lifestyle risk factors in Europe in 2000. *Eur. J. Cancer*, 2010, *46*, 2534–2544.
- [12] *Matsubita, M., Takakuwa, H., Matsubayashi, Y., et al.*: Appendix is a priming site in the development of ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol.*, 2005, *11*, 4869–4874.
- [13] *Radford-Smith, G. L., Edwards, J. E., Purdie, D. M., et al.*: Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 2002, *51*, 808–813.
- [14] *Selby, W. S., Griffin, S., Abraham, N., et al.*: Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis but does not affect its course. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, *97*, 2834–2838.
- [15] *Bernstein, C. N., Wajda, A., Svenson, L. W., et al.*: The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, *101*, 1559–1568.
- [16] *Geary, R. B., Richardson, A., Frampton, C. M., et al.*: High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2006, *12*, 936–943.
- [17] *Somerville, K. W., Logan, R. F., Edmond, M., et al.*: Smoking and Crohn's disease. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1984, *289*, 954–956.
- [18] *Persson, P. G., Ahlbom, A., Hellers, G.*: Inflammatory bowel disease and tobacco smoke – a case-control study. *Gut*, 1990, *31*, 1377–1381.
- [19] *El-Tawil, A. M.*: Smoking and inflammatory bowel diseases: what in smoking alters the course? *Int. J. Colorectal Dis.*, 2010, *25*, 671–680.
- [20] *Lakatos, P. L., Szamosi, T., Lakatos, L.*: Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J. Gastroenterol.*, 2007, *13*, 6134–6139.
- [21] *Birrenbach, T., Bocker, U.*: Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2004, *10*, 848–859.
- [22] *Calkins, B. M.*: A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.*, 1989, *34*, 1841–1854.
- [23] *Solberg, I. C., Vatn, M. H., Hoie, O., et al.*: Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, *5*, 1430–1438.
- [24] *Munkholm, P., Langholz, E., Davidsen, M., et al.*: Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1995, *30*, 699–706.
- [25] *Truelove, S. C., Witts, L. J.*: Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br. Med. J.*, 1955, *2*, 1041–1048.
- [26] *Van Assche, G., Vermeire, S., Rutgeerts, P.*: Treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol.*, 2008, *14*, 5508–5511.

(Miheller Pál dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: mihpal@yahoo.co.uk)