

Betegségkimenetel vizsgálata biológiai terápiában
részesülő gyulladásos bélbetegek körében anti-TNF
gyógyszerszint és gyógyszerellenes antitestek
szérumszintjének meghatározásával, valamint a
gyulladásos bélbetegségek kezelésének minőségi
indikátorai

Doktori értekezés

Dr. Gönczi Lóránt

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Lakatos Péter László, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Péter Antal, PhD., egyetemi adjunktus

Dr. Maléth József, PhD., tudományos főmunkatárs

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Gerő László, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Lengyel Gabriella, egyetemi docens

Dr. Sziller István, főorvos

Budapest
2020

Tartalomjegyzék:

Rövidítések jegyzéke	6
1. Bevezetés.....	9
<i>1.1. A gyulladáshoz vezető bélbetegségek epidemiológiája.....</i>	<i>9</i>
1.1.1. Nemzetközi epidemiológiai adatok.....	9
1.1.2. Hazai epidemiológiai adatok.....	11
<i>1.2. A gyulladáshoz vezető bélbetegségek etiopatogenezise.....</i>	<i>11</i>
1.2.1. Genetikai tényezők.....	12
1.2.2. Környezeti tényezők.....	13
<i>1.3. A gyulladáshoz vezető bélbetegségek klinikai megjelenési formái és lefolyása</i>	<i>14</i>
1.3.1. A gyulladáshoz vezető bélbetegségek osztályozása	14
1.3.2. Extraintesztinális manifesztációk.....	16
1.3.3. A gyulladáshoz vezető bélbetegségek természetes lefolyása	17
<i>1.4. A gyulladáshoz vezető bélbetegségek diagnosztikája</i>	<i>18</i>
1.4.1. A gyulladáshoz vezető bélbetegségek tünetei.....	18
1.4.2. Laboratóriumi diagnosztika.....	19
1.4.3. Endoszkópos és képalkotó vizsgálatok	20
1.4.4. A gyulladáshoz vezető bélbetegségek patológiai, szövettani jellemzői	22
<i>1.5. A gyulladáshoz vezető bélbetegségek kezelése</i>	<i>22</i>
1.5.1. 'Hagyományos' gyógyszeres terápia	23
1.5.2. Biológiai kezelés	25
1.5.3. Újabb 'kismolekulájú' gyógyszerek (JAK-gátlók)	32
1.5.4. Sebészeti kezelés	32
1.5.5. A biológiai terápiák és újabb 'kismolekulájú' szerek pozicionálása a klinikai gyakorlatban.....	34
1.5.6. A kezelés stratégia és betegkövetés korszerű szemlélete gyulladáshoz vezető bélbetegségekben – 'Treat-to-target'	37
1.5.7. Az anti-TNF terápia optimalizálása – a terápiás gyógyszer szint monitorozás	39
1.5.8. Biohasonló készítmények a gyulladáshoz vezető bélbetegségek kezelésében	41
<i>1.6. A gyulladáshoz vezető bélbetegségek kezelésének minőségi indikátorai.....</i>	<i>42</i>
2. Célok.....	44

2.1. Rövid- és középtávú hatékonyság előrejelzése biohasonló infliximab terápia során – gyógyszer szint és gyógyszerellenes antitestek mérése, klinikai és biomarkerek	44
2.2. Hatékonyság, biztonságosság és immunogenitás biohasonló infliximab kezelés során – országos prospektív kohorsz 1 éves követésének eredményei.....	44
2.3. Hatásvesztés és dózisintenzifikáció adalimumab terápia során – a terápiás gyógyszer szint monitorozás szerepe és egyéb prediktív faktorok	44
2.4. Minőségi indikátorok felmérése és elemzése a gyulladásoos bélbetegségek kezelésében.....	44
3. Módszerek	45
3.1. Rövid- és középtávú hatékonyság előrejelzése biohasonló infliximab terápia során – gyógyszer szint és gyógyszerellenes antitestek mérése, klinikai és biomarkerek	45
3.2. Hatékonyság, biztonságosság és immunogenitás biohasonló infliximab kezelés során – országos prospektív kohorsz 1 éves követésének eredményei.....	48
3.3. Hatásvesztés és dózisintenzifikáció adalimumab terápia során – a terápiás gyógyszer szint monitorozás szerepe és egyéb prediktív faktorok	49
3.4. Minőségi indikátorok felmérése és elemzése a gyulladásoos bélbetegségek kezelésében.....	50
4. Eredmények	52
4.1. Rövid- és középtávú hatékonyság előrejelzése biohasonló infliximab terápia során – gyógyszer szint és gyógyszerellenes antitestek mérése, klinikai és biomarkerek	52
4.1.1. A korai gyógyszer szint, illetve gyógyszerellenes antitest státusz kapcsolata a klinikai kimenetellel.....	53
4.1.2. Klinikai és biokémiai faktorok prediktív értéke.....	57
4.2. Hatékonyság, biztonságosság és immunogenitás biohasonló infliximab kezelés során – országos prospektív kohorsz 1 éves követésének eredményei.....	61
4.2.1. Klinikai remisszió és klinikai válasz ráták a kezelés 14. 30. és 54. hetében.	62
4.2.2. Biokémiai válasz	64
4.2.3. Terápiás gyógyszer szint monitorozás – anti-TNF gyógyszer szint és gyógyszerellenes antitest mérések	65
4.2.4. A biohasonló infliximab kezelés során regisztrált szövódmények – biztonsági profil.....	68
4.3. Hatásvesztés és dózisintenzifikáció adalimumab terápia során – a terápiás gyógyszer szint monitorozás szerepe és egyéb prediktív faktorok	70
4.3.1. Alacsony gyógyszer szint és gyógyszerellenes antitestek gyakorisága adalimumab terápia során.....	71

4.3.2. A dózisintenzifikáció és a terápiás hatásvesztés gyakorisága adalimumab terápia során	73
4.3.3. A terápiás hatásvesztés és dózisintenzifikáció prediktorai	74
<i>4.4. Minőségi indikátorok felmérése és elemzése a gyulladásoos bélbetegségek kezelésében.....</i>	<i>76</i>
4.4.1. Strukturális komponensek, az ellátási folyamat minőségi indikátorai, és betegségkimeneteli indikátorok.....	77
4.4.2. Újonnan diagnosztizált/referált betegek állapotfelmérésének minősége	79
4.4.4. Hozzáférhetőség endoszkópos és képalkotó vizsgálatokhoz, hospitalizációs és sebészeti ráták	80
5. Megbeszélés	82
<i>5.1. Rövid- és középtávú hatásosság előrejelzése biohasonló infliximab terápia során – gyógyszeresztint és gyógyszerellenes antitestek mérése, klinikai és biomarkerek.....</i>	<i>82</i>
5.1.1. Betegségkarakterisztika és egyéb klinikai tényezők prediktív szerepe a klinikai hatékonyság tekintetében	82
5.1.2. Biokémiai markerek prediktív szerepe a klinikai hatékonyság tekintetében	84
5.1.3. A terápiás gyógyszeresztint monitorozás prediktív szerepe	85
<i>5.2. Hatékonyság, biztonságosság és immunogenitás biohasonló infliximab kezelés során – országos prospektív kohorsz 1 éves követésének eredményei.....</i>	<i>90</i>
5.2.1. A bioszimiler infliximab klinikai hatékonysága	90
5.2.2. A bioszimiler infliximab biztonsági profilja	92
5.2.3. Terápiás gyógyszeresztint monitorozás bioszimiler infliximab kezelés során, illetve a megelőző anti-TNF expozíció hatásai	93
<i>5.3. Hatásvesztés és dózisintenzifikáció adalimumab terápia során – a terápiás gyógyszeresztint monitorozás szerepe és egyéb prediktív faktorok</i>	<i>96</i>
5.3.1. A hatásvesztés és dózisintenzifikáció gyakorisága, valamint terápiás gyógyszeresztint értékek és gyógyszerellenes antitest pozitivitás adalimumab terápia során	98
5.3.2. A TDM eredmények klinikai relevanciája adalimumab terápiában, illetve a hatásvesztés és dózisintenzifikáció egyéb prediktorai	99
<i>5.4. Minőségi indikátorok felmérése és elemzése a gyulladásoos bélbetegségek kezelésében.....</i>	<i>101</i>
5.4.1. Minőségi indikátorokra vonatkozó konszenzus ajánlások IBD-ben	102
5.4.2. Minőségi indikátorok felmérése, elemzése és implementációja a valós klinikai gyakorlatban.....	103
6. Következtetések	106
7. Összefoglalás	109

8. Summary	110
9. Irodalomjegyzék	111
Saját publikációk jegyzéke	134
Köszönetnyilvánítás	138

Rövidítések jegyzéke

5-ASA: 5-aminoszalicilát

95% CI: 95% confidence interval – 95%-os konfidencia intervallum

ADA: anti-drug antibody – gyógyszerellenes antitest

anti-TNF (TNF α): anti-tumor necrosis factor-alfa

AUC: area under the curve – görbe alatti terület

ASCA: anti-Saccharomyces cerevisiae antitest

AZA: azathioprin

CD: Crohn's disease – Crohn-betegség

CDAI: Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitás index

CRP: C-reaktív protein

CT: computed tomography – komputertomográfia

DNS: deoxiribonukleinsav

DWI: diffusion weighted imaging – diffúzió súlyozott képalkotás

ECCO: European Crohn's Colitis Organization – Európai Crohn Colitis Társaság

ECCO-EpiCom: European Crohn's Colitis Organization Epidemiology Committee – Európai Crohn Colitis Társaság, Epidemiológiai Társaság

EIM: extraintesztinális manifesztáció

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay – enzimhez kapcsolt immunszorbens teszt

EMA: European Medicines Agency – Európai Gyógyszerügynökség

FDA (U.S. FDA): United States Food and Drug Administration – az Egyesült Államok Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala

HBI: Harvey–Bradshaw Index

HLA: humán leukocita antigén

HR: hazards ratio – kockázati arány

IBD: inflammatory bowel disease – gyulladós bélbetegség

IBSEN: Inflammatory Bowel Disease in South-Eastern Norway –Gyulladós Béلبetegség Délkelet-Norvégia

IFX: infliximab

IL: interleukin

IQR: inter quartile range – interkvartilis érték

JAK: Janus kináz

LOR: loss of response – terápiás hatásvesztés

MMX: multi-matrix-system

MRI: magnetic resonance imaging – mágneses rezonancia képalkotás

NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease – nem-alkoholos zsírmáj

NEAK: Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő

NOD2/CARD15: Nucleotide Binding Oligomerization Domain Like Receptor 2 / Caspase Recruitment Domain-containing protein 15

NSAID: non-steroid antiinflammatory drug – nem-szteroid gyulladásgátló

OR: odds ratio – esélyhányados

p-ANCA: perinuclearis anti-neutrophil citoplasmaticus antitest

PDAI: Perianal Disease Activity Index – perianlais betegség aktivitás index

pMayo: partial Mayo score – részleges Mayo score

PNR: primary non-response – elsődleges terápiás válasz hiánya

PPAR- γ : peroxysome proliferator activated receptor- γ

PRO: patient-reported outcome measure – beteg által jelentett betegségaktivitás

PSC: primer sclerotizáló cholangitis

QI: quality indicator – minőségi idóndikátor

QoC: quality of care – ellátás minősége

SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease – szimpla endoszkópos Crohn-betegség aktivitás index

SD: standard deviancia

SE TUKEB: Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága

TDM: therapeutic drug monitoring – terápiás gyógyszer szint mérés

Th: T-helper sejt

TL: trough level – gyógyszer völgyszint

TLR: toll-like receptor

UC: ulcerative colitis – colitis ulcerosa, fekélyes vastagbélgyulladás

UH: ultrahang

WBC: white blood cells – fehérvérsejtszám

We: Westergren – vérsüllyedés

1. Bevezetés

A gyulladássos bélbetegség ('inflammatory bowel disease'; IBD) pontosan nem feltérképezett etiológiájú, krónikus lefolyású, relabáló-remittáló immunmediált betegség, mely jelentős mértékben károsítja a beteg életminőségét. Két fő formája a Crohn-betegség ('Crohn's disease'; CD) és a colitis ulcerosa ('ulcerative colitis'; UC). Alapvető definíció szerint a Crohn-betegség a béltraktus szakaszos megjelenésű, annak minden rétegét érintő gyulladássos folyamata, mely a tápcsatorna bármely részén előfordulhat, míg a colitis ulcerosa a vastagbél nyálkahártyájára lokalizálódó, folytonos kiterjedésű, krónikus gyulladássos folyamat.^{1,2}

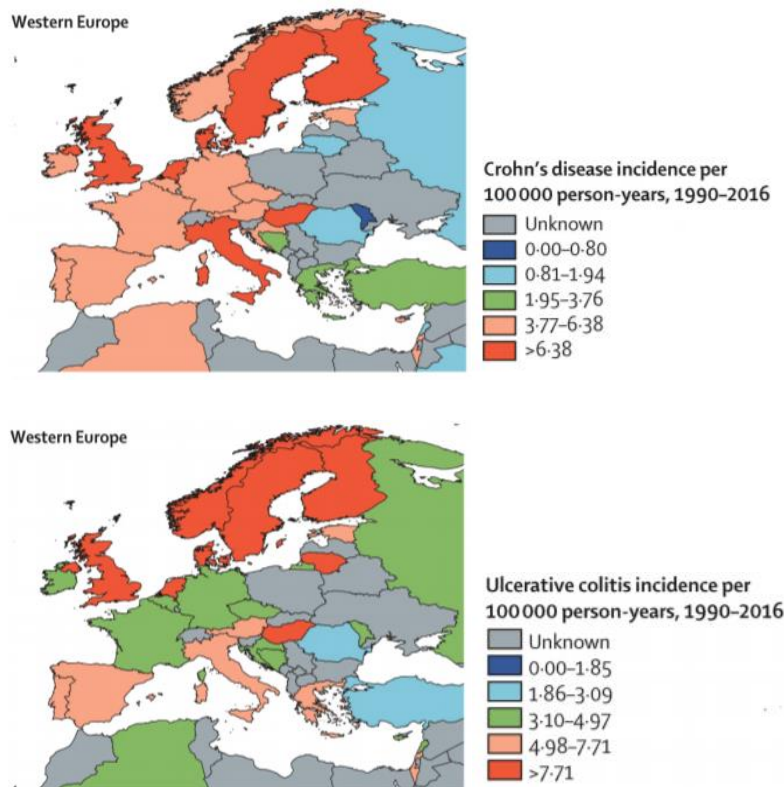
1.1. A gyulladássos bélbetegségek epidemiológiája

Számos tanulmány vizsgálta a gyulladássos bélbetegségek epidemiológiai jellemzőit és azok időbeni alakulását, melyek alapján az elmúlt évtizedekben jelentős növekedés figyelhető meg az IBD incidenciájában és prevalenciájában világszerte.^{3,4} Az IBD korábban főként a gazdaságilag, iparilag fejlett nyugati országokban volt jellemző, jelenleg azonban a korábban alacsony incidenciájú területeken is ugrásszerű növekedés látható.⁴ A változások hátterében a 'nyugatias életmódhoz' kapcsolható környezeti tényezők sejthetők, melyek módosulásokat okozhatnak a bél kommenzális baktériumflórájában, így egyéb genetikai és környezeti faktorokkal kölcsönhatásban hozzájárulva az IBD patogeneziséhez.

1.1.1. Nemzetközi epidemiológiai adatok

A legmagasabb prevalencia adatok Észak-Amerika, azon belül Kanada, és Európa területéről származnak.^{3,4} Egy több mint 20 éve készült epidemiológiai tanulmány adatai alapján Európán belül az UC incidenciája 1.6-24.5/100000 fő, a CD incidenciája 0.9-9.2/100000 fő között változik.⁵ Egy 2018-ban megjelent, epidemiológiai vizsgálatokat összefoglaló meta-analízis alapján Észak-Amerikában az UC becsült prevalenciája 139.8-286.3/100 000 fő között, míg a Crohn-betegségé 96.3-318.5/100 000 fő között

helyezkedik el. Európában az UC becsült prevalenciája 2.4-505.0/100000 fő, a CD prevalenciája pedig 1.5-322.0/100000 fő között változik.⁴ Bár ezen nyugati társadalmakban az incidencia értékek stabilizálódni látszanak az elmúlt évek során, a sok helyen 0.3%-ot meghaladó prevalencia érték igen jelentős megterhelést jelent a társadalom és az egészségügy számára. Ugyanezen tanulmány alapján a becsült éves incidencia értékek Európában az 1. ábrán láthatók. Ázsiában, Afrikában és Dél-Amerikában az IBD prevalenciája ugyan alacsonyabb az európai és észak-amerikai adatokkal összevetve, de egyértelmű növekvő incidencia értékek mutatkoznak az újonnan iparosodó országokban.⁴



1. ábra. Az IBD előfordulásának átlagos éves incidencia értékei Európában⁴

A legmagasabb incidencia- és prevalencia értékeket Európában a skandináv országok és az Egyesült Királyság területéről közölték, míg Kelet- és Dél-Európa területén jóval alacsonyabb a betegség gyakorisága, ezzel kialakítva egy északnyugat – délkelet irányú csökkenő grádiens a betegség incidenciájában.^{4,5,6,7} Az ECCO-EpiCom 2010-ben diagnosztizált betegekből álló kohorszvizsgálata alapján, az IBD éves incidenciája a nyugat-európai centrumokban közel kétszeresnek mutatkozott a kelet-európai centrumok által közölt incidenciával összehasonlítva.⁷ Megjegyzendő, a kelet-európai régióban Horvátország és Magyarország kiemelkedően magasabb incidenciákat közölt a környező országokhoz képest. Magyarországon az ECCO-EpiCom vizsgálata alapján a 2010-es évben becsült incidenciája (23/100000 fő) megközelíti a skandináv országok által közölt adatokat.⁷

1.1.2. Hazai epidemiológiai adatok

Magyarországon az IBD incidenciáját és prevalenciáját vizsgáló jelentős epidemiológiai tanulmányok a Veszprém megyei prospektív populációs alapú adatbázis alapján kerültek közzé, mely kohorsz 1977-2008-ig magában foglalt minden újonnan diagnosztizált IBD beteget. Lakatos és mtsai. vizsgálatukban a prevalencia rátákat 2006-ban 211.1/100000 fő és 115.3/100000 fő értékben állapították meg UC és CD esetén, melyek a nyugat-európai magasabb IBD prevalenciájú területekhez hasonló értékek.⁸ Továbbá, az IBD incidenciájának jelentős növekedése volt megfigyelhető 1977 és 2001 között.⁹ Egy friss hazai vizsgálatban a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisát használva az aktívan kezelt CD és UC betegek prevalenciája 130/100000 fő és 195/100000 fő volt 2011 és 2013 között.¹⁰

1.2. A gyulladással járó bélbetegségek etiopatogenezise

Jelen elképzelés szerint az IBD genetikailag fogékony egyéneknél bizonyos környezeti hatások (elsősorban enterális/mikrobiális antigének) és a mucosális immunválasz kóros kölcsönhatásaként alakul ki. Az elmúlt évtizedben a betegség kialakulásáért felelős számos genetikai és környezeti faktor került meghatározásra,

melyek valószínűleg együttesen befolyásolják a betegségviselkedést/betegségfolyást, és ennél fogva a terápiás befolyásolhatóságot is.¹¹

1.2.1. Genetikai tényezők

Az IBD kialakulásának háttérben régóta valószínűsített genetikai tényezőket kezdetben epidemiológiai megfigyelések támasztották alá (családi halmozódás, rasszok közötti és etnikai különbségek). Családvizsgálatok során elsőfokú rokon érintettsége esetén az IBD kialakulásának kockázata 5-20x nagyobb az átlagpopulációval összevetve, emellett a betegség fenotípusában is megfigyelhető a családi halmozódás.¹² A genetikai meghatározottság erős szerepére utal, miszerint egypetjű ikrekben az IBD együttes megjelenése CD esetén 30-40%, UC esetén pedig 6-14%.¹³ Ezen adatok ugyanakkor egyértelműen mutatják a környezeti tényezők jelentős szerepét is a betegség penetranciájában.

A klasszikus öröklődési tanulmányokat követően az utóbbi évtizedekben a genom szintű vizsgálatok révén molekuláris genetikai bizonyíték is elérhetővé vált a betegség patogenezisééről. Napjainkig több tucat hajlamosító genetikai variáns került azonosításra, melyek közül a legismertebb IBD-asszociált genetikai mutációk a bakteriális felismerésben szerepet játszó gének variánsai. A NOD2/CARD15 gén polimorfizmusa volt az első, amely több vizsgálatban is kapcsolatot mutatott a Crohn-betegség kialakulásával, továbbá lokalizációja megfelel a genom szintű vizsgálatok során azonosított Crohn-betegségre hajlamosító IBD1 locusnak (16p12.3). A NOD2/CARD15 mutáció a Crohn-betegek 25-50%-ában található meg, összefüggést mutatva az ileális lokalizációval és szűkületes betegségfenotípussal.¹⁴ A TLR4 bakteriális érzékelésben résztvevő receptor mutációja szintén kapcsolatba hozott a CD és UC kialakulásával, úgymint az ATG16L gén által kódolt autofágiában szerepet játszó fehérje mutációja a CD kialakulásával.^{14,15} Az IL23 receptor gén mutációja a proinflammatorikus citokin IL-17 termelődésével és a Th-17 T-sejtek propagációjával vehet részt a gyulladás kialakításában CD esetén.¹⁶ A nyálkahártya-transzportban szerepet játszó SLC22A4/A5 gének polimorfizmusa szintén kapcsolatba hozott a CD patogenezisével.¹⁷ Vizsgálatra került a

HLA gének polimorfizmusa is, melyek közül a legmeggyőzőbb asszociáció a HLA-DRB1*0103 allél és a colitis ulcerosa fokozott hajlama között mutatkozott.¹⁸

Az elmúlt évek során az IBD patogenezisével potenciálisan összefüggésbe hozott számos genetikai faktor a patogenezis pontos feltérképezésében rendkívüli jelentőségű, és újabb potenciális célpontokat szolgáltatnak a terápiás intervenciók számára. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy az IBD genetika hátterének teljes megértése napjainkban is kezdeti szakaszában jár, révén, hogy az ismert génvariánsok az IBD betegek megközelítőleg egynegyedében fedezhetők csak fel, illetve számos egészséges egyén is hordozza ezen a variánsokat.¹⁹ A növekvő genetikai ismereteknek köszönhetően a jövőben, hasonlóan az onkológiában alkalmazott elvekhez, várhatóan lehetővé válik a genetikai markerek átfogó elemzésével a betegségfolyás és adott terápiás válasz egyéni szinten megvalósuló predikciója, ezáltal individualizált kezelési stratégiák alkalmazása.¹¹

1.2.2. Környezeti tényezők

A Crohn-betegség és colitis ulcerosa fenotípusát a különböző poligénes genetikai tényezők és a környezeti tényezők komplex kölcsönhatása alakítja ki. Jelen tudásunknak megfelelően, a bélflóra adott komponenseire, adott enterális antigénekre vonatkozó immuntolerancia zavar kulcsszerepet tölt be az IBD patogenezisében. Számos vizsgálat az egészséges és IBD betegek intesztinális bakteriális flórája között specifikus különbségeket írt le, úgymint az általános diverzitás csökkenése, valamint a Firmicutes, Bacteriodes, Clostridium, Lactobacillus törzsek és az Escherichia coli speciestek eltérő mennyisége.²⁰ Kutatások során felmerült specifikus patogének (Mycobacterium paratuberculosis, Listeria monocytogenes, adherens-invazív Escherichia coli, Saccharomyces cerevisiae) potenciális kóroki szerepe is IBD-ben, de ez napjainkig egyetlen patogén mikroorganizmus esetén sem került bizonyításra. Az urbanizáció, mint környezeti tényező szintén feltételezett szerephez jut az IBD kialakulásában, miszerint az IBD előfordulása urbanizált környezetben magasabb. A nagyvárosban élők bélflórájának faji diverzitása csökkent a vidéki lakosságéhoz képest, hasonló trendet mutatva, mint ahogyan az az IBD által érintett egyének esetén megfigyelhető (higiénia hipotézis).²¹

A dohányzás kiemelkedő jelentőségű környezeti tényező az IBD patogenezisében, mely esetében furcsa, paradox kettősség figyelhető meg: míg a dohányzás jóval ritkábbnak mutatkozik az UC betegekben, addig CD esetén lényegesen magasabb az aktív dohányzók aránya.²² Az ECCO-EpiCom kohorszvizsgálatban az aktuálisan dohányzók magasabb arányát figyelték meg diagnózisakor Crohn-betegekben (36%-38%), összevetve az UC betegekkel (9%-11%).⁷ Míg a dohányzás látszólag védő faktorként mutatkozik az UC kialakulásával szemben, és a dohányzás abbahagyása UC betegekben növeli a relapszus esélyét, addig CD esetén a dohányzás egyértelmű kapcsolatot mutat a betegség progressziójával, illetve a sebészeti rekurrenciával.^{23,24}

Egyéb környezeti tényezők között említést érdemel a perinatalis tényezők (koraszülöttség, szoptatás), továbbá egyéb iatrogén ártalmak közé sorolható, az IBD kialakulásában, vagy meglévő betegség fellángolásában feltételezetten szerepet játszó tényezők, mint az elhúzódó antibiotikus kezelés, a nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek, fogamzásgátló szerek, vagy a műtéti appendectomia.²⁵

1.3. A gyulladós bélbetegségek klinikai megjelenési formái és lefolyása

Az IBD egy életet végigkísérő, krónikus lefolyású, relapszusokkal tarkított megbetegedés. A gyulladós folyamat súlyossága, kiterjedése, és a betegség következtében kialakuló szövődmények, szervi károsodások igen széles spektrum mentén változhatnak. A Crohn-betegség és colitis ulcerosa különböző klinikai megjelenési formái és a betegségviselkedésben megfigyelhető különbségek/típusok a kórkép részletes osztályozására adnak lehetőséget.

1.3.1. A gyulladós bélbetegségek osztályozása

A CD és UC klinikai fenotípusainak elkülönítésére legelterjedtebb osztályozásként a Montreal-klasszifikáció szolgál.²⁶ (1. és 2. táblázat).

1. táblázat. A Crohn-betegség Montreal-klasszifikációja²⁶

Életkor a diagnóziskor ('age'=A)	A1: 16 év alatt A2: 16-40 év A3: 40 év felett
Lokalizáció ('localization'=L)	L1: ileum L2: colon L3: ileocolon + L4: felső gasztrointesztinális*
Betegségviselkedés ('behavior'=B)	B1: nem szűkületes, nem penetráló B2: szűkületes B3: penetráló B4: szűkületes és penetráló + p: perianalis érintettség*

* Az L4 lokalizáció és a perianalis érintettség a többi lokalizációhoz illetve viselkedéshez társítható jellemzők

2. táblázat. A colitis ulcerosa Montreal-klasszifikációja^{26,27}

Kiterjedés ('extent'=E)	E1: proctitis E2: bal oldali colitis E3: extenzív colitis/pancolitis
Súlyosság ('severity'=S)	S0: klinikai remisszió S1: enyhe S2: közepes S3: súlyos

A Crohn-betegség a gasztrointesztinális traktus bármely szakaszát érinthető szegmentális gyulladással járó folyamat. Típusos megjelenése a terminalis ileum (TI) területén (L1), de a betegség érintheti izoláltan csak a vastagbelet (L2), illetve mind a vékony- és vastagbél szakaszait (L3). A felső gasztrointesztinális traktus (nyelőcső, gyomor, duodenum; L4) érintettsége jóval ritkább, körülbelül 4%-ban van jelen. A betegségviselkedés alapján elkülöníthetünk csak gyulladással járó fenotípust (B1), amikor az érintett bélszakaszon a gyulladással járó folyamaton kívül nem áll fenn szűkület (B2), vagy falis penetráció (B3). Penetráló fenotípus esetén fistulák és tályogok kialakulása kísérheti a gyulladással járó folyamat bél falon való áttörését. A sipolyjárat lehet belső (entero-enteralis, entero-vesicalis), vagy külső (entero-cutan, entero-vaginalis stb.). Perianalis érintettség

bármely betegségfenotípus mellett megjelenhet CD esetén (fissura, anális bőrfüggölyök, sipolynyílás, tályog).^{2,26}

A colitis ulcerosa folytonos megjelenésű, csak a vastagbelet érintő gyulladós folyamat, melyben a rectum mindig érintett. Lokalizáció szerint megkülönböztetünk proctitist (csak a rectum érintett), bal oldali colitist és extenzív colitist / pancolitist. A betegség súlyosságára vonatkozó beosztás a Truelove és Witts kritériumrendszer alapján került beemelésre a colitis ulcerosa Montreal-klasszifikációjába.^{1,26,27} Az esetek egy kis részében a CD és UC betegség nem különíthető el megfelelő biztonsággal, ezen betegek esetén a nem klasszifikált colitis ('indeterminate colitis') meghatározást használhatjuk.¹

1.3.2. Extraintesztinális manifesztációk

Extraintesztinális manifesztációk (EIM) kialakulására a betegségfolyás során az IBD betegek közel 50%-ában lehet számítani. A leggyakrabban érintett szervrendszerek a bőr, szem, hepatobiliáris szervek és a mozgásszervek.^{1,28,29} A mozgásszerveket érintő arthritis/arthralgia a leggyakoribb EIM. A perifériás arthritis/arthralgia a Crohn betegek megközelítően 20%-át, az UC betegek 5-10%-át érinti, míg az axiális arthritisek előfordulása alacsonyabb gyakoriságot mutat.²⁹ A bőrt érintő IBD specifikus eltérések közül megemlítendő az erythema nodosum (előfordulása a betegségfolyás során ~10-15%), és a ritkábban előforduló és egyben súlyosabb lefolyású pyoderma gangraenosum. Szemészeti tünetek az IBD betegek 2-5%-ában fordulnak elő, úgymint episcleritis, scleritis, uveitis. A májat érintő manifesztációk közül a nem-alkoholos zsírmáj (NAFLD) és a primer sclerotizáló cholangitis (PSC) a leggyakoribb IBD asszociált eltérések. A PSC egyidejű fennállása jelentősen fokozza a colorectalis és epeúti daganatok rizikóját, így a betegek szoros monitorozása elengedhetetlen.^{1,28} Megjegyzendő, hogy egyes EIM-k megjelenése összefüggésben van az aktuális betegségaktivitással (perifériás arthropátia, erythema nodosum), míg más EIM-k az IBD aktivitásától eltérő lefolyást mutatnak (axiális arthropátia, vagy uveitis).^{28,29} Végül, de nem utolsó sorban, fontos EIM-ként tarthatók számon a thromboemboliás szövődmények, miszerint több meta-analízis eredménye alapján IBD betegekben a vénás thrombosis kockázata fokozott az átlagpopulációhoz viszonyítva.³⁰

1.3.3. A gyulladássos bélbetegségek természetes lefolyása

Amint fentebb már említésre került, a CD és UC klinikai súlyossága és lefolyása nagyfokú változékonyságot mutat, és a betegség előrehaladtával dinamikusan változhat. Populációs adatbázisok eredményei alapján, CD esetén diagnóziskor a betegek megközelítően egyharmadában fordul elő az ileum-, colon-, és ileocolon betegséglokalizáció, egyenként. A CD alapvetően progresszív természetű, miszerint az évek során a betegek egy jelentős részében komplex betegségfenotípus (szűkületes vagy penetráló viselkedés) alakulhat ki. Diagnóziskor a betegek nagyjából harmadában, míg 20 év betegségtartam után a betegek felében megfigyelhető a B2 vagy B3 fenotípus.³¹ Hasonló adatokat szolgáltat az egyik legjelentősebb populációs alapú vizsgálat, az IBSEN kohorsz, miszerint a komplex betegségfenotípus (B2 vagy B3) aránya diagnóziskor 36%, 10 év betegségfennállás után 53% volt.³² A biológiai érából az ECCO-EpiCom populációs kohorszvizsgálata szolgáltat adatokat, miszerint 5 éves betegkövetés során a betegek további 14%-ában jelent meg a diagnózist követően kialakuló komplex betegségviselkedés (B2/B3).³³ Amint az a fenti adatokból is látszik, a CD természetes lefolyásának modellje a betegek jelentős hányadánál progressziót ír le a komplex betegségviselkedés megjelenésének irányába, azonban számos beteg esetén részben tüneti, részben objektív, a betegségviselkedésben is megfigyelhető regresszió alakul ki a betegségfennállás során.³⁴ Colitis ulcerosa esetén a betegségkiterjedés tekintetében az IBSEN kohorsz eredményei alapján a betegek ~50%-a proctitis vagy bal oldali colitis képével került diagnózisra, és ezen betegek összességében 21%-a progrediált extenzív colitisbe 10 éves követés során.³⁵

Ezen populációs alapú tanulmányok jó lehetőséget adnak továbbá azon prognosztikai faktorok meghatározására, melyek segítségre lehetnek a betegséglefolyás prediktálásában a diagnózis idején (indolens betegségviselkedés, vagy szövődményes / komplex betegségfenotípus kialakulása), ami segítheti a betegek korai rizikó-stratifikációját, és ennél fogva a terápiás stratégia felépítését.^{31,32,35}

1.4. A gyulladós bélbetegségek diagnosztikája

Az IBD diagnózisának felállítása a klinikai tünetek, endoszkópos és szükség esetén képalkotó vizsgálatok, laboratóriumi értékek, valamint a patológiai minták szövettani eredményeinek együttes értékelésén alapulhat. A CD és UC diagnosztikus kritériumainak egyik legismertebb leírása a Lennard-Jones kritériumrendszer, mely a 3. táblázatban látható.³⁶

3. táblázat. Lennard-Jones diagnosztikus kritériumok Crohn-betegségben és colitis ulcerosában³⁶

	CD	UC
Mikrobiológiai	Fertőző hasmenés kizárása (bakteriális, parazita)	Fertőző hasmenés kizárása (bakteriális, parazita)
Kórtörténet	Több mint 3 hete tartó hasmenés, véres széklettel, vagy anélkül, hasi fájdalom, fogyás	Több mint 3 hete tartó hasmenés, véres széklettel, vagy anélkül, hasi fájdalom, fogyás
Endoszkópos	Aphtoid, vagy mély, résszerű, fekélyek, utcakő rajzolat, szűkületek, szakaszos, „skip” laesiók	Folyamatos érintettség, kis túszerűszerű fekélyek, vagy kiterjedten gyulladt nyálkahártya, kontakt és/vagy spontán vérzések, konfluáló fekélyek
Radiológiai	Szakaszos megjelenés, szűkületek, fistulák	Folyamatos bélfal-megvastagodás, esetleg spikulált fekélyek, stenosis vagy fistula nélkül
Szövettani	Crohn-betegségre jellemző acut vagy chronicus gyulladás, epitheloid granuloma	Colitis ulcerosára jellemző acut vagy chronicus gyulladás, mycroabscessus

[CD, Crohn-betegség; UC, colitis ulcerosa]

1.4.1. A gyulladós bélbetegségek tünetei

A gyulladós bélbetegségek vezető tünetei a híg, többnyire véres székletürítés, hasi fájdalom, és a tápláltsági állapot romlása. Az IBD két klasszikus altípusának klinikai tünettana között bár különbségek felfedezhetők, a napi klinikai gyakorlatban ezek gyakran átfednek. Crohn-betegség esetén a betegség lokalizációja nagyban befolyásolja a klinikai tünetek megjelenését. Terminális ileum érintettség esetén a jobb alhasi görcsös fájdalom, hasmenéses széklet, colon érintettség esetén pedig híg, gyakran véres székürítés

a legjellemzőbb tünetek, míg a felső tápcsatorna érintettsége hányás, hányinger megjelenésével társulhat. Stenotizáló betegség esetén a potenciálisan kialakuló szignifikáns szűkületek mechanikus ileus kialakulásához vezethetnek. Penetráló betegségviselkedés esetén tályog kialakulása szintén akut hasra jellemző klinikai képpel párosulhat. A perianalis manifesztációk, és ezek kísérő tünetei (perianalis váladékozás, abscedáló folyamat) szintén a Crohn-betegségre jellemzők.² Colitis ulcerosában a véres székürítés jóval szorosabban kapcsolódik a betegség manifesztációjához, mint Crohn esetén. Súlyos aktivitás esetén jellemző a sürgető székelési ingerek, gyakran önállóan véres nyálka ürülésével, és a székürítést kísérő görcsös hasi fájdalommal (tenesmus). Korlátozott betegségkiterjedés esetén (proctitis) a gyakori székelési ingerek ellenére a fenti tünetek jóval enyhébb formában jelentkezhetnek.¹ Az IBD mindkét formájában a gyulladás súlyosságát, illetve súlyos szövődmények megjelenését jelzi a szisztémás tünetek kialakulása, mint hőemelkedés, láz, elesettség, súlyos felszívódási zavar, peritoneális izgalmi jelek. Súlyos betegségaktivitás esetén a mélyvénás thrombozisz rizikója fokozott, különösen hospitalizált beteg esetén. Az extraintesztinális manifesztációk megjelenése szintén segítheti a diagnózis megerősítését.^{1,2} A betegségaktivitás klinikai tüneteken alapuló osztályozására Crohn-betegségben a 'Crohn's Disease Activity Index' (CDAI) és a 'Harvey-Bradshaw Index' (HBI), colitis ulcerosában a Mayo-score / részleges Mayo-score ('partial-Mayo score'; pMayo) használata terjedt el.^{37,38,39}

1.4.2. Laboratóriumi diagnosztika

A CRP az egyik legátfogóbban tanulmányozott nem specifikus laboratóriumi marker az IBD kezelésében, mely jó korrelációt mutat az általános gyulladásos folyamatokkal, révén az egyik legfontosabb humán akut-fázis fehérje. Jelentős eltérések figyelhetők meg azonban a CRP válaszbán CD és UC között. Crohn-betegségben általában kifejezett CRP emelkedés kíséri a betegségaktivitást, míg colitis ulcerosában a CRP válasz jóval nagyobb variációt és összességében kisebb emelkedést, ezáltal mérsékeltebb korrelációt mutat az aktív betegséggel.⁴⁰ A CRP értéknek kiemelkedő szerepe van az IBD differenciál-diagnosztikájában. Szenszitivitása 70%-100% között változik CD esetén, és 50%-60% UC esetén aktív betegség azonosításában, függően a

meghatározott határértékektől.⁴¹ Klinikai randomizált vizsgálatokban és egyéb prospektív követésekben az alkalmazott CRP határértékek széles skálája fedezhető fel (3/5/8/10/20 mg/L). Kis és mtsai. prospektív betegkövetés során ~10mg/L CRP érték (AUC: 0.82, határérték: 10.7 mg/L) esetén találták a legnagyobb prediktív teljesítményt aktív betegségre vonatkozóan.⁴² Meta-analízisek 5mg/L és 10mg/L CRP értékekhez társítják az elérhető legoptimálisabb szenzitivitás/specificitás értékeket endoszkópos betegségaktivitás predikciójában.⁴³ Egy másik akut-fázis protein az albumin, továbbá egyéb rutin laboratórium paraméterek, úgymint a hemoglobin érték, vagy trombocitaszám szintén segíthetnek a gyulladással kapcsolatos aktivitás felmérésében. Szerológiai vizsgálatok tekintetében, CD esetében az anti-Saccharomyces cerevisiae antitest (ASCA), colitis ulcerosa esetén a perinuclearis anti-neutrophil citoplasmaticus antitest (p-ANCA) szolgálhat kiegészítő vizsgálatként az IBD diagnosztikájában.

Az IBD diagnosztikájában és a betegségaktivitás monitorozásában kiemelkedő szerepe van a széklet calprotectin vizsgálatnak, mely egy neutrophil leukocita eredetű protein, jó korrelációt mutatva az intesztinális gyulladással. A széklet calprotectin szint határértékeit vizsgáló meta-analízis alapján a 250 µg/g értéket meghaladó eredmény igen nagy specificitással prediktálja az endoszkópos betegségaktivitást (szenzitivitás: 0.80, specificitás: 0.82), míg alacsonyabb értékeknél, mint 50 µg/g, a teszt megfelelő biztonsággal zárhatja ki az aktív gyulladást (szenzitivitás: 0.92, specificitás: 0.60).⁴⁴ Továbbá, a székletvizsgálatok részét képezi a diagnózishoz elengedhetetlen mikrobiológiai és parazitológiai vizsgálatok elvégzése.

1.4.3. Endoszkópos és képalkotó vizsgálatok

A gyulladással járó bélbetegségek diagnosztizálásának és a betegségaktivitás objektív követésének gold standard eszköze az ileocolonoscopy elvégzése. A colonoscopy fontos indikációja továbbá a kolorektális rák/dysplasia szűrés mind CD, mind UC esetén. Súlyosan aktív betegség esetén az endoszkópos vizsgálat elvégzése kontraindikált lehet a bélperforáció veszélye miatt. Crohn-betegség esetén a felső gasztrointesztinális traktus vizsgálatára az esophago-gastro-duodenoscopy alkalmas, míg a relatíve ritka vékonybél

érintettség esetén szerephez juthat a kettős-ballon enteroszkópia, vagy a videokapszula endoszkópia vizsgálat.^{1,2}

A CD endoszkópos megjelenésére jellemző az ép és gyulladt területek váltakozása ('skip laesio'), ugyanis a betegség szegmentálisan érinti a tápcsatorna szakaszait. A fekélyek enyhébb esetben felszínes aphtosus elváltozásként, súlyosabb gyulladás esetén hosszanti irányú, mélybe terjedő, serpiginosus, fibrinnel fedett elváltozásként jelentkeznek. Az ödémás, gyulladt, fekélyekkel tűzdelt bélnyálkahártya a Crohn-betegségre jellemző ún. utcakőrajzolat szerű képet mutathat. CD esetén a betegség egyéb komplex manifesztációi is láthatóvá válhatnak, úgymint gyulladáson, vagy fibrotikus szűkületek, esetleg fistulanyílások.² Az UC endoszkópos megjelenése esetén típusos esetben a rectum mindig érintett, a gyulladás folytonos, és amennyiben nem az egész vastagbél érintett a gyulladt és ép terület éles határral választódik el. A terminális ileumot a betegség nem érinti, ugyanakkor súlyos pancolitis esetén a terminális ileum területén esetenként enyhe gyulladás figyelhető meg ('backwash' ileitis). A gyulladt vastagbél szakaszra az ödéma, érrajzolat eltűnése, felszínes fibrinnel fedett fekélyek, súlyos esetben kontaktust követően vérző nyálkahártya jellemző.¹ Mind CD, mind UC esetén rendelkezésre állnak a klinikai gyakorlatban és kutatásban egyaránt jól használható endoszkópos score-rendszerek az endoszkópos aktivitás pontos leírására, melyek közül legismertebb Crohn-betegségben a 'Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease' (SES-CD), colitis ulcerosában pedig az endoszkópos Mayo-score (eMayo).^{45,46}

Colitis ulcerosában a vastagbél áttekintésére colonoscopián túl egyéb képalkotó modalitásra igen ritkán lehet szükség, Crohn-betegségben azonban a képalkotó vizsgálatok kiemelkedő szerephez jutnak az endoszkópos vizsgálatok által valamilyen okból (vékonybél lokalizáció, szűkület) nem elérhető bélszakaszok, továbbá az extraintesztinális szövődmények (fistula, tályog) vizsgálatában. Az utóbbi évek adatai és nemzetközi ajánlásai alapján a három különböző modalitású képalkotó vizsgálatok (MRI / MR enterográfia, CT / CT enterográfia, és transzabdominális / perianális UH vizsgálat) összevethető diagnosztikus teljesítménnyel rendelkeznek az intesztinális és extraintesztinális eltérések diagnosztikájában Crohn-betegségben.² A transzabdominális UH közel megegyező szenzitivitás és specificitás értékekkel rendelkezik az ileális CD diagnosztikájában az MR és CT modalitásokkal összevetve, ugyanakkor colon érintettség, és intraabdominális tályog azonosításában alacsonyabb diagnosztikus

teljesítményű, továbbá az IBD specifikus eltérések azonosítása magasan képzett vizsgálót igényel.^{47,48} A CT és MRI modalitások pontossága közel megegyező a béltraktus szükületeinek és az extraintesztinális szövödmények azonosításában, ugyanakkor az MRI magasabb lágyszövet felbontóképessége és a különböző speciális MRI technikák ('diffusion weighted imaging'; DWI) a gyulladással kapcsolatos aktivitás pontosabb karakterizációját teszi lehetővé mind a béltraktus, mind a perianális manifesztációk esetén.^{47,48} Akut esetben, ileust okozó stenosis gyanújában a hagyományos röntgen-enterográfiának (vékonybélpassage vizsgálat) is szerepe lehet a CD diagnosztikájában.

1.4.4. A gyulladással kapcsolatos betegségek patológiai, szövettani jellemzői

Crohn-betegségben makroszkóposan szegmentális megjelenésű, hosszanti, mély fekélyek jellemzők. Fissurák, fistulanyílás, esetleg abscedáló folyamat is esetenként megfigyelhető a szövettani vizsgálatra kerülő preparátumon. Szövettani vizsgálat során transmuralis gyulladás látható, minden rétegre kiterjedő lymphoid hyperplasia, lymphoid aggregátumok és kevert lobsejtes beszűrődés, a submucosa kiszélesedése (fibrosis, fibromusculáris hyperplasia), fissurák, sarcoid granulómák, gyakran relatíve változatlan epithel és szabályos számú kehelysejtek mellett.²

Colitis ulcerosára makroszkóposan a kiterjedésnek megfelelő folytonos gyulladással érintettség, bevérzett, granuláris nyálkahártya képe jellemző. Mikroszkóposan denz, homogén, az egész lamina propriát érintő lymphocytáslazulásos beszűrődés jellemző, basalis plasmocytosissal. A neutrophil granulocytáslazulásos beszűrődés elszórt, ún. cryptitis, crypta-abscessus jellegű eltérésekért felelős. Colitis ulcerosában a fekélyképződés csak a mucosát és submucosát érinti, gyulladás a mélyebb rétegekben csak toxicus megacolon esetén látható.¹

1.5. A gyulladással kapcsolatos betegségek kezelése

A gyulladással kapcsolatos betegségek a jelenleg rendelkezésre álló terápiás lehetőségek alapján definitíven nem gyógyíthatók. A gyógyszeres kezelés célja a komplett klinikai remisszió (és endoszkópos nyálkahártyagyógyulás) indukciója és fenntartása, illetve a

betegség előrehaladtával kialakuló kumulatív emésztőszervi károsodások megelőzése, késleltetése. CD és UC esetén az optimális terápia a betegségaktivitás, betegségfenotípus, a korábban alkalmazott gyógyszeres kezelések, valamint a fennálló komorbiditások figyelembe vételével alakítandó ki.⁴⁹

1.5.1. 'Hagyományos' gyógyszeres terápia

Az IBD kezelésében rendelkezésre álló terápiás készítmények sora az elmúlt évtizedekben a patogenezis egyre pontosabb feltérképezésével párhuzamosan bővült. Elsőként a kortikoszteroid készítmények hatékonysága került igazolásra, melyet követett az 5-aminosalicilát (5-ASA) készítmények, majd az immunszuppresszív gyógyszerek megjelenése, melyek együttesen egy önkényes felosztást alkalmazva a gyulladással járó bélbetegségek 'hagyományos' gyógyszercsoportját alkotják. Az IBD modern kezelésének alapvető elemei az ezredforduló táján megjelenő biológiai készítmények, melyek célzott ponton igyekeznek beavatkozni az IBD patogenezisében feltételezetten részt vevő gyulladási mechanizmusokba.

1.5.1.1. Aminosalicilátok

Az 5-ASA készítmények antiinflammatorikus és antineoplasztikus hatása sokban hasonlít a nem-szteroid gyulladásgátlókéhoz (NSAID). Az 5-ASA hatása valószínűsíthetően elsősorban a PPAR- γ (peroxysome proliferator activated receptor- γ) aktiválásán keresztül érvényesül.⁵⁰ Az 5-ASA készítményeket alkalmazási módjuk szerint két csoportra oszthatjuk: orális szerek (tabletta, granulátum, multi-matrix-készítmények /MMX/), valamint lokális készítményekre (kúp, hab, enema).⁵¹ Az orális és lokális aminosalicilát készítmények az enyhe és közepesen súlyos colitis ulcerosa kezelésének elsővonalbeli gyógyszerei, melyek hatékonyságát számos randomizált vizsgálat és meta-analízis igazolta, közel azonos dóziszfüggő hatékonyságot mutatva a különböző 5-ASA készítmények között.^{52,53,54,55} Tartós alkalmazásuk során a kolorektális rák rizikója is csökkenthető.⁵⁶ A terápiás dózis napi 2g vagy annál magasabb, illetve az orális és lokális kombinált kezelés magasabb hatékonyságot mutat az orális

monoterápiával szemben colitis ulcerosában.^{52,54} Crohn-betegségben az 5-ASA készítmények placeboval szemben nem bizonyultak hatékonyabbnak számos vizsgálat eredményei alapján, ezért jelenlegi ajánlások az 5-ASA készítmények alkalmazását Crohn-betegségben nem támogatják.²

1.5.1.2. Szteroidok

A kortikoszteroid készítmények, mint általános és gyors hatású gyulladásgátló szerek a közepesen-súlyos, súlyos UC és CD kezelésében a remisszió indukciójának fő eszközei. Az IBD kezelésében megkülönböztetünk szisztémásan ható szteroid készítményeket (leggyakrabban alkalmazott a prednisolon, vagy methylprednisolon), illetve lokális hatást kifejtő szteroidokat (budesonid). Akut súlyos colitis ulcerosa, vagy súlyos lumenális Crohn-betegség esetén a javasolt intravénás dózis 0,75-1 mg/tskg/nap prednisolon (vagy ezzel egyenértékű methylprednisolon), fokozatosan leépítve 8-12 hét során.^{2,52} Magasabb dózisok alkalmazása nem társult javuló klinikai hatékonysággal, ellenben fokozott mellékhatásprofilal.⁵⁷ Szteroid refrakteritásról beszélünk, amikor 4 hetes 1 mg/tskg/nap prednisolonkezelés hatására nem érhető el klinikai remisszió, illetve szteroid-dependens betegség esetén a prednisolon dózisa nem csökkenthető 10 mg/nap alá a kezelés kezdetétől számított 3 hónapon belül relapszus bekövetkezte nélkül.² A lokális budesonid készítmények hatékonyan alkalmazhatók hab formájában enyhe, közepesen-súlyos proctitis és proctosigmoiditis esetén, míg orális alkalmazásban budesonid-MMX készítményként enyhe, közepesen-súlyos colitisben.⁵² Enyhe, közepesen-súlyos Crohn-betegség esetén az orális alkalmazású budesonid hatékonysága igazolt terminalis ileum érintettség esetén, napi 9 mg/nap dózisban.²

1.5.1.3. Immunszuppresszív szerek

Közepesen-súlyos, súlyos Crohn-betegség és colitis ulcerosa esetén a biológiai terápiák megjelenése előtt a szteroid-dependens és/vagy szteroid refrakter betegek számára az immunszuppresszív szerek alkalmazása jelentette a legmagasabb konzervatív terápiás lehetőséget. Az IBD kezelésében alkalmazott immunszuppresszív szerek:

cyclosporin, mely egy calcineurin inhibitor; thiopurinok (azathioprin, 6-merkaptopurin), melyek purin antimetabolitként fejtik ki citosztatikus hatásukat; illetve a methotrexate, mely folsav antagonistaként szintén a DNS szintézis gátlásában vesz részt. A thiopurinok szerepe az IBD modern kezelésében főként fenntartó terápiaként van jelen, szteroid-dependens, illetve szteroid refrakter betegségben, a szteroidigény csökkentése céljából, szükség szerint anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) terápiával (esetleg egyéb biológiai szerekkel) kombinálva.^{2,52} A thiopurinok alkalmazása hatékonyan csökkenti a postoperatív relapszus kialakulásának valószínűségét CD-ben.⁵⁸ Randomizált vizsgálatok igazolták, miszerint az azathioprin infliximab anti-TNF terápiával való kombinált alkalmazása magasabb klinikai hatékonysággal társul, mint azok egyedüli monoterápiában való alkalmazása, melyet a későbbiekben részletesen tárgyalunk.⁵⁹ A thiopurinok fő hátránya a lassan felépülő hatás, illetve a nem túl kedvező mellékhatásprofil. Methotrexatot illetően lényegesen kevesebb tapasztalat áll rendelkezésre, jelenlegi ajánlások thiopurin intolerancia esetén javasolják alkalmazását.² A cyclosporin kezelésnek akut súlyos colitis ulcerosa ellátásában lehet létjogosultsága, bélmentő terápia részeként.⁵²

1.5.2. Biológiai kezelés

A biológiai kezelések olyan terápiás monoclonális antitestek, melyek célzott hatásmechanizmussal, egy adott támadásponton avatkoznak bele a gyulladással kaszkádba és fejtik ki terápiás hatásukat. Az IBD biológiai kezelésében jelenleg az anti-tumor necrosis factor-alfa (anti-TNF / anti-TNF α) szerek, anti-integrinek, valamint interleukin-gátló szerek állnak rendelkezésre.

1.5.2.1. Anti-TNF gyógyszerek

A főként T-lymphocyták és makrofágok által termelt TNF α saját receptorához kötődve pro-inflammatorikus molekulák expresszióját fokozza. Az anti-TNF gyógyszerek többféle mechanizmus alapján fejtik ki terápiás hatásukat, melyek a rendelkezésre álló adatok alapján a következők: a keringő/solubilis és transzmembrán

TNF α molekulák neutralizációja; reverz jelátvitel a transzmembrán TNF α molekulához való kapcsolódásakor, mely a pro-inflammatorikus citokinek downregulációjához vezet; M2 regulatorikus makrofágok Fc-függő indukciója az anti-TNF antitest által, mely a sebgyógyulásban játszik szerepet; végül az anti-TNF molekula által előidézett antitest-függő citotoxicitás a természetes ölüsejtek által.^{60,61}

1.5.2.1.1. Infliximab

Az infliximab egy humán-egér kiméra IgG1 típusú monoclonális antitest. Az első randomizált kontrollált vizsgálat, az ACCENT I., közepesen-súlyos, súlyos CD betegeknél vizsgálta az infliximab hatékonyságát.⁶² Az első 5 mg/tskg dózisu 0. heti kezelésre klinikai válasszal reagáló betegek randomizálásra kerültek 5 mg/tskg kezelést a 2. és 6. héten (indukció), majd 5 mg/tskg vagy 10 mg/tskg fenntartó kezelést minden 8. héten kapó (I. és II. csoport), és placebo (III.) betegcsoportokba. A 30. héten a betegcsoportoknak megfelelően 39%, 45% és 21% volt a klinikai remisszió (CDAI<150 pont) rátája, mely szignifikáns különbség placebohoz viszonyítva. Az infliximab hatékonysága fistulázó Crohn-betegségben az ACCENT II. vizsgálatban nyert igazolást.⁶³ Az elsődleges végpontot jelentő hatásvesztésig eltelt idő szignifikánsan magasabb volt infliximab fenntartó kezelésben placebohoz képest (40 hét vs. 14 hét), továbbá a kezelés csökkentette a sebészeti és hospitalizációs rátákat.⁶⁴ A mérföldkőnek számító SONIC vizsgálatban, amelyben 508 biológiai- és immunszuppresszív kezelésre naív beteg részesült kombinációs, infliximab monoterápia vagy azathioprin monoterápia kezelésben. A 26. héten mért nyálkahártyagyógyulás a csoportoknak megfelelően 43.9%, 30.1% és 16.5% voltak.⁵⁹

Colitis ulcerosában az ACT I. és ACT II. vizsgálatokban került először felmérésre az infliximab hatékonysága.³⁸ A két vizsgálat 364 beteget foglalt magába, akik 5 mg/tskg, 10 mg/tskg infliximab, vagy placebo kezelésben részesültek az 54. vagy 30. hétig követve. Az ACT I. vizsgálatban 69%, 61% és 37%, az ACT II. vizsgálatban 64%, 69% és 29% volt a klinikai válasz (pMayo csökkenés ≥ 3 pont) a 8. héten a megfelelő betegcsoportokban. A nyálkahártyagyógyulás és klinikai remisszió rátája a 8. és 30. héten

mindkét vizsgálatban, és az ACT I. vizsgálatban az 54. héten is magasabb volt az infliximab kezelt populációkban.

1.5.2.1.2. Adalimumab

Az adalimumab az első teljesen humán monoclonális TNF α -gátló antitest. Crohn-betegségben a CLASSIC I. vizsgálat indukciós kezelés után 36% vs. 12% klinikai remisszió (CDAI<150) rátát írt le közepesen-súlyos és súlyos anti-TNF naív betegben placebohoz képest.⁶⁵ Megelőző infliximab kezelésre hatásvesztett betegekben az adalimumab hatékonyságát a GAIN vizsgálat igazolta.⁶⁶ Fenntartó terápiát vizsgálva, a CLASSIC II. vizsgálatban a CLASSIC I. folytatásaként a 4. héten remisszióban lévő betegek ismételt randomizálásával 40mg hetente, 40mg kéthetente és placebo csoportokra, az 56. heti remissziós ráták 83%, 79% és 44% voltak ennek megfelelően.⁶⁷ A legnagyobb randomizált vizsgálat, a CHARM tanulmány 854 betegben vizsgálta az indukció és fenntartó kezelés hatékonyságát. Az 56. héten a klinikai remisszió 36%, 41% és 12% volt 40mg kéthetente, 40mg hetente és placebo adagolásnál.⁶⁸ A nyálkahártyagyógyulást vizsgáló EXTEND tanulmány a 12. héten 27% vs. 13% endoszkópos remissziót írt le placebohoz képest, míg az 52. héten ez az arány 24% vs. 0% volt.⁶⁹

A colitis ulcerosában való hatékonyságot igazoló randomizált vizsgálatok az ULTRA I. és ULTRA II. vizsgálatok.^{70,71} AZ ULTRA I. tanulmányban a jelenleg használt adalimumab indukciós regimen a 8. héten 18.5% vs. 9.1% klinikai remisszió (pMayo score \leq 2) rátát ért el placeboval szemben. A hosszú távú hatékonyság 494 betegben került elemzésre, ahol az 52. heti klinikai remisszió 22% vs. 12.4% volt placeboval szemben anti-TNF naív betegekben, és 10.2% vs. 3% a korábban már anti-TNF hatásvesztésen átesett betegekben. Négy éves kiterjesztett betegkövetés során a nyálkahártyagyógyulás 42.3% és 27.7% volt 52 hét és 196 hét elteltével.⁷²

1.5.2.1.3. Certolizumab

Szerkezeti felépítésében a certolizumab egy pegilált humanizált Fab antitest fragment, amely az Fc lánc hiányában nem képes áthatolni a placentán, illetve hosszabb félélettartóval rendelkezik a többi anti-TNF szerénél. A PRECISE I. vizsgálat Crohn-betegségben a 6. és 26. heti klinikai választ szignifikánsan magasabbnak találta placebohoz képest, azonban a klinikai remisszió arányában már nem volt szignifikáns különbség.⁷³ A PRECISE II. vizsgálatban 6. héten klinikai választ mutató betegekben randomizációt követően a certolizumab a fenntartó kezelés 26. hetében 48% vs. 29% remissziós rátát eredményezett placebohoz képest.⁷⁴ A MUSIC vizsgálat 54 hetes követés során nyálkahártyagyógyulás tekintetében 14%-ban mutatott komplett endoszkópos remissziót.⁷⁵ A colitis ulcerosa nem befogadott indikáció certolizumab esetében.

1.5.2.1.4. Golimumab

A golimumab egy teljesen humán anti-TNF monoclonális antitest, mely az infliximab és adalimumabtól eltérő epitópon kapcsolódik a TNF α molekulához. Hatékonyágát indukciós kezelésben a PURSUIT-SC vizsgálat igazolta, melyben indukciós kezelést követően a 6. héten a klinikai válasz 51.0% volt a placebo 30.3% értékéhez képest.⁷⁶ A PURSUIT-M vizsgálat a 6. héten klinikai válasszal reagáló betegek fenntartó kezelését vizsgálva az 54. héten 42.4% vs. 26.6% különbséget talált a fenntartott klinikai remisszió tekintetében placebohoz képest.⁷⁷ A Crohn-betegség nem befogadott indikáció golimumab esetében.

1.5.2.1.5. Az anti-TNF szerek biztonsági profilja

Az anti-TNF kezelés során leggyakrabban felmerülő szövődemény az allergiás reakció. Leggyakoribb előfordulása infliximab alkalmazása során figyelhető meg, mely a humán-egér kiméra IgG1 monoclonális antitest vélhetően fokozott immunogenitására

vezethető vissza.⁷⁸ Az akut infúziós reakció gyakorisága randomizált klinikai vizsgálatok alapján 5–23% közé tehető infliximab kezelt betegekben.⁷⁹

A súlyos infekciók és a malignus betegségek potenciálisan fokozott hajlama az anti-TNF kezelés leginkább aggodalomra okot adó szövődményei. Az évek során rendelkezésre álló adatok azonban megnyugtatóan alacsony rizikót mutatnak ezen mellékhatások kialakulására. A TREAT regiszter adatai alapján a súlyos fertőzőes szövődmények gyakorisága magasabb volt infliximab terápiában infliximabot nem kapó betegekhez képest (2.04/100 vs. 1/100 betegév; pneumonia, cellulitis és abdominális tályog legnagyobb gyakorisági sorrendben), azonban nem mutatkozott különbség az infekciók gyakoriságában bizonyos klinikai faktorokra való korrekciót követően (betegségtartam, betegség-súlyosság, párhuzamos kortikoszteroid és immunomodulátor kezelés).⁸⁰ A kortikoszteroid vagy immunszuppresszív terápia párhuzamos alkalmazása az infekciós rizikót növelte adalimumab kezelt betegekben a PYRAMID regiszter adatai alapján.⁸¹ Több randomizált vizsgálatot feldolgozó meta-analízisek nem mutatottak statisztikailag szignifikáns különbséget a súlyos infekciós szövődmények tekintetében placebohoz képest.^{82,83} Egy specifikusan opportunisták infekciókat vizsgáló meta-analízis alacsony, de placebohoz képest szignifikánsan magasabb előfordulást mutatott anti-TNF kezelt betegekben az összesített opportunisták infekciók (RR: 2.05; 95% CI 1.10-3.85), és tuberculosis esetén is (RR: 2.52; 95% CI 0.62-10.21).⁸⁴

A TREAT regiszter adatai alapján a malignus betegségek gyakorisága nem különbözött infliximab kezelt betegekben az egyéb terápiában részesülő IBD betegekhez képest. Nem volt különbség továbbá egyenként a lymphoma, nem-melanoma bőr rák, melanoma és egyéb solid tumorok előfordulásában sem (0.05 vs. 0.05, 0.16 vs. 0.18, 0.04 vs. 0.03 és 0.42 vs. 0.45/100 betegév, sorrendben).⁸⁰ Meta-analízisek hasonló eredményeket közölnek mind infliximab, mind adalimumab esetén egyaránt.^{82,85,86} Megjegyzendő, a non-Hodgkin lymphoma kockázata emelkedettnek mutatkozott több vizsgálat során is kombinált immunszuppresszív kezelés során (RR: 6.1, 95% CI: 3.4-10.8)⁸⁷, továbbá a férfi nem rizikófaktorként lett azonosítva. Anti-TNF monoterápiában azonban nem volt emelkedett lymphoma kockázat a kontrol IBD populációhoz képest.^{88,89,90} A kombinált immunszuppresszív terápia számos vizsgálat eredményei alapján a nem-melanoma bőrrák rizikóját is növelheti.⁹¹ Egy meta-analízis alapján a

daganatos betegségek rekurrenciája sem társítható magasabb rizikóval anti-TNF monoterápiában.⁹²

1.5.2.2. Anti-integrinek

A vedolizumab és natalizumab monoclonális antitestek, melyek támadáspontja az integrin adhéziós molekulák, ezáltal a leukocyták migrációját gátolják a gyulladt bélfalba. A natalizumab gátolja az $\alpha 4\beta 7$ integrint, amely a MadCam adhéziós molekulához kapcsolódna a bél nyálkahártyában, illetve gátolja az $\alpha 4\beta 1$ integrint is, mely a V-Cam adhéziós molekulához kapcsolódik testszerte, többek között a központi idegrendszert is érintve. Ebből kifolyólag, bár a gyógyszert az FDA befogadta, használata nem terjedt el, mivel kapcsolatba hozható a progresszív multifokális leukoencephalopátia megnövekedett rizikójával.⁹³ A vedolizumab ezzel szemben szelektív az $\alpha 4\beta 7$ integrin gátlásában.⁹³

A vedolizumab hatékonyságát klinikai remisszió indukciójában és fenntartásában a GEMINI-1 vizsgálat igazolta közepesen-súlyos colitis ulcerosa betegekben (>40% anti-TNF terápiára korábban hatásvesztett).⁹⁴ A 6. héten mért klinikai válasz a vedolizumab kezelt betegekben 47.1% vs. 25.1% placeboval szemben. Bár a klinikai remisszió ráták igen alacsonyak voltak, a nyálkahártyagyógyulás (eMayo: 0-1) szignifikánsan magasabb volt a vedolizumab kezelt populációban (40.9% vs. 24.8%).⁹⁵ A fenntartó kezelést kapó beteg közül az 52. héten 41.8% (standard dózis) és 44.8% (emelt dózis) volt klinikai remisszióban, a placebo csoport 15.9% remissziós rátájához képest.

Crohn-betegségben a vedolizumab hatékonyságát a GEMINI-2 vizsgálat elemezte.⁹⁶ Bár a 6. heti remisszió ráta statisztikailag szignifikánsan különbözött a placebotól (14.5% vs. 6.8%), a CDAI-100 válasz vagy CRP értékek csökkenésében nem mutatkozott különbség. 52 hetes fennartó kezelést követően a klinikai remisszió rátája emelt dózis, standard dózis és placebo csoportokban 39%, 36.4% és 21.6% voltak. A GEMINI-3 vizsgálatban anti-TNF hatásvesztett betegekben a 10. héten mutatkozott először szignifikáns különbség a vedolizumab klinikai hatékonyságában placeboval szemben.⁹⁷

Egy 4811 betegév gyógyszer expozíciót magába foglaló meta-analízis alapján a vedolizumab mellékhatásprofilja valószínűleg a legkedvezőbb a rendelkezésre álló biológiai szerek közül.⁹⁸ A leggyakoribb infekciós szövődmények gasztrointesztinális és légúti fertőzések (*Clostridium difficile* fertőzés rizikója magasabb volt több vizsgálatban is vedolizumab terápiában). Malignitás előfordulása nem különbözött a normál IBD populációban megfigyelhetőtől. Regisztrált PML eset vedolizumab kezelés során nem fordult elő. Infúziós reakció előfordulása 1-5% közötti volt a vizsgált tanulmányokban.

1.5.2.3. Interleukin-gátlók

Az ustekinumab egy humán monoklonáris antitest, amely az IL-12 és IL-23 interleukin p40 alegységéhez kötődik a T-sejtek, természetes ölüsejtek és antigénprezentáló sejtek felszínén, ezáltal gátolja a gyulladásos kaszkád folyamatit.^{99,100}

Jelenleg az ustekinumab csak CD kezelésében befogadott. A UNITI-1 vizsgálat 741 korábban anti-TNF hatásvesztett beteget foglal magába, amelyben az indukciós kezelést követő 6. heti klinikai válasz ustekinumab terápiában 34.3% vs. 21.5% volt placeboval szemben.¹⁰¹ A UNITI-2 vizsgálat anti-TNF naív betegekben igazolta az indukciós kezelés hatékonyságát. A UNITI vizsgálatok során fenntartó kezelésbe kerülő betegek összesített remissziós rátája a 44. kezelési hét után 53.1% (8 hetente adagolás), 48.8% (12 hetente adagolás) vs. 35.9% (placebo) volt.¹⁰¹ A UNITI vizsgálatok post-hoc elemzése során endoszkópos nyálkahártyagyógyulást vizsgálva az ustekinumab magasabb SES-CD csökkenéshez vezetett a 8. héten placebohoz képest az indukciós kezelést követően, azonban 44. kezelési hétnél nem volt statisztikailag szignifikáns különbség.¹⁰² Az ustekinumab hatékonyságát colitis ulcerosában a UNIFI vizsgálat igazolta.¹⁰³

A UNITI vizsgálatok során a kezeléssel összefüggésbe hozható infekciós szövődmények, malignitás, vagy infúziós reakciók gyakorisága nem volt emelkedett a placebo populációhoz képest.¹⁰¹ Hosszabb távú követés azonban szükséges a megfelelő biztonsági profil felállításához.

1.5.3. Újabb 'kismolekulájú' gyógyszerek (JAK-gátlók)

Ezen gyógyszercsoport jelenleg egyetlen engedélyezett képviselője a tofacitinib. A tofacitinib egy orális készítmény, mely a JAK1 és JAK3, kisebb mértékben a JAK2 és TYK2 jelátviteli fehérjék gátlásával fejt ki hatását a mucosális immunsejtek cytokin jelátviteli útjain.¹⁰⁴

A tofacitinib hatékonysága eddig colitis ulcerosában került igazolásra az OCTAVE vizsgálatokban. Közepesen-súlyos, súlyos UC betegek kerültek randomizálásra (>50% anti-TNF hatásvesztésen átesett), akik 18.5%-ban értek el klinikai remissziót 8 hét tofacitinib kezelés után, szemben a placebo 8.2%-os arányával. Fenntartó kezelésben, a klinikai remisszió az 52. héten 34.3%, 40.6% és 11.1% volt 2x5mg/nap, 2x10mg/nap és placebo adagolásban.¹⁰⁵

A JAK-STAT jelátviteli utak szerteágazó sejtfolyamatokat szabályoznak, így nem meglepő hogy ezen szerek mellékhatásai is többfélék, úgymint emelkedett szérum koleszterin-, kreatin-kináz- és transzamináz koncentrációk. További mellékhatások lehetnek a csökkent fehérvérsejt és vérlemezke és vörösvértest szám. A JAK-gátlók jelentős immunszuppresszív hatása és a súlyos/opportunista kezeléssel összefüggésbe hozható infekciók (különösen herpes zoster kialakulása) növekedett rizikója szem előtt tartandó.^{104,105,106}

A tofacitinibhez hasonló, de nagy szelektivitással a JAK1 iránt rendelkező JAK gátló a fligotinib. Fligotinibbel kapcsolatos klinikai vizsgálatok CD zajlanak, a fázis 2 FITZORY vizsgálat jelenleg ígéretes eredményeket mutat.¹⁰⁷

1.5.4. Sebészeti kezelés

A gyógyszeres kezelés eredménytelensége vagy a potenciálisan kialakuló súlyos szövődmények miatt a CD és UC betegekben sebészi kezelés válhat szükségessé. Műtéti indikációt képez a súlyos terápia refrakter gyulladós aktivitás, szűkületes betegség (szignifikáns szűkület, ileus), a penetráló betegségviselkedéshez kapcsolható szövődmények (fistulák, tályog, bélperforáció), perianalis manifesztáció, toxicus megacolon, illetve súlyos dysplasia vagy carcinoma jelenléte. Crohn-betegségben

szignifikáns stenosis esetén bélrezekció végzendő, illetve rövid vékonybélszűkület, vagy szegmentális vékonybélszűkület esetén a stricturoplasztika is adekvát sebészi megoldás lehet. Súlyos, terápiarezisztens vastagbélérintettség esetén hemicolectomia, kiterjedt esetben subtotalis colectomia, igen súlyos perianalis érintettség társulása esetén pedig proctocolectomia és vég-ileostoma képzése a legelterjedtebb műtéti megoldások. Perianalis betegség esetén nem rezektív műtéti technikák a tályogdrainage, illetve a fistulák fonalazása (seton behelyezés). Colitis ulcerosában toxikus megacolon, szabad hasi perforáció, terápiarezisztens akut súlyos colitis, valamint malignitás gyanúja esetén colectomia végzendő.¹⁰⁸

Populációs alapú vizsgálatok eredményei alapján rezektív sebészeti beavatkozás a Crohn-betegek ~40-50%-ában, míg colectomia elvégzése az UC betegek ~10-20%-ában válik szükségessé a betegség első 10 éve során.^{32,109,110} Az ECCO-EpiCom kohorszvizsgálatában a 2010-ben diagnosztizált Crohn-betegek körében a sebészeti beavatkozások aránya a terápia első 5 évében nem különbözött a kelet- és nyugat-európai centrumokat összevetve (21% vs. 22%) annak ellenére, hogy Nyugat-Európában szignifikánsan magasabb volt az immunszuppresszív, valamint a biológiai terápia használatának aránya (33% vs. 14%, $p < 0.01$).³³ Eredményeik alapján az immunszuppresszív terápia alkalmazása csökkentette, míg a biológiai terápia használata nem befolyásolta a sebészeti beavatkozások szükségességét. Hasonló eredmények születtek egy populációs alapú holland tanulmányban, melynek során 1991 és 2014 között a sebészeti beavatkozások, valamint a hospitalizáció aránya csökkent a Crohn-betegek körében, azonban ez nem mutatott szignifikáns összefüggést a gyakoribb immunszuppresszív és biológiai terápia használatával.¹¹¹ Összességében elmondható, hogy az utóbbi időszakban megjelent néhány populációs alapú vizsgálatban a sebészeti beavatkozások aránya nem mutatott jelentős változást a korábbi (pre-biológiai) időszakokhoz képest, ugyanakkor ezen következtetések igazolására további kiterjedt vizsgálatok szükségesek.¹¹²

1.5.5. A biológiai terápiák és újabb 'kismolekulájú' szerek pozicionálása a klinikai gyakorlatban

A gyulladósos bélbetegségek terápiás armamentáriumának bővülésével a klinikai gyakorlatban alkalmazandó megfelelő szerek kiválasztása egyre komplexebb feladattá válik. Összehasonlító randomizált klinikai vizsgálatok szükségesek az egyes szerek relatív pozíciójának és esetleges kombinált alkalmazásainak meghatározásához az IBD kezelésében. A jelenleg elérhető biológiai és 'kismolekulájú' szerek az 4. táblázatban láthatók.

4. táblázat. Jelenleg elérhető biológiai és 'kismolekulájú' készítmények ^{2,52,113,114}

Gyógyszer	Befogadott indikáció	Alkalmazás módja	Dozírozás kezelés során
Infliximab	CD / UC	i.v.	Indukció: 5-10 mg/kg 0. 2. és 6. héten Fenntartó: 5-10 mg/kg 4-8 hetente
Adalimumab	CD / UC	s.c.	Indukció: 160 mg (0. hét), 80 mg (2. hét) Fenntartó: 40 mg 7-14 naponta
Golimumab	UC	s.c.	Indukció: 200 mg (0. hét), 100 mg (2. hét) Fenntartó: 100 mg 4 hetente
Certolizumab	CD	s.c.	Indukció: 400 mg 0. 2. és 6. héten Fenntartó: 400 mg 4 hetente
Vedolizumab	CD / UC	i.v.	Indukció: 300 mg 0. 2. és 6. héten Fenntartó: 300 mg 4-8 hetente
Ustekinumab	CD / UC	i.v.	Indukció: < 55 kg: 260 mg; 55-85 kg: 390 mg; > 85 kg: 520 mg
		s.c.	Fenntartó: 90 mg 8-12 hetente
Tofacitinib	UC	p.o.	Indukció: 2x10 mg naponta 8 hétig Fenntartó: 2x5mg / 2x10 mg naponta

[CD, Crohn-betegség; UC, colitis ulcerosa; FDA, 'US Food and Drug Administration'; EMA, 'European Medicines Agency']

1.5.5.1. 'Hagyományos' biológiai kezelések: anti-TNF szerek; a kombinált immunszuppresszív terápia kérdése

Az újabb hatásmechanizmust kínáló szerek megjelenésével felvetődik a kérdés, hogy a már 'hagyományosnak' mondható anti-TNF kezelés továbbra is fenntartandó-e elsővonalbeli terápiaként a biológiai szerek körében. Az elmúlt évtizedek eredményei alapján jelenleg az anti-TNF kezelés biztosítja a legmeggyőzőbb bizonyítékot rövid és hosszú távú klinikai hatékonyságban mind CD és UC esetén, ismert mellékhatás profil mellett.^{38,62,74,68,76,115,116} Az anti-TNF szerek közvetlen összehasonlítására nem állnak rendelkezésre magas szintű evidenciát biztosító klinikai vizsgálatok. Összefoglaló közlemények és hálózat meta-analízis vizsgálatok változó eredményeket közölnek, összességében infliximabnak és adalimumabnak tulajdonítva a legnagyobb hatékonyságot CD-ben, és infliximabnak UC-ben.^{116,117,118,119}

Infliximab és adalimumab esetén áll rendelkezésre megfelelő szintű bizonyíték klinikai hatékonyságra fistulázó perianális Crohn-betegséget tekintve (adalimumab esetén post-hoc analízis).^{63,120} Továbbá az infliximab rendelkezik igazolt hatékonysággal akut súlyos colitis ulcerosa esetén (bélmentő terápia).^{121,122} Az adalimumab klinikai hatékonyságát másodvonalbeli szerként (infliximab terápiás hatásvesztést követően) randomizált vizsgálat igazolta.⁶⁶ Kisebb kohorszok igazolják a certolizumab hatékonyságát másodvonalbeli szerként, hasonló adatok golimumab esetén, azonban magasabb evidenciájú vizsgálatok nem állnak rendelkezésre.^{123,124}

Az anti-TNF biológiai terápiák immunszuppresszív szerrel való kombinálása a javuló klinikai hatékonyság és alacsonyabb immunogenitás, de a potenciálisan megnövekedett fertőzések és malignus szövődmények mérlegelésén alapul.^{125,126,127} A SONIC vizsgálatban a szteroid-mentes klinikai remisszió a 26. héten szignifikánsan magasabb volt a kombinált immunszuppresszív kezelést kapó betegekben, mint infliximab vagy azathioprin monoterápiában (57% vs. 44% vs. 30%).⁵⁹ A SUCCESS tanulmány hasonló eredményeket írt le közepesen-súlyos, súlyos UC betegekben a kombinált immunszuppresszió javára.¹²⁸ Az infliximab fenntartó kezelés hatékonysága azonban nem különbözött 24 hónap elteltével a végig kombinált terápiát kapó és a 6 hónap után azathioprint elhagyó betegpopuláció között, továbbá hasonló eredményeket közöltek 1 éves kombinált immunszuppresszív kezelést követő azathioprin elhagyása/

dóziscsökkentése során is.^{129,130} Az adalimumab és azathioprin kombinációs kezelés nem mutatott statisztikailag szignifikáns előnyt a monoterápiához képest a DIAMOND vizsgálatban.¹³¹ Megjegyzendő azonban, hogy a kombinált immunszuppresszív terápia számos vizsgálat eredményei alapján a T-sejtes lymphoma, nem-melanoma bőrrák, myeloszuppresszió és oportunisták infékción (különös tekintettel herpes zoster) rizikóját növeli a monoterápiához képest.^{87,88,89,90,91,132}

1.5.5.2. Újabb biológiai- és 'kismolekulájú' gyógyszerek

Összehasonlító vizsgálatok anti-TNF és az újabb biológiai- (vedolizumab, ustekinumab) és 'kismolekulájú' (tofacitinib) szerek között jelenleg csak igen korlátozottan állnak rendelkezésre.

A vedolizumab elsővonalbeli terápia választás lehet közepesen súlyos colitis ulcerosa kezelésében, azonban a jellemzően lassabban felépülő terápia hatás miatt esetenként szükség lehet párhuzamos szteroid terápia alkalmazására az indukciós periódus alatt. Vedolizumab esetén jelenleg nem áll rendelkezésre magas szintű evidencia fistulázó Crohn-betegségben való hatékonyságról.¹³³ A biztonságosabb mellékhatásprofil, illetve a bélre lokalizált hatásmechanizmus miatt malignus társbetegséggel rendelkező, idősebb, vagy egyéb okból immunszupprimált populációk számára a vedolizumab elsődleges választásként szolgálhat.^{98,114}

Az ustekinumab a rendelkezésre álló biológiai szerek között a legújabb, melynek hatékonysága igazolt Crohn-betegségben, továbbá anti-TNF hatásvesztést követően másodikvonalbeli terápiként is. Jelenleg azonban még nem került befogadásra UC kezelésében. Az ustekinuban indukciós kezelésben való hatékonysága indirekt összehasonlításban összevethető az anti-TNF szerek hatékonyságával, továbbá meggyőző biztonsági profilja és alacsony immunogenitása elsővonalbeli választásként is vonzóvá teheti nem komplex fenotípusú Crohn-betegségben, illetve psoriasis, mint EIM fennállása esetén.¹¹⁴

A tofacitinib és egyéb fejlesztés alatt álló 'kismolekulájú' szerek újabb terápia célpontokkal rendelkeznek az IBD kezelésében, továbbá az orális alkalmazás igen vonzóvá teheti ezen szereket a jövőben. A biológiai szerekkel szemben a 'kismolekulájú'

szerek esetén nem kell számolni immunogenitással, így a hatásvesztés egyik fő kiváltó oka kiküszöbölhető. További előny a gyorsan felépülő klinikai hatás.¹⁰⁵ A jelenleg elérhető szerek kiterjedt mellékhatásprofilja remélhetőleg csökkenni fog a JAK1 szelektív fligotinib megjelenésével.

Jelenleg rendelkezésünkre álló adatok alapján összefoglalóan elmondható, hogy komplex fenotípusú Crohn-betegség és akut súlyos colitis ulcerosa esetén az anti-TNF szerek rendelkeznek legnagyobb bizonyított hatékonysággal, ezért elsővonalbeli terápiás választásként javasolhatók (infliximab esetén a kombinált immunszuppresszív kezelés előnye igazolt). A fentiekén kívüli egyéb klinikai esetekben az újabb biológiai és 'kismolekulájú' szerek pozicionálása a megelőző gyógyszeres kezelések, betegség-fenotípus és egyéni preferencia alapján választandó.

1.5.6. A kezelés stratégia és betegkövetés korszerű szemlélete gyulladósos bélbetegségekben – 'Treat-to-target'

Az IBD kezelése az elmúlt 2 évtizedben jelentős fejlődésen ment keresztül. Crohn-betegségben igazolást nyert, hogy az időben elhúzódó aktív gyulladósos terhelés az emésztőszervi károsodások (szűkületek, fistulák, krónikus nyálkahártyakárosodás) kumulatív növekedését eredményezi.¹³⁴ A konvencionális felépítő jellegű ('step-up') terápiás stratégiák mellett ezáltal a súlyosabb betegségfolyással / komplex fenotípussal rendelkező betegek esetén potenciálisan később kerül bevezetésre a szervi károsodást megfékezni hivatott hatékony terápia. A felépítő jellegű stratégia lépcsőzetes terápiaeszkálációt jelent a kisebb hatékonyságú, de biztonságosabb és olcsóbb terápiák felől a hatékonyabb, modernebb gyógyszerek felé a betegségaktivitás függvényében: legtöbbször az 5-ASA, szteroid, immunszuppresszív szerek, biológiai terápiák szekvenciát követve. A korai agresszív ('top-down') terápiás stratégia ezzel szemben az immunszuppresszív szerek és biológiai terápiák időben korábbi és szélesebb körű alkalmazását jelenti, megátolva ezáltal a tartós bélrendszeri károsodások kialakulását. A különböző terápiás stratégiákat (top-down vs. step-up) összehasonlító randomizált klinikai vizsgálatok változó metodikával ugyan, de összességében igazolták a korai kombinált immunszuppresszív terápia nagyobb hatékonyságát, ugyanakkor

megjegyzendő, hogy a REACT vizsgálatban a szteroid-mentes klinikai remisszió 12 hónap elteltével nem különbözött a két stratégia között (66% vs. 61.9%).^{59,135,136}

Populációs adatok alapján a Crohn-betegek megközelítően 40%-a kezdeti betegségaktivitást követően indolens lefolyással rendelkezik.³² Ezt figyelembe véve a 'top-down' terápiás stratégiák nem alkalmazhatók a Crohn-betegség teljes spektrumára, mivel az a kevésbé súlyos betegek túlkezeléséhez, a terápiás mellékhatások és nem utolsósorban költségek növekedéséhez vezetne. Az IBD modern kezelésében kiemelkedő szerepet kap pontos beteg-stratifikáció, mely lehetővé teszi a rossz prognosztikai faktorokkal rendelkező betegek azonosítását, akikben a korai agresszívabb terápiás stratégiák (immunszuppresszív és/vagy biológiai terápiák – top-down) létjogosultságot nyernek. Számos demográfiai, klinikai és laboratóriumi faktor került leírásra Crohn-betegségben, melyek korrelációt mutatnak a későbbi súlyos/komplikált betegségelefolyással, ezek: fiatal életkor, dohányzás, kiterjedt vékonybél érintettség, perianális érintettség, korai szteroid expozíció, ASCA pozitivitás.^{137,138,139} Colitis ulcerosában meggyőző bizonyíték nem áll rendelkezésre, miszerint a korai agresszív terápiás stratégiák befolyásolják a hosszútávú betegségviselkedést, ugyanakkor a diagnóziskor fennálló betegségkiterjedés és szteroid igény prediktív faktorai a súlyos betegségelefolyásnak.¹⁴⁰ A helyes terápiás stratégia kiválasztásának tehát komplex előny/rizikó mérlegelésen és minél pontosabb beteg-stratifikáción kell alapulnia, a betegségviselkedés folyamatos követésével és szükség esetén gyors terápiaeszkálációval.^{2,52}

Az utóbbi évek eredményei alapján egyre világosabbá vált, hogy a klinikai betegségaktivitás nem korrelál elég pontosan a gyulladás objektív markereivel (laboratórium és endoszkópos eredmények), továbbá a tisztán klinikai remisszió nyálkahártyagyógyulás hiányában nem befolyásolja alapvetően a betegségelefolyást Crohn-betegségben.^{134,141,142} Felismerve, hogy a tünet-orientált terápiavezetés nem elégséges az IBD hatékony kezeléséhez, a terápia és betegkövetés korszerű szemléletévé a 'treat-to-target' stratégia vált. Ennek alapjául a STRIDE⁴⁹ ajánlás szolgál, mely szerint optimális terápiás végpontoknak objektív mutatók választandóak a pusztán klinikai / tünetorientált kimeneteli végpontok helyett. A STRIDE alapján elsődleges terápiás végpontok a beteg által jelentett betegségaktivitás ('patient-reported outcome measures');

PRO) és a gyulladás objektív markereinek normalizálódása (endoszkópos és laboratóriumi eredmények). (5. táblázat). A treat-to-target stratégia, más szóval tehát az objektív szoros betegkövetés, klinikai és laboratóriumi markerek rendszeres/időszerű monitorozásának klinikai superioritását a CALM vizsgálat igazolta.¹⁴³

5. táblázat. 'Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease' (STRIDE) konszenzus ajánlás a treat-to-target stratégiára vonatkozóan⁴⁹

Crohn-betegség	Colitis ulcerosa
A konszenzus terápiás végpontok az alábbiak kombinációja:	
Klinikai / PRO remisszió: hasi fájdalom és hasmenés normalizálódása. Értékelés min. 3 havonta aktív betegség alatt.	Klinikai / PRO remisszió: rectalis vérzés és hasmenés normalizálódása. Értékelés min. 3 havonta aktív betegség alatt.
és	és
Endoszkópos remisszió: fekélyek hiánya ileocolonoscopia során*. Értékelés 6-9 havonta aktív betegség alatt.	Endoszkópos remisszió: nyálkahártya törékenység és fekélyek hiánya colonoscopia vagy flexibilis-sigmoidoscopia során. Értékelés 6-9 havonta aktív betegség alatt.
Kiegészítő markerek a betegségaktivitás monitorozásához, melyek azonban önmagukban nem terápiás végpontok:	
<ul style="list-style-type: none"> ● CRP ● Széklet calprotectin 	<ul style="list-style-type: none"> ● CRP ● Széklet calprotectin ● Szövettan
Nem terápiás végpontok:	
<ul style="list-style-type: none"> ● Szövettan ● Képkalkoló módszerek* 	<ul style="list-style-type: none"> ● Képkalkoló módszerek

* Ha az endoszkópia nem képes megfelelő információt szolgáltatni a betegségaktivitásról, akkor a terápiás végpont a képkalkoló vizsgálatok által igazolt remisszió lehet.

[PRO, 'patient-reported outcome measures'; CRP, C-reaktív protein]

1.5.7. Az anti-TNF terápia optimalizálása – a terápiás gyógyszer szint monitorozás

Az anti-TNF terápiák megjelenése forradalmasította a CD és UC kezelést, klinikai hatékonyságot mutatva egyéb gyógyszeres terápiára refrakter betegekben.

Megjegyzendő azonban, hogy anti-TNF terápia során a betegek megközelítően 10-30%-a nem mutat klinikai választ az indukciós kezelésre ('primary non-response'; PNR), továbbá a kezdetben terápiás választ adó betegekben a fenntartó kezelés során további 25-40%-ban terápiás hatásvesztés alakul ki ('loss of response'; LOR).^{144,145,146}

A biológiai terápiák sajátos aspektusa, hogy az immunrendszer, bár változó mértékben, de képes felismerni ezen fehérjemolekulákat és immunválaszt indítani ellenük antitest képződés formájában.¹⁴⁷ Ezen gyógyszer-ellenes antitestek ('anti-drug antibody'; ADA) a gyógyszermolekulához kötődve blokkolják annak antigén kötő helyét, továbbá komplex kötésbe viszik a gyógyszermolekulákat fokozva azok clearancét, mindkét esetben csökkentve ezzel a gyógyszer klinikai hatékonyságát.^{148,149} Az anti-TNF terápiák megjelenését követően lehetővé vált az anti-TNF gyógyszer szérumszintjének és a gyógyszer ellen potenciálisan termelődő antitestek jelenlétének mérése különböző módszerek (legelterjedtebben ELISA eljárás) révén, melyet összefoglalóan terápiás gyógyszer szint monitorozásnak nevezünk ('therapeutic drug monitoring'; TDM). Az anti-TNF gyógyszer szint meghatározást praktikusán a soron következő kezelés előtt közvetlenül célszerű végezni, mely így a gyógyszer szérumszintjének legalacsonyabb fázisát, völgy-szintjét ('trough level'; TL) mutatja.

Számos tanulmány pozitív korrelációt mutatott infliximab terápia kapcsán a gyógyszer szérumszintek (TL) és a klinikai hatékonyság között mind Crohn-betegségben és colitis ulcerosában.^{150,151} Továbbá, kapcsolat igazolt az alacsony infliximab gyógyszer szint és/vagy gyógyszer-ellenes antitestek (ADA) jelenléte és a terápiás hatásvesztés (LOR) között.^{152,153} Adalimumab terápiában kevesebb adat áll rendelkezésre ezen összefüggések bizonyítására, azonban hasonló korreláció leírásra került a TL/ADA státusz és klinikai hatékonyság között.^{154,155} Bár minden valószínűség szerint az anti-TNF terápiák hatékonyságában és a hatásvesztés kialakulásában a gyógyszer-ellenes antitestek termelődésének fontos szerepe van, számos egyéb klinikai és nem-klinikai faktor befolyásolhatja az anti-TNF szerek farmakokinetikáját és farmakodinámiáját, ennél fogva a teljes klinikai hatékonyságot.^{148,156} Kutatásunk idején igen kevés olyan adat áll rendelkezésre az irodalomban, mely eredményeket szolgáltat infliximab terápiában a korai (indukciós kezelés során mért) TL és ADA státusz, továbbá egyéb klinikai és biokémiai faktorok prediktív értékéről az anti-TNF terápia hatékonyságára vonatkozóan.

Adalimumab terápiában szintén további vizsgálatok szükségesek a TL/ADA státusz és LOR kapcsolatának pontos meghatározásához.

Mindezek fényében kutatásunk első részében infliximab (bioszimiler infliximab CT-P13 terápia) esetén vizsgáltuk a kezelés rövid- és középtávú klinikai hatékonyságának prediktív faktorait, míg kutatásunk egy további részében adalimumab terápián lévő betegek körében a klinikai hatásvesztés gyakoriságát és a terápiás gyógyszer szint monitorozás szerepét vizsgáltuk.

1.5.8. Biohasonló készítmények a gyulladásoos bélbetegségek kezelésében

A biológiai készítmények széleskörű elérhetővé válásával párhuzamosan az IBD kezelésének költségei jelentősen megnöttek az utóbbi évtizedben, mely hatalmas terhet ró az egészségügyi ellátórendszerekre.¹⁵⁷ Egyes biológiai készítmények esetén azonban a szabadalmi oltalom időtartama lejárt (mások pedig ezen időszak vége felé járnak), mely a 'biohasonló' / 'bioszimiler' biológiai készítmények megjelenését idézte elő. A bioszimiler készítmények, potenciálisan alacsonyabb árazásuk miatt, a biológiai készítmények iránti hozzáférést növelését, illetve ezen terápiák költségeinek csökkentését hivatottak elérni.

A biohasonló készítmények definíciója az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) szerint: olyan biológiai gyógyszerkészítmények, melyik magas szintű strukturális és funkcionális hasonlóságot mutatnak egy, a már EMA által befogadott biológiai készítményhez (originális készítmény).¹⁵⁸ A biológiai készítmények természetéből adódóan teljes molekuláris egyezés nem valósulhat meg. A bioszimiler készítmények fejlesztési és engedélyeztetési folyamata szigorú szabályozás alatt áll.¹⁵⁹ A biohasonló készítményeket fejlesztésük során kiterjedt in vitro fiziko-kémiai, strukturális és funkcionális összehasonlításnak vetik alá az originális készítménnyel szemben, majd ha ezen feltételeket megfelelő módon teljesíti a biohasonló molekula, a hatékonyság és biztonságosság originális készítménnyel való egyezését randomizált klinikai vizsgálatban kell igazolni. A klinikai vizsgálat során elégséges, ha az originális készítmény egy befogadott indikációjában kerül igazolásra az új készítmény hatékonysága, mely ezt

követően megkapja az originális készítmény összes befogadott indikációját. Ezt az eljárást indikáció extrapolációnak nevezik.

A bioszimiler infliximab CT-P13 volt az első biohasonló készítmény, amely az IBD kezelésében elfogadásra került. Az EMA 2013 szeptemberében, míg az U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2016 áprilisában fogadta be a bioszimiler CT-P13 készítményt az originális infliximab összes indikációjában.^{160,161} Az indikáció extrapoláció két randomizált kontrollált vizsgálat eredményén alapult, melyek rheumatoid arthritis és psoriasis betegekben zajlottak (PLANETRA és PLANETAS vizsgálatok).^{162,163} Az EMA és egyéb gyógyszerügynökségek bioszimilerek fejlesztésére vonatkozó szigorú szabályozásai ellenére a kezelőorvosok körében jelentős bizonytalanság övezte a bioszimilerek használatát IBD-ben. Ennek legfőbb oka, hogy bár a bioszimiler molekula hasonlóságát és biztonságosságát elegendő in vitro és klinikai bizonyíték támogatta, randomizált klinikai vizsgálat IBD-ben nem állt rendelkezésre a hatékonyság és biztonságosság igazolására.⁶¹ Ennek következtében jelentős érdeklődésre tartottak számot azon forgalmazást követő ('post-marketing') adatok, melyek a biohasonló infliximab CT-P13 hatásosságát, biztonságosságát és immunogenitását vizsgálták IBD betegekben körében.

1.6. A gyulladós bélbetegségek kezelésének minőségi indikátorai

A gyulladós bélbetegségek krónikus, progresszív folyamatok révén jelentősen befolyásolják az egyén életminőségét és szociális funkcióit, valamint jelentős szociál-ekonomiai terhet rónak a társadalomra. Mint minden krónikus betegség esetén, az ellátás optimalizálása és egységesítése jelentős előnyökkel jár mind az egyén, mind az egészségügyi ellátórendszer tekintetében. Az IBD kezelése az elmúlt évtizedben jelentős fejlődésen ment keresztül a diagnosztikus eszközök fejlődésével és új terápiás lehetőségek megjelenésével, továbbá a betegkövetési stratégiák és terápiás végpontok tekintetében egyfajta paradigma-váltás figyelhető meg. Amint a fentebbiekben részletesen tárgyalásra került, a treat-to-target stratégia alapján a klinikai, biokémiai és endoszkópos betegségaktivitás markereinek objektív és harmonizált követése került előtérbe az IBD modern kezelésében.⁴⁹ Mindezek következtében az IBD kezelési

folyamata egyre magasabb komplexitást ér el, melynek adekvát megvalósításához multidiszciplináris háttér, a betegkövetési stratégiák és egyéb ellátási folyamatok optimalizálása és standardizálása szükséges.¹⁶⁴

Jelentős kihívást állít, hogy a rendelkezésre álló evidencia-alapú klinikai irányelvek (guideline-ok) ellenére az IBD kezelési / ellátási folyamatában (diagnosztikus eljárások; monitorozási stratégiák; preventatív beavatkozások és tesztek, különösen biológiai terápia során) nagyfokú heterogenitás figyelhető meg világszerte, melyek potenciálisan rosszabb klinikai kimenetellel is kapcsolatba hozhatók.^{165,166} A probléma megoldása céljából előtérbe kerültek azon törekvések, melyek célja meghatározni az IBD kezelésében követendő egységes standardokat, ellátási folyamattal kapcsolatos mutatókat, melyek révén biztosítható az ellátás megfelelő minőségi szintje ('Quality of Care' – QoC). Ezen mutatókat minőségi indikátoroknak nevezzük ('Quality Indicators' – QIs), melyek célja tehát, hogy lehetővé tegyék a QoC kvantifikációját, illetve egységes alkalmazásukkal világszerte biztosítsák az IBD kezelésének megfelelő minőségi szintjét és harmonizáltságát. Az utóbbi években számos QI szett került közlésre különböző európai és észak-amerikai szakmai konszenzusok által.^{167,168,169} Ezen konszenzus állásfoglalásokban a minőségi indikátorok egyfajta tagozódását lehet megfigyelni, miszerint megkülönböztetünk 1) strukturális, az ellátószerv személyzeti felépítéséhez és infrastruktúrájához kapcsolódó; 2) az ellátási folyamathoz kötődő, diagnosztikus és terápiás beavatkozásokhoz kapcsolható; és 3) a terápiás kimenetelhez kapcsolható minőségi indikátorokat.^{168,169,170} Megjegyzendő, hogy bár a QI mutatók a fentiek alapján egyre kiterjedtebb és komplettebb formában kerültek meghatározásra a nemzetközi irodalomban, ezen minőségi indikátorok alkalmazásáról és a QoC felméréséről individuális IBD centrumokban igen kevés közlemény áll rendelkezésre. A minőségi indikátorok felmérése és elemzése potenciálisan kiemelkedő jelentőségű, hiszen lehetőséget biztosít az adott centrum működésében felmerülő hiányosságok azonosítására, továbbá referencia adatként szolgálhat más centrumok számára, összességében segítve az ellátás minőségének fejlesztését és harmonizációját az IBD kezelésében.

2. Célkitűzések

2.1. Rövid- és középtávú hatékonyság előrejelzése biohasonló infliximab terápia során – gyógyszer szint és gyógyszerellenes antitestek mérése, klinikai és biomarkerek

Vizsgálatunk célja a rövid- és középtávú klinikai kimenetel prediktorainak azonosítása biohasonló infliximab CT-P13 terápiában részesülő IBD betegekben, klinikai faktorok, biokémiai markerek, és sorozatos gyógyszer szint és gyógyszerellenes antitest mérések elemzése során, országos prospektív kohorszvizsgálat keretében.

2.2. Hatékonyság, biztonságosság és immunogenitás biohasonló infliximab kezelés során – országos prospektív kohorsz 1 éves követésének eredményei

Célunk a közép- és hosszú távú klinikai hatékonyság, biztonságosság és immunogenitás felmérése biohasonló infliximab CT-P13 terápiában részesülő IBD betegekben 54 hét követési idő során, országos prospektív kohorszvizsgálat keretében.

2.3. Hatásvesztés és dózisintenzifikáció adalimumab terápia során – a terápiás gyógyszer szint monitorozás szerepe és egyéb prediktív faktorok

Vizsgálatunk célja a klinikai hatásvesztés és dózisintenzifikáció gyakoriságának, a terápiás gyógyszer szint monitorozás szerepének és a hatásvesztés egyéb prediktorainak felmérése adalimumab terápiában részesülő betegek keresztmetszeti vizsgálatában.

2.4. Minőségi indikátorok felmérése és elemzése a gyulladós bélbetegségek kezelésében

Vizsgálatunk célkitűzése a betegellátás minőségének elemzése strukturális komponensek, betegellátási folyamat / hozzáférhetőség, és a betegségkimenetelhez kapcsolódó minőségi indikátorok felmérése alapján egy magyarországi IBD centrumban, retrospektív vizsgálat keretében.

3. Módszerek

3.1. Rövid- és középtávú hatékonyság előrejelzése biohasonló infliximab terápia során – gyógyszeres szint és gyógyszerellenes antitestek mérése, klinikai és biomarkerek

Jelen kutatásunk egy országos kiterjedésű, multicentrikus prospektív kohorszvizsgálat, melynek betegbevonási periódusa 2014 májusában kezdődött 16 magyarországi IBD centrumban (4 egyetemi központ, 12 megyei kórház). A bevonásra került betegek konszekutív, 18. életévüket betöltött közepesen-súlyos és súlyos Crohn és colitis ulcerosa betegek, akiknél infliximab anti-TNF biológiai kezelés indult a biohasonló Inflectra készítménnyel. A 2014 májusától érvénybe lépő, Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) által kibocsátott finanszírozási eljárásrend szerint minden első alkalommal infliximab biológiai terápiára kerülő beteg esetében, és azon betegek esetében, akik legalább 12 hónapot megelőzően nem részesültek infliximab kezelésben, a biohasonló Inflectra készítmény finanszírozott a társadalombiztosító által, szemben az originális Remicade készítménnyel.¹⁷¹ Vizsgálatunkban ennek megfelelően a bevonásra alkalmas betegek infliximab naív betegek, vagy olyan betegek, akik a bevonást megelőző 12 hónapon belül nem részesültek infliximab kezelésben.

A bevonásra került betegek infliximab CT-P13 – Inflectra készítményt kaptak intravénás alkalmazásban 5 mg/tskg dózisban a terápia kezdetétől számított 0. 2. 6. héten (indukciós kezelés) és ezt követően 8 hetes periódusokban fenntartó kezelésben. A betegek követését egy minden centrumra kiterjedő, országos harmonizált monitorozási stratégia jellemezte, mely részben a NEAK biológiai kezelésre vonatkozó szabályozásainak részét képezi. Demográfiai és betegségsztyalizásra vonatkozó adatok, megelőző és párhuzamos gyógyszerelés, klinikai betegségaktivitás, biokémiai aktivitás, endoszkópos és képalkotó vizsgálatok adatai, illetve anti-TNF gyógyszeres szint és gyógyszerellenes antitest mérések eredményei kerültek feldolgozásra. (6. táblázat).

6. táblázat. Betegek és módszerek - követési stratégia

	0. hét	14. hét	30. hét	54. hét
Demográfiai adatok	✓			
Kórtörténet	✓	✓	✓	✓
Klinikai aktivitás CDAI/PDAI vagy pMayo	✓	✓	✓	✓
Biokémiai aktivitás WBC, CRP, We, albumin	✓	✓	✓	✓
Endoszkópos aktivitás SES-CD or Mayo	✓			✓
Képkeltő vizsgálat (perianalis) MR vagy CT	✓			✓
TL + ADA* ELISA (Theradiag)	✓	✓	✓	✓
Mellékhatás	✓	✓	✓	✓

* A 2. és 6. héten a TL és ADA szintek mérésre kerültek a budapesti és szegedi munkacsoportokban

[CDAI, 'Crohn's Disease Activity Index'; pMayo, 'partial Mayo Score'; PDAI, 'Perianal Disease Activity Index', WBC, fehérvérsejt-szám; CRP, C-reaktív protein; We, vérsüllyedés; SES-CD, 'Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; TL, 'trough level'; ADA, 'anti-drug antibody'; ELISA, 'Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay']

A CD és UC diagnózis felállítása a bevonásra kerülő betegekben a Lennard-Jones kritériumrendszer alapján történt.³⁶ A betegségsztyályozás Crohn-betegségben és colitis ulcerosában a Montreal-klasszifikáció alapján történt.²⁶ A klinikai betegségaktivitás felmérése a 'Crohn's Disease Activity Index' (CDAI) és a 'partial Mayo-score' (pMayo) score-rendszerekkel történt. Crohn-betegségben klinikai remisszióként a CDAI<150 pont és fistulaváladékozás hiányát definiáltuk. Klinikai válaszként a kiindulási CDAI csökkenése >70 ponttal vagy a váladékozó fistulák számának >50%-os csökkenése lett meghatározva.^{37,172} Colitis ulcerosában a pMayo index <3 pont felelt meg klinikai remisszióknak, a kiindulási pMayo érték ≥ 3 ponttal való csökkenése pedig klinikai

válasznak.³⁸ Biokémiai betegségaktivitás szempontjából C-reaktív protein (CRP; határérték: 10mg/l), fehérvérsejtszám és albumin értékek kerültek meghatározásra.

Az anti-TNF gyógyszerszint ('trough level' – völgy szint; TL) és gyógyszer-ellenes antitestek ('anti-drug antibody'; ADA) mérése konvencionális és „szendvics” mechanizmusú 'Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay' (ELISA) módszerekkel történt [LISA TRACKER® infliximab LT-005 Duo; Theradiag, France]. A TDM mérések a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében kerültek elvégzésre. Az alkalmazott ELISA kit alsó detekciós határa a gyógyszerszint szempontjából 0.1µg/ml, a gyógyszer-ellenes antitestek szempontjából 10 ng/ml. Normál terápiás tartományként a 3–7 µg/ml TL gyógyszerszintet definiáltuk.^{173,174,175,176} Megjegyezzük, hogy az általunk használt ELISA kit – mint minden, a kereskedelmi forgalomban kutatásunk idején kapható TDM kit – kifejlesztése az originális infliximab készítmény méréseihez történt. A bioszimiler CT-P13 infliximab és az originális infliximab immunológiai epitópjai azonban teljes keresztreaktivitást eredményeznek, mely lehetővé teszi a bioszimiler infliximab TL értékek és ADA státusz pontos meghatározását a rendelkezésre álló TDM kitekkel.^{177,178,179}

A vizsgálat elsődleges célja a kezelés korai időszakában mért gyógyszerszintek és ADA státusz, valamint egyéb biokémiai és klinikai faktorok prediktív erejének meghatározása a rövid- és középtávú klinikai hatékonyságra vonatkozóan.

Statisztikai analízisre SPSS® 20 (SPSS Inc. Chicago, IL) szoftvert használtunk. A kiindulási betegadatokat elemzésére leíró statisztikát alkalmaztunk. Folytonos változók esetén átlag, standard deviáció, medián és interquartilis értékeket adtunk meg. A kategorikus változók vizsgálatára Khi-négyzet próbát és Fischer-exact tesztet használtunk. Esélyhányados ('odds ratio'; OR) értékek meghatározásra kerültek. 'Receiver Operating Characteristic' (ROC) analízist használtunk a mért TL azon határértékeinek megállapítására, melyeknek legnagyobb prediktív értékkel rendelkeztek a későbbi klinikai válaszra/remisszióra. Szenszitivitás, specificitás, pozitív prediktív érték, negatív prediktív érték kerültek kiszámításra. Logisztikus regresszió analízist alkalmaztunk a betegség-karakterisztika, klinikai és biokémiai faktorok, és a klinikai kimenetel közötti asszociációk vizsgálatára. Azon független változók, melyek esetében $p < 0.1$, kiválasztásra kerültek a multivariációs analízishez. Az általános statisztikai

szignifikanciaszint $p < 0.05$ volt. Az elemszám miatt az 54. heti klinikai kimenetel prediktív faktorai csak Crohn-betegségben kerültek vizsgálatra.

A kutatás megfelel a Helsinkai Deklarációban felállított etikai normáknak. A kutatási tervet a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (929772-2/2014/EKU [292/2014]).

3.2. Hatékonyság, biztonságosság és immunogenitás biohasonló infliximab kezelés során – országos prospektív kohorsz 1 éves követésének eredményei

Vizsgálatunk alapjául a fentebb már részletesen jellemzett országos, multicentrikus kohorsz szolgált, melynek jelen vizsgálatra vonatkozó betegbevonási és követési időszaka 2014. májustól 2016. decemberig tartott. A bevonásra került betegek biohasonló infliximab CT-P13 – Inflectra készítményt kaptak 5 mg/tskg dózisban a terápia kezdetétől számított 0. 2. 6. héten és ezt követően 8 hetes periódusokban. Demográfiai és betegségosztályozásra vonatkozó adatok, megelőző és párhuzamos gyógyszerelés, klinikai betegségaktivitás, biokémiai aktivitás, endoszkópos és képalkotó vizsgálatok adatai, illetve anti-TNF gyógyszer szint és gyógyszerellenes antitest mérések eredményei kerültek feldolgozásra. A TDM mérések LISA TRACKER® infliximab LT-005 Duo; Theradiag ELISA kitekkel kerültek elvégzésre. A klinikai betegségaktivitás felmérése a CDAI és pMayo score-rendszerek alapján történt.^{37,38} A vizsgálat elsődleges végpontjai a klinikai remisszió felmérése a terápia megkezdését követő 14. 30. és 54. héten. Másodlagos végpontok a klinikai válasz, biokémiai válasz, immunogenitás és biztonsági profil felmérése a kezelés során. Az infliximab kezelés fenntartó fázisába a 14. héten klinikai választ mutató betegek léphettek.

A statisztikai analízisre SPSS® 20 (SPSS Inc. Chicago, IL) szoftvert használtunk. A kiindulási beteg adatok, továbbá a 14. 30. és 54. heti klinikai válasz és remisszió elemzésére leíró statisztikát alkalmaztunk. A klinikai válasz/remisszió ráták és az ADA pozitivitás ráták összehasonlítására a korábban anti-TNF kezelést kapó és anti-TNF naiv betegek között Khi-négyzet próbát és Fischer-exact tesztet használtunk. Az átlagos CRP

értékek összehasonlítására különböző betegsoportokban párosított t-próbát alkalmaztunk. Az általános statisztikai szignifikanciaszint $p < 0.05$ volt.

A kutatás megfelel a Helsinkai Deklarációban felállított etikai normáknak. A kutatási tervet a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (929772-2/2014/EKU [292/2014]).

3.3. Hatásvesztés és dózisintenzifikáció adalimumab terápia során – a terápiás gyógyszer szint monitorozás szerepe és egyéb prediktív faktorok

Jelen vizsgálatunk egy keresztmetszeti tanulmány, melynek alanyai adalimumab terápiában részesülő konzekutív betegek. A betegbevonás 2014. november és 2016. június között zajlott két hazai IBD centrumban. A bevonásra került betegek adalimumab (Humira) készítményt kaptak subcutan injekció formájában indukciós kezelés során 160/80 mg, majd fenntartó kezelésben 40 mg dózisban 2 hetente alkalmazva, illetve dózisemelt kezelésben 40 mg hetente alkalmazva. Demográfiai és betegségosztályozásra vonatkozó adatok, megelőző és jelen gyógyszerelés, klinikai és biokémiai betegségaktivitás, illetve anti-TNF gyógyszer szint (TL) és gyógyszer-ellenes antitest (ADA) mérések eredményei kerültek feldolgozásra. A betegségosztályozás Crohn-betegségben és colitis ulcerosában a Montreal-klasszifikáció alapján történt.²⁶ A klinikai betegségaktivitás felmérése a CDAI és pMayo score-rendszerek alapján történt.^{37,38}

A TDM mérések feltételezett klinikai hatásvesztés vagy rutin betegkövetés során történtek. A gyógyszer szint méréshez szükséges vérminták a következő esedékes adalimumab injekció előtt közvetlenül kerültek levételre. Az anti-TNF gyógyszer szint és gyógyszer-ellenes antitest mérések LISA TRACKER® adalimumab LT-005 Duo; Theradiag ELISA kitekkel kerültek elvégzésre. Az alkalmazott ELISA kit alsó detekciós határa a gyógyszer szint szempontjából 0.1 µg/ml, a gyógyszer-ellenes antitestek szempontjából 10 ng/ml. Normál terápiás gyógyszer szint tartomány alsó határaként az 5 µg/ml TL értéket definiáltuk.^{176,180,181} A 200 ng/ml értéket meghaladó ADA koncentrációt 'magas' ADA értéknek definiáltuk. Azon betegek esetén akik több TDM mérési

eredménnyel rendelkeztek, tranzien ADA pozitívnak definiáltuk ha a mért antitestek a következő TDM mérés esetén már nem voltak jelen a szérummintában.

A tényleges hatásvesztés (LOR) definíciójaként az adalimumab terápia leállítását határoztuk meg. Azon betegek esetén, akik klinikai aktivitást mutattak, de dózisemelt kezelés hatására ismét klinikai válasszal reagáltak, megtartott klinikai hatékonyságot definiáltunk (nincs hatásvesztés).

A statisztikai analízisre SPSS® 20 (SPSS Inc. Chicago, IL) szoftvert használtunk. A kiindulási betegadatok elemzésére leíró statisztikát alkalmaztunk. Folytonos változók esetén átlag, standard deviáció, medián és interquartiliseket adtunk meg. A kategorikus változók vizsgálatára Khi-négyzet próbát és Fischer-exact tesztet használtunk, OR értékek meghatározásra kerültek. A kategorikus változók időbeli követésére Kaplan-Meier analízist használtunk. Multivariációs logisztikus regressziót alkalmaztunk a nem, ADA pozitívnak, alacsony TL és egyéb klinikai faktorok, és a hatásvesztés valamint dózisintenzifikáció közötti asszociációk vizsgálatára. Az általános statisztikai szignifikanciaszint $p < 0.05$ volt.

A kutatás megfelel a Helsink Deklarációban felállított etikai normáknak. A kutatási tervet a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (929772-2/2014/EKU [292/2014]).

3.4. Minőségi indikátorok felmérése és elemzése a gyulladós bélbetegségek kezelésében

Jelen kutatásunkban a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján működő IBD centrumban végeztük az IBD ellátás minőségének elemzését, felhasználva a nemzetközi irodalomban fellelhető konszenzus ajánlások által meghatározott minőségi indikátorokat (QI).^{167,169} Vizsgálatunk első részében leíró elemzésben a centrum strukturális komponensei kerültek felmérésre (centrum karakterisztikái és infrastruktúra, személyzet, konzulens szakorvosok, eszközök, beteg-regiszterek). Ezt követte a betegellátás folyamatának, diagnosztikus és terápiás eszközök hozzáférhetőségének elemzése (betegségaktivitás monitorozása, diagnosztikus eszközök, endoszkópia,

képzőképzés hozzáférhetősége, különböző terápiás stratégiák, betegséggel és terápiával kapcsolatos szövődmények felmérése és megelőzése, sürgős ambuláns orvos-beteg konzultáció hozzáférhetősége). Végül, a vizsgálatunk második részében felmért betegségekkel kapcsolatos választott minőségi indikátorok kerültek leírásra.

A kutatás második részében retrospektív elemzésben a centrumunkban járó- vagy fekvőbeteg ellátásban megjelent konzekutív betegpopulációban a betegkövetési és terápiás stratégiákat, betegek hozzáférését diagnosztikus és terápiás eszközökhöz, klinikai relapszusok gyakoriságát, hospitalizációs és sebészeti ráták, és egyéb választott minőségi indikátorokat vizsgáltuk. A demográfiai és betegségsztályozásra vonatkozó adatok, illetve a diagnózis/centrumba utalás idején elvégzett vizsgálatok és terápiás expozícióra vonatkozó adatok gyűjtésébe 2010 és 2016 között a centrumban megjelent és gondozásba vett betegek kerültek bevonásra. A betegségsztályozás Crohn-betegségben és colitis ulcerosában a Montreal-klasszifikáció alapján történt.²⁶ A klinikai relapszusok gyakoriságára, relapszus esetén a diagnosztikus eszközök és egyéb betegutak hozzáférhetőségére, a terápiamódosításra, hospitalizációs és sebészeti rátákra vonatkozó adatok 2014. január és 2016. július közötti időszakban kerültek gyűjtésre a centrum gondozásában álló betegek adataiból. Crohn-betegségben és colitis ulcerosában a klinikai relapszus klinikai betegségaktivitás indexek (CDAI, pMayo), biokémiai aktivitás (CRP) és a kezelőorvos általános megítélése alapján került megállapításra.

A statisztikai analízisre SPSS® 20 (SPSS Inc. Chicago, IL) szoftvert használtunk. A kiindulási betegadatokat elemzésére leíró statisztikát alkalmaztunk. Folytonos változók esetén átlag, standard deviáció, medián és interquartiliseket adtunk meg. A kategorikus változók vizsgálatára Khi-négyzet próbát és Fischer-exact tesztet használtunk, OR értékek meghatározásra kerültek.

A kutatás megfelel a Helsinkai Deklarációban felállított etikai normáknak. A kutatási tervet a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte [TUKEB] (No.: 142/2010).

4. Eredmények

4.1. Rövid- és középtávú hatékonyság előrejelzése biohasonló infliximab terápia során – gyógyszeres szint és gyógyszerellenes antitestek mérése, klinikai és biomarkerek

Összesen 291 konsekutív IBD beteg – 184 CD és 107 UC beteg – került bevonásra vizsgálatunkba. A kiindulási betegadatokat a 7. táblázatban láthatók.

7. táblázat. Kiindulási betegkarakterisztika

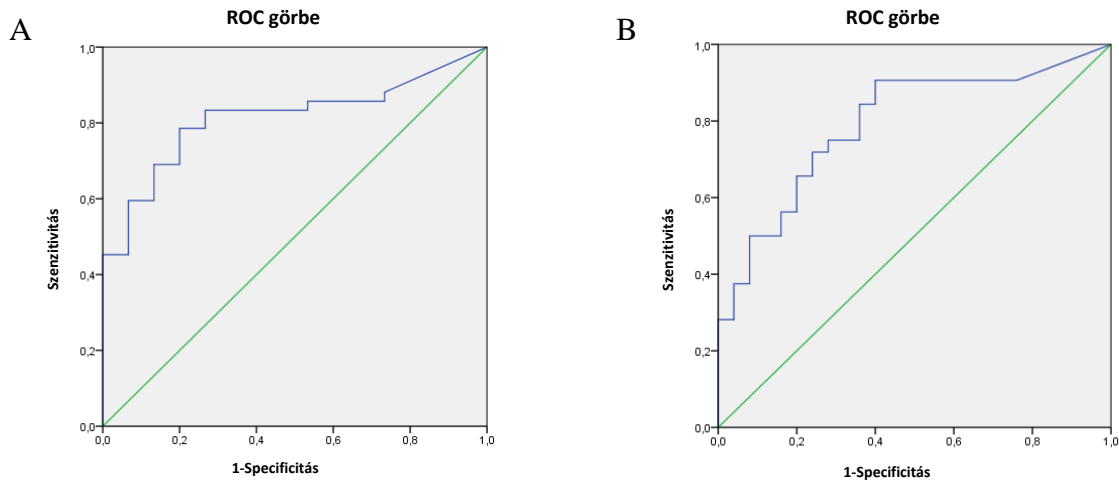
	CD (n = 184)	UC (n= 107)
Férfi/Nő	82 / 102	62 /45
Életkor a betegség felléptekor, medián (IQR) év	23 (19-34)	28 (22-39)
Betegségfennállás, medián (IQR) év	5 (2-11)	5 (2-11)
Kezdeti klinikai aktivitás, medián (IQR)	CDAI: 321 (301-352); n=145 PDAI: 10 (6-11); n=56	Mayo: 9 (7-11); n=107 pMayo: 7 (6-9); n=107
Lokalizáció (L1/L2/L3/L4/összL4; %)	16.8/32.4/49.1/1.7/7.9	-
Kiterjedés (E1/E2/E3; %)	-	8.4/ 32.7/ 51.1
Viselkedés (B1/B2/B3; %)	58.7/21.2 / 20.1	-
Perianális érintettség (%)	35.0	-
Korábbi műtét (%)	22.5	-
Korábbi 5-ASA/ szteroid/ AZA/ CSA (%)	84.6/81.0/87.4/-	92.3/90.9/74.5/7.3
Korábbi anti-TNF kezelés [IFX/ADA] (%)	24.5 [21.8/2.7]	14.0 [9.4/4.6]
Egyidejűleg alkalmazott szteroid / AZA (%)	44.2/60.3	66.4/51.4

[CD, Crohn-betegség; UC, colitis ulcerosa; L1: ileum; L2: colon; L3: ileocolon; L4: felső gasztrointesztinális; E1: proctitis; E2: bal oldali colitis; E3: extenzív colitis; B1: nem szűkületes, nem penetráló, B2: szűkületes; B3: penetráló; IQR, interquartilis; CDAI, 'Crohn's Disease Activity Index'; pMayo, 'partial Mayo Score'; PDAI, 'Perianal Disease Activity Index'; IFX, infliximab; TNF, tumor necrosis factor; 5-ASA, 5-aminoszalicilát; AZA, azathioprin; CSA, cyclosporin A]

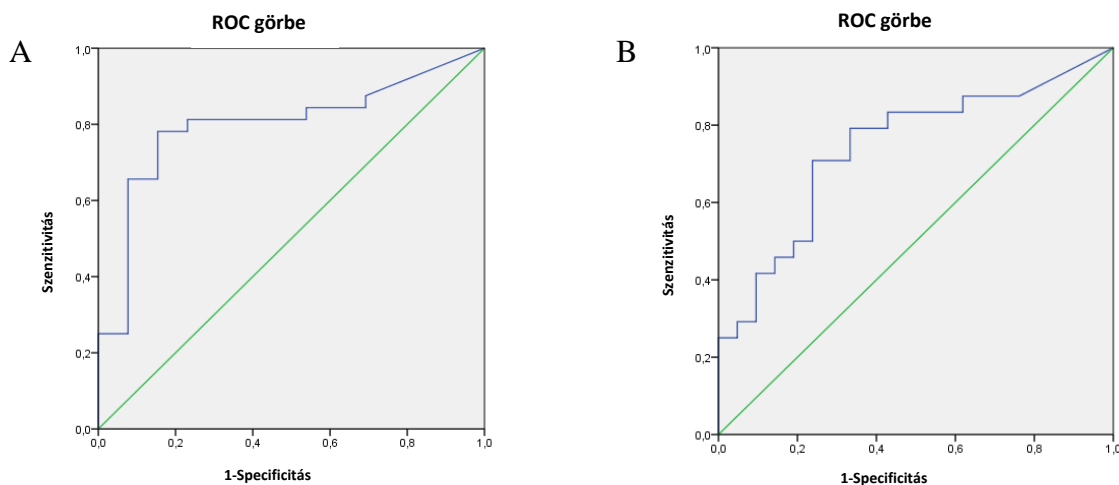
4.1.1. A korai gyógyszer szint, illetve gyógyszerellenes antitest státusz kapcsolata a klinikai kimenetellel

Az átlagos gyógyszer völgyszint (TL) értékek 20.1, 14.7 és 5.1 µg/ml voltak a 2. és 14. heti kezelés előtt mérve az összes IBD betegre vetítve (n=124, 86, 158). A kumulatív gyógyszerellenes antitest (ADA) pozitivitás értékek 8.7%, 19.3% és 28.0% voltak a 0. 14. és 30. kezelési héten (n=229, 192, 143).

Colitis ulcerosában a 2. héten mért TL érték prediktív volt a 14. és 30. heti klinikai válaszra és remisszióra egyaránt [klinikai válasz a 14. héten: AUC=0.81, p<0.001, határérték: 11.5 µg/ml; klinikai remisszió a 14. héten: AUC=0.79, p<0.001, határérték: 15.3 µg/ml; klinikai válasz a 30. héten: AUC=0.79, p=0.002, határérték: 11.5 µg/ml; klinikai remisszió a 30. héten: AUC=0.74, p=0.006, határérték: 14.5 µg/ml]. (2A/2B ábrák és 3A/3B ábrák). A 6. héten mért TL érték nem állt kapcsolatban sem a 14., sem a 30. heti klinikai válaszsal vagy remisszióval [klinikai válasz a 14. héten: AUC=0.62, p=0.40; klinikai remisszió a 14. héten: AUC=0.63, p=0.19; klinikai válasz a 30. héten: AUC=0.76, p=0.08; klinikai remisszió a 30. héten: AUC=0.68, p=0.12]. A 14. héten mért TL érték szintén nem állt kapcsolatban sem a 30. sem az 54. heti klinikai kimenetellel. A 2. héten mért TL értékekhez tartozó szenzitivitás, specificitás, negatív prediktív- és pozitív prediktív értékek a 8. táblázatban láthatók. A kumulatív ADA pozitivitás a 14. héten mérve inverz kapcsolatot mutatott a 30. heti klinikai válaszsal (58.3% vs. 84.8%, p=0.04), ugyanakkor nem volt összefüggés a 30. heti klinikai remissziót és a 14. heti klinikai válasz/remissziót vizsgálva colitis ulcerosában. (9. táblázat).



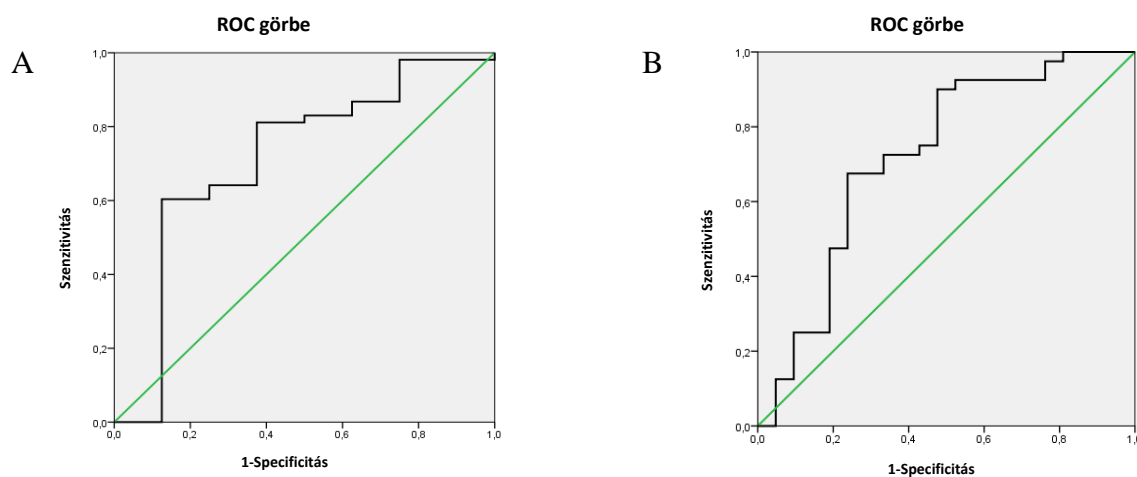
2. ábra. A 2. héten mért terápiás gyógyszerszintek predikációs ereje a klinikai válasz (A.) és klinikai remisszió (B.) előrejelzésére a 14. héten colitis ulcerosában



3. ábra. A 2. héten mért terápiás gyógyszerszintek predikációs ereje a klinikai válasz (A.) és klinikai remisszió (B.) előrejelzésére a 30. héten colitis ulcerosában

Crohn-betegségben a 2. héten mért TL érték prediktív volt a 14. heti klinikai válaszra és remisszióra [klinikai válasz a 14. héten: AUC=0.72, $p=0.05$, határérték: 16.9 $\mu\text{g/ml}$; klinikai remisszió a 14. héten: AUC=0.72, $p=0.005$, határérték: 20.4 $\mu\text{g/ml}$]. (4A/4B ábrák). Nem igazolódott összefüggés azonban a 2. heti TL érték és a 30. vagy 54. heti klinikai hatékonyság között [klinikai válasz a 30. héten: AUC=0.59, $p=0.49$; klinikai

remisszió a 30. héten: AUC=0.66, $p=0.13$; klinikai válasz az 54. héten: AUC=0.83, $p=0.043$; klinikai remisszió az 54. héten: AUC=0.47, $p=0.8$]. Nem volt prediktív továbbá a 6. héten mért TL érték a 14. 30. és 54. heti klinikai hatékonyságra sem [klinikai válasz a 14. héten: AUC=0.47, $p=0.8$; klinikai remisszió a 14. héten: AUC=0.6, $p=0.22$; klinikai válasz a 30. héten: AUC=0.5, $p=0.98$; klinikai remisszió a 30. héten: AUC=0.6, $p=0.31$; klinikai válasz az 54. héten: AUC=0.51, $p=0.97$; klinikai remisszió az 54. héten: AUC=0.45, $p=0.69$]. A 14. héten mért TL érték szintén nem állt szignifikáns kapcsolatban sem a 30. sem az 54. heti klinikai kimenetellel. A 2. héten mért TL értékekhez tartozó szenzitivitás, specificitás, negatív prediktív- és pozitív prediktív értékek a 8. táblázatban láthatók. A kumulatív ADA pozitivitás a 14. héten mérve inverz kapcsolatot mutatott a 14. heti klinikai remisszióval (48.5% vs. 66.9%, $p=0.04$), de nem volt statisztikailag szignifikáns összefüggés a 14. heti klinikai válasz, illetve a 30. és 54. heti klinikai válasz/remisszió tekintetében Crohn-betegségben. (9. táblázat).



4. ábra. A 2. héten mért terápiás gyógyszer szintek predikciós ereje a klinikai válasz (A.) és klinikai remisszió (B.) előrejelzésére a 14. héten Crohn-betegségben

8. táblázat. A 2. héten mért TL szenzitivitás, specificitás, negatív prediktív- és pozitív prediktív értékei

	Szenzitivitás	Specificitás	NPV	PPV
UC				
2. héten mért TL >> 14. heti válasz	79%	80%	57%	92%
2. héten mért TL >> 14. heti remisszió	72%	76%	68%	80%
2. héten mért TL >> 30. heti válasz	78%	85%	61%	93%
2. héten mért TL >> 30. heti remisszió	70%	76%	70%	76%
CD				
2. héten mért TL >> 14. heti válasz	71%	50%	19%	91%
2. héten mért TL >> 14. heti remisszió	68%	59%	59%	68%

[UC, colitis ulcerosa; CD, Crohn-betegség; TL, 'trough level'; NPV, negatív prediktív érték; PPV, pozitív prediktív érték]

9. táblázat. A kezelés 14. hetén mért kumulatív ADA pozitivitás kapcsolata a klinikai kimenetellel

	Colitis ulcerosa			Crohn-betegség		
	OR	CI [95%]	p	OR	CI [95%]	p
Klinikai válasz a 14. héten	0.38	0.10–1.52	0.16	0.46	0.16–1.33	0.15
Klinikai remisszió a 14. héten	0.85	0.27–2.67	0.79	2.15	0.99–4.63	0.04
Klinikai válasz a 30. héten	0.25	0.06–1.02	0.04	0.39	0.14–1.04	0.05
Klinikai remisszió a 30. héten	0.55	0.15–1.99	0.36	0.48	0.20–1.13	0.09
Klinikai válasz az 54. héten	-	-	-	0.47	0.16–1.35	0.16
Klinikai remisszió az 54. héten	-	-	-	0.55	0.20–1.49	0.24

[OR, esélyhányados; CI, konfidencia intervallum]

4.1.2. Klinikai és biokémiai faktorok prediktív értéke

Colitis ulcerosa betegek körében a korábbi anti-TNF kezelés inverz kapcsolatban állt a 2. heti klinikai remisszióval (18.8% vs. 47.8%, $p=0.03$, OR: 3.97, 95% CI: 1.06–14.92) a 6. héten mért remisszióval (38.9% vs. 69.7%, $p=0.013$, OR: 0.28, 95% CI: 0.097–0.792), és statisztikailag nem szignifikáns, de jelzett kapcsolat a 14. heti klinikai remisszióval ($p=0.06$). A korábbi anti-TNF kezelés kapcsolatban állt a kumulatív ADA pozitivitással a 0. 2. és 6. héten ($p<0.001$, $p<0.001$ és $p=0.012$), de nem volt összefüggésben a 30. és 54. héten mért ADA pozitivitással ($p=0.192$, $p=0.38$). A nem, betegségkiterjedés, párhuzamos szteroid vagy azathioprin kezelés nem álltak összefüggésben a klinikai kimenetellel.

Crohn-betegségben a korábbi anti-TNF kezelés kapcsolatban állt a 14. 30. és 54. heti klinikai válasz és remisszióval egyaránt. (10. 11. és 12. táblázat). Az ADA pozitivitást vizsgálva, a megelőző anti-TNF terápia a 0. és 2. héten mért antitest pozitivitással állt kapcsolatban ($p<0.001$; $p<0.001$). A CRP érték normalizációja (CRP<10mg/l) a 14. héten mérve korrelált a 14. heti klinikai válasz és remisszióval ($p<0.001$; $p<0.001$), illetve a 30. heti klinikai válasz és remisszióval egyaránt ($p<0.001$; $p=0.005$). A nem, betegségviselkedés, perianális érintettség, párhuzamos azathioprin kezelés nem álltak összefüggésben a klinikai kimenetellel. A 14. heti normál CRP érték szignifikáns kapcsolatot mutatott a 30. és 54. heti klinikai kimenetellel multivariációs analízisben. További klinikai és biokémiai faktorok kapcsolata a 14. 30. és 54. heti klinikai kimenetellel mind Crohn-betegség, mind colitis ulcerosa esetén a 10. 11. és 12. táblázatban láthatók.

10. táblázat. Klinikai és biokémiai faktorok kapcsolata a klinikai kimenetellel a kezelés 14. hetén

	14. heti klinikai válasz			14. heti klinikai remisszió		
	OR	CI [95%]	p	OR	CI [95%]	p
Colitis ulcerosa						
Korábbi anti-TNF kezelés	0.77	0.22–2.68	0.68	0.36	0.12–1.08	0.06
Nem	0.89	0.34–2.29	0.80	0.86	0.39–1.92	0.72
Betegségkiterjedés	-	-	0.37	-	-	0.44
Párhuzamos szteroid kezelés	0.77	0.28–2.10	0.60	1.05	0.47–2.36	0.90
Párhuzamos AZA kezelés	0.66	0.25–1.71	0.39	0.61	0.28–1.34	0.22
Crohn-betegség						
Normál CRP szint a 14. héten	5.59	2.21–14.08	<0.001	4.57	2.22–9.43	<0.001
Korábbi anti-TNF kezelés	3.04	1.48–6.21	0.002	2.74	1.44–5.21	0.002
Nem	1.28	0.66–2.47	0.46	0.84	0.50–1.40	8.50
Betegség-lokalizáció	-	-	0.22	-	-	0.10
Betegségviselkedés	-	-	0.13	-	-	0.61
Perianális érintettség	1.16	0.42–3.20	0.78	0.85	0.40–1.79	0.66
Megelőző szteroid kezelés	1.65	0.68–3.99	0.27	1.47	0.68–3.18	0.32
Párhuzamos AZA kezelés	1.15	0.59–2.24	0.68	0.8	0.47–1.36	0.41

[OR, esélyhányados; CI, konfidencia intervallum; CRP, C-reaktív protein; AZA, azathioprin; TNF, tumor necrosis factor]

11. táblázat. Klinikai és biokémiai faktorok kapcsolata a klinikai kimenetellel a kezelés 30. hetén

	30. heti klinikai válasz			30. heti klinikai remisszió		
	OR	CI [95%]	p	OR	CI [95%]	p
Colitis ulcerosa						
Korábbi anti-TNF kezelés	0.38	0.11–1.33	0.12	0.33	0.08–1.35	0.11
Nem	0.84	0.31–2.28	0.73	1.05	0.41–2.67	0.92
Betegségkiterjedés	-	-	0.99	-	-	0.26
Párhuzamos szteroid kezelés	0.99	0.36–2.73	0.99	0.68	0.27–1.74	0.42
Párhuzamos AZA kezelés	0.80	0.30–2.15	0.66	0.53	0.21–1.33	0.17
Crohn-betegség						
Normál CRP szint a 14. héten	7.81	3.07–20	<0.001	3.16	1.38–7.30	0.005
Korábbi anti-TNF kezelés	2.70	1.28–5.71	0.008	2.21	1.07–4.57	0.03

Klinikai remisszió a 14. héten	9.84	4.19–23.11	<0.001	9.41	4.64–19.08	<0.001
Nem	0.72	0.36–1.41	0.33	0.80	0.44–1.46	0.47
Betegség-lokalizáció	-	-	0.49	-	-	0.03
Betegségviselkedés	-	-	0.12	-	-	0.21
Perianális érintettség	0.57	0.22–1.52	0.26	0.54	0.23–1.27	0.16
Megelőző szteroid kezelés	0.66	0.17–2.55	0.54	0.75	0.32–1.80	0.52
Párhuzamos AZA kezelés	1.22	0.61–2.42	0.58	1.13	0.61–2.08	0.70

[OR, esélyhányados; CI, konfidencia intervallum; CRP, C-reaktív protein; AZA, azathioprin; TNF, tumor necrosis factor]

12. táblázat. Klinikai és biokémiai faktorok kapcsolata a klinikai kimenetellel a kezelés 54. hetén

	54. heti klinikai válasz			54. heti klinikai remisszió		
	OR	CI [95%]	p	OR	CI [95%]	p
Crohn-betegség						
Normál CRP szint a 14. héten	0.42	0.14–1.20	0.10	0.45	0.16–1.23	0.11
Korábbi anti-TNF kezelés	6.25	2.21–17.54	<0.001	4.57	1.54–13.51	0.004
Klinikai remisszió a 14. héten	11.13	4.14–29.91	<0.001	4.61	1.93–11.05	<0.001
Nem	0.72	0.31–1.66	0.44	0.55	0.24–1.26	0.16
Betegség-lokalizáció	-	-	0.30	-	-	0.31
Betegségviselkedés	-	-	0.19	-	-	0.23
Perianális érintettség	0.62	0.20–1.88	0.39	0.88	0.29–2.67	0.82
Megelőző szteroid kezelés	1.29	0.47–3.54	0.62	1.31	0.47–3.60	0.60
Párhuzamos AZA kezelés	0.85	0.37–1.96	0.70	1.02	0.45–2.31	0.97

[OR, esélyhányados; CI, konfidencia intervallum; CRP, C-reaktív protein; AZA, azathioprin; TNF, tumor necrosis factor]

Összefoglalásul elmondhatjuk, hogy jelen vizsgálatunk az első prospektív elemzése a klinikai hatékonyság prediktorainak biohasznoló infliximab terápiában. Eredményeink alapján az indukciós kezelés 2. hetén mért TL érték prediktív faktora lehet

colitis ulcerosában a rövid- és középtávú klinikai hatékonyságnak, míg Crohn-betegségben a rövid távú klinikai kimenetelnek. Klinikai és biokémiai faktorokat illetően a megelőző anti-TNF expozíció, illetve a CRP érték indukciós fázist követő normalizálódása mutattak kapcsolatot a rövid- és középtávú klinikai kimenetellel Crohn-betegségben.

4.2. Hatékonyság, biztonságosság és immunogenitás biohasonló infliximab kezelés során – országos prospektív kohorsz 1 éves követésének eredményei

Összesen 353 konszekutív IBD beteg (209 CD és 144 UC) került bevonásra jelen prospektív vizsgálatunkba, amelyből 229 beteg érte ez az 54. heti terápiás végpontot az adatok értékelésénél. A kiindulási betegadatok a 13. táblázatban láthatók.

13. táblázat. Kiindulási betegadatok

	CD (n = 209)	UC (n= 144)
Férfi/Nő	99 / 110	74 / 70
Életkor a betegség felléptekor, medián (IQR) év	24 (19-34)	28 (22-39)
Betegséggfennállás, medián (IQR) év	5 (2-11)	5 (2-11)
Kezdeti klinikai aktivitás, medián (IQR)	CDAI: 319 (301-352); n=172 PDAI: 9 (5-11); n=77	Mayo: 9 (7-11); n=136 pMayo: 7 (6-9); n=89
Lokalizáció (L1/L2/L3/L4/összL4; %)	16.3/31.1/41.1/1.5/8.3	-
Kiterjedés (E1/E2/E3; %)	-	9.7/ 34.1/ 56.2
Viselkedés (B1/B2/B3; %)	56.5/21.0 / 22.5	-
Perianális érintettség (%)	39.2	-
Korábbi műtét (%)	21.5	-
Korábbi anti-TNF kezelés (%)	23.4 (n= 49)	19.4 (n= 28)
- IFX (%)	18.2 (n= 38)	12.5 (n= 18)
- Adalimumab	4.2 (n= 9)	6.2 (n= 9)
- IFX + adalimumab	1 (n= 2)	0.7 (n= 1)
Egyidejűleg alkalmazott szteroid / AZA (%)	42.6/60.3	64.6/51.4

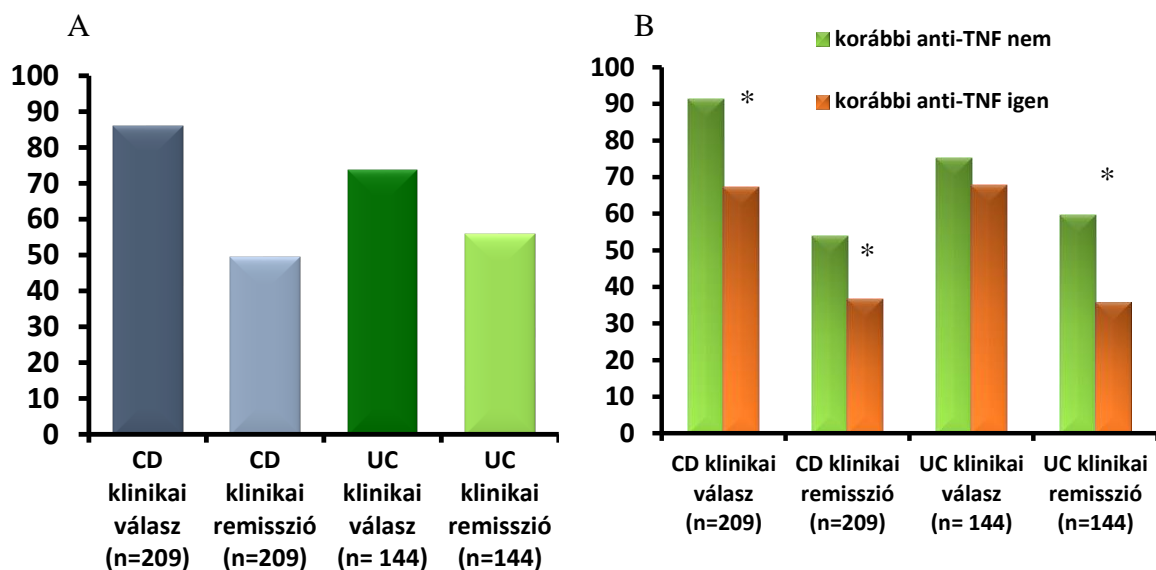
[CD, Crohn-betegség; UC, colitis ulcerosa; L1: ileum; L2: colon; L3: ileocolon; L4: felső gasztrointesztinális; E1: proctitis; E2: bal oldali colitis; E3: extenzív colitis; B1: nem szűkületes, nem penetráló, B2: szűkületes; B3: penetráló; IQR, interquartilis; CDAI, 'Crohn's Disease Activity Index'; pMayo, 'partial Mayo Score'; PDAI, 'Perianal Disease Activity Index'; IFX, infliximab; TNF, tumor necrosis factor; 5-ASA, 5-aminoszalicilát; AZA, azathioprin]

4.2.1. Klinikai remisszió és klinikai válasz ráták a kezelés 14. 30. és 54. hetében

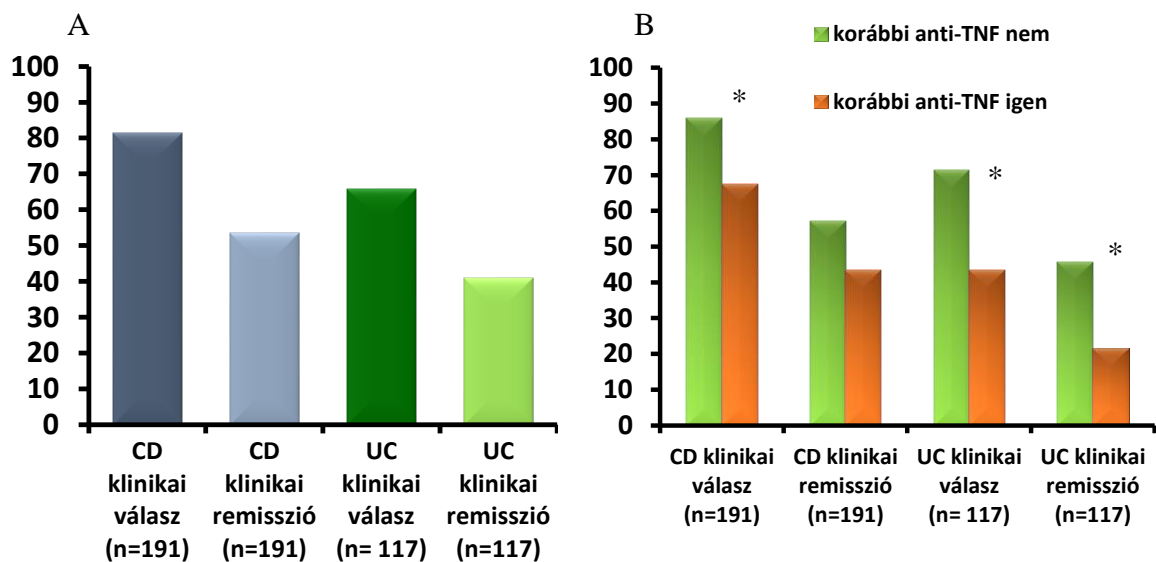
Crohn-betegek körében a betegek 86%, 81%, 65% és 49%, 53%, 48%-a ért el klinikai választ és klinikai remissziót a kezelés 14. 30. és 54. hetében, sorrendben. (5A, 6A és 7A ábrák). A betegeket csoportosítva a korábbi anti-TNF expozíció alapján, 53.8%, 57% és 53.5%-a az anti-TNF naív betegeknek ért el klinikai remissziót a kezelés 14. 30. és 54. hetében. A korábban anti-TNF kezelést kapó betegeknél ez az érték 36.7%, 43.5% és 32.4% volt. Statisztikailag szignifikáns különbség a korábban anti-TNF kezelt és anti-TNF naív betegek között a 14. 30. és 54. heti klinikai válasz ($p=0.01$, $p=0.005$ és $p=0.001$), illetve a 14. és 54. heti klinikai remisszióban ($p=0.04$ és $p=0.02$) mutatkozott Crohn-betegség esetében. (5B, 6B és 7B ábrák).

Colitis ulcerosában a betegek 74%, 66%, 50% és 56%, 41%, 43%-a ért el klinikai választ és klinikai remissziót a kezelés 14. 30. és 54. hetében. (5A, 6A és 7A ábrák). Az anti-TNF naív betegek körében 59.5%, 45.7% és 47.3% ért el klinikai remissziót a kezelés 14. 30. és 54. hetében, míg a korábban anti-TNF kezelést kapott betegek esetén 35.7%, 21.7% és 26.5%. Statisztikailag szignifikáns különbség a korábban anti-TNF kezelt és anti-TNF naív betegek között a 30. heti klinikai válasz ($p=0.01$), illetve a 14. és 30. heti klinikai remisszióban ($p=0.02$ és $p=0.04$) mutatkozott. (5B, 6B és 7B ábrák).

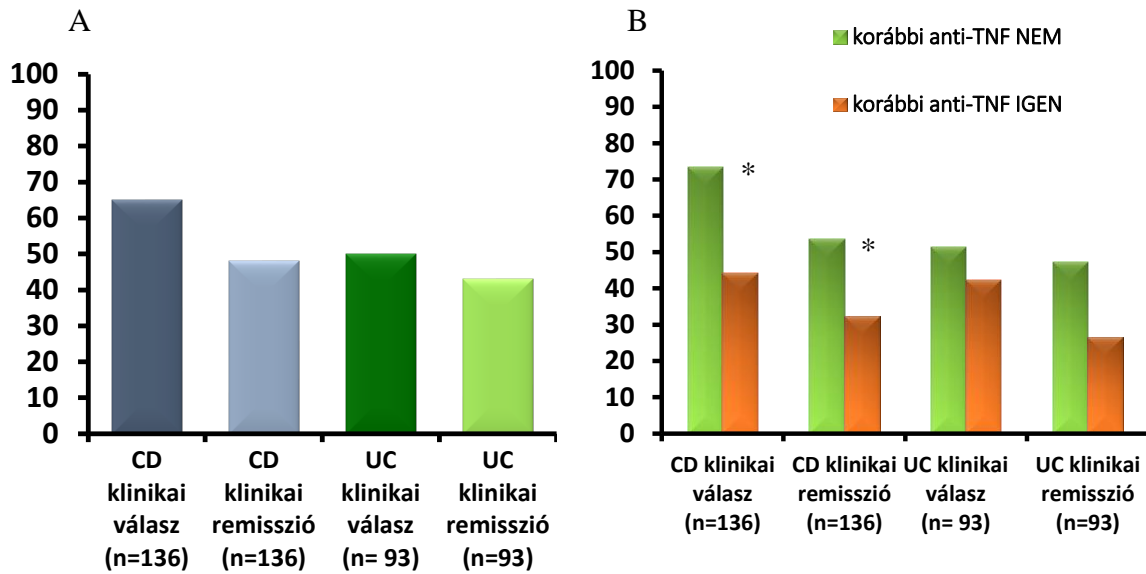
Az 54 hetes követés során a bioszimiler CT-P13 kezelés 37 betegben került leállításra mellékhatás/szövődmény miatt (kezeléssel összefüggésbe hozható fertőzések, infúziós reakció, egyéb). 11 beteg elsődlegesen nem reagált a kezelésre (PNR) és 27 beteg hagyta abba a kezelést hatásvesztés miatt (LOR). 2 CD és 2 UC betegnél egyéb okból szakadt meg a követés. Dózisintenzifikációra (10mg/tskg IFX) a kezelés során 17 CD és 16 UC beteg esetén került sor.



5. ábra. A.) Klinikai válasz és klinikai remisszió biohasonló infliximab terápiát kapó betegekben a kezelés 14. hetén (%); B.) Klinikai válasz és klinikai remisszió a kezelés 14. hetén korábbi anti-TNF kezelés alapján stratifikálva (%) [$*p < 0.05$]



6. ábra. A.) Klinikai válasz és klinikai remisszió biohasonló infliximab terápiát kapó betegekben a kezelés 30. hetén (%); B.) Klinikai válasz és klinikai remisszió a kezelés 30. hetén korábbi anti-TNF kezelés alapján stratifikálva (%) [$*p < 0.05$]

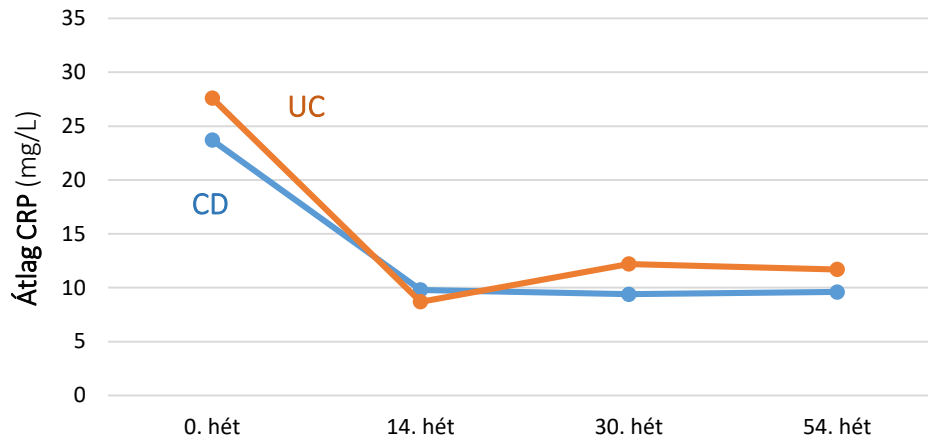


7. ábra. A.) Klinikai válasz és klinikai remisszió biohasonló infliximab terápiát kapó betegekben a kezelés 54. hetén (%); B.) Klinikai válasz és klinikai remisszió a kezelés 54. hetén korábbi anti-TNF kezelés alapján stratifikálva (%) [$*p < 0.05$]

4.2.2. Biokémiai válasz

Crohn-betegekben az átlagos CRP szint szignifikánsan csökkent a kiindulás és a 14. kezelési hét között (23.7 ± 37.2 vs. 9.8 ± 18.6 mg/l; $p < 0.001$). Átlag CRP értékek 9.4 ± 14.4 és 9.6 ± 15.3 mg/l voltak a 30. és 54. héten, mely szignifikáns csökkenés 0. héthez viszonyítva ($p < 0.001$ és $p = 0.001$).

Hasonló trendek figyelhetők meg colitis ulcerosában is, az átlagos CRP értékek 27.6 ± 47.5 , 8.7 ± 17.2 , 12.2 ± 22.1 , és 11.7 ± 24.9 mg/l voltak a 0. 14. 30. és 54. héten, melyek szignifikáns csökkenést jelentenek a 14. 30. és 54. kezelési hétre, a 0. héthez viszonyítva ($p < 0.001$, $p = 0.002$ és $p = 0.009$). (8. ábra).



8. ábra. Biokémiai válasz – átlag CRP szintek

4.2.3. Terápiás gyógyszer szint monitorozás – anti-TNF gyógyszer szint és gyógyszerellenes antitest mérések

Crohn-beteg esetében az átlagos bioszimiler infliximab TL értékek a 14. táblázatban láthatók. A mért TL értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a korábban már anti-TNF terápiát kapó betegek körében a 2. ($p=0.03$), 14. ($p=0.02$), és 30. héten ($p=0.03$), továbbá trendszerűen a 6. és 54. héten. Colitis ulcerosában a mért TL értékek szintén a 14. táblázatban láthatók. Statisztikailag szignifikáns különbség nem mutatkozott a gyógyszer szintekben a korábbi anti-TNF kezelésen átesett és naív betegek között, de tendenciózus összefüggés minden csoportban megfigyelhető.

14. táblázat. Átlagos TL értékek biohasonló infliximab terápiát kapó betegekben

	2. hét	6. hét	14. hét	30. hét	54. hét
	µg/ml	µg/ml	µg/ml	µg/ml	µg/ml
CD	(n = 85)	(n = 74)	(n = 136)	(n = 119)	(n = 53)
Biohasonló IFX TL (átlag (SD))	18.9 (15.1)	17.3 (15.7)	6.1 (5.5)	4.3 (5.1)	5.3 (6.9)
-korábbi anti-TNF kezelés NEM	20.4 (14.4)*	16.5 (11.6)	6.5 (5.5)*	4.6 (5.1)*	5.4 (6.8)
-korábbi anti-TNF kezelés IGEN	11.7 (11.6)*	10.7 (11.5)	3.7 (4.4)*	2.1 (1.9)*	5.0 (8.4)
UC	(n = 67)	(n = 50)	(n = 97)	(n = 63)	(n = 39)
Biohasonló IFX TL (átlag (SD))	19.0 (17.1)	11.8 (11.3)	4.9 (4.8)	3.9 (4.8)	4.5 (5.3)
-korábbi anti-TNF kezelés NEM	20.6 (17.4)	12.9 (11.6)	4.9 (4.9)	4.0 (4.8)	4.9 (5.4)
-korábbi anti-TNF kezelés IGEN	9.9 (12.2)	5.7 (7.0)	4.8 (4.9)	3.3 (4.9)	1.9 (3.1)

* p< 0.05

[CD, Crohn-betegség; UC, colitis ulcerosa; SD, standard deviancia; TL, 'trough level']

A kumulatív ADA pozitivitás az összes IBD beteget elemezve 9.8% (26/266), 18.6% (58/312), 24.1% (70/290) és 33.8% (71/210) a 0. 14. 30. és 54. héten vizsgálva. Az anti-TNF naív betegekben a kumulatív ADA pozitivitás 4.3% (9/213), 12% (30/249), 20.9% (48/230) és 28.6% (50/175) volt a 0. 14. 30. és 54. héten, míg a korábban anti-TNF kezelt betegekben szignifikánsan magasabb ADA pozitivitás ráták voltak megfigyelhetők, 32% (17/53), 34.9% (22/63), 36.6% (22/60) és 46.6% (21/45) a 0. 14. 30. és 54. héten (p<0.001 minden csoportban). A Crohn-betegek és colitis ulcerosa betegek esetén mért ADA pozitivitás ráták külön-külön a 15. táblázatban kerülnek feltüntetésre.

15. táblázat. Kumulatív ADA pozitivitás értékek biohasonló infliximab terápiát kapó betegekben

	ADA pozitivitás 0. héten	ADA pozitivitás 14. héten	ADA pozitivitás 30. héten	ADA pozitivitás 54. héten
CD	15/169 (8.9%)	32/190 (16.8%)	39/170 (22.9%)	38/124 (30.6%)
-korábbi anti-TNF kezelés NEM	5/134 (3.7%)*	17/148 (11.5%)*	25/131 (19.1%)*	24/94 (25.5%)*
-korábbi anti-TNF kezelés IGEN	10/35 (28.6%)*	15/42 (35.7%)*	14/39 (35.9%)*	14/30 (46.7%)*
UC	11/97 (11.3%)	26/122 (21.3%)	31/120 (25.8%)	33/96 (34.4%)
-korábbi anti-TNF kezelés NEM	4/79 (5.1%)*	13/101 (12.8%)	23/99 (23.2%)	26/81 (32.1%)
-korábbi anti-TNF kezelés IGEN	7/18 (38.9%)*	7/21 (33.3%)	8/21 (38.1%)	7/15 (46.7%)

* p< 0.05

[CD, Crohn-betegség; UC, colitis ulcerosa; ADA, 'anti-drug antibody']

A párhuzamos azathioprin terápia összefüggést mutatott az alacsonyabb ADA pozitivitás értékekkel anti-TNF naív betegek körében a 14. (6.5% vs. 21.2%, p=0.01), 30. (12.7% vs. 29.2%, p=0.02) és 54. héten (15.0% vs. 45.2%, p=0.004) Crohn-betegek esetén, azonban a korábban anti-TNF kezelést kapó betegekben nem volt szignifikáns különbség az azathioprin kezelés hatására. Colitis ulcerosában a párhuzamos azathioprin kezelés nem mutatott összefüggést az alacsonyabb ADA pozitivitás értékekkel egyik betegcsoportban sem.

Crohn-betegek körében a párhuzamos azathioprin terápia a klinikai hatékonysággal egyedül a 30. heti klinikai remisszió esetén mutatott szignifikáns kapcsolatot (63.7% vs. 40.6%, p=0.03), azonban egyéb klinikai kimeneteli pontokban

nem volt szignifikáns kapcsolat (14. heti klinikai remisszió: 52% vs. 47.4%, $p=0.52$; 54. heti klinikai remisszió: 50.6% vs. 39.2%, $p=0.2$). Colitis ulcerosában sem mutatkozott összefüggés a párhuzamos azathioprin terápia és a klinikai kimenetel között (14. heti klinikai remisszió: 52.7% vs. 57.1%, $p=0.59$; 30. heti klinikai remisszió: 41% vs. 41.1%, $p=0.99$; 54. heti klinikai remisszió: 40% vs. 46.5%, $p=0.53$).

4.2.4. A biohasonló infliximab kezelés során regisztrált szövődmények – biztonsági profil

A kezelés 54. hetében a mellékhatás/szövődmények kumulatív rátája 24% volt. Infúziós reakció 31 (8.8%) beteg esetében történt a kezelés során, melyből 16/31 beteg (51%) korábban már részesült anti-TNF kezelésben. A kezeléssel összefüggésbe hozható fertőzőeses szövődmény 32 (9%) beteg esetén kerül leírásra, tuberculosis nem fordult elő. Egy beteg invazív gombaszepszis következtében elhalálozott. Malignus daganatos megbetegedés nem fordult elő a követés során. A kezeléssel összefüggésbe hozható szövődmények részletes leírása a 16. táblázatban látható.

16. táblázat. Kezeléssel összefüggésbe hozható szövődmények biohasonló infliximab kezelést kapó betegek körében

Szövődmények	Betegek (%)
Mortalitás	1 (0.3%)
Infekciók	
• Felső légúti fertőzések	9 (2.5%)
• Gastroenteritis	10 (2.8%)
• Virális infekciók (influenza, herpes, varicella)	7 (2%)
• C. difficile colitis	3 (0.8%)
• Invazív gombafertőzés	1 (0.3%)
• Pneumonia	1 (0.3%)
• Húgyúti infekció	1 (0.3%)
• Tuberculosis	0 (0%)
Allergia	
• Infúziós reakció	31 (8.8%)
• Anaphylaxis	1 (0.3%)
Egyéb	
• Arthralgia	11 (3.1%)
• Késői hiperszenzitivitás	10 (2.8%)
• Malignitás	0 (0%)

Jelen prospektív multicentrikus kohorszvizsgálatunk eredményeit összefoglalva, a bioszimiler CT-P13 infliximab az originális készítményhez hasonlóan biztonságos és hatékony a gyulladásos bélbetegségek kezelésében, illetve az originális készítményhez hasonló immunogenitásbeli jellemzőkkel rendelkezik. A megelőző anti-TNF expozíció befolyásolta a klinikai hatékonyságot és az infúziós reakciók előfordulását, míg a párhuzamos immunszuppresszív kezelés csökkentheti a gyógyszerellenes antitestek kialakulását.

4.3. Hatásvesztés és dózisintenzifikáció adalimumab terápia során – a terápiás gyógyszer szint monitorozás szerepe és egyéb prediktív faktorok

112 konzekutív IBD beteg (214 TDM mérés) került bevonásra, a részletes betegadatok az 17. táblázatban láthatók. Az adalimumab terápia átlagos időtartama a teljes betegkövetése során 157.8 (SD: 101.7) hét és 70.1 (SD: 58.0) hét volt CD és UC esetén.

17. táblázat. Kiindulási betegadatok

	CD (n=84)	UC (n=28)
Férfi / nő	39/45	11/17
Átlag életkor TDM idején (SD) év	36 (10.9)	35 (11.2)
Életkor diagnóziskor (<16y/17-40y/>40y; n)	13/64/7	-
Lokalizáció (L1/L2/L3/L4/összL4; %)	16.7/19.0/55.9/2.4/5.9	-
Kiterjedés (E1/E2/E3; %)	-	0/67.9/32.1
Viselkedés (B1/B2/B3/B2+B3; %)	34.5/21.4/32.1/11.9	-
Perianális manifesztáció (%)	50%	-
Korábbi sebészet (%)	48.8	-
Korábbi 5-ASA kezelés (%)	82.1	93
Korábbi / jelenleg szteroid kezelés (%)	90.5/26.2	100/46.4
Korábbi / jelenleg AZA kezelés (%)	80/50	71.4/28.6
Korábbi anti-TNF kezelés (%)	60.2 (n=50)	82 (n=23)
IFX / adalimumab / mindkettő (n)	38/5/7	22/1/0
Dohányzás (igen/nem/korábban; n)	44/24/16	19/2/7

[CD, Crohn-betegség; UC, colitis ulcerosa; L1: ileum; L2: colon; L3: ileocolon; L4: felső gasztrointesztinális; E1: proctitis; E2: bal oldali colitis; E3: extenzív colitis; B1: nem szűkületes, nem penetráló, B2: szűkületes; B3: penetráló; SD, standard deviancia; IFX, infliximab; TNF, tumor necrosis factor; 5-ASA, 5-aminoszalicilát; AZA, azathioprin]

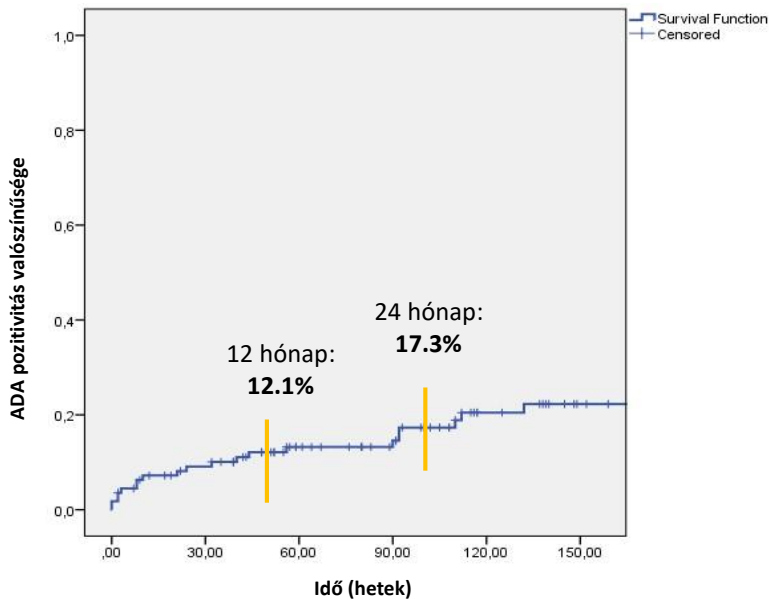
4.3.1. Alacsony gyógyszer szint és gyógyszerellenes antitestek gyakorisága adalimumab terápia során

A 112 vizsgált IBD beteg körében az összesített ADA pozitívitas 20.5% (23/112) volt. 7 beteg mutatott magas ADA titert (>200 ng/ml) és 7 (6.3%) beteg tranziens ADA pozitívitas. Az alacsony/szub-terápiás gyógyszer szint (<5.0 µg/ml) gyakorisága 31.3% (35/112) volt. Az alacsony TL és ADA pozitívitas előfordulásának különböző kombinációi egymás függvényében a 18. táblázatban láthatók. A kumulatív ADA pozitívitas és alacsony TL érték kumulatív valószínűsége 12.1% és 17.8% volt 1 év után, illetve 17.3% és 29.5% 2 év után Kaplan-Meier analízisben. (9. és 10. ábra). A párhuzamos immunszuppresszív (azathioprin) kezelés nem mutatott kapcsolatot az ADA pozitívitasal (p=0.156).

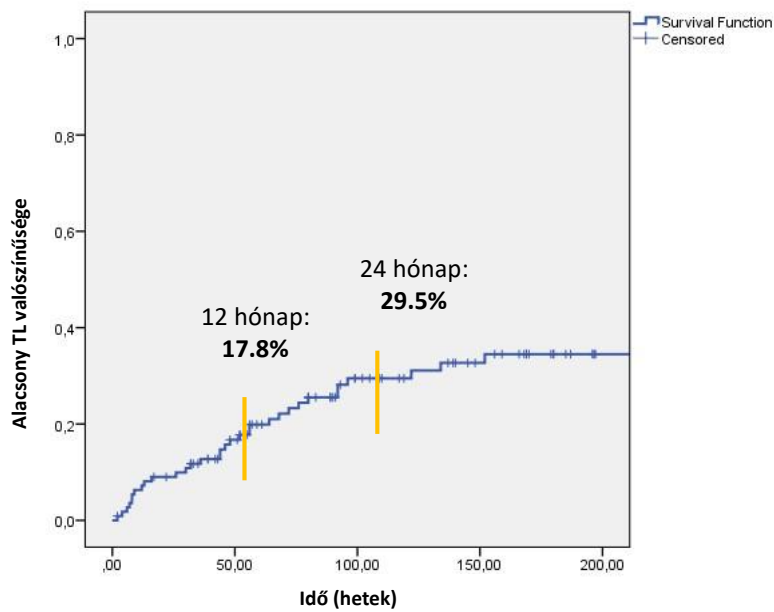
18. táblázat. TL és ADA státusz az adalimumab kezelt betegpopulációban

(n=112)	Normál TL	Alacsony TL
ADA negatív	58%	24.4%
ADA pozitív	10.7%	9.8%

[ADA, 'anti-drug antibody'; TL, 'trough level']



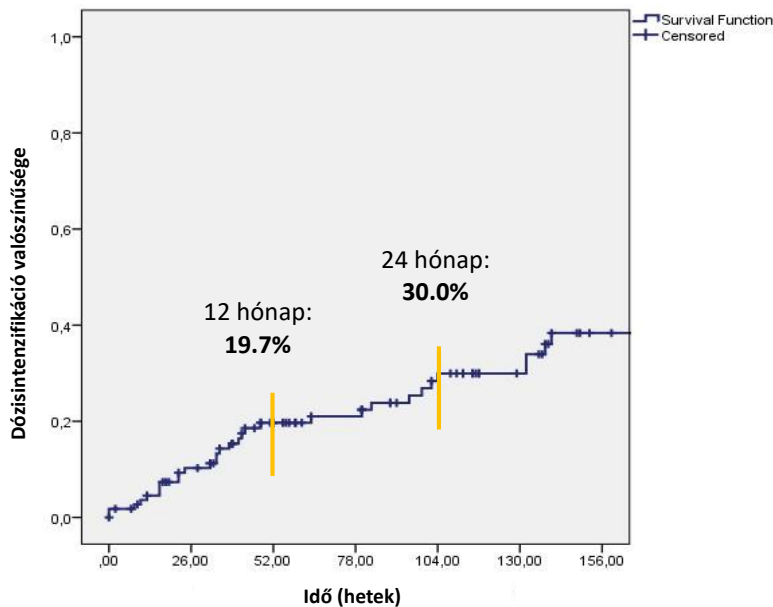
9. ábra. ADA pozitivitás valószínűsége Kaplan-Meier analízisben



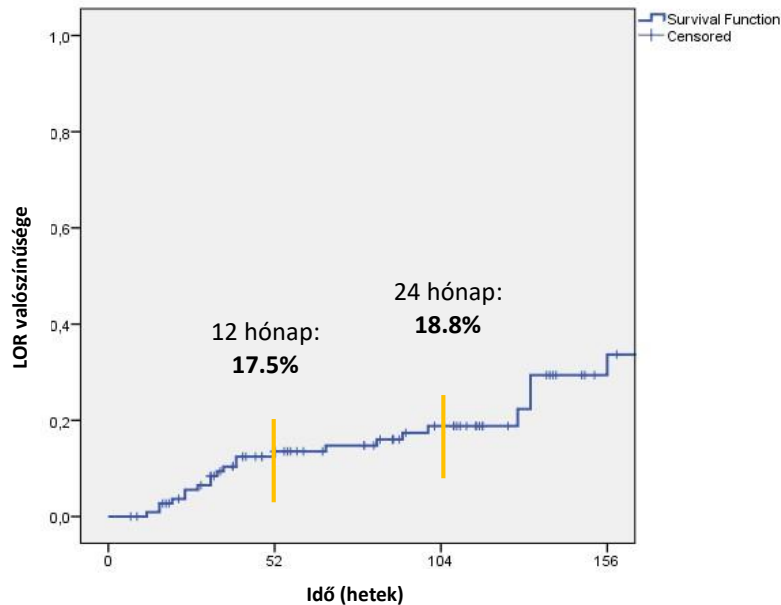
10. ábra. Alacsony TL valószínűsége Kaplan-Meier analízisben

4.3.2. A dózisintenzifikáció és a terápiás hatásvesztés gyakorisága adalimumab terápia során

Dózisintenzifikációra összesen a betegek 29.5%-a esetén került sor, míg a hatásvesztés (LOR) gyakorisága a teljes követés során 25.9% volt. A hatásvesztés összesített gyakorisága a két résztvevő centrum között hasonló volt (25.4% és 26.5%). Kaplan-Meier analízisben a dózisintenzifikáció és a hatásvesztés valószínűsége 19.7% és 17.5% volt 1 év után, illetve 30% és 18.8% az adalimumab terápia második évében. (11. és 12. ábra).



11. ábra. Dózisintenzifikáció valószínűsége Kaplan-Meier analízisben



12. ábra. Hatásvesztés (LOR) valószínűsége Kaplan-Meier analízisben

4.3.3. A terápia hatásvesztés és dózisintenzifikáció prediktorai

Az alacsony TL és ADA pozitívitas közötti összefüggés bár statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak, trendszerű összefüggés mindenképpen mutatkozik (alacsony TL előfordulása az ADA pozitív vs. ADA negatív betegek között: 47.8% vs. 27%, $p=0.054$, OR: 0.4, CI 95%: 0.2–1.0). A fenti különbség szignifikánsnak mutatkozott, külön stratifikálva a magas (>200ng/ml) ADA titerrel rendelkező betegeket: az alacsony TL előfordulása 85.7% a magas ADA titerű betegekben, 28.6% az alacsony ADA titert mutató betegekben és 27.5% az ADA negatív betegekben ($p=0.006$).

Az alacsony TL és LOR között nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns összefüggés. Az ADA pozitívitas azonban szignifikáns kapcsolatban állt a hatásvesztéssel (hatásvesztés gyakorisága ADA pozitívitas vs. ADA negatívitas esetén: 47.8% vs. 20.2%, $p=0.007$, OR: 3.6, CI 95%: 1.4–9.5). A LOR ráta magas ADA pozitívitasú betegek esetén 42.9%, alacsony ADA pozitívitas esetén 50.0%, ADA negatív betegekben pedig 20.9% volt ($p=0.039$). A betegek további stratifikációja esetén a fenti összefüggés szignifikáns

volt Crohn-betegségben és trendszerű colitis ulcerosa esetén (CD: 52.9% vs. 23.9%, $p=0.019$, OR: 3.6, CI 95%: 1.2–10.8; UC: 33.3% vs. 9%, $p=0.133$, OR: 5.0 CI 95%: 0.5–46.7). A tranziens ADA pozitivitás marginálisan szignifikáns összefüggést mutatott a hatásvesztéssel ($p=0.051$, OR: 4.3, CI 95%: 0.9–20.4).

A LOR nagyobb gyakorisággal fordult elő dózisintenzifikált betegek között (45.5% vs. 17.7%, $p=0.002$, OR: 3.869, CI 95%: 1.579–9.479). Szignifikáns kapcsolat mutatkozott a hatásvesztés gyakorisága és a női nem között (86.2% vs. 44.6%, $p<0.001$, OR: 7.8 CI 95%: 2.5–24.3). Ezen eredmény változatlan maradt a két résztvevő centrum adatait külön-külön elemezve is. Ellenben nem volt kapcsolat a női nem és a dózisintenzifikáció, alacsony TL vagy ADA pozitivitás között. A hatásvesztés tekintetében a nem ($p<0.001$, OR: 9.1, 95% CI: 2.7–30.5) és az ADA pozitivitás ($p=0.007$, OR: 4.7, 95% CI: 1.5–14.3) független prediktorok maradtak multivariációs analízisben. Nem találtunk összefüggést a korábbi anti-TNF terápia és a LOR vagy ADA státusz között.

Vizsgálatunk eredményeit összefoglalva, a gyógyszerellenes antitesttermelődés és a dózisintenzifikáció szükségessége gyakori adalimumab terápiában. Az antitesttermelődés magas titerek esetén szignifikáns kapcsolatot mutat az alacsony gyógyszerszint értékekkel. Az ADA pozitivitás, dózisintenzifikáció és női nem a klinikai hatásvesztés prediktora. Mindezen eredményeink támogatják a TDM rutin alkalmazását a klinikai hatásvesztés felmérése és kezelése során adalimumab terápiában.

4.4. Minőségi indikátorok felmérése és elemzése a gyulladós bélbetegségek kezelésében

248 Crohn-beteg és 125 colitis ulcerosa beteg adatai kerültek feldolgozásra a teljes vizsgálat során. Részletes betegkarakterisztika a 19. táblázatban látható. A klinikai relapszusok gyakorisága, a diagnosztikus eszközök és egyéb betegutak hozzáférhetősége, terápiamódosítás, illetve a hospitalizációs és sebészeti rátákra vonatkozó elemzést 163 CD és 95 UC beteg bevonásával végeztük (2014-2016).

19. táblázat. Részletes betegkarakterisztika

	CD (n=248)	UC (n=125)
Életkor (medián (IQR), év)	35 (27-44)	39 (33-50)
Diagnosztól eltelt idő (átlag (SD, hónap)	115.2 (80.7)	111.1 (87)
Nem (férfi/nő, %)	48/52	48/52
Referált beteg (%)	64.5	60.8
Lokalizáció (L1/L2/L3/L4/összL4; %)	9.7/22.6/62.1/4.4	-
Kiterjedés (E1/E2/E3; %)	-	10.4/18.4/32/7.2/30.4
Viselkedés (B1/B2/B3/B2+B3; %)	49.6/14.9/25.4/7.7	-
Perianalis érintettség (%)	45.2	
Családi anamnézis pozitív (%)	11.3%	8%

[CD, Crohn-betegség; UC, colitis ulcerosa; L1: ileum; L2: colon; L3: ileocolon; L4: felső gasztrointesztinális; E1: proctitis; E2: bal oldali colitis; E3: extenzív colitis; B1: nem szűkületes, nem penetráló, B2: szűkületes; B3: penetráló; SD, standard deviancia; IQR, interquartilis]

4.4.1. Strukturális komponensek, az ellátási folyamat minőségi indikátorai, és betegségkimeneteli indikátorok

A Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján működő IBD centrum részei a járóbeteg szakrendelés, 10 ágyat biztosító fekvőbeteg-osztályos háttér, és endoszkópos labor. További részletes ismertetése az IBD centrum felépítésének (személyzet, multidiszciplináris csapat, infrastruktúra) a 20. táblázatban látható.

20. táblázat. Az IBD centrum strukturális komponensei

Centrum jellemzői
<ul style="list-style-type: none"> • Szakambulancia • Kapcsolódó fekvőbeteg osztály • Endoszkópos labor • Kúraszerű ellátást szolgáló helyiség • Sürgősségi osztály
Személyzet/munkatársak
<ul style="list-style-type: none"> • 3 IBD-ben jártas gasztroenterológus szakorvos • Hisztopatológus • IBD szakértő sebész • IBD szakértő radiológus • Konzulens bőrgyógyász, reumatológus, szemész • Pszichológus • Dietetikus • Stoma terapeuta • IBD és biológiai gyógyszerekhez szakértő gyógyszerész • Rendszeres multidiszciplináris megbeszélés

Az IBD-specializált betegellátási folyamatok nemzetközi irodalomban elérhető minőségi indikátorai szintén vizsgálatra kerültek. A betegutak- és diagnosztikus eszközök hozzáférhetősége, illetve centrumunkra jellemző IBD-specializált standard ellátási folyamatok a 21. táblázatban láthatók.

21. táblázat. Hozzáférhetőség és az ellátást jellemző minőségi indikátorok az IBD centrumban

Hozzáférhetőség
<ul style="list-style-type: none"> • Minden IBD beteg egy kijelölt/állandó szakorvos kezelése alatt áll • Relapszus, komplikáció esetén azonnal elérhető ambuláns orvos-beteg konzultáció • A kezelőorvos állandó személyes elérhetősége (e-mail) • Gyorsított hozzáférés endoszkópos vizsgálatokhoz • Gyorsított hozzáférés képalkotó vizsgálatokhoz: hasi UH / CT / MRI / MRE
Ellátási folyamat
<ul style="list-style-type: none"> • Klinikai betegségaktivitás felmérése minden vizit esetén (klinikai score-rendszerek: CDAI, pMayo) • Újonnan diagnosztizált/referált betegek részletes állapotfelmérése: részletes anamnézis (családi anamnézis), dohányzási szokás, betegségkiterjedés, extraintesztinális manifesztációk, ileocolonoscopia, felső endoszkópia, képalkotó vizsgálatok (hasi UH, CT, MRE) • Endoszkópos és képalkotó vizsgálatok ismétlése referált betegek esetében, szükség szerint • Extraintesztinális manifesztációk követése és felmérése • Klinikai és laboratóriumi betegségaktivitás folyamatos monitorozása, különös tekintettel az immunosuppresszív/biológiai kezelt betegek esetén • Anti-TNF kezelés esetén terápiás gyógyszerszint monitorozás rutin követés vagy feltételezett LOR során • Hepatitis B és C szűrés, és hepatitis B oltás immunosuppresszív/biológiai kezelt betegek esetén • Látens TBC szűrés anti-TNF terápia előtt (Mantoux tuberculin bőr-teszt + Interferon-gamma release assay (IGRA-teszt) + mellkas röntgen) • Pneumococcus és influenza elleni oltás immunosuppresszív/biológiai kezelt betegek esetén • Hasmenés tünetével jelentkező relapszus esetén Clostridium difficile vizsgálat • Súlyos aktivitást mutató, terápiarefrakter colitis ulcerosa betege esetén rectalis biopszia Cytomegalovírus kizárására • Thrombosis profilaxis hospitalizáció esetén • Kolorektális daganat szűrése hosszú ideje fennálló gyulladás esetén • Részletes betegregiszterek, és elkülönített regiszter a biológiai kezelt betegek számára • Folyamatos klinikai kutatómunka, klinikai vizsgálatok hozzáférhetősége • Írásos tájékoztató anyagok nyújtása a betegségfolyásról, komplikációkról, kezelési lehetőségekről

[CD, Crohn-betegség; UC, colitis ulcerosa; UH, ultrahang, CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; MRE, magnetic resonance enterography; CDAI, 'Crohn's Disease Activity Index'; pMayo, 'partial Mayo Score'; PDAI, 'Perianal Disease Activity Index']

Végezetül, az alábbi táblázatban látható betegségkimenetellel kapcsolatos minőségi indikátorokat elemeztük centrumunkban. (22. táblázat).

22. táblázat. Betegségkimenetel minőségi indikátorai a jelen vizsgálatban

Betegségkimenetel
<ul style="list-style-type: none"> • Relapszusok /betegség-fellángolás gyakorisága • Relapszus esetén az ambuláns konzultációig eltelt idő • Relapszus esetén labor- és endoszkópos / képalkotó vizsgálatig eltelt idő. • Terápiás döntésig eltelt idő (gyógyszres terápiamódosítás / sebészet) • Remisszióban lévő betegek hozzáférése endoszkópia és képalkotó vizsgálatokhoz (MRI/CT/hasi UH) • Hospitalizációs ráta • Sürgős- és elektív sebészeti ráta

[UH, ultrahang, CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging]

4.4.2. Újonnan diagnosztizált/referált betegek állapotfelmérésének minősége

A gondozásban álló CD és UC betegek 64.5% és 60.8%-a referált betegként érkezett szakrendelésünkre. Részletes anamnézis (családi anamnézis, dohányzási szokás, betegségkiterjedés, extraintesztinális manifesztációk, jelenlegi és korábbi gyógyszeres kezelés) felvételre került minden referált és újonnan diagnosztizált beteg esetén. Minden beteg átesett teljes colonoscopos vizsgálaton a diagnózis vagy referálás időpontjában. Ileocolonoscopia és gastroscopia 81.8% és 45.5%-ban került elvégzésre a Crohn-betegek körében, míg CT/MRI vizsgálat 66.1/49.6%-ban (kismencede MRI vizsgálata 83.1% a perianalis manifesztációval rendelkező betegekben).

4.4.3. Klinikai relapszussal jelentkező betegek ellátása: hozzáférhetőség, betegségfelmérés, terápiás döntés

A CD és UC betegek esetén 50.6% és 54.6%-ban jelentkezett legalább egy relapszus, mely nem tervezett orvosi megjelenést eredményezett a vizsgált időszakban. Folyamatos krónikus aktivitást mutató betegek, akiknél nem lehetett a relapszus időpontját elkülöníteni 5.5% (n=9/163) és 8.4%-ban (n=8/95) fordultak elő a CD és UC betegek körében. A betegség-fellángolással jelentkező betegek a telefonos vagy e-mail-en keresztüli kapcsolatfelvételt követő medián 1 nap elteltével ambuláns szakrendelésen (sürgősségi osztály érintése nélkül) kerültek fogadásra. Szükség esetén urgens (aznapi) laboratóriumi-, UH/CT vizsgálat és sebészi konzílium biztosított volt minden beteg számára. Terápiamódosítás (beleértve az antibiotikum, 5-ASA és lokális szteroid készítmények alkalmazását is) 94.4/100%-ban történt a relapszussal megjelenő CD/UC betegekben, szükség esetén az első vizit alkalmával. Szisztémás szteroid kezelés indítása 46.4/77.3%, azathioprin kezelés indítása 15.9/4.7%, anti-TNF kezelés indítása 32.4/25.6%, anti-TNF dózisoptimalizáció 19.4/15.5% esetén történt (CD/UC).

4.4.4. Hozzáférhetőség endoszkópos és képalkotó vizsgálatokhoz, hospitalizációs és sebészeti ráták

A teljes, gondozás alatt álló CD és UC betegpopuláció 86.7% és 61.6%-a esett át endoszkópos vagy képalkotó vizsgálaton 2014-2016 között. Az elvégzett vizsgálatok rátái a gondozott betegek körében részletesen a 23. táblázatban látható. A medián várakozási idő a nem urgens endoszkópia, CT, MRI vizsgálatra 16, 14 és 22 nap volt, sorrendben. 2014 és 2016 között a teljes hospitalizációs ráta 17.3/3.2% volt a CD/UC betegekben. Crohn-betegségben a betegek 20.1%-a esett át sebészeti beavatkozáson (perianlis-sebészeti beavatkozás és rezektív sebészet egyaránt), colitis ulcerosában 1.4% volt a colectomia rátája. Részletes hospitalizációs és sebészeti ráták a 24. táblázatban láthatók a betegek relapszus alapján történő csoportosításában. 11 terhesség (n=6 CD és n=5 UC) zajlott a követési időszakban. 1 korai és 1 késői vetelés kivételével a többi terhesség fiziológiásan zajlott.

23. táblázat. Elvégzett endoszkópos és képalkotó vizsgálatok a betegkövetés során (2014-2016)

	CD (n=163)	UC (n=95)
Endoszkópia	45.5%	51.5%
Hasi UH	49.7%	35.9%
CT	14.7%	2.2%
MRI	39.3%	3.3%

24. táblázat. Hospitalizációs és sebészeti ráták a betegkövetés során (2014-2016)

	Betegek izolált relapszusokkal	Krónikusan aktív betegek	Tartós remisszióban lévő betegek
CD	n=73	n=9	n=81
Hospitalizáció	20.4%	22.2%	6.3%
Sebészeti ráta	30.0%	28.6%	6.9%
UC	n=44	n=8	n=43
Hospitalizáció	4.8%	12.5% (n=1)	0%
Sebészeti ráta	0%	12.5% (n=1)	0%

Összefoglalásként elmondható, miszerint a fenti minőségi indikátorok átfogó felmérését követően centrumunk strukturális és ellátási folyamatai megfelelnek az IBD centrumokra vonatkozatható nemzetközi ajánlásokban megfogalmazott minőségi standardoknak. Centrumunk továbbá objektív, harmonizált betegkövetést, a képalkotó és endoszkópos diagnosztikus eszközökhöz való gyors hozzáférést biztosít.

5. Megbeszélés

5.1. Rövid- és középtávú hatásosság előrejelzése biohasonló infliximab terápia során – gyógyszeres szint és gyógyszerellenes antitestek mérése, klinikai és biomarkerek

Az anti-TNF biológiai kezelés, azon belül az infliximab terápia hatékonyságát befolyásoló faktorok azonosítása hasznos segítség lehet a megfelelő beteg-stratifikáció és a biológiai kezelések optimalizálása terén.¹⁸² Számos tanulmány vizsgálta a klinikai és laboratóriumi prediktív tényezőket infliximab terápia során, azonban ezen vizsgálatok jelentős része post-hoc / retrospektív analízis, így evidenciaszintjük alacsonyabb. Mindezek mellett, a terápiás gyógyszeres szint monitorozás során mért korai gyógyszeres szint (TL) és gyógyszer-ellenes antitest (ADA) értékek prediktív szerepéről infliximab terápiában igen kevés adat áll rendelkezésre. Jelen vizsgálatunk az első olyan tanulmány, mely prospektív követésben mérte fel a különböző klinikai és biokémiai faktorok, továbbá a TL és ADA eredmények prediktív értékét bioszimiler infliximab terápia során.

5.1.1. Betegségkarakterisztika és egyéb klinikai tényezők prediktív szerepe a klinikai hatékonyság tekintetében

Az infliximab kezelés hatékonyságának elemzésekor az irodalomban számos klinikai faktoral való asszociáció leírása található, azonban a fellelhető adatok igen változók.¹⁸² Vermeire és mtsai. egy 240 CD beteget magába foglaló prospektív kohorszban az infliximab indukciós kezelést követő klinikai válasz vs. idősebb életkor (OR=0.971, p=0.018), izolált ileitis (OR=0.359, p=0.004), valamint megelőző rezektív sebészet (OR=0.429, p=0.006) között inverz korrelációt, míg izolált vastagbél érintettség (OR=1.905, p=0.046) és a párhuzamos immunszuppresszív terápia (OR=2.670, p=0.002) között pozitív kapcsolatot írtak le.¹⁸³ A GETAID klinikai vizsgálatban 113 infliximab kezelt CD betegben a 24. heti klinikai kimenetellel a fiatalabb életkor (OR=5.9, p=0.002), vékonybél érintettség hiánya (OR=4.3, p=0.004) és az infliximab terápiát megelőző szteroid expozíció (OR=5.5, p=0.01) mutattak kapcsolatot, míg a megelőző sebészeti kezelés nem volt prediktív a klinikai hatékonyságra.¹⁸⁴ Az ACCENT I. vizsgálat egy post-hoc analízise ugyanakkor nem talált kapcsolatot a fenntartott klinikai válasz / klinikai

remisszió és az alábbiakban felsorolt klinikai faktorok között 54 hetes követés során: nem, életkor, betegségfennállás időtartama, betegséglokalizáció, megelőző sebészi kezelés, megelőző kortikoszteroid expozíció.¹⁸⁵ Egy medián 30 hónap követési idővel rendelkező retrospektív vizsgálat infliximab kezelt Crohn-betegekben szintén nem azonosította prediktív faktorként a betegkarakterisztikára vonatkozó klinikai tényezőket.¹⁸⁶

Saját kutatásunkban az alábbi klinikai tényezők nem mutattak kapcsolatot a 14. 30. és 54. heti terápiás kimenetel sem CD sem UC esetén: életkor, betegségkiterjedés, betegség fenotípus, perianális betegség jelenléte, illetve megelőző rezektív sebészet. Nem találtunk kapcsolatot sem az infliximab terápiát megelőző szteroid, vagy immunszuppresszív kezelés, továbbá sem a terápia kezdetekor felmért párhuzamos szteroid, vagy immunszuppresszív kezelés jelenléte és a klinikai hatékonyság között.

Bár randomizált klinikai vizsgálatok igazolják infliximab terápia esetén az immunszuppresszív szerekkel való kombinált kezelés nagyobb klinikai hatékonyságát monoterápiához képest^{59,128}, rendelkezésre állnak negatív eredmények is egyéb kohorszok adatai alapján. Egy 614 Crohn-beteget magába foglaló prospektív vizsgálat nem talált összefüggést az infliximab terápia során fenntartott remisszióban lévő betegek aránya és a terápia induláskor párhuzamos immunszuppresszív kezelés között.¹⁸⁷ Seow és mtsai. 115 UC beteg infliximab kezelésének követését végezték, mely során szintén nem találtak kapcsolatot a párhuzamos immunszuppresszió és klinikai remissziós ráták, illetve colectomia között, továbbá nem volt prediktív a nem, életkor, betegség tartam, betegségkiterjedés, vagy az infliximab kezelést megelőző szteroid terápia sem.¹⁵¹

Egyértelműen kapcsolat található azonban vizsgálatunkban a klinikai hatékonyság és a korábbi anti-TNF terápia iránti expozíció között az 1 éves betegkövetés minden időpontjában Crohn-betegség esetén. Ezen eredményünk klinikai jelentőségét és okait egy későbbi fejezetben tárgyaljuk részletesen a bioszimiler infliximab klinikai hatékonyságának elemzésekor.

5.1.2. Biokémiai markerek prediktív szerepe a klinikai hatékonyság tekintetében

A CRP érték jó korrelációt mutat a gyulladással Crohn-betegségben, míg colitis ulcerosában nagyobb inter-individuális varianciák, ezáltal gyengébb korreláció figyelhető meg az aktív betegséggel.^{41,188} A CRP kiemelkedő szerepet játszik a betegségaktivitás monitorozásában, továbbá prediktív faktorként szolgálhat a későbbi betegségfolyásra vonatkozóan.^{41,188,189} Ahogyan a bevezetőben is említésre került, a legtöbb vizsgálat alapján az 5mg/l és 10mg/l CRP határértékekhez társítják az elérhető legoptimálisabb prediktív értékeket az endoszkópos betegségaktivitás tekintetében.^{42,43} Saját vizsgálatunk során 10mg/l határértéket alkalmaztunk a normál CRP szint definíciójaként.

A SONIC vizsgálatban, mely 508 CD betegben hasonlította össze az infliximab monoterápiát vs. kombinált immunszuppresszív terápia hatékonyságát, az infliximab kezelés kezdetekor mért kiindulási magas CRP érték (≥ 8.0 mg/l) prediktív volt a 26. heti kortikoszteroid-mentes klinikai remisszióra.⁵⁹ A GETAID vizsgálatban ugyanakkor nem találtak összefüggést a kiindulási CRP érték és az infliximab terápia 24 hetes kimenetele között.¹⁸⁴

Biológiai kezelés során a klinikai választ kísérő CRP érték csökkenése objektív bizonyítékként szolgálhat a gyulladással kapcsolatos aktivitás csökkenésére, ezáltal a terápia hatékonyságára, míg a kiindulási emelkedett CRP érték perzisztálása rossz terápiás kimenetellel hozható összefüggésbe. Az ACCENT I. klinikai vizsgálat egy post-hoc analízisében az infliximab terápia kezdetekor és a 14. héten mért CRP értékek terápiás hatékonysággal való kapcsolatát vizsgálták CD betegekben. A normál 14. heti CRP szintek szignifikáns kapcsolatot mutattak a fenntartott klinikai válasszal 54 hetes követés során az alábbi határértékek mindegyikében: 5.0, 6.0, 7.0, és 9.0 mg/l.¹⁸⁵ Egy holland prospektív vizsgálat az infliximab terápia kezdetén mért CRP érték 10. kezelési hétre történő normalizálódása (<3 mg/l) vagy legalább 50%-os csökkenése és a fenntartott klinikai hatékonyság között szignifikáns kapcsolatot talált Crohn-betegekben (Logrank: $p=0.001$).¹⁸⁷ Jürgens és mtsai. a CRP érték korai normalizálódását (4. kezelési hét; ≤ 3 mg/l) szintén prediktívnek találták a hosszú távú klinikai válasz fenntartására 718 CD beteg infliximab terápiája során (Logrank: $p<0.001$).¹⁹⁰ Colitis ulcerosában igen kevés adat áll rendelkezésre a CRP érték prediktív szerepéről biológiai terápiában. Seow és

mtsai. egy 115 beteget vizsgáló prospektív kohorszban nem találtak kapcsolatot a CRP érték (>5.0 mg/l) és a rövid-, középtávú klinikai hatékonyság között.¹⁵¹

Saját kutatásunkban hasonló eredményeket mutatott a CRP érték normalizálódása infliximab terápia során Crohn-betegekben. A 14. kezelési héten mért normál CRP érték (<10mg/l) szignifikáns kapcsolatban állt a 14. és 30. héten felmért klinikai válasz és klinikai remisszióval CD betegek esetén. Nem találtunk azonban szignifikáns összefüggést a CRP normalizáció és az 54. heti klinikai kimenetek között. Szintén nem találtunk összefüggést a CRP érték normalizációja és a klinikai kimenetel között colitis ulcerosában. Eredményeinkből látszik, hogy Crohn-betegség esetén a CRP korai (indukciós fázist követő) normalizációja hasznos marker lehet a rövid- és középtávú klinikai kimenetel becslésére infliximab terápia során.

5.1.3. A terápiás gyógszszint monitorozás prediktív szerepe

Amint a bevezetőben említettük, infliximab terápia során korreláció figyelhető meg a klinikai hatékonyság és a magasabb TL, illetve ADA negatív státusz között, illetve inverz módon az alacsonyabb TL valamint ADA pozitivitás és a terápiás hatásvesztés (LOR) között.^{150,151,152,153} Maser és mtsai. vizsgálatában a mérhető infliximab TL érték medián 14 infúziót követően kapcsolatot mutatott a klinikai remisszióval (82% vs. 6%; $p<0.001$), illetve az endoszkópos javulással (88% vs. 33%; $p<0.001$).¹⁵⁰ Colitis ulcerosában hasonlóan, fenntartó kezelés során a detektálható infliximab TL prediktív volt a klinikai remisszió (69% vs. 15%; $p<0.001$) és az endoszkópos remisszió tekintetében (27% vs. 8%; $p=0.021$).¹⁵¹ Ben-Horin és mtsai. reguláris fenntartó infliximab kezelés során az ADA pozitivitás és a később bekövetkező LOR között független asszociációt találtak (OR: 13.0, CI 1.5-118, $p=0.02$), továbbá az ADA pozitivitás jelenléte alacsonyabb TL értékekkel társult a teljes betegpopulációban.¹⁵³

További vizsgálatok igyekeztek meghatározni azon TL határértékeket, melyek esetén szignifikáns korreláció mutatkozik a fenntartott klinikai hatékonysággal, és ezáltal az infliximab szérumszint terápiás céltartományát jelenthetik fenntartó kezelés során. Bortlik és mtsai. medián 25 hónapos prospektív követésében a 14/22. kezelési héten mért TL >3 µg/ml érték prediktív volt a fenntartott klinikai hatékonyságra (OR: 0.34; 95% CI:

0.16–0.75), míg az ADA pozitívitas növelte a LOR esélyét (OR: 4.34, 95% CI: 1.51–12.5) Crohn-betegekben.¹⁷⁴ Az ACCENT I. vizsgálat post-hoc elemzése során a 14. héten mért TL ≥ 3.5 $\mu\text{g/ml}$ érték prediktív volt a fenntartott klinikai válaszra (AUC: 0.75).¹⁷³ Hasonló eredményeket mutatott egy 1487 szérummintát elemző keresztmetszeti vizsgálat, a TL és klinikai remisszió kapcsolatára vonatkozóan (TL >2.79 $\mu\text{g/ml}$; AUC: 0.681; 95% CI: 0.632–0.731).¹⁹¹ Az terápiás céltartomány felső határára vonatkozóan valószínűsíthető, hogy a klinikai hatékonyság ~ 10 $\mu\text{g/ml}$ TL érték felett plató-fázist ér el. A TAXIT randomizált vizsgálatban a TL >7 $\mu\text{g/ml}$ értékkel rendelkező betegek biztonságos dózis-redukciója volt megvalósítható.¹⁹² Ezen adatok alapján, infliximab fenntartó kezelés során a 3–7 $\mu\text{g/ml}$ TL érték, mint 'normál' terápiás céltartomány tekinthető a legszélesebb körben elfogadottnak. Megjegyzendő, hogy a fentebbi vizsgálatok során megállapított célértékek nagyban függenek a vizsgált terápiás végponttól is, példának okán a nyálkahártyagyógyulás prediktálására magasabb TL értékek kerültek meghatározásra (Ungar és mtsai.: 6–10 $\mu\text{g/ml}$).¹⁹³

Jelentősen kevesebb adat áll rendelkezésre az infliximab kezelés korai fázisában / indukció során mért TL értékekről és azok klinikai hatékonysággal mutatott kapcsolatáról. Jelen vizsgálatunk az első prospektív kohorsz, amely a bioszimiler infliximab terápia során adatokat szolgáltat a korai TL és ADA státusz prediktív szerepéről. Eredményeink alapján colitis ulcerosában a 2. kezelési héten mért TL érték prediktív faktor volt a 14. és 30. héten értékelt klinikai válasz és klinikai remisszióra vonatkozóan. Crohn-betegség esetén a 2. heti TL érték csak a korai 14. heti klinikai kimenetellel mutatott összefüggést. Megjegyzendő, a későbbi időpontokban (6./14. hét) mért TL értékek nem mutattak kapcsolatot a klinikai hatékonysággal sem UC, sem CD esetén jelen vizsgálatunkban. A 14. kezelési héten mért ADA státusz bár változó mértékben, de statisztikailag szignifikáns kapcsolatot mutatott a klinikai kimenetel bizonyos paramétereivel.

Eredményeinkhez hasonlóan egy post-hoc analízis colitis ulcerosa betegekben a 2. kezelési héten mért infliximab TL ≥ 20.7 $\mu\text{g/ml}$ érték és a 14. heti klinikai remisszió között szignifikáns kapcsolatot mutatott (OR: 2.75; 95%CI: 1.13–6.93, $p=0.025$).¹⁹⁴ Egy retrospektív vizsgálatban 104 UC betegben a 14. héten eMayo ≤ 1 endoszkópos javulást mutató betegek körében a 2. 6. és 14. héten mért infliximab TL értékek szignifikánsan magasabbak voltak az endoszkópos választ nem mutató betegekhez képest. ROC

analízisben az endoszkópos nyálkahártyagyógyulást prediktáló infliximab TL határértékek a 2. 6. és 14. héten, sorrendben 28.3 µg/ml (AUC: 0.638), 15.0 µg/ml (AUC: 0.688) és 2.1 µg/ml (AUC: 0.781) voltak.¹⁹⁵ Az ACT I. és ACT II. randomizált vizsgálatok post-hoc analízisében a 8. héten felmért klinikai hatékonyság függvényében vizsgálva a korai infliximab TL értékeket, a 2. és 6. héten mért gyógyszer szintek nem mutattak különbséget, míg a 8. héten mért TL értékek szignifikánsan magasabbak voltak a klinikai választ elérő betegekben (35.0 µg/ml vs. 25.8 µg/ml; p=0.002), továbbá, a 8. és 14. héten mért TL prediktív volt a 30. heti klinikai remisszióra (p=0.004, p=0.001).¹⁹⁶ Ugyanezen vizsgálatban, a 8. héten mért ADA pozitívitas progresszív különbségeket mutatott a quartilisek szerint felosztott TL értékek között (p<0.001), mely szerint a legalacsonyabb és legmagasabb TL quartilisba tartozó minták esetén az ADA pozitívitas 14.4% vs. 1.8% volt. Ugyanakkor, a 8. heti ADA státusz önmagában nem volt független prediktora a 8. vagy 30. héten mért klinikai hatékonyságnak.¹⁹⁶ Crohn-betegségben, az ACCENT I. vizsgálat post-hoc analízisében a 6. és 14. és 22. héten mért TL értékek prediktívek voltak az 54 hetes követés során fenntartott klinikai válaszra vonatkozóan. A post-indukciós (14. hét) TL érték ROC analízisben meghatározott határértéke 3.5 µg/ml (AUC: 0.750) volt.¹⁷³

Fontos kiemelni, hogy a korai TL értékek (indukciós kezelés során) és a klinikai hatékonyság kapcsolatára vonatkozó fentebbi adatok főként retrospektív analízisekből származnak, továbbá eredményeik jóval heterogénebbek, mint a fenntartó kezelés során megfigyelt asszociáció a TL és klinikai hatékonyság között. Ennek oka lehet, hogy az infliximab klinikai hatékonyságát jelentősen befolyásolják egyéb farmakodinámiai tényezők is, melyeknek minden bizonnyal nagyobb szerep jut a terápia korai szakaszában (fenntartó kezelés során magától értetődően olyan betegpopulációkban vizsgálták a TL és klinikai hatékonyság kapcsolatát, amely betegek már terápiás választ mutattak a kezelés során, így a gyógyszer hatékonyság fenntartásában valószínűleg nagyobb szerep jut a farmakokinetikai tényezőknek). Ezekről eltekintve, a rendelkezésre álló adatok alapján a korai TL érték (és ADA státusz) összességében prediktív értékkel rendelkezhet a klinikai kimenetelre, mely felvetheti a terápiás gyógyszer szint-monitorozás (TDM) szerepének, esetleges rutinszerű alkalmazásának kérdését az infliximab terápia ezen korai (2-14. hét) szakaszában.

A TDM szerepét adott biológiai terápia során klinikai hatásvesztés (LOR) vagy kezdeti terápiás válasz hiánya (PNR) esetén számos adat támogatja, mivel a gyógyszer-szint és antitest-státusz meghatározásával választ adhat azon kérdésre, miszerint az elégtelen gyógyszerhatásnak inkább farmakokinetikai (alacsony TL, melynek okai lehetnek neutralizáló antitestek, fokozott gyulladásozó aktivitás, egyéb okból fokozott gyógyszer-clearance), vagy inkább farmakodinámiai (megfelelő gyógyszer-szint ellenére elégtelen hatás) oka van.^{197,198} A TDM ezen alkalmoszerű, az előzőekből következően fennálló betegségaktivitás esetén való alkalmazását 'reaktív' TDM vizsgálatnak nevezzük. A reaktív TDM alkalmazását a továbbiakban diszkusszióink egy későbbi fejezetében, az adalimumab terápiára vonatkozó vizsgálatunkban tárgyaljuk részletesen. A TDM mérések rutin, időszereően ismételt, betegségaktivitástól független alkalmazását megelőző jellegű, 'proaktív' TDM-nek nevezzük.

A TDM rutinszerű proaktív alkalmazásáról jóval kevesebb adat áll rendelkezésre. Fenntartó kezelés során az infliximab TL értékek rutinszerű/ismételt optimalizálásának hatását két randomizált klinikai vizsgálat tanulmányozta. A TAXIT¹⁹² vizsgálatba fenntartó infliximab kezelést kapó, stabil klinikai választ mutató IBD betegek kerültek bevonásra, akiknél a vizsgálat első fázisában 3–7 µg/ml TL értéktartomány került beállításra (optimalizációs fázis). Ezt követően a betegek randomizációja történt 'TDM-alapú terápia-vezetés' (folyamatos TDM mérések és szükség szerint dózisoptimalizálás a beállított 3–7 µg/ml TL érték fenntartására), vagy 'empirikus terápia-vezetés' (dózisoptimalizálás klinikai tünetek és biokémiai markerek alapján) csoportokba. A vizsgálat elsődleges végpontját képező 1 éves klinikai remisszió ráta nem különbözött a két betegcsoport között (69% vs. 66%; p=0.686), a TDM vezérelt csoportban ugyanakkor kisebb volt a súlyos klinikai relapszus gyakorisága (7% vs. 17%; p=0.018). Megjegyzendő továbbá, hogy az optimalizációs fázis során elvégzett 'egyszeri' proaktív TDM alapú dózisoptimalizálás hatására a klinikai remisszió fennállásának aránya nőtt (előtte/utána: 65% vs. 88%; p=0.02).¹⁹² Mindez azt sugallhatja, hogy bizonyos, feltételezetten aluldozírozott, de klinikailag terápiás választ mutató betegcsoportok számára az alkalmoszerűen elvégzett proaktív TDM terápiás előnyt jelenthet.

A TAILORIX¹⁹⁹ vizsgálat a proaktív TDM szerepét a terápia korábbi szakaszában, közvetlenül az indukciós kezelést követően vizsgálta. Crohn-betegek standard infliximab indukciós kezelést követően a 14. héten három csoportban kerültek

randomizálásra: 1) dózis optimalizáció 2.5 mg/tskg egységenként TDM, illetve klinikai és biomarkerek alapján (cél tartomány: TL >3 µg/ml); 2) dózis optimalizáció 10 mg/tskg értékre ugyanezen kritériumok alapján; 3) végül dózis optimalizáció 10 mg/tskg értékre pusztán klinikai tünetek megítélése alapján. Az elsődleges végpont a 22. és 54. hét között fenntartott kortikoszteroid mentes klinikai remisszió jelentette, melyet a betegcsoportok sorrendben 33%, 27% és 40%-ban értek el (p=0.50), vagyis a TDM rutinszerű alkalmazása nem mutatott előnyt a klinikai/empirikus terápia vezetéssel szemben. Megjegyzendő, hogy a TAILORIX vizsgálat post-hoc analízise szignifikáns kapcsolatot talált az indukció során mért 2. és 6. heti TL és a 12. heti rövidtávú endoszkópos kimenetel között (2. héten mért TL ≥ 23.1 µg/ml AUC: 0.67, p=0.002; 6. héten mért TL ≥ 10.0 µg/ml AUC: 0.64, p=0.013).²⁰⁰

Mindezek mellett, rendelkezésre állnak alacsonyabb evidenciaszintű vizsgálatok adatai is, melyek támogatják a proaktív TDM szerepét a javuló klinikai kimenetel elérésében.²⁰¹ Szintén említésre méltó szempont, miszerint mind a TAXIT vizsgálat, mind újabb vizsgálatok alapján a proaktív TDM javuló költséghatékonyságot eredményezhet, mivel ezáltal a remisszióban lévő szupraterápiás gyógyszer szinttel rendelkező betegek feltételezhetően 'biztonságos' dózis-deeszkalációja valósítható meg.^{192,202}

Amint láthattuk, a TDM alapú terápia vezetés feltételezhetően nem mutatott nagyobb hatékonyságot a klinikai/empirikus dozírozással szemben fenntartó kezelésben. Saját eredményeink és a fentebb említett vizsgálatok alapján az infliximab terápia korai fázisában elvégzett TDM prediktív értékkel rendelkezhet a későbbi terápiás kimenetelre, mely alapján logikusnak tűnhet a proaktív TDM alapú dózisoptimalizálás potenciális előnye a kezelés indukciós fázisában. Jelenleg nem áll rendelkezésre összehasonlító klinikai adat a proaktív TDM terápiás előnyéről indukciós kezelés során. Ezen kérdések megválaszolására pontosabb indukciós TL értéktartományok és az optimális mérési időpontok meghatározása, továbbá összehasonlító klinikai vizsgálatok szükségesek, a korai TDM alapján optimalizált indukciós kezelés vs. klinikailag vezetett (standard, és szükség esetén akkcelerált) indukciós kezelés összevetésére.

Vizsgálatunk fő erősségei a prospektív országos adatgyűjtés, és a harmonizált klinikai és biomarker monitorozási stratégia a betegkövetés során. Jelen vizsgálatunk az

első, amely adatokat szolgáltat a TL és ADA értékek, valamint klinikai és biomarkerek prediktív szerepéről a bioszimiler infliximab terápia esetében. Vizsgálatunk limitációi, miszerint a 2. és 6. heti TDM mérések nem teljesültek minden beteg esetén, továbbá endoszkópos nyálkahártyagyógyulásra vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. Megjegyezzük továbbá, hogy bár a fentebbi eredményeink a bioszimiler infliximab CT-P13 gyógyszerre vonatkoznak, eredményeink tárgyalásakor összehasonlításaink alapjául az originális infliximabról szóló adatok szolgáltak. Megállapításaink minden bizonnyal vonatkoztathatók az originális infliximab készítményre is, miszerint az originális és biohasonló infliximab farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságai között az eddigi vizsgálatok nem találtak klinikailag releváns eltéréseket. Ennek részleteit a következő fejezetben tárgyalunk.

5.2. Hatékonyság, biztonságosság és immunogenitás biohasonló infliximab kezelés során – országos prospektív kohorsz 1 éves követésének eredményei

A bevezetésben említetteknek megfelelően, az első bioszimiler infliximab (CT-P13, gyári készítmény: Inflectra/Remsima) megjelenését, és európai és amerikai gyógyszerügynökségek által való befogadását követően ezen biológiai szerek alkalmazását továbbra is egyfajta bizonytalanság övezte a gyakorló orvosok körében IBD-ben.²⁰³ Randomizált klinikai vizsgálatok hiányában, jelen országos kiterjedésű multicentrikus vizsgálatunk azon első tanulmányok közé tartozott, melyek prospektív követés alapján szolgáltatott eredményeket a bioszimiler infliximab hatékonyságáról és biztonságosságáról, továbbá sorozatos TDM mérések alkalmazásával farmakokinetikai tulajdonságairól Crohn-betegségben és colitis ulcerosában.

5.2.1. A bioszimiler infliximab klinikai hatékonysága

Vizsgálatunkban a 14. 30. és 54. kezelési héten megfigyelt klinikai válasz és klinikai remisszió ráták megfeleltek az originátor infliximab klinikai hatékonyságáról irodalomban rendelkezésre álló adatoknak. Crohn-betegekben az originális infliximab

hatékonyságát igazoló ACCENT I. randomizált vizsgálatban a 30. heti klinikai remisszió (CDAI<150) ráta 39% és 45%, az 54. heti pedig ~29% és ~39% volt az 5 mg/tskg és 10 mg/tskg fenntartó kezelést kapó csoportokban.⁶² Az ACT I. klinikai vizsgálatban a 30. heti klinikai remisszió (pMayo≤2) rátája 33.9% és 36.9%, az 54. heti pedig 34.7% és 34.4% volt az 5 mg/tskg és 10 mg/tskg fenntartó kezelés során colitis ulcerosában.³⁸ A jelen vizsgálatunkban mért indukciós kezelést követő 14. heti klinikai válasz és remisszió ráták szintén megfelelnek egy korábbi magyarországi, ezáltal megegyező háttérpopulációt vizsgáló retrospektív tanulmány eredményeinek, melyben az originális infliximab kezelés során a 14. heti klinikai válasz és remisszió értékek 86% és 46% voltak CD-ben.²⁰⁴

Az elmúlt évek során számos retrospektív és prospektív vizsgálat jelent meg 'real-life' adatokat szolgáltatva a bioszimiler infliximab klinikai hatékonyságáról, melyek eredményei összevethetők mind saját eredményeinkkel, mint az originális infliximabra vonatkozó fentebb említett értékekkel.^{205,206,207,208,209} Komaki és mtsai. által készített meta-analízis alapján, az újonnan bioszimiler infliximab CT-P13 kezelésben részesülő Crohn-betegek esetén a klinikai válasz poolozott rátája a 8–14. és 24–30. kezelési héten 66% és 60% volt, míg colitis ulcerosában 50% és 52%.²¹⁰ Későbbi vizsgálatok a bioszimiler infliximab hatékonyságát és biztonságosságát nem csak új terápia indításakor (influximab-naív, vagy korábban már infliximab kezelt, de leállított betegek), hanem az originális infliximabbal fenntartó kezelés alatt álló betegek, az originális készítményről bioszimilerre történő nem terápia célú váltása ('switch') során is vizsgálták.^{211,212}

A bioszimiler infliximab hatékonyságát és biztonságosságát randomizált klinikai vizsgálatok elsősorban a 'switch' szempontjából elemezték. A legmagasabb evidenciát IBD-ben egy fázis III. randomizált vizsgálat szolgáltatja, melynek keretében 220 CD beteg bevonásával 1 éves követésben vizsgálták a CT-P13 bioszimiler hatékonyságát. A vizsgálat kezdetekor a betegek 4 csoportba kerültek randomizálásra: 2 csoport esetén az 54 hét során végig egy adott kezelés (CT-P13 vagy originális infliximab), illetve 2 csoport esetén a 30. héten 'switch' (originális infliximabról CT-P13 készítményre, illetve fordítva). A 30. kezelési hétig tehát ~110/~110 beteg részesült standard fenntartó kezelésben az originális vagy bioszimiler készítménnyel. A 30. héten felmért klinikai válasz aránya 75.2%/76.6%, a klinikai remisszió aránya pedig 56.9%/55.0% volt az originális / bioszimiler kezelt betegekben.²¹³ A 'switch' elvégzését követően, az 54. héten

felmért CDAI-70 és CDAI-100 klinikai válasz, klinikai remisszió és nyálkahártyagyógyulás paraméterek statisztikailag mind egyezők voltak a 4 betegcsoport között.²¹³ A NOR-SWITCH randomizált klinikai vizsgálat, mely különböző immunmediált betegségekből vizsgálta a bioszimiler CT-P13 készítményre váltás biztonságosságát, nem igazolt csökkenést a klinikai hatékonyságban a 'switch' elvégzését követően.²¹⁴

5.2.2. A bioszimiler infliximab biztonsági profilja

Jelen 54 hetes követésünkben a bioszimiler infliximab kezelés során megfigyelt kumulatív szövődmenyrata 24% volt. A kezeléssel összefüggésbe hozható infekciós szövődmények a betegek 9%-ában, infúziós reakció 8.8%-ban lett dokumentálva a kezelés során. Malignus betegség kialakulása, illetve aktív tuberculosis nem fordult elő. Eredményeink összevethetők az originális infliximab randomizált klinikai vizsgálataiból származó adatokkal, miszerint az ACCENT I. vizsgálat során a regisztrált kezeléssel összefüggésbe hozható infekciós szövődmények gyakorisága 7-8%, az infúziós reakcióké 4-6% volt.⁶² Az ACT I. vizsgálatban 54 hetes követés során a teljes szövődmenyrata 21.5-23.8% volt, míg kezeléssel összefüggésbe hozható infekciós szövődmenyt 2.5-6.6%-ban, infúziós reakciót pedig 9.9-12.3%-ban dokumentáltak.³⁸ Az egyik legnagyobb betegszámú prospektív követés, a PROSIT-BIO kohorsz (teljes szövődmenyrata: 19%, infúziós reakció: 8.7% átlag 1 éves követés során), illetve a fentiekben már említett randomizált klinikai vizsgálat (kumulatív szövődmenyrata/infekciós szövődmeny/infúziós reakció a 30. kezelési héten felmérve: originális infliximab: 26.6%/16.5%/8.3%; bioszimiler infliximab: 21.6%/17.1%/7.2%) eredményei alapján a bioszimiler infliximab CT-P13-ról rendelkezésre álló szövődmenyráták szintén összhangban állnak saját eredményeinkkel.^{208,213}

5.2.3. Terápiás gyógyszerszint monitorozás bioszimiler infliximab kezelés során, illetve a megelőző anti-TNF expozíció hatásai

Jelen kohorszunk az elsők közé tartozott, amely eredményeket szolgáltatott a bioszimiler infliximab CT-P13 kezelés farmakokinetikai és immunogenitással kapcsolatos tulajdonságairól IBD-ben. Vizsgálatunkban, a 14. 30. és 54. kezelési héten mért átlagos TL értékek összevethetők az originális infliximab randomizált vizsgálatokban és egyéb prospektív követések során mutatott TL értékeivel, továbbá azok a korábban már tárgyalt, fenntartó infliximab kezelés során 'normál' terápiás célértékként megállapított (3-7 µg/ml) tartományban találhatók.^{38,62,173,174,191} Az általunk mért kumulatív ADA pozitivitás a 0. 14. 30. és 54. héten 9.8%, 18.6%, 24.1% és 33.8% volt. A TDM keretében elvégzett mérések során a gyógyszerellenes antitestek kimutatásának érzékenysége és pontossága változhat a kimutatásra szolgáló módszer/eszköz fajtájától függően, melynek alapvető oka az anti-TNF gyógyszermolekula zavaró hatása az ellene termelődő antitestek kimutatásában. A hagyományos ACCENT I. és ACT I-II. randomizált vizsgálatokban mért ADA ráták az általunk mért értékektől alacsonyabbak, ugyanakkor ezen vizsgálatokban a gyógyszermolekula jelenléte esetén az ADA mérés eredményét inkonklúzívnak definiálták.^{38,62} Más prospektív követések során fenntartó infliximab kezelésben ~1 évet követően az ADA pozitivitás ráták 16-47% között változhatnak, függően a kimutatásra szolgáló módszer érzékenységétől.^{150,151,153,174}

A gyógyszer-ellenes antitestek kimutatására szolgáló ELISA tesztek esetén a szérumban jelen lévő anti-TNF gyógyszermolekulák bár változó mértékben, de bizonyos fokig minden esetben befolyásolhatják a mérési eredményt, mivel a legtöbb teszt magát a gyógyszermolekulát használja az ADA megkötésére és detektálására. Ezen probléma kiküszöbölésére számos specifikus ELISA mérési technika, vagy más, nem ELISA alapú eljárások kerültek kidolgozásra (radio-immunassay, immunkromatográfia stb.), melyek a gyógyszermolekula jelenlétében is nagy érzékenységgel képesek kimutatni a gyógyszerellenes antitesteket ('gyógyszer-toleráns' immunoassay eljárások).²¹⁵ Ezen drága alternatívák mellett azonban a különböző gyártók által kifejlesztett optimalizált pufferolási és mosási technikák lehetővé teszik az antitestek mérését 'hagyományos' ELISA módszerekkel is, elfogadhatóan alacsony szintre szorítva a gyógyszermolekula

befolyásoló hatását. A saját méréseinkre használt ELISA kit ezen utóbbi elvet követve, képes a gyógyszermolekula jelenlétében is ADA kimutatására.

A CT-P13 EMA és FDA által történő befogadásának alapját képező PLANETRA és PLANETAS randomizált vizsgálatokban a mért TL értékek és ADA pozitivitás ráták statisztikailag megegyeztek az originális és a bioszimiler infliximab összevetésében.^{162,163} Specifikusan IBD betegekben, Ye és mtsai. fentebbiekben már említett tanulmánya szolgáltatja az első randomizált klinikai vizsgálatból származó farmakokinetikai összehasonlító adatot.²¹³ A 2. 6. 14. és 30. héten mért átlagos TL értékek statisztikailag megegyeztek a bioszimiler és az originátor infliximab kezelt populációban. Nem volt különbség továbbá a 14. és 30. héten mért ADA pozitivitási rátákban sem (bioszimiler/originátor: 13.5%/17.4% és 38.7%/45.0%).

A bioszimiler CT-P13 infliximab fejlesztése során elvégzett kiterjedt in vitro fiziko-kémiai, strukturális és funkcionális vizsgálatok következtében, továbbá a fentebb említett randomizált vizsgálatokból származó igen hasonló immunogenitási adatok alapján tehát valószínűsíthető, hogy az originális és bioszimiler infliximab immundomináns epitópja virtuálisan egyező. Ezt megerősíti Ben-Horin és mtsai. közleménye, melyben az anti-Remicade antitestek keresztreaktivitását vizsgálták a bioszimiler Remsima esetében.¹⁷⁷ Hatvankilenc anti-Remicade ADA pozitív beteg szérumában határozták meg újból az ADA titert ELISA módszerrel, egyik esetben az originális, másik esetben a bioszimiler infliximabot alkalmazva az antitestek megkötéséhez, kitűnő korrelációt találva a mért 'anti-Remsima' és 'anti-Remicade' ADA titerek között ($r \geq 0.98$, 95% CI 0.97 - 0.99, $p < 0.001$). Továbbá, az anti-Remicade antitestek nem csak felismerik, hanem az originális infliximabhoz képest megegyező mértékben funkcionálisan is gátolják a bioszimiler CT-P13 TNF α kötő képességét.¹⁷⁷ Hasonló eredményekre jutott egy Leuven-i munkacsoport, miszerint a Remicade TDM mérésekhez fejlesztett ELISA módszerek egyformán adekvát mérési eredményeket biztosítanak a bioszimiler CT-P13 infliximab esetén is.¹⁷⁸

Jelen vizsgálatunkban a bioszimiler infliximab kezelést megelőző korábbi anti-TNF expozíció esetén (16.7% esetén originális infliximab, 5.9% esetén adalimumab) konzekvensen alacsonyabb klinikai hatékonyság volt megfigyelhető CD és UC esetén is. Továbbá, a korábbi anti-TNF expozíció alacsonyabb TL értékeket, és magasabb ADA

pozitivitás rátát eredményezett számos mérési pontban, illetve a regisztrált infúziós reakciók előfordulási aránya is szignifikánsan magasabb volt ebben a populációban. Ezen eredmények egyik oka lehet az az általános megfigyelés, miszerint azon betegek, akik korábban már terápiás hatásvesztéssel reagáltak egy adott anti-TNF gyógyszerre, várhatóan alacsonyabb terápiás választ mutatnak egy másod-, harmadvonabeli anti-TNF biológiai szerre.^{68,216} Továbbá, mivel az előző bekezdésben kifejtett okok miatt az originális és bioszimiler infliximab immunológiai szempontból egyenértékűnek tekinthető, a korábbi originális infliximab expozíció egyértelmű oki szerepet játszhat az ezen csoportban megfigyelt magasabb ADA pozitivitás ráták, gyakoribb infúziós reakciók és csökkent klinikai hatékonyság kialakulásában. Egy, az originális infliximab kezelés medián 15 hónap terápiás szünet elteltével történő újraindítását vizsgáló tanulmány magas ADA pozitivitás és infúziós reakció rátákat írt le, hasonlóan saját vizsgálatunk ezen betegcsoportjához.²¹⁷ A már említett PROSIT-BIO kohorszban, mely a jelenleg elérhető legnagyobb betegszámú 'real-life' prospektív követés, az anti-TNF naív betegek körében megfigyelt magasabb klinikai válasz és alacsonyabb LOR ráta nem ért el statisztikailag szignifikáns különbséget, azonban az infúziós reakciók gyakorisága már szignifikánsan magasabb volt a korábbi anti-TNF expozícióan átesett csoportban (13.2% vs. 7.4%, $p=0.017$).²⁰⁸ Megjegyzendő mindemellett, az anti-adalimumab antitestek nem mutatnak keresztreaktivitást sem az originális, sem a bioszimiler infliximabbal.¹⁷⁷

Amint az előző predikciós tanulmányunkban is említettük, jelen kohorszunkban a párhuzamos azathioprin kezelés nem befolyásolta a klinikai hatékonyságot, ugyanakkor a mért ADA pozitivitás rátákban szignifikáns különbségek adódtak Crohn betegségben. A SONIC randomizált vizsgálatban a konkomittáns immunszuppresszív kezelés magasabb átlagos TL értékeket és alacsonyabb ADA pozitivitást (0.9% vs. 14.6%) eredményezett a 30. kezelési héten mérve.⁵⁹ A kombinált immunszuppresszív kezelés ADA kialakulást csökkentő hatása leírásra került többek között az ACCENT I. vizsgálat post-hoc analízisében, illetve más prospektív követésekben is Crohn-betegségben.^{174,185} Ugyanakkor egy másik prospektív vizsgálat, hasonlóan saját eredményeinkhez, nem mutatott kombinált immunszuppresszió hatására alacsonyabb ADA pozitivitást colitis ulcerosában.¹⁵¹





A rendelkezésre álló eredmények alapján a bioszimiler és az originális infliximab között nem állapítható meg klinikailag releváns különbség hatékonyság, biztonságosság és immunogenitás tekintetében, ennél fogva a bioszimier CT-P13 infliximab alkalmazása (továbbá az originális készítményről bioszimilerre történő nem terápiás célt szolgáló váltás / 'switch') elfogadható és biztonságos.²¹⁸ A biohasonló készítmények elterjedése és egészségügyi rendszerekre való pénzügyi hatásai igen különbözőek lehetnek adott országokra vonatkozóan, melyek a gazdasági tényezők, jogi szabályozások és az egészségügyi ellátórendszerek alapvető különbségeiből fakadnak.²¹⁹ Összességében azonban elmondható, hogy a biohasonló készítmények alacsonyabb árazása, illetve az általuk előidézett árverseny következtében csökkenő originális készítmények árai várhatóan növelik ezen terápiák szélesebb körű hozzáférhetőségét.

5.3. Hatásvesztés és dózisintenzifikáció adalimumab terápia során – a terápiás gyógyszer szint monitorozás szerepe és egyéb prediktív faktorok

Anti-TNF kezelés során a betegek megközelítően 10-30%-a nem mutat kezdeti terápiás választ ('primary non-response'; PNR), továbbá a betegek egy jelentős részénél a kezelés során terápiás hatásvesztés alakul ki ('loss of response'; LOR).^{144,145,146} A LOR valós gyakoriságának felmérését megnehezíti a rendelkezésre álló vizsgálatok során használt eltérő definíciók.^{220,221} A LOR becsült gyakorisága összesítve az anti-TNF kezelések során a terápia első évében 23-46%-ra tehető, amennyiben a LOR-t a dózisintenzifikáció szükségességéeként definiáljuk, illetve 5-13%, ha a definíció a terápia megszakítása.¹⁴⁹ A LOR kialakulásának hátterében számos mechanizmus feltételezett, melyek közül legtöbbet vizsgált az anti-TNF kezelések során potenciálisan kialakuló immunogenitás. Amint az korábban részletesen tárgyalásra került, kapcsolat áll fenn az alacsonyabb TL érték / ADA pozitivitás és a kedvezőtlen klinikai kimenetel / LOR között. A LOR mechanizmusa azonban nem magyarázható pusztán immunológiai okokkal, miszerint azon betegek körében, akik szub-terápiás TL értékkel rendelkeznek 10-60%-ban nem mutatható ki ADA pozitivitás.²²² A gyógyszerellenes antitestek neutralizáló

hatásán kívül számos egyéb, gyakran párhuzamosan fennálló tényező feltételezhető az elégtelen klinikai válasz hátterében, mint az egyénre jellemző gyógyszer-clearance, testsúly, fennálló aktív súlyos gyulladási terhelés, mely a gyógyszer molekula bélfalon keresztüli fokozott vesztését okozhatja, továbbá farmakodinámiai okok ('nem TNF α -mediált betegség'), illetve végül a nem megfelelő adherencia.¹⁴⁹ Mindezek következtében, a TL és ADA értékek meghatározása lehetővé tette klinikai hatásvesztés esetén azon betegek elkülönítését, akik számára előnnyel járhat a dózisintenzifikáció, és akik számára a gyógyszerváltás (hatástani csoporton belül vagy azon kívül váltás) lehet inkább optimális választás. A TDM klinikai relevanciája LOR esetén egyszerű algoritmus alapú megközelítésben foglalható össze (25. táblázat).^{197,215,223}

25. táblázat. TDM-alapú kezelési algoritmus anti-TNF terápia hatásvesztéssel jelentkező betegeknél^{197,223}

	Detektálható ADA	Nem detektálható ADA
Szub-terápiás anti-TNF gyógyszer szint	Elégtelen anti-TNF biohasznosulás immunogenitás miatt, mely során funkcionális ADA-k növelik a gyógyszer clearance-t.  Váltás másik anti-TNF szerre.	Elégtelen anti-TNF biohasznosulás nem immun-mediált farmakokinetikai okok miatt. vagy Nem megfelelő adherencia.  Dózisintenzifikáció az adott anti-TNF szerrel.
Terápiás anti-TNF gyógyszer szint	Nem funkcionális ADA-k jelenléte. vagy Álpozitív ADA teszt eredmény.  Váltás másik hatástani csoportba tartozó szerre. TDM ismétlése.	Farmakodinámiai okok, hatástalanság 'nem TNF α -mediált betegség' miatt.  Váltás másik hatástani csoportba tartozó szerre.

[TDM, 'therapeutic drug monitoring'; ADA, 'anti-drug antibody']

Kutatásunk idején, a TDM szerepét a LOR értelmezésében és kezelésében főként infliximabra vonatkozó adatok támasztották alá. Adalimumab kezelés során jelentős farmakokinetikai különbségek adódhatnak infliximabbal összevetve, melynek alapvető okai az eltérő gyógyszeralkalmazás (subcután adalógás), továbbá, mint azt a következőkben részletesen tárgyaljuk, az adalimumab teljesen humán monoklonális antitest révén potenciálisan alacsonyabb immunogenitása feltételezett.^{145,148,149} Bár a fentebbi összefüggések az alacsony TL értékek / ADA pozitivitás és LOR kapcsolatában adalimumab terápia során is leírásra kerültek, összességében kevesebb adat áll rendelkezésre a TDM alkalmazásáról adalimumab esetén.^{154,181,224,225,226,227}

5.3.1. A hatásvesztés és dózisintenzifikáció gyakorisága, valamint terápiás gyógyszerszint értékek és gyógyszerellenes antitest pozitivitás adalimumab terápia során

A LOR előfordulásának gyakorisága összevethető az infliximab és adalimumab kezelés esetén. Egy 87 vizsgálatot magába foglaló meta-analízis eredményei szerint a LOR bekövetkezének átlagos gyakorisága 37.8% és 35.4%, amely 18% és 22.7% rizikóval társul az első év folyamán infliximab és adalimumab terápiában, sorrendben.²²⁸ Saját vizsgálatunkban a dózisemelés és LOR előfordulásának becsült gyakorisága 19.7% és 17.5% volt az első évet követően, és 30% és 18.8% két év adalimumab kezelés után. Ezen eredményeink megfelelnek egy másik, kizárólag adalimumab terápia során a LOR és dózisintenzifikáció gyakoriságát vizsgáló meta-analízis eredményeinek, miszerint ezek átlagos előfordulása sorrendben 18.2% és 37%, éves gyakorisága pedig 20.3% és 24.8% / betegév előzetesen primer klinikai választ mutató betegekben.²²¹ Egyes 'real-life' kohorszok adatai alapján azonban jóval magasabb dóziseszkálációs ráták is leírásra kerültek (~56%, melynek időpontja medián 2.8 (1.7–5.1) hónap terápiakezdetet követően).²²⁹

Vizsgálatunk során az elvégzett TDM mérések a betegek egyharmadánál mutattak alacsony TL értéket (<5.0 µg/ml), és mintegy 20.5%-ban ADA pozitivitást. A terápiás gyógyszerszint általunk definiált határértéke összhangban áll megelőző vizsgálatok eredményeivel. Mazar és mtsai. >5.85 µg/ml TL érték esetén állapították meg a

legoptimálisabb prediktív értéket (AUC=0.748, $p<0.001$) klinikai és biokémiai remisszió tekintetében CD betegekben.¹⁸¹ Egy japán vizsgálatban fenntartó adalimumab kezelés során TL >5.9 µg/ml volt prediktív a fenntartott negatív CRP értékre (<3mg/l).²²⁵ Nyálkahártyagyógyulás tekintetében a 8–12 µg/mL TL érték mutatkozott prediktívnek, továbbá 12 µg/ml érték felett az endoszkópos remisszió rátájában feltételezhetően nincs számottevő növekedés.¹⁹³ Megjegyzendő, hogy újabb vizsgálatok magasabb adalimumab TL értékeket tekinthetnek terápiás céltartománynak, miszerint egy 152 beteget bennfoglaló prospektív vizsgálat TL >8.5 µg/ml értéket talált prediktívnek a kompozit klinikai és biokémiai remisszióra.²³⁰

Az adalimumab ellen termelődő antitestek előfordulása randomizált klinikai vizsgálatok alapján alacsonyabb infliximabhoz hasonlítva. A CLASSIC II. vizsgálatban az ADA pozitivitás 2.8-3.7% volt 52 hetes adalimumab kezelés során.⁶⁷ 'Real-life' kohorszok több esetben magasabb ADA pozitivitás rátát írnak le adalimumab kezelés során, mely különbségek magyarázhatók az antitestek detektálására szolgáló módszerek különbözőségeivel, amint azt megelőzően tárgyaltuk. Az említett japán vizsgálatban fenntartó kezelés során, 'gyógyszer-toleráns' immunoassay-t használva 35%-ban mértek ADA pozitivitást, míg egy további, 118 sërúmmintát feldolgozó vizsgálatban 30.5%-ban került ADA kimutatásra medián 9 hónap adalimumab kezelés után.^{181,225}

5.3.2. A TDM eredmények klinikai relevanciája adalimumab terápiában, illetve a hatásvesztés és dózisintenzifikáció egyéb prediktorai

Vizsgálatunkban az alacsony adalimumab TL érték kapcsolatot mutatott az ADA pozitivitással, különösen magas ADA titerek (>200ng/ml) esetén, továbbá az ADA pozitivitás prediktív volt a LOR tekintetében. Számos vizsgálat során asszociáció mutatkozott az alacsony adalimumab TL és az ADA jelenléte között.^{181,225} Mazor és mtsai. vizsgálatában az ADA értékek inverz korrelációt mutattak az adalimumab TL értékekkel (Spearman $r = -0.411$, $p < 0.001$), illetve a felső quartilisbe eső ADA értékek esetén a mért TL nem haladta meg a 0.5 µg/ml értéket.¹⁸¹ Hasonló eredményeket mutat egy 66 sërúmmintát feldolgozó vizsgálat, melyben az ADA jelenléte szignifikánsan alacsonyabb TL értékekkel mutatott kapcsolatot (5.7 vs. 12.5 µg/mL, $p=0.002$).²³¹ A TL és ADA státusz klinikai kimenetellel való kapcsolatáról Karmiris és mtsai. közölnek

meggyőző adatokat, miszerint 156 infliximab hatásvesztésen átesett, fenntartó adalimumab terápiát kapó betegben a bekövetkező LOR a teljes követés során minden mérési időpontban szignifikánsan alacsonyabb TL értékekkel és ADA pozitivitással állt kapcsolatban.¹⁵⁴ Az alacsonyabb TL értékek, és ADA pozitivitás inverz kapcsolata a kedvező klinikai, biokémiai kimenetel egyéb vizsgálatokban is leírásra került.^{181,225,231} Egy TL / ADA státusz és LOR kapcsolatát vizsgáló meta-analízisben az összevont esélyhányados a hatásvesztés kialakulására ADA pozitív betegekben $OR=10.15$ (95% CI: 3.90–26.40, $p<0.001$) volt.²²⁷

A fentebbi összefüggéseken alapulva Roblin és mtsai. a TDM eredmények algoritmus alapú használatát vizsgálta és hatékonyságát igazolta adalimumab terápiában klinikai relapszus / LOR esetén. Eredményeik alapján a szub-terápiás TL értékkel rendelkező betegek ADA hiányában a dózisoptimalizációra magas klinikai válasz rátával reagálnak (67%). Ellenben, azon betegek, akiknél az alacsony TL ADA pozitivitással társul, csekély pozitív klinikai eredményt mutatnak dózisoptimalizáció után (12%). A dózisintenzifikáció hatástalansága esetén infliximabra történő váltás 80%-ban eredményezett klinikai választ az ADA pozitív betegekben, és mindössze 6.9-25%-ban az ADA negatív betegpopulációban.²²³

Igazolt, hogy a megelőző infliximab kezelés és hatásvesztés jelentősen befolyásolja az adalimumab terápia klinikai hatékonyságát.^{66,68} Karmiris és mtsai. infliximab hatásvesztett betegek adalimumab terápiája során a dóziseszkaláció teljes rátáját 71.6%-ban írták le a teljes követés során, továbbá a terápia leállításával járó LOR valószínűsége 40% volt 1 év elteltével.¹⁵⁴ Vizsgálatunkban nem találtunk kapcsolatot a megelőző infliximab kezelés és a LOR, illetve ADA státusz között, ugyanakkor megjegyzendő, hogy a korábbi anti-TNF expozícióval rendelkező betegeink száma nagyon magas volt (74/112), mely befolyásolhatja ezen irányú analízisünket. Eredményeink nem igazoltak kapcsolatot a párhuzamos immunszuppresszív terápia és az ADA pozitivitás, illetve LOR között, mely összhangban áll meta-analízisekből származó adatokkal.^{221,227}

Egyéb klinikai faktorokat vizsgálva, eredményeink alapján, a dózisintenzifikáció szükségessége és a női nem mutatott kapcsolatot a hatásvesztéssel, míg az indukciót követő szteroid kezelés a dózisintenzifikációra volt prediktív. Nem volt azonban

kapcsolat a női nem és a TL értékek, ADA státusz, vagy a dózisintenzifikáció között. Bár számos közlemény szolgáltat adatokat az előnytelen betegségkimenetelre vonatkozó prediktív demográfiai és klinikai faktorokról, a rendelkezésre álló eredmények ellentmondásosak. Billioud és mtsai. meta-analízise alapján a következő faktoroknak lehet prediktív szerepe a dózisintenzifikáció, illetve LOR tekintetében: férfi nem, dohányzás, izolált vastagbél érintettség, EIM jelenléte, hosszabb betegség tartam, párhuzamos szteroid kezelés, megelőző anti-TNF expozíció.²²¹ Egy 188 beteg adatait feldolgozó retrospektív vizsgálatban medián 6 év követés során az adalimumab terápia leállítása szignifikánsan magasabb volt a női nem esetén Kaplan-Meier analízisben (Log-rank: $p=0.006$).²³²

Bár az adalimumab humán monoclonális antitest, és a hatékonyságot igazoló randomizált vizsgálatokban a gyógyszerellenes antitestek előfordulása igen alacsonynak mutatkozott, újabb tanulmányok és szenzitívebb mérési technikák ennél jóval magasabb ADA pozitív rátákat igazoltak, mely összevethető az infliximab esetén mért antitestképződéssel. A fentiek alapján adalimumab terápia esetén is igazolásra került a kapcsolat az ADA pozitív ráták és a csökkent klinikai hatékonyság / LOR között. Ennélfogva, eredményeink támogatják a TDM rutin alkalmazását a klinikai hatásvesztés során adalimumab terápiaiban is. Megjegyzendő, randomizált vizsgálatok egyelőre nem állnak rendelkezésre, az empirikus dózisintenzifikáció és a TDM vezérelt algoritmus alapú stratégia összehasonlítására feltételezett LOR esetén. Restellini és mtsai. vizsgálatában az azonnali empirikus dózisintenzifikáció nem járt javuló klinikai kimenetellel a TDM alapú stratégiához képest LOR esetén, míg utóbbi alkalmazása lehetővé tette a 'szükségtelen' dózisintenzifikáció elkerülését, rövidítve az adekvát terápiaváltásig eltelt időt.²³³

5.4. Minőségi indikátorok felmérése és elemzése a gyulladós bélbetegségek kezelésében

Jelen vizsgálatunk az elsők közül való, mely a strukturális, betegellátási folyamathoz kapcsolható, és betegségkimeneteli minőségi indikátorok (QI)

szisztematikus felmérését és elemzését végezte egy önálló közép-kelet-európai IBD centrumban. Eredményeink alapján a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján működő IBD centrumunk strukturális és betegellátási folyamathoz kapcsolható jellemzői megfelelnek a nemzetközi konszenzus állásfoglalásokban megfogalmazott minőségi standardoknak. Centrumunk egy strukturális aspektusban szenved hiányt, miszerint dedikált szakértő IBD-nővér a vizsgálat időpontjában nem állt rendelkezésre. Betegellátásunkra jellemző a klinikai relapszussal jelentkező betegek gyors állapotfelmérésének elvégzése, lehetőség szerint az IBD specifikus járóbetegellátás kereteiben. Centrumunk objektív, harmonizált betegkövetést / betegségaktivitás-monitorozást alkalmaz, megfelelően a STRIDE rekomendasióban lefektetett elveknek, melyet tükröz a nem urgens endoszkópos és képalkotó vizsgálatok magas aránya és kiváló hozzáférhetősége.⁴⁹

5.4.1. Minőségi indikátorokra vonatkozó konszenzus ajánlások IBD-ben

Alapvetésként elfogadva, hogy a minőségi ellátás javuló klinikai kimenetellel párosul a krónikus betegségek gyógyításában, az egységes, mindenki által elfogadott minőségi indikátorok meghatározása és alkalmazása kiemelkedő jelentőségű az IBD kezelésében. Amint a bevezetőben is említésre került, számos európai és észak-amerikai konszenzus született QI szettek meghatározására. 2013-ban, a CCFA – 'Crohn's and Colitis Foundation of America' révén egy multidiszciplináris panel 10 strukturális és 10 ellátási folyamathoz köthető minőségi indikátort fogalmazott meg.¹⁶⁷ Az Egyesült Királyságban a NICE – 'The National Institute for Health and Care Excellence' az IBD ellátás 4 kiválasztott kulcs-aspektusában (betegségfelmérés, multidiszciplináris ellátás, sebészet, és a gyógyszeres terápia optimalizációja) fogalmazott meg minőségi standardokat.¹⁶⁸ Egy spanyol konszenzus 12 strukturális, 20 ellátási folyamat, és 24 kimeneteli QI-t írt le internetes kérdőíves módszerek, illetve a végső szelekcióhoz egy nővérekkel és betegképviselőkkel kiegészített szakértői panelt alkalmazva.¹⁶⁹ Ezen konszenzusok továbbá egyhangúan fogalmaznak afelől, hogy az IBD modern kezelése egy multidiszciplináris csapatból ('multidisciplinary team'; MDT) álló integrált ellátási modellen keresztül valósítható meg. Az egyik legfrissebb és legátfogóbb konszenzus ajánlás az IBD ellátás minőségi indikátoraira a kanadai PACE – 'Promoting Access and

Care through Centres of Excellence' program révén valósult meg, mely során kiterjedt szakértői panel és betegekből álló fókusz-csoportok közreműködésével került meghatározásra 9 strukturális, 30 ellátási folyamathoz kapcsolódó, és 6 betegségkimeneteli QI.¹⁷⁰ A strukturális minőségi indikátorok főként a centrum személyi és tárgyi karakterisztikáira és infrastruktúrájára vonatkozóan tartalmaznak ajánlásokat, melynek részeként szerepelnek az IBD-specialista orvosok, határterületi szakmák konzulens orvosai, specializált nővérek – 'IBD nurse', dietetikus, pszichológus, diagnosztikus eszközök hozzáférhetősége, megfelelő beteg regiszterek. Az ellátási folyamat minőségi indikátorai a diagnosztikus, terápiás és adminisztratív folyamatokra vonatkozó aspektusokat, az optimális betegkövetési és monitorozási stratégiákat írják le, különös hangsúlyt fektetve a betegséggel és az alkalmazott terápiákkal összefüggésbe hozható szövődmények prevenciójára (úgy mint, kolorektális rák szűrés, trombózis profilaxis, biológiai terápiákat megelőző tuberkulózis szűrés és egyéb vírus-szerológiák elvégzése, vakcinációk, stb.). Végezetül, a minőségi betegellátás sikerességét a betegségkimenetellel összefüggő minőségi indikátorok felmérésével számszerűsíthetjük, úgy mint hospitalizációs és sebészeti ráták, szteroid-mentes remisszió aránya, sürgősségi betegellátó osztályokon való megjelenések száma, vagy éppen betegelégedettségi kérdőívek alkalmazása.

5.4.2. Minőségi indikátorok felmérése, elemzése és implementációja a valós klinikai gyakorlatban

Amint látható, nemzetközi konszenzus ajánlások a minőségi indikátorok meghatározására egyre nagyobb számban és nagyobb részletességgel érhetők el az irodalomban, ugyanakkor azok megfelelő és következetes, egységes alkalmazása világszerte, dedikált IBD centrumokban még kihívást jelenthet a közeli jövő számára. Igen kevés vizsgálat áll rendelkezésre a QoC felméréséről individuális IBD centrumokból, a rendelkezésre álló adatok alapján pedig jelentős variancia és heterogenitás figyelhető meg az ellátás minőségében centrumok között. Feuerstein és mtsai. retrospektíven elemeztek ellátási adatokat az Egyesült Államokban egyetemi-, közkórházi-, és magán IBD centrumokat is bennfoglalva 2015-ben, vizsgálva az AGA – 'American Gastroenterological Association' által 2011-ben kibocsátott minőségi

indikátorokat, melyek főként a betegség és terápiával kapcsolatos szövődmények prevenciójára vonatkoznak.^{234,235} Közel nyolcszáz beteg dokumentációját megvizsgálva jelentős hiányosságok mutatkoztak bizonyos IBD specifikus ellátási folyamatokban, úgymint a pneumococcus vagy influenza vakcináció aránya (16% és 28%), szteroid terápián átesett betegek esetén legalább egy alkalommal csontsűrűség vizsgálat (25%), de az anti-TNF terápiát megelőző látens tuberkulózis szűrés aránya is alacsony (52%) volt. Ezen kívül jelentős különbségek mutatkoztak az akadémiai / közkórház / magán centrumok között.²³⁴ Egy másik kérdőíves alapú felmérés koreai IBD centrumok működését vizsgálta, ugyancsak jelentős heterogenitást mutatva bizonyos ellátási folyamatokban. A látens tuberkulózis szűrés magas arányt ért el, míg a *C. difficile* szűrés, vénás trombózis profilaxis, vagy a vakcinációs ráta igen alacsony volt.²³⁶ Egy kanadai retrospektív vizsgálat során integrált multidiszciplináris IBD centrumban kezelt betegek vs. nem dedikált centrumban, szakértő gasztroenterológus által kezelt betegek kerültek összehasonlításra propensity score-párosítást követően. Eredményeik szerint a dedikált centrum által gondozott betegben alacsonyabb hospitalizációs ráta, alacsonyabb számú kortikoszteroid dependens beteg, és a biológiai/immunmodulátor terápiák magasabb aránya volt megfigyelhető.²³⁷

Az ellátás minőségének szisztematikus felmérésére és fejlesztésére példaként szolgálhat a montreáli McGill Egyetem (McGill University Health Centre – MUHC) IBD centrumában végzett vizsgálatok, melynek kivitelezéséhez személyesen is hozzájárultam a kutatási időszakom során, tanulmányút keretében. A szóban forgó vizsgálat során egy kanadai tercier IBD centrumban végeztünk adatgyűjtést, mely magában foglalta az újonnan referált és gondozásban lévő betegek állapotfelmérésére, diganosztikus folyamatok, betegkövetés, gyógyszeres terápiára vonatkozó adatok, és betegségkimeneteli indikátorok szisztematikus elemzését a PACE konszenzus minőségi indikátorait felhasználva.²³⁸ A vizsgálat eredményei alapján az MUHC IBD centrumban harmonizált, objektív betegkövetési stratégiák, a diagnosztikumokhoz való gyors hozzáférést biztosító betegutak, valamint akcelerált terápiás stratégiák voltak jellemzők a referált és gondozásban lévő betegek részére egyaránt. Vizsgáltuk továbbá az IBD centrum működésében egy új betegút, a 'gyors hozzáférésű járóbetegellátás' ('rapid access clinic' – RAC) bevezetésének eredményeit, mely lehetővé teszi, hogy online kapcsolattartás révén az akut relapszussal jelentkező betegek a sürgősségi ellátóegységet

kikerülve kerülhessenek rövid időn belüli (medián 3 nap) szakorvosi konzultációra. A RAC révén a relapszussal jelentkező IBD betegek körében gyakrabban és rövidebb időn belül történtek meg IBD ellátáshoz kapcsolódó speciális vizsgálatok (székletvizsgálatok, TDM, colonoscopia), és a sürgősségi ellátóegységekkel összevetve kevesebb alkalommal volt szükség CT/MRI képalkotó vizsgálatokra, mely egyben a költségek felhasználásának optimalizálását jelentheti.²³⁸

A minőségi indikátorok ezen jellegű, individuális centrumokban megvalósuló felmérése és elemzése kulcsfontosságú, mely várhatóan magas minőségű, harmonizált ellátást, javuló terápiás kimeneteket, és az egészségügyi források minél hatékonyabb felhasználását eredményezi.

6. Következtetések

Jelen dolgozatban az alábbi új megállapítások kerültek leírásra:

Biohasonló infliximab CT-P13 terápia során a rövid- és középtávú klinikai kimenetel prediktorait vizsgáló országos prospektív kohorszvizsgálat eredményei alapján:

1. Colitis ulcerosa betegekben a 2. kezelési héten mért infliximab gyógyszerszint ('trough level' – TL) érték prediktív faktor a 14. és 30. héten értékelt klinikai kimenetel vonatkozásában [14. heti klinikai remisszió: AUC=0.79, $p<0.001$, határérték: 15.3 $\mu\text{g/ml}$; 30. heti klinikai remisszió: AUC=0.74, $p=0.006$, határérték: 14.5 $\mu\text{g/ml}$].
2. Crohn-betegség esetén a 2. kezelési héten mért TL érték prediktív értékű a 14. kezelési héten felmért klinikai válasz és klinikai remisszió tekintetében [14. heti klinikai remisszió: AUC=0.72, $p=0.005$, határérték: 20.4 $\mu\text{g/ml}$].
3. Crohn-betegekben a 14. kezelési héten mért normál értéktartományt mutató CRP szint ($<10\text{mg/l}$) szignifikáns kapcsolatban állt a rövid- és középtávú (14. és 30. héten értékelt) klinikai válasz és klinikai remisszió rátájával.
4. Crohn-betegek esetén a megelőző anti-TNF expozíció szignifikáns kapcsolatot mutatott a klinikai hatékonysággal a betegkövetés 14. 30. és 54. hetében egyaránt, míg colitis ulcerosa betegekben szignifikáns kapcsolat a 2. és 6. heti klinikai kimenetel esetén volt. Egyéb klinikai tényezők nem mutattak szignifikáns kapcsolatot az infliximab terápia során értékelt rövid- és középtávú klinikai kimenetellel jelen vizsgálatunkban.

A biohasonló infliximab CT-P13 terápia hatékonyságát, biztonságosságát és immunogenitását vizsgáló országos prospektív kohorszvizsgálat eredményei alapján:

5. A biohasonló infliximab CT-P13 rövid- és hosszú távú klinikai hatékonysága megfelelő mind Crohn-betegségben, mind colitis ulcerosában. A 14. 30. és 54. kezelési héten megfigyelt klinikai válasz és klinikai remisszió ráták összhangban állnak az originátor infliximab klinikai hatékonyságáról rendelkezésre álló adatokkal.
6. A biohasonló infliximab CT-P13 kezelés során regisztrált teljes szövődményráta megfelel az originátor infliximabról rendelkezésre álló biztonsági profilnak.
7. A biohasonló infliximab CT-P13 farmakokinetikai és immunogenitásra vonatkozó jellemzői (gyógyszorszint, gyógyszerellenes antitestek kialakulása) megfelelnek az originátor infliximabról rendelkezésre álló adatoknak.
8. A megelőző anti-TNF expozíció befolyásolta a biohasonló infliximab kezelés klinikai hatékonyságát, az infúziós reakciók előfordulását, illetve a gyógyszorszint és gyógyszerellenes antitest értékeket. A párhuzamos immunszuppresszív kezelés csökkentheti a gyógyszerellenes antitestek kialakulását az anti-TNF naív betegek körében.

Az adalimumab terápia során bekövetkező terápiás hatásvesztés és dózisintenzifikáció gyakoriságát, és a terápiás gyógyszorszint monitorozás szerepét vizsgáló tanulmány alapján:

9. Adalimumab terápia esetén a dózisintenzifikáció szükségessége és a terápiás hatásvesztés becsült gyakorisága 19.7% és 17.5% a terápia első évében.

10. A gyógyszerellenes antitest (ADA) pozitivitás gyakorisága adalimumab terápiában is magas (teljes kohorszban: 20.5%). A magas titerű ADA értékek szubterápiás adalimumab gyógyszerrel mutatnak szignifikáns kapcsolatot.
11. Az ADA pozitivitás, a dózisintenzifikáció szükségessége és a női nem szignifikáns kapcsolatot mutat a terápia hatásvesztés kialakulásával.

A Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján működő IBD centrum betegellátásának minőségi indikátorait elemző tanulmány alapján:

12. A Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján működő IBD centrum strukturális felépítése és betegellátási folyamatai megfelelnek a nemzetközi konszenzus állásfoglalásokban megfogalmazott minőségi standardoknak.
13. A centrumra objektív, harmonizált betegkövetési stratégiák, valamint a képalkotó és endoszkópos diagnosztikus eszközök gyors hozzáféréseinek biztosítása jellemző.
14. A minőségi indikátorok alkalmazása és azok átfogó felmérése kulcsfontosságú az individuális IBD centrumok számára a magas szintű, minőségi betegellátás biztosítása érdekében.

7. Összefoglalás

Kutatásunk idején igen kevés irodalmi adat állt rendelkezésre gyulladásos bélbetegségekben (IBD) infliximab terápia esetén a kezelés korai szakaszában mért gyógyszeres szint és gyógyszerellenes antitest státusz, továbbá egyéb klinikai és biokémiai faktorok prediktív értékéről a klinikai hatékonyságára vonatkozóan. Országos, multicentrikus, prospektív kohorszvizsgálatunk a biohasonló infliximab CT-P13 kezelés rövid- és középtávú klinikai kimenetelének prediktorait vizsgálta. Eredményeink alapján colitis ulcerosa betegekben a 2. kezelési héten mért infliximab gyógyszeres szint ('trough level' – TL) prediktív faktor a 14. és 30. kezelési héten értékelt klinikai hatékonyság vonatkozásában, míg Crohn-betegségben 2. kezelési héten mért TL érték prediktív a 14. heti klinikai kimenetel szempontjából. A megelőző anti-TNF expozíció, és a 14. kezelési héten mért normál értéktartományt mutató CRP szint (<10mg/l) prediktív értékű a rövid- és középtávú klinikai kimenetelre Crohn-betegségben. Jelen vizsgálatunk továbbá az elsők közül való, amely gyulladásos bélbetegségekben, prospektív követésben elemezte a biohasonló infliximab CT-P13 klinikai hatékonyságát, biztonságosságát és immunogenitásra vonatkozó jellemzőit, megállapítva, miszerint azok megfelelnek az originátor infliximabról rendelkezésre álló adatoknak. A megelőző anti-TNF expozíció befolyásolta a bioszimiler infliximab kezelés hatékonyságát, az infúziós reakciók, valamint a gyógyszerellenes antitestek előfordulását. Két centrum adatait felölelő keresztmetszeti vizsgálatunk a terápiás hatásvesztés gyakoriságát, és a terápiás gyógyszeres szint monitorozás szerepét vizsgálta adalimumab kezelés során. A dózisintenzifikáció és a terápiás hatásvesztés becsült gyakorisága 19.7% és 17.5% a terápia első évében, valamint a gyógyszerellenes antitest pozitívitas gyakorisága adalimumab kezelés során is magas. A gyógyszerellenes antitest pozitívitas, a dózisintenzifikáció, és a női nem szignifikáns kapcsolatot mutat a terápiás hatásvesztés kialakulásával. A nemzetközi irodalomban meghatározott minőségi indikátorok alkalmazása és azok átfogó felmérése fontos a minőségi betegellátás biztosítása érdekében. Retrospektív vizsgálatunk során a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján működő IBD centrum strukturális felépítése és betegellátási folyamatai megfelelnek a nemzetközi konszenzusokban megfogalmazott minőségi standardoknak.

8. Summary

Few data are available on the predictive potential of therapeutic drug monitoring (trough level (TL) and anti-drug antibody (ADA) status), and other clinical and biochemical factors in inflammatory bowel disease (IBD) patients treated with infliximab. In this prospective, multicenter study we evaluated the predictors of short- and medium-term clinical outcome in patients treated with the biosimilar infliximab CT-P13 in Hungary. TL measured at week 2 is a predictive factor for short- and medium-term (week 14 and 30) clinical efficacy in ulcerative colitis and short-term (week 14) clinical outcomes in Crohn's disease patients. Normalisation of CRP levels by week 14 showed significant association with clinical outcomes at week 30 and 54 in Crohn's disease. This prospective nationwide cohort was also designed to examine the efficacy and safety of CT-P13 in IBD patients. The efficacy, safety and immunogenicity profile of the CT-P13 infliximab were comparable with those of the originator compound. Previous anti-TNF exposure influenced clinical efficacy, the rate of infusion reactions and TL and ADA status. Fewer data are available on loss of response (LOR) and the relevance of therapeutic drug monitoring (TDM) assessment during adalimumab therapy. In a cross-sectional study we evaluated the frequency and predictive factors of LOR and dose intensification, and the role of TDM to predict LOR in adalimumab treated IBD patients. ADA development, low TL and need for dose intensification are frequent during adalimumab therapy, whereas ADA positivity, dose intensification and female gender were identified as predictors of LOR. Our findings support the use of selective TDM assessment in IBD patients on adalimumab therapy. In the management of inflammatory bowel diseases, there is considerable variation in the quality of care (QoC) provided by IBD centers. The aim of this study was to evaluate structural, access/process components and outcome quality indicators in a tertiary referral IBD center (Simmelweis University). Our results highlight that structural components and processes applied in our center are in line with international recommendations, including an open clinic concept, objective evaluation and disease monitoring strategies, and fast-track access to specialist consultation, endoscopy and imaging. Continuous tracking and formal evaluation of quality of care is important, which improves healthcare delivery and efficiency of IBD clinics/centers worldwide.

9. Irodalomjegyzék

¹ Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. (2017) Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*;11(6):649-670.

² Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. (2017) 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*;11: 3-25.

³ Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. (2012) Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*;142(1): 46–54.

⁴ Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. (2018) Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*;390 (10114):2769-2778.

⁵ Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. (1996) Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*;39(5):690-697.

⁶ Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, ECCO-EpiCom. (2013) The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*; 7 (4):322–337.

⁷ Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ladefoged K, Lakatos L, Björnsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, De Padova A, D'Inca R, Beltrami M, Kupcinkas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Mihiu I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P; EpiCom-group. (2014) East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*;63(4):588-597.

⁸ Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Lakatos PL. (2011) Incidence, disease phenotype at diagnosis,

and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflamm Bowel Dis*;17(12):2558-2565.

⁹ Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Kamaras G, Lakatos PL. (2004) Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol*;10(3):404-409.

¹⁰ Kurti Z, Vegh Z, Golovics PA, Fadgyas-Freyler P, Gecse KB, Gonczi L, Gimesi-Orszagh J, Lovasz BD, Lakatos PL. (2016) Nationwide prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Hungary: A population-based study based on the National Health Insurance Fund database. *Dig Liver Dis*;48(11):1302-1307.

¹¹ Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, Gal I, Papp J. (2006) Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll"? *World J Gastroenterol*;12(12):1829-1841.

¹² Orchard TR, Satsangi J, Van Heel D, Jewell DP. (2000) Genetics of inflammatory bowel disease: a reappraisal. *Scand J Immunol*;51(1):10-17.

¹³ Satsangi J, Morecroft J, Shah NB, Nimmo E. (2003) Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*;17(1):3-18.

¹⁴ Lakatos PL, Lakatos L, Szalay F, Willheim-Polli C, Osterreicher C, Tulassay Z, Molnar T, Reinisch W, Papp J, Mozsik G, Ferenci P; Hungarian IBD Study Group. (2005) Toll-like receptor 4 and NOD2/CARD15 mutations in Hungarian patients with Crohn's disease: phenotype-genotype correlations. *World J Gastroenterol*;11(10):1489-1495.

¹⁵ Massey DC, Parkes M. (2007) Genome-wide association scanning highlights two autophagy genes, ATG16L1 and IRGM, as being significantly associated with Crohn's disease. *Autophagy*;3(6):649-651.

¹⁶ Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S, Thanigachalam S. (2012) Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol*;18(5):412-424.

¹⁷ Fisher SA, Hampe J, Onnie CM, Daly MJ, Curley C, Purcell S, Sanderson J, Mansfield J, Annese V, Forbes A, Lewis CM, Schreiber S, Rioux JD, Mathew CG. (2006) Direct or indirect association in a complex disease: the role of SLC22A4 and SLC22A5 functional variants in Crohn disease. *Hum Mutat*;27(8):778-785.

¹⁸ Annese V, Piepoli A, Latiano A, Lombardi G, Napolitano G, Caruso N, Cocchiara E, Accadia L, Perri F, Andriulli A. (2005) HLA-DRB1 alleles may influence disease phenotype in patients with inflammatory bowel disease: a critical reappraisal with review of the literature. *Dis Colon Rectum*;48(1):57-64.

¹⁹ Ng SC, Tsoi KK, Kamm MA, Xia B, Wu J, Chan FK, Sung JJ. (2012) Genetics of inflammatory bowel disease in Asia: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*;18(6):1164-1176.

²⁰ Sartor RB, Wu GD. (2017) Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology*;152(2):327-339.e4.

-
- ²¹ Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, Ng SC. (2018) Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*;15(7):440-452.
- ²² Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. (2007) Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol*;13(46):6134-6139.
- ²³ Kuenzig ME, Lee SM, Eksteen B, Seow CH, Barnabe C, Panaccione R, Kaplan GG. (2016) Smoking influences the need for surgery in patients with the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis incorporating disease duration. *BMC Gastroenterol*;16(1):143.
- ²⁴ Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. (1988) Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*;23(9): 1147-1152.
- ²⁵ Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, Macpherson A, Neurath MF, Ali RAR, Vavricka SR, Fiocchi C. (2018) Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*;15(1):39-49.
- ²⁶ Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. (2006) The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*;55:749-753.
- ²⁷ Truelove SC, Witts LJ. (1955) Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*;2(4947):1041-1048.
- ²⁸ Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. (2001) The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*;96(4):1116-1122.
- ²⁹ Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. (2015) Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*;21(8):1982-1992.
- ³⁰ Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. (2014) Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis*;8(6):469-479.
- ³¹ Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. (2010) The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*;105(2):289-297.
- ³² Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I; IBSEN Study Group. (2007) Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*;5(12):1430-1438.
- ³³ Burisch J, Kiudelis G, Kupcinkas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, Salupere R, Pedersen N, Kjeldsen J, D'Inca R, Valpiani D, Schwartz D, Odes S, Olsen J, Nielsen KR, Vegh Z, Lakatos PL, Toca A, Turcan S, Katsanos KH, Christodoulou DK, Fumery M, Gower-Rousseau C, Zammit SC, Ellul P, Eriksson C, Halfvarson J, Magro FJ, Duricova D, Bortlik M, Fernandez A, Hernández V, Myers S, Sebastian S, Oksanen P, Collin P, Goldis A, Misra R, Arebi N, Kaimakliotis IP, Nikuina I, Belousova E, Brinar M, Cukovic-Cavka S, Langholz E, Munkholm P; Epi-IBD group. (2018) Natural disease

course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut*; Jan 23. pii: gutjnl-2017-315568

³⁴ Irwin J, Ferguson E, Simms LA, Hanigan K, Carbonnel F, Radford-Smith G. (2017) A rolling phenotype in Crohn's disease. *PLoS One*;12(4):e0174954.

³⁵ Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, Bernklev T, Henriksen M, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. (2009) Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*;44(4):431-440.

³⁶ Lennard-Jones JE. (1989) Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*;24:2–6.

³⁷ Best WR, Beckett JM, Singleton JW. (1979) Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's disease activity index [CDAI]. *Gastroenterology*;77:843–846.

³⁸ Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. (2005) Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*; 353: 2462-2476.

³⁹ Zittan E, Kabakchiev B, Kelly OB, Milgrom R, Nguyen GC, Croitoru K, Steinhart AH, Silverberg MS. (2017) Development of the Harvey-Bradshaw Index-pro (HBI-PRO) Score to Assess Endoscopic Disease Activity in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*;11(5):543-548.

⁴⁰ Saverymuttu SH, Hodgson HJ, Chadwick VS, Pepys MB. (1986) Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut*;27(7):809-813.

⁴¹ Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. (2006) Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*;55(3):426-431.

⁴² Kiss LS, Papp M, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Janka E, Varga E, Szathmari M, Lakatos PL. (2012) High-sensitivity C-reactive protein for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's disease: a marker for patient classification? *Inflamm Bowel Dis*;18(9):1647-1654.

⁴³ Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, Sandborn WJ, Feagan BG. (2015) C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*;110(6):802-819.

⁴⁴ Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, Nie B, Jiang B. (2014) Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis*;20(8):1407-1415,

⁴⁵ Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, Sostegni R, Rocca R, Pera A, Gevers A, Mary JY, Colombel JF, Rutgeerts P. (2004) Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*;60(4):505-512.

⁴⁶ Lobatón T, Bessissow T, De Hertogh G, Lemmens B, Maedler C, Van Assche G, Vermeire S, Bisschops R, Rutgeerts P, Bitton A, Afif W, Marcus V, Ferrante M. (2015) The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): A New Index for the Assessment of

Extension and Severity of Endoscopic Activity in Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis*;9(10):846-852.

⁴⁷ Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, Danese S, Halligan S, Marincek B, Matos C, Peyrin-Biroulet L, Rimola J, Rogler G, van Assche G, Ardizzone S, Ba-Ssalamah A, Bali MA, Bellini D, Biancone L, Castiglione F, Ehehalt R, Grassi R, Kucharzik T, Maccioni F, Maconi G, Magro F, Martín-Comín J, Morana G, Pendsé D, Sebastian S, Signore A, Tolan D, Tielbeek JA, Weishaupt D, Wiarda B, Laghi A. (2013) Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*;7(7):556-585.

⁴⁸ Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, Mendoza JL, Paredes JM, Quiroga S, Ripollés T, Rimola J. (2011) Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*;34(2):125-145.

⁴⁹ Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Geary R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF. (2015) Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*;110: 1324-1338.

⁵⁰ Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, Metzger D, Wahli W, Desvergne B, Naccari GC, Chavatte P, Farce A, Bulois P, Cortot A, Colombel JF, Desreumaux P. (2005) Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med*;201(8):1205-1215.

⁵¹ Sandborn WJ, Hanauer SB. (2003) Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*;17(1):29-42.

⁵² Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. (2017) Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*;11: 769-784.

⁵³ Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. (2010) Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*;(1):CD004115.

⁵⁴ Feagan BG, MacDonald JK. (2012) Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis *Cochrane Database Syst Rev*;(10):CD000543.

-
- ⁵⁵ Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. (2016) Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*;5:CD000544.
- ⁵⁶ Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. (2017) Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*;45(9):1179-1192.
- ⁵⁷ Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. (2007) Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*;5(1):103-110.
- ⁵⁸ Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, Present DH. (2004) Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology*;127(3):723-729.
- ⁵⁹ Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Group. (2010) Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*; 362: 1383-1395.
- ⁶⁰ Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. (2016) Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*;10(8):989-997.
- ⁶¹ Ben-Horin S, Vande Casteele N, Schreiber S, Lakatos PL. (2016) Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: Facts and Fears of Extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol*;14(12):1685-1696.
- ⁶² Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. (2002) Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*;359(9317):1541-1549.
- ⁶³ Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. (2004) Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*; 350: 876-885.
- ⁶⁴ Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. (2005) Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*;128: 862-869.
- ⁶⁵ Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. (2006) Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*; 130: 323-333.
- ⁶⁶ Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. (2007) Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*; 146: 829-838.

-
- ⁶⁷ Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. (2007) Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*; 56: 1232-1239.
- ⁶⁸ Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. (2007) Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*; 132: 52-65.
- ⁶⁹ Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, Reinisch W; EXTEND Investigators, Kumar A, Lazar A, Camez A, Lomax KG, Pollack PF, D'Haens G. (2012) Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*; 142: 1102-1111.e2
- ⁷⁰ Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A, Thakkar R. (2011) Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*;60(6):780-787.
- ⁷¹ Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. (2012) Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*; 142: 257-265.e1-3.
- ⁷² Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, Reinisch W, Robinson AM, Lazar A, Kron M, Huang B, Skup M, Thakkar RB. (2014) Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol*;109(11):1771-80.
- ⁷³ Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S; PRECISE 1 Study Investigators. (2007) Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*; 357: 228-238.
- ⁷⁴ Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ; PRECISE 2 Study Investigators. (2007) Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*; 357: 239-250.
- ⁷⁵ Hébuterne X, Lémann M, Bouhnik Y, Dewit O, Dupas JL, Mross M, D'Haens G, Mitchev K, Ernault É, Vermeire S, Brixii-Benmansour H, Moreels TG, Mary JY, Marteau P, Colombel JF. (2013) Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut*; 62: 201-208.
- ⁷⁶ Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P; PURSUIT-SC Study Group. (2014) Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*; 146: 85-95; quiz e14-15
- ⁷⁷ Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Rutgeerts P;

PURSUIT-Maintenance Study Group. (2014) Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*; 146: 96-109.e1

⁷⁸ Vande Casteele, N, Breynaert, C, Vermeire, S, Rutgeerts, PJ, Gils, A, Van Assche, G. (2011) Incidence of acute severe infusion reactions to infliximab depends on definition used rather than assay. *Aliment. Pharmacol. Ther*; 34:401–403.

⁷⁹ Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, Israeli E, Fraser GM, Dotan I, Chowers Y, Confino-Cohen R, Weiss B. (2015) Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis. Sep*;9(9):806-815.

⁸⁰ Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, Langholff W, Londhe A, Sandborn WJ. (2012) Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol*; 107: 1409-1422

⁸¹ D'Haens G, Reinisch W, Satsangi J, Loftus EV. (2017) Long-term safety of adalimumab in patients with Crohn's disease: final data from PYRAMID registry, *Journal of Crohn's and Colitis, Volume 11, Issue suppl_1, Pages S256–S257.*

⁸² Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Diamond RH, Blank M, Montello J, Tang L, Cornillie F, Colombel JF. (2012) A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*;107(7):1051-1063.

⁸³ Colombel JF, Sandborn WJ, Panaccione R, Robinson AM, Lau W, Li J, Cardoso A. (2009) Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*;15(9):1308-1319.

⁸⁴ Ford AC, Peyrin-Biroulet L. (2013) Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*;108(8):1268-1276.

⁸⁵ Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. (2014) Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*;39:447–458.

⁸⁶ Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, Danese S. (2016) Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*;14(10):1385-1397.e10.

⁸⁷ Lemaitre M, Kirchesner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. (2017) Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA*;318(17):1679-1686.

⁸⁸ Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, Stobaugh D, Sadozai Y, Ehrenpreis ED. (2013) T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol*;108(1):99-105.

-
- ⁸⁹ Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. (2009) Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*;7(8):874-881.
- ⁹⁰ Osterman MT, Haynes K, Delzell E, Zhang J, Bewtra M, Brensinger CM, Chen L, Xie F, Curtis JR, Lewis JD. (2015) Effectiveness and Safety of Immunomodulators With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*;13(7):1293-1301.e5.
- ⁹¹ Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. (2012) Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*;143(2):390-399.e1.
- ⁹² Shelton E, Laharie D, Scott FI, Mamtani R, Lewis JD, Colombel JF, Ananthakrishnan AN. (2016) Cancer Recurrence Following Immune-Suppressive Therapies in Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*;151(1):97-109.e4.
- ⁹³ Lobaton T, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. (2014) Review article: antiadhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*;39:579–594.
- ⁹⁴ Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. (2013) Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*; 369: 699-710.
- ⁹⁵ Feagan BG, Rubin DT, Danese S. (2017) Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*;15:229–239.e5.
- ⁹⁶ Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A; GEMINI 2 Study Group. (2013) Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*; 369: 711-721.
- ⁹⁷ Tarabar D, Hirsch A, Rubin DT. (2016) Vedolizumab in the treatment of Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*;10:283–290.
- ⁹⁸ Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV Jr, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. (2017) The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*; 66: 839-851.
- ⁹⁹ Deepak P, Loftus EV Jr. (2016) Ustekinumab in treatment of Crohn's disease: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*;10:3685–3698.
- ¹⁰⁰ Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, Mascelli MA. (2011) Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*; 3: 535-545
- ¹⁰¹ Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan

S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI-IM-UNITI Study Group. (2016) Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*; 375:1946-1960.

¹⁰² Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, Colombel JF, Wolf DC, Jacobstein D, Johanns J, Szapary P, Adedokun OJ, Feagan BG, Sandborn WJ. (2018) Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*;155(4):1045-1058.

¹⁰³ Sands BE, Sandborn JW, Panaccione R, O'Brien C, Zhang H, Johanns J, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Danese S, Targan S, Abreu MT, Marano CW. (2018) Safety and efficacy of ustekinumab induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from the phase 3 unifi study. *United European Gastroenterology Journal*; 6 (Supplement 1).

¹⁰⁴ Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W, Study A3921063 Investigators. (2012) Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*;367:616–624.

¹⁰⁵ Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panés J; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. (2017) Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*; 376: 1723-1736.

¹⁰⁶ Cohen SB, Koenig A, Wang L, Kwok K, Mebus CA, Riese R, Fleischmann R. (2016) Efficacy and safety of tofacitinib in US and non-US rheumatoid arthritis patients: pooled analyses of phase II and III. *Clin Exp Rheumatol*; 34:32–6.

¹⁰⁷ Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbach T, Hebuterne X, Roblin X, Klopocka M, Goldis A, Wisniewska-Jarosinska M, Baranovsky A, Sike R, Stoyanova K, Tasset C, Van der Aa A, Harrison P. (2017) Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib [the FITZROY study]: results from a phase 2, double-blind, randomised, placebocontrolled trial. *Lancet*;389:266–275.

¹⁰⁸ Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, Adamina M, Ardizzone S, Buskens CJ, Sebastian S, Laureti S, Sampietro GM, Vucelic B, van der Woude CJ, Barreiro-de Acosta M, Maaser C, Portela F, Vavricka SR, Gomollón F; ECCO. (2017) 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*;11(2):135-149.

¹⁰⁹ Vester-Andersen MK, Prossberg MV, Jess T, Andersson M, Bengtsson BG, Blixt T, Munkholm P, Bendtsen F, Vind I. (2014) Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy. *Am J Gastroenterol*;109:705–714.

¹¹⁰ Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Veres G, Lovasz BD, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. (2012) Has there been a change in the natural history of Crohn's disease?

Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am J Gastroenterol*;107:579–588.

¹¹¹ Jeuring SF, van den Heuvel TR, Liu LY, Zeegers MP, Hameeteman WH, Romberg-Camps MJ, Oostenbrug LE, Masclee AA, Jonkers DM, Pierik MJ. (2017) Improvements in the Long-Term Outcome of Crohn's Disease Over the Past Two Decades and the Relation to Changes in Medical Management: Results from the Population-Based IBDSL Cohort. *Am J Gastroenterol*;112(2):325-336.

¹¹² Verdon C, Reinglas J, Coulombe J, Gonczi L, Bessissow T, Afif W, Vutcovici M, Wild G, Seidman E, Bitton A, Brassard P, Lakatos P. Surgery and hospitalisations rates in inflammatory bowel disease patients in the Québec provincial database from 1996 to 2015. (2019) *Journal Of Crohns & Colitis* 13 : Supplement_1. DOP75

¹¹³ Xeljanz (tofacitinib) FDA - Full prescribing information [Teljes alkalmazási leirat] Elérhető:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203214s018lbl.pdf

Megtekintve: 2018. 09. 25.

¹¹⁴ Hindryckx P, Vande Casteele N, Novak G, Khanna R, D'Haens G, Sandborn WJ, Danese S, Jairath V, Feagan BG. (2018) The Expanding Therapeutic Armamentarium for Inflammatory Bowel Disease: How to Choose the Right Drug[s] for Our Patients? *J Crohns Colitis*; 12: 105-119

¹¹⁵ Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, Stokkers P, Hommes D, Rutgeerts P, Vermeire S, D'Haens G; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. (2010) Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*;138(2):463–468.

¹¹⁶ Stidham R, Lee T, Higgins P, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, Elmunzer BJ, Saini SD, Vijan S, Waljee AK. (2014) Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*;39:1349–1362.

¹¹⁷ Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV Jr. (2014) Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc*;89(12):1621-1635.

¹¹⁸ Singh S, Heien HC, Sangaralingham LR, Schilz SR, Kappelman MD, Shah ND, Loftus EV Jr. (2016) Comparative Effectiveness and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Biologic-Naive Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*;14(8):1120-1129.e6.

¹¹⁹ Singh S, Heien HC, Sangaralingham LR, Schilz SR, Kappelman MD, Shah ND, Loftus EV. (2016) Comparative effectiveness and safety of infliximab and adalimumab in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*;43(9):994-1003.

¹²⁰ Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, Enns R, Panaccione R, Schreiber S, Li J, Kent JD, Lomax KG, Pollack PF. (2009) Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*; 58(7): 940–948

-
- ¹²¹ Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Danielsson A, Verbaan H, Hellström PM, Magnuson A, Curman B. (2005) Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*; 128: 1805-1811.
- ¹²² Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, Nanda KS, Keegan D, Byrne K, Mulcahy HE, Cullen G, Doherty GA. (2015) An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*;13:330–335:e1.
- ¹²³ Ferrante M, Vermeire S, Rutgeerts P. (2013) Certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*;13(4):595-605.
- ¹²⁴ Flamant M, Paul S, Roblin X. (2017) Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*;17(7):879-886.
- ¹²⁵ Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. (2007) Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*;56(9):1226-1231.
- ¹²⁶ Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, Cosnes J. (2010) Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut*;59(10):1363-1368.
- ¹²⁷ Bond A, Dodd S, Fisher G, Skouras T, Subramanian S. (2017) Concurrent immunomodulator therapy is associated with higher adalimumab trough levels during scheduled maintenance therapy. *Scand J Gastroenterol*;52(2):204-208.
- ¹²⁸ Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. (2014) Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*; 146: 392-400.e3
- ¹²⁹ Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, Ternant D, Watier H, Paintaud G, Rutgeerts P. (2008) Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*;134(7):1861-1868.
- ¹³⁰ Roblin X, Boschetti G, Williet N, Nancey S, Marotte H, Berger A, Phelip JM, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Del Tedesco E, Paul S, Flourie B. (2017) Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther*;46(2):142-149.
- ¹³¹ Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T, DIAMOND study group. (2016) Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis*;10:1259–1266.
- ¹³² Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, Robinson AM, Lau W, Huang B, Pollack PF, Thakkar RB, Lewis JD. (2014) Increased risk of malignancy with adalimumab

combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease. *Gastroenterology*;146(4):941-949.

¹³³ NCT02630966. Vedolizumab IV 300 mg in the Treatment of Fistulizing Crohn's Disease (ENTERPRISE). Elérhető: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02630966>
Megtekintve: 2018.10.23.

¹³⁴ Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, Chowers Y, D'Haens G, Feagan BG, Hibi T, Hommes DW, Irvine EJ, Kamm MA, Loftus EV Jr, Louis E, Michetti P, Munkholm P, Oresland T, Panés J, Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Sands BE, Schoelmerich J, Schreiber S, Tilg H, Travis S, van Assche G, Vecchi M, Mary JY, Colombel JF, Lémann M. (2011) Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*;17(6):1415-1422.

¹³⁵ D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van De Mierop FJ, Coche JR, van der Woude J, Ochsenkühn T, van Bodegraven AA, Van Hootegem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group. (2008) Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*; 371: 660-667.

¹³⁶ Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, Panaccione R, Bitton A, Paré P, Vermeire S, D' Haens G, MacIntosh D, Sandborn WJ, Donner A, Vandervoort MK, Morris JC, Feagan BG; REACT Study Investigators. (2015) Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*; 386: 1825-1834.

¹³⁷ Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. (2006) Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*;130:650-656.

¹³⁸ Solberg IC, Cvancarova M, Vatn MH, Moum B. (2014) Risk matrix for prediction of advanced disease in a population-based study of patients with Crohn's Disease (the IBSEN Study). *Inflamm Bowel Dis*;20:60-68.

¹³⁹ Lakatos PL, Czeglédi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp J, Lakatos L. (2009) Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*;15: 3504-3510.

¹⁴⁰ Solberg IC, Høivik ML, Cvancarova M, Moum B; IBSEN Study Group. (2015) Risk matrix model for prediction of colectomy in a populationbased study of ulcerative colitis patients (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*; 50: 1456-1462.

¹⁴¹ Falvey JD, Hoskin T, Meijer B, Ashcroft A, Walmsley R, Day AS, Geary RB. (2015) Disease activity assessment in IBD: clinical indices and biomarkers fail to predict endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis*; 21: 824-831.

¹⁴² Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, Rutgeerts P, Tang LK, Cornillie FJ, Sandborn WJ. (2014) Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut*; 63: 88-95.

-
- ¹⁴³ Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, Danalioglu A, Novacek G, Armuzzi A, Hébuterne X, Travis S, Danese S, Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Hommes D, Schreiber S, Neimark E, Huang B, Zhou Q, Mendez P, Petersson J, Wallace K, Robinson AM, Thakkar RB, D'Haens G. (2018) Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*; 390: 2779-2789.
- ¹⁴⁴ Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. (2011) Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*;106(4):644-659.
- ¹⁴⁵ Gece KB, Végh ZI, Lakatos PL. (2016) Optimizing biological therapy in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*;10(1):37-45.
- ¹⁴⁶ Danese S, Fiorino G, Reinisch W. (2011) Review article: Causative factors and the clinical management of patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF-alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther*;34(1):1-10.
- ¹⁴⁷ Schellekens H, Casadevall N. (2004) Immunogenicity of recombinant human proteins: causes and consequences. *J Neurol*;251(Suppl 2):II4-II9.
- ¹⁴⁸ Mould DR, Green B. (2010) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies: concepts and lessons for drug development. *BioDrugs*;24(1):23-39.
- ¹⁴⁹ Ben-Horin S, Chowers Y. (2011) Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*;33:987-995.
- ¹⁵⁰ Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. (2006) Association of trough serum Infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*;4(10):1248-1254.
- ¹⁵¹ Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. (2010) Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*;59(1):49-54.
- ¹⁵² Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P. (2003) Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*;348:601-608.
- ¹⁵³ Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Kopylov U, Picard O, Fudim E, Coscas D, Bar-Meir S, Goldstein I, Chowers Y. (2011) The immunogenic part of infliximab is the F(ab')₂, but measuring antibodies to the intact infliximab molecule is more clinically useful. *Gut*;60:41-48.
- ¹⁵⁴ Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, Claes K, Coopman T, Van Schuerbeek N, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. (2009) Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*;137(5):1628-1640.
- ¹⁵⁵ Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazor Y, Weiss B, Levine A, Ron Y, Kopylov U, Bujanover Y, Rosenbach Y, Ungar B, Eliakim R, Chowers Y, Shamir R, Fraser G, Dotan I, Ben-Horin S. (2015) Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol*;13(3):522-530.

¹⁵⁶ Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, Degenne D, Watier H, Picon L, Paintaud G. (2008) Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit*;30(4):523-529.

¹⁵⁷ van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, de Jong DJ, Pierik M, van der Woude CJ, Romberg-Camps MJ, Clemens CH, Jansen JM, Mahmmud N, van de Meeberg PC, van der Meulen-de Jong AE, Ponsioen CY, Bolwerk CJ, Vermeijden JR, Siersema PD, van Oijen MG, Oldenburg B; COIN study group and the Dutch Initiative on Crohn and Colitis. (2014) Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study. *Gut*;63(1):72e9.

¹⁵⁸ European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products 2014 [updated 10/23/2014. Elérhető:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf Megtekintve: 2018. 11. 16.

¹⁵⁹ European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2009. Elérhető:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf Megtekintve: 2018. 11. 16.

¹⁶⁰ European Medicines Agency. Assessment Report: Inflectra. London: EMA; 2013. Elérhető:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf

Megtekintve: 2018. 11. 16.

¹⁶¹ INFLECTRA prescribing information. Elérhető:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125544s000lbl.pdf

Megtekintve: 2018. 11. 16.

¹⁶² Park W, Hrycaj P, Jeka S, Lysenko G, Miranda P, Mikazane H, Gutierrez-Ureña S, Lim M, Lee YA, Lee SJ, Kim H, Yoo DH, Braun J. (2013) A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*;72: 1605–1612.

¹⁶³ Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Piotrowski M, Shevchuk S, Kovalenko V, Prodanovic N, Abello-Banfi M, Gutierrez-Ureña S, Morales-Olazabal L, Tee M, Jimenez R, Zamani O, Lee SJ, Kim H, Park W, Müller-Ladner U. (2013) A randomised, double-blind, parallelgroup study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*;72:1613–1620.

¹⁶⁴ Strohl M, Gonczi L, Kurt Z, Bessissow T, Lakatos PL. (2018) Quality of care in inflammatory bowel diseases: What is the best way to better outcomes? *World J Gastroenterol*;24(22):2363-2372.

¹⁶⁵ Esrailian E, Spiegel BM, Targownik LE, Dubinsky MC, Targan SR, Gralnek IM. (2007) Differences in the management of Crohn's disease among experts and community providers, based on a national survey of sample case vignettes. *Aliment Pharmacol Ther*; 26: 1005-1018.

¹⁶⁶ Reddy SI, Friedman S, Telford JJ, Strate L, Ookubo R, Banks PA. (2005) Are patients with inflammatory bowel disease receiving optimal care? *Am J Gastroenterol*; 100: 1357-1361.

¹⁶⁷ Melmed GY, Siegel CA, Spiegel BM, Allen JI, Cima R, Colombel JF, Dassopoulos T, Denson LA, Dudley-Brown S, Garb A, Hanauer SB, Kappelman MD, Lewis JD, Lynch I, Moynihan A, Rubin DT, Sartor RB, Schwartz RM, Wolf DC, Ullman TA. (2013) Quality indicators for inflammatory bowel disease: development of process and outcome measures. *Inflamm Bowel Dis*; 19: 662-668.

¹⁶⁸ NICE | The National Institute for Health and Care Excellence, Inflammatory bowel disease Quality standard. Published: 26 February 2015. Elérhető:

<https://www.nice.org.uk/guidance/qs81/resources/inflammatory-bowel-disease-2098903535557>

Megtekintve: 20.11.2018

¹⁶⁹ Calvet X, Panés J, Alfaro N, Hinojosa J, Sicilia B, Gallego M, Pérez I, Lázaro y de Mercado P, Gomollón F; Members of Consensus Group, Aldeguera X, Alós R, Andreu M, Barreiro M, Bermejo F, Casis B, Domenech E, Espín E, Esteve M, García-Sánchez V, López-Sanromán A, Martínez-Montiel P, Luis Mendoza J, Gisbert JP, Vera M, Dosal A, Sánchez E, Marín L, Sanromán L, Pinilla P, Murciano F, Torrejón A, Ramón García J, Ortega M, Roldán J. (2014) Delphi consensus statement: Quality Indicators for Inflammatory Bowel Disease Comprehensive Care Units. *J Crohns Colitis*; 8: 240-251.

¹⁷⁰ Bitton A, Vutcovici M, Lytvyak E, Kachan N, Bressler B, Jones J, Lakatos PL, Sewitch M, El-Matary W, Melmed G, Nguyen G; QI consensus group; Promoting Access and Care through Centers of Excellence-PACE program. (2019) Selection of Quality Indicators in IBD: Integrating Physician and Patient Perspectives. *Inflamm Bowel Dis*; 25(2):403-409.

¹⁷¹ Nemzeti Egészségbiztosítási alapkezelő - Tételes elszámolás alá eső infliximab hatóanyagú Inflectra készítmény fenntartó kezelésére, 2014. év november 1-től 2016. február 29-ig terjedő időszakra szóló közbeszerzése keretmegállapodásos eljárás keretében. Elérhető:

http://www.neak.gov.hu/felso_menu/rolunk/kozerdeku_adatok/kozbeszerzesi_informaciok/kozbeszerzesi_eljarasok/2014_unios_eljarasrend/infliximab_inflectra.html

Megtekintve: 2018. 09. 17.

¹⁷² Irvine EJ. (1995) Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol*; 20(1):27-32.

¹⁷³ Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, Rutgeerts P, Vermeire S. (2014) Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-

reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut*;63:1721–1727.

¹⁷⁴ Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, Komarek A, Lukas M. (2013) Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*;7:736–743.

¹⁷⁵ Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OØ, Ainsworth MA. (2011) Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*;46:310-318.

¹⁷⁶ Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. (2017) American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*;153(3):835-857.e6.

¹⁷⁷ Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I, Fudim E, Picard O, Ungar B, Lee S, Kim S, Eliakim R, Chowers Y. (2016) Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. *Gut*;65(7):1132-1138.

¹⁷⁸ Gils A, Van Stappen T, Dreesen E, Storme R, Vermeire S, Declerck PJ. (2016) Harmonization of Infliximab and Anti-Infliximab Assays Facilitates the Comparison Between Originators and Biosimilars in Clinical Samples. *Inflamm Bowel Dis*;22(4):969-975.

¹⁷⁹ Malíčková K, Ďuricová D, Bortlík M, Hind'oš M, Machková N, Hrubá V, Lukáš M, Zima T, Lukáš M. (2016) Serum trough infliximab levels: A comparison of three different immunoassays for the monitoring of CT-P13 (infliximab) treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Biologicals*;44(1):33-36.

¹⁸⁰ Chiu YL, Rubin DT, Vermeire S, Louis E, Robinson AM, Lomax KG, Pollack PF, Paulson SK. (2013) Serum adalimumab concentration and clinical remission in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*;19(6):1112–1122.

¹⁸¹ Mazor Y, Almog R, Kopylov U, Ben Hur D, Blatt A, Dahan A, Waterman M, Ben-Horin S, Chowers Y. (2014) Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*; 40(6): 620-628.

¹⁸² D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Löfberg R, Quarry A, Sands B, Sood A, Watermeyer G, Lashner B, Lémann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, Watanabe M, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S. (2011) The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol*;106(2):199-212.

¹⁸³ Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, Fiassse R, Pelckmans P, Reynaert H, D'Haens G, Rutgeerts P; Belgian Group of Infliximab Expanded Access Program in Crohn's Disease. (2002)

Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*;97(9):2357-2363.

¹⁸⁴ Lémann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, Laharie D, Moreau J, Cadiot G, Picon L, Bourreille A, Sobahni I, Colombel JF; Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). (2006) Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*;130(4):1054-1061.

¹⁸⁵ Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ, Link R. (2012) C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. *Aliment Pharmacol Ther*;35(5):568-576.

¹⁸⁶ Rudolph SJ, Weinberg DI, McCabe RP. (2008) Long-term durability of Crohn's disease treatment with infliximab. *Dig Dis Sci*;53(4):1033-1041.

¹⁸⁷ Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. (2009) Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*;58(4):492-500.

¹⁸⁸ Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. (2005) Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*; 11(8):707-12.

¹⁸⁹ Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. (2008) C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*;57(11):1518-1523.

¹⁹⁰ Jürgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, Schnitzler F, Fidder H, van Moerkercke W, Ballet V, Noman M, Hoffman I, van Assche G, Rutgeerts PJ, van Steen K, Vermeire S. (2011) Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*;9(5):421-427.e1.

¹⁹¹ Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, Stitt L, Zou GY, Singh S, Lockton S, Hauenstein S, Ohrmund L, Greenberg GR, Rutgeerts P, Gils A, Sandborn WJ, Vermeire S, Feagan BG. (2015) The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut*;64(10):1539-1545.

¹⁹² Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, Simoens S, Rutgeerts P, Gils A, Vermeire S. (2015) Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*;148(7):1320-1329.e3.

¹⁹³ Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Loebstein R, Chowers Y, Eliakim R, Kopylov U, Ben-Horin S. (2016) Optimizing anti-TNF-alpha therapy: Serum levels of infliximab and adalimumab are associated with mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*;14(4):550-557.e2.

¹⁹⁴ Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T. (2016) First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of

induction therapy in ulcerative colitis—results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. *J Gastroenterol*;51(3):241-251.

¹⁹⁵ Papamichael K, Van Stappen T, Vande Casteele N, Gils A, Billiet T, Tops S, Claes K, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S, Ferrante M. (2016) Infliximab concentration thresholds during induction therapy are associated with short-term mucosal healing in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*;14:543–549.

¹⁹⁶ Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, Johanns J, Zhou H, Davis HM, Cornillie F, Reinisch W. (2014) Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*;147(6):1296-1307.e5.

¹⁹⁷ Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, Sandborn WJ. (2010) Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*; 105:1133–1139.

¹⁹⁸ Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, Nanda KS, Keegan D, Byrne K, Mulcahy HE, Cullen G, Doherty GA. (2015) An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*;13:330–335.

¹⁹⁹ D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, Buisson A, Bouhnik Y, Filippi J, Vander Woude J, Van Hootegeem P, Moreau J, Louis E, Franchimont D, De Vos M, Mana F, Peyrin-Biroulet L, Brix H, Allez M, Caenepeel P, Aubourg A, Oldenburg B, Pierik M, Gils A, Chevret S, Laharie D, GETAID. (2018) Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*;154(5):1343-1351.e1.

²⁰⁰ Dreesen E, D'Haens G, Baert F, Pariente B, Bouhnik Y, vander Woude J, Moreau J, Laharie D, Vermeire S, Gils A. (2018) Infliximab exposure predicts superior endoscopic outcomes in patients with active Crohn's disease: pharmacokinetic–pharmacodynamic analysis of TAILORIX. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 12, Issue supplement_1, Pages S063–S064.

²⁰¹ Fernandes SR, Bernardo S, Simões C, Correia L, Santos PM, Gonçalves AR, Valente A, Baldaia C, Tato Marinho R. (2019) Proactive infliximab drug monitoring is superior to conventional management in inflammatory bowel disease. *Journal Of Crohns & Colitis* 13 : Supplement_1. DOP59

²⁰² Steen J, McCormack M, McShane C, Healy M, Crowley V, Kennedy U, Hayes O, Dunne C, Hartery K, McKiernan S, MacCarthy F, Kevans D. (2019) Cost-effectiveness of utilising proactive Infliximab therapeutic drug monitoring for inflammatory bowel disease in routine clinical practice. *Journal Of Crohns & Colitis* 13 : Supplement_1. DOP59

-
- ²⁰³ Cohen H, Beydoun D, Chien D, Lessor T, McCabe D, Muenzberg M, Popovian R, Uy J. (2017) Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv Ther*;33(12):2160-2172.
- ²⁰⁴ Miheller P, Lakatos PL, Horváth G, Molnár T, Szamosi T, Czeglédi Z, Salamon A, Czimmer J, Rumi G, Palatka K, Papp M, Jakab Z, Szabó A, Gelley A, Lakatos L, Barta Z, Balázs C, Rácz I, Zeher M, Döbrönte Z, Altorjay I, Hunyady B, Simon L, Papp J, Banai J, Nagy F, Lonovics J, Ujszászy L, Muzes G, Herszényi L, Tulassay Z. (2009) Efficacy and safety of infliximab induction therapy in Crohn's Disease in Central Europe—a Hungarian nationwide observational study. *BMC Gastroenterol*; 9:66.
- ²⁰⁵ Park S, Kim Y, Lee JH, Kwon HJ, Lee SH, Park DI, Kim HK, Cheon JH, Im JP, Kim YS, Lee SY, Lee SJ. (2015) Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*;9:35e44.
- ²⁰⁶ Jahnsen J, Detlie TE, Vatn S, Ricanek P. (2015) Biosimilar infliximab (CT-P13) in the treatment of inflammatory bowel disease: a Norwegian observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*;9:45–52.
- ²⁰⁷ Jung YS, Park DI, Kim YH, Lee JH, Seo PJ, Cheon JH, Kang HW, Kim JW. (2015) Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*;30(12):1705e12.
- ²⁰⁸ Armuzzi A, Fiorino G, Variola A, Manetti N, Fries W, Orlando A, Maconi G, Bossa F, Cappello M, Biancone L, Cantoro L, Costa F, D'Inca R, Lionetti P, Principi M, Castiglione F, Annunziata ML, Di Sabatino A, Di Girolamo M, Terpin MM, Cortelezzi CC, Saibeni S, Amato A, Ardizzone S, Guidi L, Danese S, Massella A, Ventra A, Rizzuto G, Massari A, Perri F, Annese V; PROSIT Investigators. (2019) The PROSIT Cohort of Infliximab Biosimilar in IBD: A Prolonged Follow-up on the Effectiveness and Safety Across Italy. *Inflamm Bowel Dis*;25(3):568-579.
- ²⁰⁹ Kolar M, Duricova D, Bortlik M, Hrubá V, Machkova N, Mitrova K, Malickova K, Lukas M Jr, Lukas M. (2017) Infliximab Biosimilar (Remsima™) in Therapy of Inflammatory Bowel Diseases Patients: Experience from One Tertiary Inflammatory Bowel Diseases Centre. *Dig Dis*;35(1-2):91-100.
- ²¹⁰ Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. (2017) Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor- α agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*;45(8):1043-1057.
- ²¹¹ Smits LJ, Derikx LA, de Jong DJ, Boshuizen RS, van Esch AA, Drenth JP, Hoentjen F. (2016) Clinical outcomes following a switch from Remicade® to the biosimilar CTP13 in inflammatory bowel disease patients: a prospective observational cohort study. *J Crohns Colitis*;10:1287e93.
- ²¹² Buer LC, Moum BA, Cvancarova M, Warren DJ, Medhus AW, Høivik ML. (2017) Switching from Remicade® to Remsima® is well tolerated and feasible: a prospective, open-label study. *J Crohns Colitis*;11(3):297e304.

- ²¹³ Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A, Fishman S, Levchenko O, Cheon JH, Scribano ML, Mateescu R, Lee K, Eun CS, Lee SJ, Lee SJ, Kim HU, Schreiber S, Fowler H, Cheung R, Kim YH. (2019) Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *The Lancet*;393(10182):1699-1707
- ²¹⁴ Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, Lundin KEA, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK; NOR-SWITCH study group. (2017) Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*;389(10086):2304-2316.
- ²¹⁵ Steenholdt C. (2016) Personalized therapy with TNF-inhibitors in Crohn's disease: Optimizing treatment outcomes by monitoring drug levels and anti-drug antibodies, *Dan Med J*;63(8):B5270.
- ²¹⁶ Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, Van der Woude J, Baert F, Eliakim R, Katsanos K, Brynskov J, Steinwurz F, Danese S, Vermeire S, Teillaud JL, Lémann M, Chowers Y. (2010) Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis*; 4(4):355-366.
- ²¹⁷ Baert F, Drobne D, Gils A, Vande Casteele N, Hauenstein S, Singh S, Lockton S, Rutgeerts P, Vermeire S. Early trough levels and antibodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Sep;12(9):1474-1481.e2.
- ²¹⁸ Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J, Lakatos PL, Mantzaris G, van der Woude J, Panes J, Peyrin-Biroulet L. (2017) ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. *J Crohns Colitis*;11(1):26-34.
- ²¹⁹ Positioning Statements on Physician-led Switching for Biosimilar Medicines e Memo Update June 2017. Accessed: 20/12/2017 Elérhető: <http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/03/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf>
Megtekintve: 2018. 12. 02.
- ²²⁰ Gisbert JP, Panes J. (2009) Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*;104:760-767.
- ²²¹ Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. (2011) Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*;106:674-684.
- ²²² Sono K, Yamada A, Hosoe N, Takada N, Suzuki Y. (2010) Monitoring functional serum antitumor necrosis factor antibody level in Crohn's disease patients who maintained and those who lost response to anti-TNF. *Inflamm Bowel Dis*; 16: 1898–1904.

-
- ²²³ Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, Paul S. (2014) Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*;109:1250–1256.
- ²²⁴ Chiu YL, Rubin DT, Vermeire S. (2013) Post hoc analysis of CLASSIC 1 and CLASSIC 2 trials investigating the correlation between adalimumab trough concentration and clinical remission. Serum adalimumab concentration and clinical remission in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*;19(6):1112–1122.
- ²²⁵ Imaeda H, Takahashi K, Fujimoto T, Bamba S, Tsujikawa T, Sasaki M, Fujiyama Y, Andoh A. (2014) Clinical utility of newly developed immunoassays for serum concentrations of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*;49(1):100–109.
- ²²⁶ Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, Paul S. (2014) Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*;1:80–84.
- ²²⁷ Paul S, Moreau AC, Del Tedesco E, Rinaudo M, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, Roblin X. (2014) Pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*;20(7):1288-1295.
- ²²⁸ Qiu Y, Chen BL, Mao R, Zhang SH, He Y, Zeng ZR, Ben-Horin S, Chen MH. (2017) Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF α dose intensification in Crohn's disease. *J Gastroenterol*;52(5):535-554.
- ²²⁹ Van de Vondel S, Baert F, Reenaers C, Vanden Branden S, Amininejad L, Dewint P, Van Moerkercke W, Rahier JF, Hindryckx P, Bossuyt P, Ferrante M; Belgian IBD Research and Development (BIRD). (2018) Incidence and Predictors of Success of Adalimumab Dose Escalation and De-escalation in Ulcerative Colitis: a Real-World Belgian Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*;24(5):1099-1105.
- ²³⁰ Plevris N, Lyons M, Jenkinson PW, Chuah CS, Merchant LM, Pattenden RJ, Watson EF, Ho GT, Noble CL, Shand AG, Din S, Arnott ID, Jones GR, Lees CW. (2018) Higher Adalimumab Drug Levels During Maintenance Therapy for Crohn's Disease Are Associated With Biologic Remission. *Inflamm Bowel Dis*;25(6):1036-1043.
- ²³¹ Yarur AJ, Jain A, Hauenstein SI, Quintero MA, Barkin JS, Deshpande AR, Sussman DA, Singh S, Abreu MT. (2016) Higher Adalimumab Levels Are Associated with Histologic and Endoscopic Remission in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*;22(2):409-415.
- ²³² Lie MR, Kreijne JE, van der Woude CJ. (2017) Sex Is Associated with Adalimumab Side Effects and Drug Survival in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*;23(1):75-81.
- ²³³ Guidi L, Pugliese D, Panici Tonucci T, Berrino A, Tolusso B, Basile M, Cantoro L, Balestrieri P, Civitelli F, Bertani L, Marzo M, Felice C, Gremese E, Costa F, Viola F, Cicala M, Kohn A, Gasbarrini A, Rapaccini GL, Ruggeri M, Armuzzi A. (2018) Therapeutic drug monitoring is more cost-effective than a clinically-based approach in

the management of loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease: an observational multi-centre study. *J Crohns Colitis*;12(9):1079-1088.

²³⁴ Feuerstein JD, Castillo NE, Siddique SS, Lewandowski JJ, Geissler K, Martinez-Vazquez M, Thukral C, Leffler DA, Cheifetz AS. (2016) Poor Documentation of Inflammatory Bowel Disease Quality Measures in Academic, Community, and Private Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 14: 421-428.e2

²³⁵ Allen JI, Dassopoluos T, Brill JV. (2017) Adult inflammatory bowel disease physician performance measure set. American Gastroenterological Association; Revised October 26, 2011.

Elérhető: https://www.gastro.org/practice/quality-initiatives/IBD_Measures.pdf

Megtekintve: 2018. 12. 02.

²³⁶ Song HK, Lee KM, Jung SA, Hong SN, Han DS, Yang SK; IBD study group of Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID). (2016) Quality of care in inflammatory bowel disease in Asia: the results of a multinational web-based survey in the 2(nd) Asian Organization of Crohn's and Colitis (AOCC) meeting in Seoul. *Intest Res*; 14: 240-247.

²³⁷ Peña-Sánchez JN, Lix LM, Teare GF, Li W, Fowler SA, Jones JL. (2017) Impact of an Integrated Model of Care on Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Evidence From a Population-Based Study. *J Crohns Colitis*; 11: 1471-1479.

²³⁸ Reinglas J, Restellini S, Gonczi L, Kurti Z, Verdon C, Nene S, Kohen R, Afif W, Bessissow T, Wild G, Seidman E, Bitton A, Lakatos PL. (2019) Harmonization of quality of care in an IBD center impacts disease outcomes: Importance of structure, process indicators and rapid access clinic. *Dig Liver Dis*;51(3):340-345.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

Gonczi L, Vegh Z, Golovics PA, Rutka M, Gecse KB, Bor R, Farkas K, Szamosi T, Bene L, Gasztonyi B, Kristóf T, Lakatos L, Miheller P, Palatka K, Papp M, Patai Á, Salamon Á, Tóth GT, Vincze Á, Biro E, Lovasz BD, Kurti Z, Szepes Z, Molnár T, Lakatos PL. (2017) Prediction of Short- and Medium-term Efficacy of Biosimilar Infliximab Therapy. Do Trough Levels and Antidrug Antibody Levels or Clinical And Biochemical Markers Play the More Important Role? JOURNAL OF CROHN'S & COLITIS 11(6):697-705. IF: 6,637

Gonczi L, Gecse KB, Vegh Z, Kurti Z, Rutka M, Farkas K, Golovics PA, Lovasz BD, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Kristof T, Lakatos L, Miheller P, Nagy F, Palatka K, Papp M, Patai A, Salamon A, Szamosi T, Szepes Z, Toth GT, Vincze A, Szalay B, Molnar T, Lakatos PL. (2017) Long-term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Biosimilar Infliximab After One Year in a Prospective Nationwide Cohort. INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 23(11):1908-1915. IF: 4,347

Gonczi L, Kurti Z, Rutka M, Vegh Z, Farkas K, Lovasz BD, Golovics PA, Gecse KB, Szalay B, Molnar T, Lakatos PL. (2017) Drug persistence and need for dose intensification to adalimumab therapy; the importance of therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel diseases. BMC GASTROENTEROLOGY 17(1):97. IF: 2,731

Gonczi L, Kurti Z, Golovics PA, Lovasz BD, Menyhart O, Seres A, Sumegi LD, Gal A, Ilias A, Janos P, Gecse KB, Bessisow T, Afif W, Bitton A, Vegh Z, Lakatos PL. (2018) Quality of care indicators in inflammatory bowel disease in a tertiary referral center with open access and objective assessment policies. DIGESTIVE AND LIVER DISEASE 50(1):37-41. IF: 3,037

Egyéb közlemények:

Reinglas J, Gonczi L, Verdon C, Bessissow T, Afif W, Wild G, Seidman E, Bitton A, Lakatos PL. (2019) Low Rate of Drug Discontinuation, Frequent Need for Dose Adjustment, and No Association with Development of New Arthralgia in Patients Treated with Vedolizumab: Results from a Tertiary Referral IBD Center. DIG DIS SCI. [Epub ahead of print] IF: 2,937

Rencz F, Stalmeier PFM, Péntek M, Brodszky V, Ruzsa G, Gönczi L, Palatka K, Herszényi L, Schäfer E, Banai J, Rutka M, Gulácsi L, Lakatos PL. (2019) Patient and general population values for luminal and perianal fistulising Crohn's disease health states. *EUR J HEALTH ECON.* 20(Suppl 1):91-100. IF: 2,169

Singh K, Al Khoury A, Kurti Z, Gonczi L, Reinglas J, Verdon C, Kohen R, Bessissow T, Afif W, Wild G, Seidman E, Bitton A, Lakatos PL. (2019) High adherence to surveillance guidelines in IBD patients results in low colorectal cancer and dysplasia rates, while rates of dysplasia are low before the suggested onset of surveillance. *J CROHNS COLITIS.* 13(10):1343-1350. IF: 7,827

Gonczi L, Ilias A, Kurti Z, Lakatos PL. (2019) Biosimilars in IBD: Will it benefit to patients, physicians or the health care system? *CURR PHARM DES.* 25(1):13-18. IF: 2,412

Gonczi L, Kurti Z, Verdon C, Reinglas J, Kohen R, Morin I, Chavez K, Bessissow T, Afif W, Wild G, Seidman E, Bitton A, Lakatos PL. (2019) Perceived Quality of Care is associated to disease activity, quality of life, work productivity and gender but not disease phenotype: a prospective study in a high-volume IBD center. *J CROHNS COLITIS.* 13(9):1138-1147. IF: 7,827

Iliás Á, Rózsa FP, Gönczi L, Lovász BD, Kürti Z, Lakatos PL. (2019) [The role of fecal calprotectin in the diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases]. *ORV HETIL.* 160(9):322-328. IF: 0,564

Ilias A, Szanto K, Gonczi L, Kurti Z, Golovics PA, Farkas K, Schafer E, Szepes Z, Szalay B, Vincze A, Szamosi T, Molnar T, Lakatos PL. (2019) Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases Switched from Maintenance Therapy with a Biosimilar to Remicade. *CLIN GASTROENTEROL HEPATOL.* 17(12):2506-2513.e2. IF: 7,958

Reinglas J, Restellini S, Gonczi L, Kurti Z, Verdon C, Nene S, Kohen R, Afif W, Bessissow T, Wild G, Seidman E, Bitton A, Lakatos PL. (2019) Harmonization of quality of care in an IBD center impacts disease outcomes: Importance of structure, process indicators and rapid access clinic. *DIG LIVER DIS.* 51(3):340-345. IF: 3,037

Ilias A, Lovasz BD, Gonczi L, Kurti Z, Vegh Z, Sumegi LD, Golovics PA, Rudas G, Lakatos PL. (2018) Optimizing Patient Management in Crohn's Disease in a Tertiary

Referral Center: the Impact of Fast-Track MRI on Patient Management and Outcomes. *J GASTROINTESTIN LIVER DIS.* 27(4):391-397. IF: 2,063

Reinglas J, Gonczi L, Kurt Z, Bessissow T, Lakatos PL. (2018) Positioning of old and new biologicals and small molecules in the treatment of inflammatory bowel diseases. *WORLD J GASTROENTEROL.* 24(32):3567-3582. IF: 3,411

Ilias A, Gonczi L, Kurti Z, Lakatos PL. (2018) Biosimilars in ulcerative colitis: When and for who? *BEST PRACT RES CLIN GASTROENTEROL.* 32-33:35-42. IF: 3,583

Kurti Z, Ilias A, Gonczi L, Vegh Z, Fadgyas-Freyler P, Korponay G, Golovics PA, Lovasz BD, Lakatos PL. (2018) Therapeutic preferences and outcomes in newly diagnosed patients with Crohn's diseases in the biological era in Hungary: a nationwide study based on the National Health Insurance Fund database. *BMC GASTROENTEROLOGY* 18(1):23. IF: 2,252

Strohl M, Gonczi L, Kurt Z, Bessissow T, Lakatos PL. (2018) Quality of care in inflammatory bowel diseases: What is the best way to better outcomes? *WORLD J GASTROENTEROL.* 24(22):2363-2372. IF: 3,411

Kurti Z, Gonczi L, Lakatos PL. (2018) Progress with infliximab biosimilars for inflammatory bowel disease. *EXPERT OPIN BIOL THER* 18(6):633-640. IF: 3,585

Kurti Z, Vegh Z, Golovics PA, Fadgyas-Freyler P, Gecse KB, Gonczi L, Gimesi-Orszagh J, Lovasz BD, Lakatos PL. (2016) Nationwide prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Hungary: A population-based study based on the National Health Insurance Fund database. *DIGESTIVE AND LIVER DISEASE* 48(11):1302-1307. IF: 3,061

Vegh Z, Kurti Z, Gonczi L, Golovics PA, Lovasz BD, Szita I, Balogh M, Pandur T, Vavricka SR, Rogler G, Lakatos L, Lakatos PL. (2016) Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease *SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 51(7):848-854. IF: 2,526

Gönczi L, Kurti Z, Golovics P, Végh Z, Lovász B, Dorkó A, Seres A, Sümegi L, Menyhárt O, Kiss L, Papp J, Gecse K, Lakatos PL. (2016) A felső és alsó endoszkópiák indikációja, a diagnózisok megoszlása és minőségi mutatók 2010–2011-ben a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján [Indications, diagnoses and quality markers in upper and lower endoscopies in 2010 and 2011 at the 1st Department of Medicine, Semmelweis University, Budapest]. *ORVOSI HETILAP* 157(52):2074-2081. IF: 0,349

Kurti Z, Lovasz BD, Mandel MD, Csima Z, Golovics PA, Csako BD, Mohas A, Gonczi L, Gecse KB, Kiss LS, Szathmari M, Lakatos PL. (2015) Burden of *Clostridium difficile* infection between 2010 and 2013: trends and outcomes from an academic center in

Eastern Europe. WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 21(21):6728-6735.
IF: 2,787

Kurti Z, Lovasz BD, Gecse KG, Balint A, Farkas K, Morocza-Szabo A, Gyurcsanyi A, Kristof K, Vegh Z, Gonczi L, Kiss LS, Golovics PA, Lakatos L, Molnar T, Lakatos PL. (2015) Tuberculin skin test and Quantiferon in BCG vaccinated; immunosuppressed patients with moderate-to-severe inflammatory bowel disease. JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES 24(4):467-472. IF: 1,891

Köszönetnyilvánítás

Zárásként szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik munkámat és ezáltal dolgozatom létrejöttét segítették. Dr. Lakatos Péter Lászlónak, témavezetőmnek, aki szakmai és emberi támogatásával kutatási időszakom alatt munkámat mindvégig irányította és annak minden területén hatalmas segítséget nyújtott. Köszönöm Prof. Dr. Szathmári Miklósnak és Dr. Takács Istvánnak, az SE I. Belgyógyászati Klinika leköszönő és jelenlegi igazgatójának, hogy intézményükben lehetővé tették klinikai kutatómunkámat. Köszönetet szeretnék mondani munkacsoportunk tagjainak, Dr. Végh Zsuzsannának, Dr. Kürti Zsuzsannának, Dr. Golovics Petrának és Dr. Lovász Barbarának, akik munkájukkal jelentős mértékben hozzájárultak a fenti kutatások elvégzéséhez. Szeretnék köszönetet mondani az I. Belgyógyászati Klinika gastroenterológusainak, mindenképp Dr. Iliás Ákosnak, továbbá Prof. Dr. Papp Jánosnak és Dr. Folhoffer Anikónak, akik munkámat mind a kutatás, mind a gyakorlati klinikum terén segítették.

Végezetül szeretném megköszönni Családom folyamatos támogatását, mely nagyban hozzájárult az elmúlt évek sikerességéhez, és dolgozatom elkészítéséhez.

Budapest, 2020.04.01.