

**Ph.D. Thesis**

**Gyógyszermellékhatások és fertőzések a gyulladáso  
s bélbetegségek kezelése során**

**Dr. Bálint Anita**



**I.sz.Belgyógyászati Klinika  
Szegedi Tudományegyetem  
2014**

# Gyógyszermellékhatások és fertőzések a gyulladásoos bélbetegségek kezelése során

## Tézis összefoglalás

**Bevezetés.** A gyulladásoos bélbetegségek (Crohn-betegség és colitis ulcerosa) krónikus, multifaktoriális kórállapotok, melyekre a béltraktus immun-mediált gyulladása jellemző, lefolyásukat pedig relapszusok és remissziók tarkítják. Különböző feltételezések ismertek etiopatogenezisüket illetően, de biztos válaszokat jelenleg nem ismerünk. Mint ahogy maga a betegség sem szüntethető meg, kezelése is egy életen át tartó egészségügyi ellátás jelent. A kezelés folyamán különböző mellékhatások és fertőzések megjelenése befolyásolhatja terápiai döntéseinket.

**Célkitűzésünk** volt olyan speciális helyzetek vizsgálata a gyulladásoos bélbetegségek kezelése során, amikor a mellékhatások vagy fertőzések módosíthatják a beteg ellátását. Célunk volt:

- (i) megvizsgálni a *Clostridium difficile* infekciók gyakoriságát,
- (ii) felmérni a *Blastocystis sp.* fertőzések és ehhez kapcsolódó bőrmanifesztációk előfordulását,
- (iii) megvizsgálni az influenza elleni védőoltás hatékonyságát és biztonságosságát,
- (iv) konvencionális vagy bolus adagokban 12 héten át adott metil-prednizolon hatékonyságát és mellékhatás profilját, és
- (v) megvizsgálni a szérumban koleszterol, triglicerid szinteket cyclosporin A kezelés előtt, alatt és után.

**Betegek és módszerek.** A témához kapcsolódóan öt klinikai tanulmányt végeztünk el. Az *első* prospektív tanulmányba 90 járóbetegot vontunk be, akiknél a gyulladásoos bélbetegség fellángolása igazolódott. Megvizsgáltuk a rendelkezésre álló klinikai adatokat, továbbá vér és széklet mintákat gyűjtöttünk szérumban biokémiai és széklet calprotectin, MMP-9 meghatározása céljából. A kontroll csoportot remisszióban lévő gyulladásoos bélbetegek alkották. A *második*

tanulmányban 80 beteg adatait dolgoztuk fel retrospektívan, akiknél *Blastocystis sp.* infekció nyert alátámasztást. Gasztrointesztinális és dermatológiai tüneteket, rutinszerűen vett vér biokémiai és haematológiai paramétereit vetettük össze. A *harmadik* tanulmányban 156 immunuszupprimált gyulladós bélbeteg vakcinációja történt randomizált módon, split vagy teljes virionot tartalmazó védőoltással. 53 beteg utasította vissza a védőoltást (kontrollcsoport). Szérummintákat gyűjtöttünk a pre- és posztimmunizációs státusz (A/California/7/2009 [H1N1], A/Victoria/361/2011 [H3N2], B/Wisconsin/1/2010–like B/Hubei-Wujiagang/158/2009) meghatározására. A *negyedik* tanulmányban 19 gyulladós bélbeteg részesült intravénás 1 mg/kg dozírozású metil-prednizolon kezelésben 5 napon át, majd heti 4 mg-os csökkentéssel építettük le a szteroid dózist. A betegeket két csoportba randomizáltuk és prospektív utánkövetést végeztünk. A konvencionális csoportban (I.) a szteroidot naponta adtuk. A bolus adagolású (II.) csoportban a hét bizonyos meghatározott napjain történt szteroid adagolás. A kezelés előtt és után is meghatároztuk a betegek BMI indexét és a teljes test kompozíció analízisét. Vérmintákat gyűjtöttünk vércukor, elektrolit, koleszterin, triglicerid, gyulladós paraméterek, kortizol, osteokalcin és crosslaps értékének meghatározására. Az *utolsó* tanulmányban 72 cyclosporin A kezelésben részesülő colitis ulcerosus beteg klinikai adatait és koleszterin, triglicerid, kreatinin értékeit vettük össze a kontrollcsoporttal, akik infliximab kezelésben részesültek.

**Eredmények.** A mikrobiológiai vizsgálatok 56.6%-a pozitív eredménnyel zárult. *Clostridium difficile* A és B toxint a pozitív esetek 92.1%-ában találtunk. Széklet calprotectin és MMP-9 tekintetében szignifikáns különbséget találtunk a fellángolást mutató és remissziós csoport között, azonban ugyanezt a különbséget nem tudtuk alátámasztani a *Clostridium difficile* pozitív és negatív esetek közt. Összefüggést fedeztünk fel az antibiotikum használat és a *Clostridium difficile* pozitivitás közt. Második vizsgálatunk eredményei azt mutatták, hogy a *Blastocystis sp.* fertőzésekhez 11.25%-ban kapcsolódik bőrtünet is. A *Blastocystis sp.* előfordulási gyakorisága 6%-os volt a tüneteket mutató betegeink közt, akik 2005 és 2013 közt orvosi ellátásban részesültek az SZTE Klinikákon. A harmadik tanulmányunkban azt találtuk, hogy az influenza elleni split védőoltás hatására mindkét altípus posztimmunizációs titere szignifikánsan magasabb volt összehasonlítva mind a kontrollcsoporttal, mind a teljes virionot tartalmazó védőoltás utáni immunizációs titer szintekkel. Az influenza B antitest titerek kifejezetten magasabbak voltak az anti-TNF kezelésben részesülő split oltással immunizáltakban. Nem észleltünk súlyos

mellékhatást a védőoltást követően, és az influenza-szerű tünetek előfordulásában sem különbözött jelentősen az oltott és a kontrollcsoport. A betegek 10%-ában fordult elő relapszus az utánkövetési időszakban, mely gyakoribb volt oltottakban. A két fajta szteroid kezelési séma eredményeinek összehasonlításakor különbségeket észleltünk a csoportok közt, nevezetesen a szteroid kezelést követően az I. csoportban szignifikánsan emelkedett a BMI és szérumszterol szint, csökkent a csontsűrűség. Ugyanebben a csoportban a testzsír-százalék emelkedett tendenciát mutatott a kezelés végére. A kezelést követő adatok azt mutatták, hogy a szérumszterol szintje alacsonyabb volt az I. csoportban, mint a II. csoportban. Ugyanakkor kevesebb mellékhatás fordult elő a II. csoportban. Végül, az ötödik tanulmányunkban a cyclosporin A terápia kapcsán emelkedett szterol szintet találtunk az esetek 47.2%-ában. A szérumszterol szintek szignifikánsan magasabbak voltak a kezelés alatt és azt követően, mint a cyclosporin A adagolását megelőzően. Mindazonáltal, a szterol szintek a kezelés alatt szignifikánsan magasabbnak bizonyultak, mint a kezelés végén. Azokban a betegekben, akikben emelkedett a szterol szint a kezelés hatására, az egyéb mellékhatások is gyakoribbak voltak.

**Következtetések.** A *C.difficile* és *Candida* pozitívitás kifejezetten magasnak bizonyult a gyulladásos bélbetegségek fellángolása idején, ami az intesztinális mikroflóra fontosságát, és annak relapszusokban betöltött kiemelt szerepét sugallja. Vizsgálatunkban a széklet calprotectinnek és MMP-9-nek nem volt differenciál diagnosztikai haszna az infektív-kiváltotta és természetes relapszusok közt. Azonban a következő vizsgálatunk eredményei rámutattak a széklet vizsgálat fontosságára, hiszen differenciál diagnosztikai nehézséget jelent, hogy nem csak gyulladásos bélbetegségekben jelenhetnek meg extraintesztinális manifesztációk, hanem a vizsgálatunk alapján nem is olyan ritka *Blastocystis* sp. infektívban is. A *Blastocystis* sp. asszociált bőrmanifesztációk, krónikus urtikáriák gyakorisága 11.25% volt a betegek közt. A harmadik tanulmány eredményei alapján a split védőoltás hatékonyabbnak tűnik, mint a teljes virionot tartalmazó vakcina. Emellett arra a következtetésre jutottunk, hogy immunszupprimált betegekben célszerű a védőoltás hatékonyságának meghatározására, objektívizálására az antitestszinteket megmérni. Negyedik vizsgálatunk eredményei rávilágítanak arra, hogy a bólusban adott szteroid kedvezőbb mellékhatás profilt mutat és hasonló hatékonyságú, mint a konvencionális adagolás, ami újítást hozhat a gyulladásos bélbetegségek szteroid kezelésében. A cyclosporin A-val kezelt betegcsoport adatai alapján elmondható, hogy a kezelés kedvezőtlenül befolyásolja a lipid anyagcserét hosszú távon is, ráadásul a magas szterol szintek esetén

egyéb mellékhatások is gyakrabban fordulnak elő, így a rutinszerűen végzett koleszterin szint ellenőrzés fokozhatja a szer biztonságosságát az ellátás során.