

A colitis ulcerosa kezelése májcirrózissal szövődött primer szklerotizáló cholangitisben

Élthes Zsuzsa Bianka dr.^{1,2,3}, Papp Mária dr.^{1,2,3}

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika, Debrecen

³Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Ritka Májbetegségek Európai Referenciahálózata (ERN RARE-LIVER) Társult Centrum, Debrecen

Correspondence: elthes.zsuzsa@med.unideb.hu

A májsugor egy szekunder immundeficiens állapot, amelyben a szisztémás fertőzések kialakulásának kockázata jelentősen fokozott. A bakteriális fertőzések pedig a magas halálozással járó krónikus májbetegségekre rakódott akut májelégtelenség (ACLF) szindróma kialakulásának leggyakoribb hajlamosító tényezői.

A primer szklerotizáló cholangitis (PSC) a progrediáló epeúti szűkületek miatt recidiváló epeúti gyulladásra hajlamosít, továbbá a hepatobiliáris daganatok kialakulásának kockázata is fokozott. Társuló gyulladásos bélbetegség (IBD) esetén a kolorektális karcinóma kialakulásának kockázata is nagyobb. A tumornekrozisfaktor- (TNF-) alfa-gátlóval végzett kezelés a gyógyszer immunmoduláló hatása miatt súlyos opportunista fertőzések és/vagy tumor kialakulásának kockázatával járhat, amely miatt a májcirrózissal szövődött PSC-s betegek esetében a meglévő fertőzés és tumor kialakulásának kockázatát tovább növelhetik. Mindezek miatt az egyidejűleg PSC-ben és IBD-ben szenvedő betegek kezelési stratégiája a hagyományos terápia után komoly kihívást jelenthet a mindennapi gyakorlatban.

KULCSSZAVAK: colitis ulcerosa, májcirrózis, primer szklerotizáló cholangitis, TNF-alfa-blokkoló, vedolizumab

Angol cím?

Angol lead?

KEYWORDS: ulcerative colitis, cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, TNF-alfa blocker, vedolizumab

Bevezetés

A primer szklerotizáló cholangitis (PSC) egy krónikus, progresszív epeúti gyulladással járó betegség, amely az epeutak szűkületét, következményes epeelfolyási akadályt okoz. A PSC-s betegek 2/3-ában találkozhatunk egyidejűleg gyulladással járó bélbetegséggel (IBD) is. A progresszív epeúti szűkületek miatt recidiváló epeúti gyulladásra hajlamosít, továbbá a hepatobiliáris daganatok kialakulásának kockázata is fokozott. Társuló gyulladással járó bélbetegség (IBD) esetén a kolorektális karcinóma (CRC) kialakulásának kockázata is nagyobb. Tekintve, hogy a PSC magas mortalitással járó megbetegedés, számos kezelési lehetőséget vizsgáltak a kórkép progresszív természetének megakadályozása érdekében. A különböző immunszuppresszív szerek, mint például kortikoszteroidok, tacrolimus, ciclosporin, azatioprin-metotrexát, valamint a TNF-alfa-blokkoló alkalmazása nem mutatott klinikai hasznot PSC-ben. Az utóbbi egyes esetekben ráadásul hepatotoxikus hatással is rendelkezik, beleértve a vírusos hepatitis reaktivációját, gyógyszer okozta májkárosodást (DILI) és a de novo autoimmun májbetegséget. Az antibiotikumok közül PSC-ben a vancomycin a leggyakrabban vizsgált készítmény. Gyermekepopulációban vizsgálták szélesebb körben, felnőttekben azonban csak két randomizált kontrollált vizsgálat eredményei állnak rendelkezésre. Az EASL legfrissebb klinikai útmutatója az antibiotikumok hosszú távú alkalmazását nem javasolja a PSC kezelésében, visszatérő bakteriális epeúti gyulladás hiányában. Az ursodeoxycholsav (UDCA) egy epekötő gyanta, amely PSC-s betegekben csökkenti az alkalikus foszfatáz (ALP) szintjét, de hosszú távon nem befolyásolja érdemben a betegség természetes lefolyását.

Célkitűzés

27 éves, PSC-vel diagnosztizált nőbetegünk esetében, akinek egyidejű pancolitis formájában fennálló colitis ulcerosa is ismert, a már kialakult májcirrózis, valamint az aktív colitis ulcerosa miatt az irodalmi adatoknak megfelelően biztonságosnak vélt vedolizumabkezelés indítása, valamint a kezelés hatásosságának felmérése a colitisre, illetve a PSC-re gyakorolt hatásának ellenőrzése.

Tartalom???

Betegünk esetében 2019-ben mágneses rezonanciás kolangiopankreatográfia (MRCP) vizsgálattal és egyidejű májbiopsziával kis és nagy epeutakat egyaránt érintő PSC igazolódott, a dominánsan kolesztatikus májenzim-emelkedés (ALP >5× ULN, GGT >20× ULN, GPT >5× ULN, GOT >4× ULN, ahol ULN a felső normál tartomány) háttérben. A laborokban magas volt a triglicerid- és a koleszterinszint is, valamint emelkedett szérumszintű IgG és C-ANCA-pozitivitás (magas PR3-szint). IgG4-szint 1,75 g/l volt (ULN: <1,4 g/l). A PSC mellett zsírmáj fennállása is igazolható volt, amelynek háttérben metabolikus okok álltak (magas BMI és trigliceridszint). A tranziens elasztográfia so-

rán F3 fokozatú fibrózis (9,9 kPa) volt leírható. Alacsony szérumszintű és colitisre utaló tünetek (napi többszöri híg, véres székletürítés és hasi fájdalom) háttérben az elvégzett kolonoszkópia során a colon aszcendens középső szakaszától distalis irányban a nyálkahártya gyulladt volt, rajta apró aphthoid fekélyek voltak láthatóak. Az endoszkópos kép megfelelt colitis ulcerosának, amelyet a szövettani vizsgálat is megerősített. Mesalazin- (3 g/nap dózis) és UDCA- (15 mg/tskg dózis) kezelés indult, amely mellett a PSC progresszió, májcirrózis alakult ki, a colitis ulcerosa pedig nem került remisszióba. A kontrollkolonoszkópia során eMayo 2 súlyosságú pancolitis volt látható. A biopsziás mintákban dysplasia nem igazolódott. Mindezek alapján a terápia optimalizálása vált szükségessé. A fennálló májcirrózis miatt budesonidkezelés bevezetése kontraindikált volt, a kortikoszteroid-kezelés pedig szisztémás infekciók kialakulásának fokozott kockázatával jár. A májcirrózis miatt az IBD szempontjából terápiás dózisu azatioprin (2-2,5 mg/ttkg) adása nem volt lehetséges. Az azatioprin megengedett napi maximális dózisban (50 mg) való alkalmazása az IBD tekintetében hosszú távú érdemi javulást nem jelentett volna, így ezt – az esetleges hepatotoxikus hatását is figyelembe véve – nem vezettük be. Az irodalomban, bár korlátozott számú tanulmány foglalkozott a PSC-vel társult IBD-ben szenvedő betegek esetében alkalmazott TNF-alfa-blokkoló-kezelés biztonságosságának megítélésével, a fennálló májcirrózis és epeúti szűkületek magas fertőzés kockázata és a fokozott malignitási hajlam alapján ezen kezelés bevezetése sem jött szóba. A beteg esetében vedolizumabindukciós kezelést indítottunk (300 mg iv. infúzióban a 0., a 2., valamint a 6. héten) a megfelelő engedélyekkel a birtokunkban, majd ezután 8 hetente fenntartó kezelést (300 mg iv.) a nyálkahártyagyógyulás elérésére.

Eredmények

A vedolizumabbal történt indukciós kezelést követően, azaz a terápia indítása után hat héttel státuszfelmérés történt. A kontrollkolonoszkópia során a makroszkópos kép alapján javulás volt látható (eMayo 1 stádium), a szövettan dysplasia jelenlétét kizárta. A laborvizsgálat alapján a biológiai kezelés megkezdése után, az irodalmi adatoknak megfelelően, a transzaminázszintek átmenetileg kissé emelkedtek, majd a 3. indukciós kezelés idejére ezek az értékek a kiindulási szint alá csökkentek. Emellett a kolesztatikus májenzimekben is enyhe javulás volt látható. A 2. indukciós kezelés után végzett tranziens elasztográfia (LSM [VCTE]) során ugyan javuló tendencia mutatkozott (31,2 kPa-ról 24,8 kPa-ra csökkent), de a fibrózis tekintetében érdemi javulás nem következett be. A terápia hatásosságának meghatározása érdekében a fenntartó kezelés során ismételt kolonoszkópia tervezett. A klinikai irányelveknek megfelelően a PSC és colitis ulcerosa társulása miatt a későbbiekben, dysplasia hiányában évente tervezett az ellenőrző endoszkópia a magas CRC-kockázat miatt. PSC-hez társuló cholangiocellularis karcinóma (CCA) kockázata miatt betegünk esetében félévente CA 19-9 meghatározás és hasi MRI/

MRCP együttes elvégzése szükséges, mivel a magas kockázatú csoportba tartozik (tünetes, ALP >1,5 ULN, LSM [VCTE] >9,9 kPa és kiterjedt epeúti elváltozásai vannak, intrahepatikus epeúti tágulattal). A betegnél májtranszplantáció irányú referálás még nem volt szükséges. Ez olyan PSC-s betegek esetében kell, akiknél az endoszkópos és farmakológiai terápia ellenére visszatérő bakteriális cholangitis és/vagy súlyos pruritus vagy sárgaság jelentkezik. Szükséges akkor is, ha magas fokú epeúti dysplasiát ismerünk fel. A korai stádiumú CCA esetén a májtranszplantáció PSC-ben klinikai vizsgálatok keretében végezhető. Dekompenzált májcirrózisban vagy hepatocelluláris karcinóma fennállása esetén PSC-ben is a standard irányelveknek megfelelően kell fontolóra venni a májtranszplantációt mint kezelési lehetőséget.

Következtetés

Az irodalomban több tanulmány értékelt a PSC és az IBD egyidejű jelenléte során alkalmazandó optimális kezelést, hiszen ez a betegcsoport kifejezetten esendő, mind a fertőzések, mind a rosszindulatú daganatok kialakulásának magasabb kockázata miatt. A megfelelő kezelés kiválasztása a betegek hosszú távú életkilátásának tekintetében fontos klinikai döntés. Jelenleg nincs bizonyíték arra, hogy a PSC-IBD-ben az egyik biológiai kezelést a másikkal szemben ajánlanák. Továbbá nem bírnak jótékony hatással a májenzimemelkedés csökkentésének vonatkozásában sem. Esetünkben az anti-TNF-kezelés helyett a vedolizumabra annak kedvező biztonsági profilja miatt esett a választás.

Irodalom

- Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, et al. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013 Sep; 145(3): 521–36. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.06.052>. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23827861; PMCID: PMC3815445.
- Björnsson ES, Gunnarsson BI, Gröndal G, et al. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 Mar; 13(3): 602–8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.062>. Epub 2014 Aug 15. PMID: 25131534.
- Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015 Feb; 61(2): 703–11. <https://doi.org/10.1002/hep.27609>. PMID: 25412906; PMCID: PMC5497492.
- Kapila N, Gonzalez A, Rosado JM, et al. Safety of anti-TNF agents in patients with compensated cirrhosis: a case-control study. *Therap Adv Gastroenterol* 2021 Oct 22; 14: 17562848211037094. <https://doi.org/10.1177/17562848211037094>. PMID: 34707687; PMCID: PMC8543557.
- Christensen B, Micic D, Gibson PR, et al. Vedolizumab in patients with concurrent primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease does not improve liver biochemistry but is safe and effective for the bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018 Mar; 47(6): 753–762. <https://doi.org/10.1111/apt.14525>. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29377235; PMCID: PMC5821055.
- Chazouilleres O, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis, *Journal of Hepatology* 2022; 77(3): 761–806. ISSN 0168-8278 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.011>.
- Westerouen van Meeteren MJ, Hayee B, Inderson A, et al. Safety of Anti-TNF Treatment in Liver Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohn's Colitis*. 2017 Sep 1; 11(9): 1146–1151. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx057>. PMID: 28482085.
- Lynch KD, Chapman RW, Keshav S, et al. Effects of Vedolizumab in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis and Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 Jan; 18(1): 179–187.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.013>. Epub 2019 May 14. PMID: 31100458; PMCID: PMC6941216.
- Kapila N, Flocco G, Shen B, et al. The Use of Vedolizumab in Patients with Concomitant Cirrhosis and Crohn's Disease. *Cureus* 2018 Jul 31; 10(7): e3080. <https://doi.org/10.7759/cureus.3080>. PMID: 30305988; PMCID: PMC6168050.
- Kulkarni C, Murag S, Cholankeril G, et al. Association of Anti-TNF Therapy With Increased Risk of Acute Cholangitis in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2021 Oct 18; 27(10): 1602–1609. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa317>. PMID: 33300561.
- Ribaldone DG, Imperatore N, Le Grazie M, et al. Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease IG-IBD. Inflammatory bowel disease course in liver transplant versus non-liver transplant patients for primary sclerosing cholangitis: LIVIBD, an IG-IBD study. *Dig Liver Dis* 2021 Jun; 53(6): 712–716. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.09.011>. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32972831.
- Lynch KD, Keshav S, Chapman RW. The Use of Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis. *Curr Hepatol Rep* 2019; 18(1): 115–126. <https://doi.org/10.1007/s11901-019-00456-2>. Epub 2019 Mar 7. PMID: 31008013; PMCID: PMC6445403.
- Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, et al. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterology Res* 2018 Apr; 11(2): 83–94. <https://doi.org/10.14740/gr990w>. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29707074; PMCID: PMC5916631.