

ULCEROZNI KOLITIS- KLINIČNI PRIMER

ULCERATIVE COLITIS- CLINICAL CASE

AVTOR / AUTHOR:

Luka Vilč, mag.farm.

*JZ celjske lekarnе, Lekarna Gregorčičeva
Gregorčičeva 5
3000 Celje*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: luka.vilc@ce-lekarne.si

1 UVOD

Ulcerozni kolitis (UK) je ena od dveh imunsko pogojenih boleznī, ki povzročata kronično vnetje debelega črevesja s ponavljajočimi se zagoni (relapsi) in umiritvami (remisije) boleznī (1, 2). Gre za doživljensko bolezen na katero vplivajo tako genetski kot tudi okoljski dejavniki (3). Pojavnost UK po svetu se razlikuje in je bolj značilna za razvite države. Medtem ko je v državah v razvoju (Bližnji vzhod, Azija) pojavnost boleznī od 0,1 do 6,3 primera na 100.000 prebivalcev, se le ta v severni Ameriki giblje okoli med 0 in 19,2 primera na 100.000 prebivalcev. Še do pred nekaj let je bilo na zemljevidu Evrope videti, da bolniki z UK prihajajo predvsem s severnega in zahodnega dela celine. Današnja slika pa nakazuje, da je pojavnost UK v porastu tudi v državah južne in vzhodne Evrope. Pojavnost UK v Evropi se giblje med 0,9 in 24,3 primera na 100.000 prebivalcev

POVZETEK

Ulcerozni kolitis je kronična vnetna črevesna bolezen, ki prizadane široko črevo. Protivnetna zdravila iz skupine 5-aminosalicilne kisline, kamor spada mesalazin in sulfasalazin, predstavljajo prvi izbor zdravljenja ulceroznega kolitisa. V prispevku je prikazan klinični primer mlajšega moškega, ki se zadnji 2 leti zdravi zaradi ulceroznega kolitisa. V začetni fazi je zdravljenje potekalo z mesalazinom v obliki zrnč za peroralno uporabo. Kasneje je bil v terapijo dodan budezonid, kortikosteroid 2. generacije za zdravljenje ulceroznega kolitisa. Gre za Multimatrix® obliko podaljšanega sproščanja učinkovine. Kljub bolj ugodnemu varnostnemu profilu te oblike so se pri bolniku pojavili neželeni učinki, ki so se izražali v obliki bolečih mišic in sklepov ter utrujenosti. Po pogovoru z bolnikom osebnemu zdravniku predlagamo sprememba terapije v obliki dodatka rektalne oblike mesalazina v odmerku 0,5 g/dan. Zdravnik se s predlogom strinja in pove, da bo bolniku predpisal recept za svečke mesalazina.

KLJUČNE BESEDE:

ulcerozni kolitis, 5-ASA, budezonid, neželeni učinki

ABSTRACT

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory bowel disease. It affects large intestine also known as large colon. Antiinflammatory drugs from a group of 5-aminosalicylic preparations like mesalazine or sulfasalazine represent first line treatment of ulcerative colitis. This article presents a case of young male patient who is being treated with drugs for past two years. To induce the remission of ulcerative colitis he was taking oral mesalazine. Later he was added a second generation corticosteroid budesonide. It is a Multimatrix® (MMX®) form of a drug with controlled and target release in colon. Despite of a better safety profile of a drug unwanted side effects like muscle and joint pain and tiredness occurred in patient. Upon that therapy modification with rectal mesalazine 0,5 g/day was suggested.

KEY WORDS:

ulcerative colitis, 5-ASA, budesonide, adverse effects

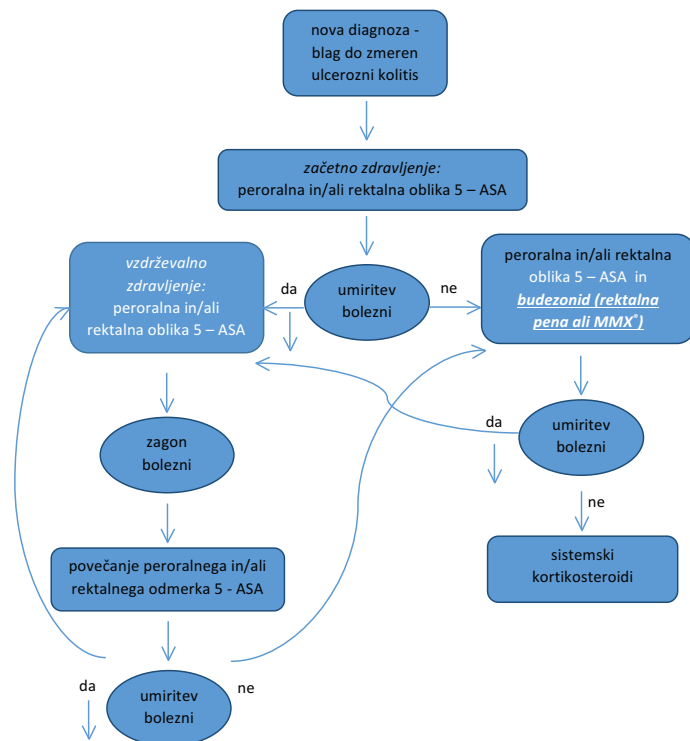


(4). Po nekaterih podatkih je v Evropi okoli 3 milijone bolnikov z UK, medtem ko je v Sloveniji število bolnikov okoli 5.000 (1, 3). Bolezen prizadene oba spola približno enako ter vse starostne skupine, najpogosteje pa zbolijo osebe med 20. in 30. letom starosti (5).

Med najpogostejše simptome bolezni, ki so odvisni od resnosti obolenja, uvrščamo krvavo drisko in krvavitve iz črevesja, nočno odvajanje blata, bolečine in napenjanje v spodnjem delu trebuha, utrujenost, izgubo apetita, vročino in izguba telesne teže (6).

UK je kronična vnetna bolezen, ki zahteva od bolnika redno jemanje predpisanih zdravil. Namen je pozdraviti vnetja črevesja. Cilj zdravljenja UK je na eni strani doseči izboljšanje akutnega zagona bolezni in na drugi strani vzdrževati stanje brez poslabšanj bolezni. Pomembna pri vsem tem je kvaliteta življenja, ki jo z obvladovanjem bolezni pridobi bolnik. Pomemben cilj zdravljenja UK je tudi ozdraviti prizadeto sluznico črevesja (7-11). Običajno poteka zdravljenje (slika 1) s protivnetnimi zdravili iz skupine 5-aminosalicilne kisline (5-ASA), kamor spadata sulfasalazin in mesalazin v peroralni ali rektalni obliki. Drugo sku-

pino zdravil predstavljajo kortikosteroidi, tako konvencionalni oz. klasični kot tudi kortikosteroidi 2. generacije. Med slednje uvrščamo budesonid, ki je v Sloveniji na voljo v obliki rektalne pene, peroralnih gastrorezistentnih kapsul in zrnc ter tablet s podaljšanim sproščanjem. Slednje so v Sloveniji poleg rektalne pene edine registrirane za uporabo pri zdravljenju UK in so v zadnjem času predmet raziskav (15, 27), saj z učinkovitostjo in varnostnim profilom lahko predstavljajo dopolnitev v shemi zdravljenja UK, ki jo prikazuje slika 1. Medtem ko je uporaba rektalne pene omejena zgolj na danko in sigmoidni kolon, se budesonid iz tablet s podaljšanim sproščanjem sprošča v črevesni trakt z nadzorovano hitrostjo skozi celotni kolon. Pogosto se zgodi, da z omenjenimi zdravili bolezen ni dovolj učinkovito obvladovana. Takrat posežemo po imunosupresivih, med katere prištevamo azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat in ciklosporin. V zadnji liniji zdravljenja so na voljo tudi biološka zdravila (infliksimab, vedolizumab in adalimumab) (2, 12). Če z nobenim od prej naštetih načinov zdravljenja ne dosežemo uspeha, je potrebna operacija (13).



Slika 1. Predlagana shema zdravljenja ulceroznega kolitisa, ki vključuje budesonid MMX (14, 15, 27). 5-ASA, 5-aminosalicilna kislina; MMX®, tehnologija podaljšane sproščanja.

Figure 1. A proposed algorithm that integrates budesonide MMX® into ulcerative colitis therapy (14, 15, 27). 5-ASA, 5-aminosalicylic acids; MMX®, multimatrix technology of extended release.

2 PRIKAZ PRIMERA

33-letni moški (cca. 195 cm in 95 kg) se zadnji dve leti zdravi za UK. Na začetku zdravljenja UK je bolnik prejemal samo mesalazin v peroralni obliki (3 g/dan). Kasneje mu je bil v terapijo za zdravljenje aktivnega UK poleg mesalazina predpisan tudi budezonid (2 mg/dan) v rektalni obliki, ki ga je prejel samo enkrat. Spomladi 2017 je bolnik znova obiskal našo lekarno. Takrat mu je specialist gastroenterolog uvedel budezonid v peroralni obliki (9 mg/dan). Po pogovoru s pacientom in pregledu podatkov o zdravlilu smo ugotovili, da ima poskusno uvedeno Multimatrix® (MMX®) obliko zdravilne učinkovine s podaljšanim sproščanjem, s katero naj bi bila dosežena nižja sistemska koncentracija kortikosteroidov kot pri običajnem zdravljenju z le-temi. Po približno mesecu dni bolnik ponovno obišče lekarno in po-toži o bolečinah v mišicah in sklepih ter splošni utrujenosti. Zato smo po pogovoru z bolnikom osebnemu zdravniku predlagali poleg peroralne oblike 5-ASA še dodatno uvedbo rektalne oblike 5-ASA v odmerku 0,5 g/dan. Zdravnik se s predlogom strinja in pove, da bo bolniku predpisal recept za svečke mesalazina.

3 RAZPRAVA

Začetna in vzdrževalna terapija s 5-ASA

Ob novo diagnosticiranem blagem do zmernem UK je prva izbira terapije 5-ASA v peroralni in/ali rektalni obliki. Pene in suspenzije za rektalno uporabo predstavljajo sicer alternativo zdravljenju s svečkami, vendar je pri slednjih dostava zdravila na mesto delovanja bolj učinkovita in bolniki jih bolje prenašajo (12).

Cilj vzdrževalne terapije v zdravljenju UK je obdržati takšno stanje, ki ne zahteva uporabe kortikosteroidov (1) in tudi tu je terapija izbora 5-ASA.

Po podatkih iz literature je najnižji še učinkovit odmerek mesalazina peroralno 1,2 g/dan ter rektalno 3 g/teden (2). Po nekaterih drugih raziskavah, naj bi znašal dnevni odmerek mesalazina peroralno 3–4,8 g/dan (18). S tako velikimi odmerki mesalazina dosežemo podaljšanje remisije bolezn. Včasih pa tudi visoki odmerki zdravila niso učinkoviti. Vzrok temu bi lahko bilo vnetje, ki se širi po črevesju

navzgor (16). V tem primeru je potrebno razmisliti o prilagoditvi terapije. Pri hujši obliki vnetnega procesa je potrebno razmisliti o takojšnji uvedbi kortikosteroidov in imunosupresivov. Ob blagi do zmerni obliki bolezn pa je smiselno najprej izčrpati vse oblike zdravljenja s 5-ASA, saj ima kortikosteroidna terapija s klasičnimi kortikosteroidi precej neželenih učinkov. Med najpogostejše neželene učinke sistemskih kortikosteroidov uvrščamo povečanje apetita in telesne teže, edemi in lunast obraz, tanjšanje kože, mišično oslabelost, motnje vida, upočasnjeno celjenje ran, povišanje krvnega tlaka, akne, glavkom, razvoj sladkorne bolezn in povečano verjetnost za infekcije (17).

Mesalazin je predstavnik prve linije zdravljenja UK. V terapiji se uporabljajo tako peroralne kot tudi rektalne oblike mesalazina. Po trenutnih veljavnih smernicah je v primeru monoterapije peroralni dnevni odmerek mesalazina ≥ 2 g/dan, še boljše rezultate zdravljenja pa dosežemo v kombinaciji peroralnega in rektalnega zdravljenja UK (12). Opravljenih je bilo kar nekaj študij, ki so obravnavale učinkovitost peroralnega zdravljenja z različnimi odmerki 5-ASA. Pica s sodelavci (18) v svoji študiji ni našel statistično značilnih razlik v učinkovitosti mesalazina v odmerku 2,4 g/dan in 4,8 g/dan. Ponovni zagon bolezn je doživelo 29 % bolnikov iz skupine z višjim odmerkom v primerjavi s 36 % iz skupine z nižjim odmerkom (112 bolnikov; relativno tveganje (RR) 0,8; 95 % interval zaupanja (CI) 0,46-1,38). Tudi Paoluzi s sodelavci (19) v svoji študiji primerjave učinkovitosti odmerkov mesalazina 1,2 g/dan in 2,4 g/dan ni našel statistično pomembne razlike. 70 % bolnikov iz skupine z višjim odmerkom je doživelo ponovni zagon bolezn v primerjavi s 74 % bolnikov iz prve skupine (156 bolnikov; RR 0,95; 95 % CI 0,78-1,16). Vendar pa so bolniki z višjimi odmerki dlje časa ostali v fazi mirovanja bolezn. Kruis s sodelavci (20) je dokazal statistično pomembno razliko med odmerkom 1,5 g/dan in 3 g/dan mesalazina s podaljšanim sproščanjem. V primerjavi z 39 % bolnikov z nižjim odmerkom je ponovni zagon bolezn doživelo 25 % bolnikov iz skupine z višjim odmerkom (429 bolnikov; RR 0,65; 95 % CI 0,49-0,86; $p=0,002$). Kljub temu, da je bil opazen trend manjšega pojavljanja zagonov bolezn pri višjih odmerkih pa tudi Fockens s sodelavci (21) ni našel statistično pomembnih razlik v odmerkih 1,5 g/dan in 3,0 g/dan mesalazina s podaljšanim sproščanjem. Tu je 28 % bolnikov iz skupine z višjim odmerkom doživelo ponovni zagon bolezn v primerjavi s 38 % bolnikov iz skupine z nižjim odmerkom (169 pacientov; RR 0,74; 95 % CI 0,48-1,15). V primeru predstavljenega bolnika za podaljšanje remisije bolezn poleg peroralne oblike 5-ASA osebnemu zdravniku predlagamo še uvedbo rektalne oblike mesalazina v od-



merku 0,5 g/dan, ki v kombinaciji s peroralno obliko podaljša obdobje brez težav (12, 22).

Klasični kortikosteroidi ali budezonid MMX®

Pogosto se zgodi, da bolniki za svoje težave jemljejo predpisana zdravila, ki pa nimajo pravega učinka ali pa se ob jemanju le-teh pojavijo neželeni učinki.

Budezonid uvrščamo v drugo generacijo sistemskih kortikosteroidov za zdravljenje UK. Njihov razvoj in uporaba sledita zmanjšanju pojavnosti prej omenjenih neželenih učinkov ob uporabi klasičnih kortikosteroidov (15). Prav zato je bila razvita posebna tehnologija podaljšanega sproščanja MMX®, za katero je značilna večkratna ogrodna struktura, prevlečena z gastrozistentno oblogo, ki se raztopi v črevesni tekočini, pri pH več kot 7 (23). V Evropi je ta oblika budezonida registrirana prav za odrasle bolnike z blagim do zmernim aktivnim UK, kjer zdravljenje s 5-ASA ni zadostno. Peroralne oblike budezonida s hitrim sproščanjem (gastrozistentna zrnca in kapsule) pri nas niso registrirane za uporabo pri zdravljenju UK. So pa študije (CORE I in CORE II), ki so bile opravljene z budezonidom v MMX® obliki, potrdile učinkovitost in varnost te oblike budezonida v zdravljenju UK (24-28).

Poleg že prej omenjene prednosti druge generacije kortikosteroidov, tj. manj neželenih učinkov, med izboljšave štejemo tudi 1x dnevno odmerjanje ter tarčno sproščanje učinkovine. Študija, ki jo je opravil Kane s sodelavci (29) je obsegala le 22 bolnikov, ki so bili razdeljeni v dve skupini. V prvi skupini, ki je jemala zdravilo le enkrat dnevno, so bolniki bolje sodelovali pri zdravljenju in so bili z režimom jemanja bolj zadovoljni kot bolniki v drugi skupini, ki so zdravilo jemali večkrat dnevno. Število zagonov bolezni je bilo sicer v obeh skupinah primerljivo, vendar pa bi bila za bolj relevantne podatke potrebna študija na večjem številu bolnikov. Je pa Sandborn s sodelavci v svoji študiji dokazal statistično značilno boljše sodelovanje pri bolnikih zdravljenju po 3 mesecih jemanja zdravila, enkrat dnevno. Po 6 in 12 mesecih pa sodelovanje pri zdravljenju ni bilo več značilno boljše (30).

Pojav neželenih učinkov zelo pomembno vpliva na sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili. Med najbolj pogoste neželene učinke 2. generacija sistemskih glukokortikosteroidov uvrščamo slabost, glavobol, nespečnost, spremembe razpoloženja, gastrointestinalne motnje, poslabšanje bolezni itd. Včasih pa se lahko pojavijo tudi ostali neželeni učinki, ki so značilni za sistemske glukokortikosteroide, ki pa so odvisni od velikosti odmerka, trajanja zdravljenja, hkratnega ali predhodnega zdravljenja z drugimi glukokortikosteroidi in od posameznikove občutljivosti (23).

Pojavnost le teh naj bi bila v primerjavi s klasičnimi glukokortikosteroidi manjša. Še vedno pa obstaja določen delež bolnikov, pri katerih se kljub izboljšani tehnologiji izdelave zdravil, še vedno izrazijo neželeni učinki ali pa se neustrezno odzovejo na zdravljenje. Težave, ki jih je navajal bolnik naj bi po literarnih podatkih prizadele od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ bolnika in so opredeljeni kot občasni neželeni učinki in za posameznika predstavljajo določeno breme (23).

4 SKLEP

Prva terapija izbora zdravljenja UK so protivnetna zdravila iz skupine 5-ASA. Kombinirano zdravljenje s peroralno in rektalno aplikacijo je po študijah, ki so bile opravljene, bolj učinkovito od uporabe samo enega načina aplikacije.

Manjša pojavnost neželenih učinkov pri zdravljenju z drugo generacijo kortikosteroidov v MMX® obliki in enostavno jemanje v enkratnem odmerku so prednosti, ki bistveno pripomorejo k izboljšanju sodelovanja bolnikov pri zdravljenju UK. Vendar pa se pri določenem deležu pacientov neželeni učinki kljub temu pojavijo v tolikšnem obsegu, da je potrebno razmisliti o spremembi terapije. Glede na smernice zdravljenja UK bi k peroralni obliki mesalazina predlagali še uvedbo rektalne pene z mesalazinom v priporočenem dnevnom odmerku.

5 LITERATURA

1. Sonnenberg E, Siegmund B. Ulcerative colitis. *Digestion* 2016; 94: 181–185.
2. Chaparro M, Gisbert PJ. Maintenance therapy options for ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2016 Jul; 17(10): 1339–49.
3. César da Silva B, Castro Lyra A, Rocha A et al. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic. *World J Gastroenterol* 2014 July 28; 20(28): 9458–9467.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology* 2012; 142:46–54.
5. Lichtenstein RG. Budesonide Multi-matrix for the Treatment of Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* (2016) 61: 358–370.
6. Mayo Clinic. <http://www.mayoclinic.org/>. Dostop: 10-9-2017.
7. Dubinsky MC. Reviewing treatments and outcomes in the evolving landscape of ulcerative colitis. *Postgraduate Medicine* 2017; 129: 538-553.

8. Kornbluth A, Sachar DB. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 501–523.
9. Probert CS, Dignass AU, Lindgren S, et al. Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcerative colitis: rapid symptom resolution and improvements in quality of life. *J Crohns Colitis*. 2014; 8: 200–207.
10. Kane S, Lu F, Kornbluth A, et al. Controversies in mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 796–800.
11. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 14: 348–354.
12. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: Current management. *J Crohn's Colitis* 2017; 6(10): 769–784.
13. Bohl JL, Sobba K. Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis. *Surg Clin North Am*. 2015 ;95(6):1211-32.
14. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 26; (10): CD007698.
15. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Budesonide MMX Add-on to 5-Aminosalicylic Acid Therapy in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis: A Favourable Risk-Benefit Profile. *J Crohns Colitis*. 2017 Jul 1; 11(7): 767-768.
16. Smrekar N. Kronična vnetna črevesna bolezen. *Medicinski razgledi* 2010; 49: 511-516.
17. D'Haens G. Systematic review: second-generation vs. conventional corticosteroids for induction of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Nov;44(10):1018-1029.
18. Pica R, Cassieri C, Cocco A, et al. A randomized trial comparing 4.8 vs. 2.4 g/day of oral mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2015; 47(11): 933–7.
19. Paoluzi OA, Iacopini F, Pica R, et al. Comparison of two different daily dosages (2.4 vs. 1.2 g) of oral mesalazine in maintenance of remission in ulcerative colitis patients: 1-year follow-up study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005; 21(9): 1111–9.
20. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, Mikhailova TL, et al. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Feb;33(3):313-22.
21. Fockens P, Mulder CJ, Tytgat GN, et al. Comparison of the efficacy and safety of 1.5 compared with 3.0 g oral slow release mesalazine (Pentasa) in the maintenance treatment of ulcerative colitis. Dutch Pentasa Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(11): 1025–30.
22. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10: CD000543.
23. Centralna baza zdravil. <http://www.cbz.si>. Dostop: 20.8.2017.
24. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology*. 2012; 143: 1218–1226.
25. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut*. 2014; 63: 433–441.
26. Sandborn WJ, Danese S, Ballard ED, et al. Efficacy of budesonide MMX 6 mg QD for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: results from a phase III, 12 month safety and extended use study. *Gastroenterology*. 2012; 142: S-564.
27. Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G, et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41: 409–418.
28. Danese S, Hart A, Dignass A, Louis E, et al. Effectiveness of budesonide MMX (Cortiment) for the treatment of mild-to-moderate active ulcerative colitis: study protocol for a prospective multicentre observational cohort study. *BMJ Open Gastroenterol*. 2016 May 17; 3(1): e000092.
29. Kane S, Huo D, Magnanti K. A pilot feasibility study of once daily versus conventional dosing mesalazine for maintenance of ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003; 1: 170–173.
30. Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, et al. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalazine (400-mg tablet) is as effective as twice daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010;138(4):1286–96.

