

A biológiai kezelés során bekövetkező hatásvesztés gyakorisága, okai és klinikai megközelítése gyulladásos bélbetegségek esetén

Lőrinczy Katalin dr.¹ ■ Miheller Pál dr.¹
Kiss Sándor Lajos dr.² ■ Lakatos Péter László dr.²

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹II. Belgyógyászati Klinika,
²I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az elmúlt két évtizedben a biológiai (tumornekrózisfaktor-ellenes antitest) kezelések megjelenésével a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa kezelési stratégiája jelentősen megváltozott, amelyben a biológiai kezelések egyre növekvő szerephez jutottak. Néhány betegben azonban nem észlelhető klinikai javulás, egyesekben pedig a fenntartó kezelés során csökken vagy elvész a kezelés hatékonysága. Hatásvesztés esetén a gyakorlati teendők megközelítése sokszor empirikus. Ebben az összefoglaló közleményben a szerzők a biológiai kezelés során tapasztalt hatásvesztés gyakoriságát és okait tekintik át, értékelve a klinikai tényezőket, valamint a biológiai gyógyszerek szérumszintjének és az ellenük termelődött antitestek meghatározásának jelentőségét. A biológiai gyógyszerek szérumszintmérése és az ellenanyagok vizsgálata várhatóan fontos szerephez jut hatásvesztés esetén a szükséges teendők megítélésében az elkövetkező években. Alkalmazása hozzájárulhat a hatásvesztés okainak a feltérképezéséhez, megalapozottabbá teszi a dózismódosítást, segítséget nyújthat egy másik biológiai szerre vagy egy más, a betegség kialakulásában szerepet játszó faktor ellen ható biológiai szerre történő váltás indikációjában. Jelenleg nincsen a biológiai szerek ellen kialakult antitestek kimutatására optimális módszer, ezért a napi gyakorlatban hatásvesztés esetén a klinikai tünetek komplex, részletes értékelése, az aktív betegség és a szövődmények endoszkópos és/vagy képalkotó vizsgálata szükséges, és a biológiai szer váltása csak indokolt esetben javasolható. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 163–173.

Kulcsszavak: Crohn-betegség, biológiai szerek, szérumgyógyszorszint, antitestek, előrejelzés

Epidemiology, predictors and clinical aspects of loss of response to biological therapy

In the last two decades, the treatment paradigms for Crohn's disease and ulcerative colitis have significantly changed inclusive of a continuously increasing role of biological therapy (anti TNFs). Some patients, however, experience lack or loss of response to biological treatment, and in such cases the management of patients is often empirical. In this review, the authors aim to summarize the available data regarding epidemiology and predictors of loss of response to biological therapy considering the clinical factors and the relationship between serum concentrations, antibodies against biological agents, respectively. Monitoring drug levels and antibodies is expected to play an important role in the management of loss of response (i.e. to confirm adherence, allow dose adjustment, or provide rationale for switching to another biological agent or to a different class of biological agent) in the coming years. The optimal method of detection and cut-off values are, however, not clear. In clinical practice, meticulous complex assessment of clinical symptoms, confirmation of active disease by endoscopic or radiological imaging, and excluding complications remain necessary. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 163–173.

Keywords: Crohn's disease, biological, through levels, antibodies, prediction

(Beérkezett: 2011. november 20.; elfogadva: 2011. december 14.)

Rövidítések

AAA = adalimumabellenes antitest; ADA = adalimumab; ATI = infliximabellenes antitest; AZA = azathioprin; IFX = infliximab; LOR = loss of response; MTX = methotrexat; TNF = tumor-nekrózis-faktor

Gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease – IBD) genetikailag hajlamos egyénben környezeti tényezők hatására, az immunreguláció zavara miatt kialakuló krónikus gyulladás, amely a bélrendszer különböző területeit érinti. Számos extraintestinalis manifesztáció is előfordulhat. A colitis ulcerosa (ulcerative colitis – UC) és a Crohn-betegség (Crohn's disease – CD), mint a két fő betegségforma, természetes lefolyása alig változott az elmúlt évtizedekben, annak ellenére, hogy egyre szélesebb terápiás arzenál áll rendelkezésre.

A Crohn-betegség klinikai megjelenése szerint gyulladásos, szűkületes és úgynevezett penetráló formát különböztünk el. A betegséget visszatérő tünetek, fellángolások jellemzik. Idővel a könnyebben kezelhető gyulladásos forma mellett szövődményes formák jelennek meg. A biológiai kezelés megjelenése előtt a szűkületes és penetráló szövődmények aránya a betegség lefolyás során elérte akár a 18-70%-ot is [1]. A bélreszekcióval járó műtétek aránya egy, öt és tíz évvel a diagnózis után 44%, 61% és 71% volt. *Bernell és mtsai* által vizsgált betegcsoportban a műtétet követően öt év elteltével a betegek 33%-a, tíz év elteltével 44%-a szorult ismét reszekcióra [2]. A biológiai terápiák megjelenése előtt az orvosi kezelés az adatok szerint csak kismértékben nyújtotta meg a tünetmentes (úgynevezett remissziós) időszakokat és a CD-vel kapcsolatos szövődményeket sem csökkentette.

A szövődményes lefolyást számos tényező előre jelezheti. Az egyik legismertebb tanulmányban *Beaugerie és mtsai* [3] kimutatták, hogy a fiatal életkor a diagnóziskor (<40 év, OR: 2,1 [95%-os CI: 1,3–3,6]), szteroidkezelés szükségessége az első fellángolás idején (OR: 3,1 [95%-os CI: 2,2–4,4]) és a penetráló típusú betegség (OR: 1,8 [95%-os CI: 1,2–2,8]) független kockázati tényezők a betegség rosszabb lefolyását illetően. Ezek a betegek gyakrabban és hamarabb jelöltek a korai, agresszív immunszuppresszív vagy biológiai terápia alkalmazására. A biológiai kezelések megjelenése majd másfél évtizeddel ezelőtt jelentős fordulatot hozott a gyulladásos bélbetegségek kezelési stratégiájában. Ebben az összefoglaló közleményben a szerzők a biológiai kezelés során bekövetkező klinikai hatásvesztés gyakoriságát és okait tekintik át, értékelve a klinikai tényezőket, valamint az anti-TNF-gyógyszerek szérumszintjének és az ellenük termelődött antitestek meghatározásának jelentőségét.

Az infliximab- és adalimumabkezelés klinikai hatékonysága a randomizált klinikai tanulmányok adatai alapján

A biológiai kezelések megjelenése jelentős fordulatot hozott a CD kezelési stratégiájában. Az infliximab (IFX)

egy humán murinkiméra, TNF- α -ellenes monoklonális antitest, amelyben az emberi és az egerkomponens aránya 75% és 25%. Ez volt az első biológiai kezelés, amelyet CD-ben engedélyeztek. *Targan és mtsai* korai tanulmányukban azt tapasztalták, hogy közepesen súlyos vagy súlyos CD-betegekben már egyetlen IFX-infúzió is jelentős klinikai és endoszkópos javulást eredményezett [4]. Az ACCENT I (A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen) tanulmány igazolta, hogy az anti-TNF-terápiára reagáló betegek esetében folyamatos fenntartó kezelésre van szükség [5, 6]. Az így kezelt betegek középtávon kevesebb kórházi és sebészeti ellátásra szorultak, valamint életminőségük is javult [7, 8]. Ezenfelül az IFX az egyik legfontosabb hosszú távú prognosztikai tényezőt, a nyálkahártya gyógyulását is elősegítette [9]. A fenntartó IFX-kezelés által kiváltott nyálkahártyagyógyulás javította a betegség hosszú távú kimenetelét, így kevesebb volt a hasi műtét aránya is [10]. *Present és mtsai* [11] kimutatták, hogy az IFX fisztulázó (penetráló) CD-betegekben is hatékony. A betegek 68% és 56%-ánál érték el rövid távú remissziót a nulladik, második és hatodik héten adagolt 5 és 10 mg/kg IFX adásával, mialatt a placebocsoportban csak 13%-ban alakult ki remisszió. A fenntartó kezelés előnyeit fisztulaképződéssel járó CD-ben az ACCENT II tanulmány és a leuveni munkacsoport eredményei is igazolták, ahol a betegek 63,4%-ánál tudták kimutatni az IFX-kezelés hosszú távú előnyeit [12].

A másik, Magyarországon is elérhető molekula az adalimumab (ADA), amely egy teljesen humán TNF- α -ellenes monoklonális antitest, 2008-ban engedélyezte az FDA Crohn-betegség kezelésére. Az ADA-kezelés hatékonyságát a CLASSIC-I (Clinical assessment of Adalimumab Safety and efficacy Studied as Induction therapy in Crohn's disease) [13] és a CLASSIC-II [14] vizsgálatok bizonyítják. Ezekben azt tapasztalták, hogy az ADA képes remissziót előidézni és fenntartani anti-TNF- α szert korábban már kapott és ilyen szerrel még nem kezelt (úgynevezett naiv) Crohn-betegekben. Ezt követően a CHARM (Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance) tanulmány [15] vizsgálta az ADA hosszú távú hatékonyságát 854 Crohn-betegben. A placebokontrollhoz képest szignifikánsan magasabb volt a remisszió aránya a két-hetente és a hetente 40 mg ADA-t kapó csoportban a 26. (17%, 40% és 47%-kal) és az 56. héten (12%, 36% és 41%-kal). Sőt, a fenti tanulmány meghosszabbítása során az ADHERE (Additional Long-Term Dosing With HUMIRA to Evaluate Sustained Remission and Efficacy in CD) tanulmányban ADA-val több mint három évig fenntartható volt a szteroidmentes remisszió [16]. Az ADA hatékonyságát a GAIN (Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Non-Responders) tanulmányban olyan betegekben is vizsgálták, akiknél az IFX-kezelés hatástalan volt vagy intolerancia alakult ki [17]. Hosszú [18] és rövid távon ADA hatására szignifikánsan gyak-

rabban alakult ki klinikai válasz (38% vs. 25%) és remiszió (21% vs. 7%). Az ADA-kezelés során elért nyálkahártya-gyógyulás CD-betegekben elsődleges végpontként először a mérföldkőnek számító EXTEND (Extend the Safety and Efficacy of Adalimumab Through Endoscopic Healing) [19] vizsgálatban jelent meg. A fenntartó kezelés hatására a teljes nyálkahártya-gyógyulás aránya nagyobb volt a csak indukciós kezelésben részesült betegekhez képest (27,9% vs. 12,5%, $p = 0,046$).

Az Európai Gyógyszer-engedélyezési Hivatal (EMA) által jóváhagyott anti-TNF-kezelések klinikai hatékonyságát az 1. táblázat foglalja össze.

A Crohn-betegek kezelési stratégiája jelentősen megváltozott az elmúlt évtizedben. Kimutatták, hogy a korai agresszív immunszuppresszív kezelés a leghatékonyabb terápiás stratégia nagy kockázatú betegek körében. *Hommes és mtsai* [20] a „step-up/top-down” vizsgálatnak nevezett tanulmányban kimutatták, hogy a korai immunszuppresszió azoknál a betegeknél hasznos, akik korábban nem részesültek immunszuppresszív kezelésben. Azon betegek, akiket a „top-down” terápiával kezeltek, infliximabindukciót követően azathioprin-(AZA-) kezelésben vagy szükség esetén fenntartó infliximabinfúziós kezelésben részesültek. A „step-up” csoportban indukcióként kortikoszteroidot alkalmaztak. Ezt követően a szteroidot azathioprinrel kombinálták. Infliximabot csak akkor kaptak a betegek, ha a kezelés ellenére sem javult a klinikai állapotuk. A vizsgálati időszak végére a „top-down” csoportban több betegnél tudtak elérni szteroidmentes remissziót a konzervatívabb terápiában részesülőkhöz képest (60% vs. 36%, és 61,5% vs. 42%). A klinikai különbség a kezelés második évére eltűnt, ugyanakkor a nyálkahártya-gyógyulás aránya az agresszív kezelési stratégia esetén volt magasabb [21].

A korai kombinációs kezelés előnyét vizsgáló legnagyobb tanulmányban (SONIC vizsgálat: Study of Biologic and Immunomodulator Naïve Patients in Crohn's Disease) olyan felnőtt CD-betegek kezelését hasonlították össze, akik a betegség korai szakaszában (két évnél korábbi diagnózis) voltak és még nem részesültek purinanalóg- és methotrexat- (MTX-) kezelésben. Az egyik csoport AZA- (2,5 mg/kg/nap), a másik infliximab-monoterápiában, a harmadik pedig infliximab és AZA kombinációs kezelésben részesült a vizsgálat ideje alatt [22]. A betegség fennállásának ideje átlagosan 2,3 év volt. A 26. héten a szteroidmentes remisszió aránya a kombinált immunszuppresszív terápia (IFX és AZA) esetén magasabb volt, mint az infliximab- vagy AZA-monoterápia esetén (56,8% vs. 44,4% vs. 30,6% $p < 0,05$). Ugyanez az 50. héten 46,2% vs. 34,9% volt, valamint 24,1% AZA-monoterápia esetén ($p < 0,03$). Alcsoportelemzés során igazolták, hogy a betegek kiválasztásához fontos a gyulladásos folyamat tényét objektívizálni (emelkedett C-reaktív protein és/vagy aktív betegség az endoszkópia során), ugyanis az agresszív kombinált ke-

zelés azoknál a betegeknél előnyös, akiknél a fenti paraméterek aktív gyulladást igazolnak.

A biológiai kezelés megjelenésével megváltozott az UC terápiája is. Skandináviában a colectomia aránya terápiarefrakter, kiterjedt vastagbélgyulladással rendelkező betegekben öt, 10 és 25 év elteltével 32%-os (CI 28–36%), 42%-os (CI 38–46%), illetve 65%-os (CI 58–72%) volt a 90-es években [23]. A kanadai Olmsted megyében az ötéves colectomia összesített kockázata az 1990-es 14%-ról 2000–2004 között 24%-ra nőtt [24]. Az esetek körülbelül felében (54,1%) a műtétet a diagnózistól számított 180 napon belül kellett elvégezni [25]. Egy nemrég közölt tanulmány adatai szerint földrajzi különbségek is észlelhetők. A colectomia 10 éves összesített kockázata magasabb volt az észak- (10,4%), mint a dél-európai (3,9%) központokban [26]. Kelet-Európában a colectomia aránya a közölt adatok szerint kisebb, valószínűsége körülbelül 2,8% volt öt év elteltével [27].

Az IFX-kezelés hatékonyságát súlyos klinikai aktivitás esetén *Jarnerot és mtsai* igazolták elsőként. Az IFX hatékonynak bizonyult a közepes és súlyos, intravénás szteroidterápiára nem reagáló UC-ban mentő kezeléseként (rescue terápia) [28]. Kevesebb esetben volt szükség három hónapon belül colectomiára azokban, akiket rescue terápiaként egyszeri 5 mg/kg infliximabkezelésben részesítettek. A hosszú távú kockázatsökkentésről is beszámoltak [29]. Középsúlyos UC-ben két nagy beteganyagot felölelő, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban (ACT 1 és ACT 2, Active Ulcerative Colitis Trials) az indukciós és a fenntartó IFX-terápia hatékonyságát vizsgálták [30]. Az ACT 1 vizsgálatban az IFX-kezelésben részesülő betegek nagyobb arányban értek el klinikai választ az 54. héten a placebocsoporthoz képest. Endoszkópos javulást a nyolcadik héten 62%-ban, míg a 30. héten 49%-ban sikerült elérni. A betegek mintegy ötödében volt elkerülhető szteroid adása a 30. héten IFX-kezelés esetén, míg ez az arány a másik csoportban csak mintegy 10% volt. Az ADA-kezelés hatékonysága is igazolt a fenti betegcsoportban nagyobb indukciós dózis alkalmazása esetén (a nyolcadik héten remisszió 160/80 mg: 18,5% vs. 9,2% placebo) [31].

A biológiai kezelés során bekövetkező hatásvesztés és dózisémelés epidemiológiája és előrejelzői

Annak ellenére, hogy a TNF-ellenes antitestek hatékony gyógyszerek CD és UC indukciós és fenntartó kezelésében is, a betegek egy részénél a fenntartó kezelés során hatásvesztés tapasztalható. Ilyen esetekben dózisémelés, TNF- α -ellenes készítmény cseréje, esetleg műtét válik szükségessé. Nem könnyű megbecsülni a hatásvesztés (loss of response – LOR) valódi gyakoriságát; részben a definíciók sem egységesek, még a „remisszió” fogalma önmagában sem teljesen meghatározott. Nemrégiben az

1. táblázat | Az infliximab- és adalimumabkezelés klinikai hatékonysága a randomizált klinikai tanulmányok adatai alapján

Tanulmány	Betegek	Adagolás	Végpont	Klinikai hatékonyság
Infliximab (IFX)				
Accent I	CD (n = 573), CDAI >220	5 mg/kg egy infúzió 5 vagy 10 mg/kg folyamatos infúzió	CDAI >70 csökkenése 2. hét klinikai válasz 54. hét klinikai remisszió	58% 39 és 45%
Accent II	Sipolyozó CD (n = 306)	5 mg/kg a kezelésre reagáló betegeknek	Teljes sipolymentesség az 54. héten	36%
REACH	Pediatric CD (n = 112)	5 mg/kg indukciós kezelés a nulladik, második és a hatodik héten 5 mg/kg fenntartó kezelés a kezelésre reagáló betegeknek a 46. hétig	Válasz: PCDAI csökken, de >15 remisszió: PCDAI <10 10. hét: válasz: remisszió: 54. hét: válasz: remisszió:	88,4% 58,9% 63,5% 55,8%
ACT I és II	UC (n = 364) Mayo: 6-12	5 vagy 10 mg/kg IFX a nulladik, második és a hatodik héten 5 mg/kg fenntartó kezelés a 46. hétig (ACT I) és a 22. hétig (ACT II)	Válasz: Mayo-pontszám esése >3 (30%), rectalis vérzés: 0-1 ACT I válasz a nyolcadik héten: 54. héten: ACT II válasz a nyolcadik héten: 30. héten:	69% (5 mg/kg) 45% (5 mg/kg) 64% (5 mg/kg) 31% (5 mg/kg)
Adalimumab (ADA)				
Classic I	Középsúlyos és súlyos CD (n = 299)	ADA sc. nulladik és második héten 160 és 80 mg, 80 és 40 mg, 40 és 20 mg	Remisszió aránya a negyedik héten (CDAI<150)	36% 24% 18%
Classic II	Mint Classic I (n = 276)	40 mg a nulladik és második héten 40 mg fenntartó az 56. hétig kéthetente hetente	Remisszió aránya (CDAI <150)	79% 83%
Charm	TNF-inhibitor naiv középsúlyos és súlyos CD (n = 854)	Nyílt indukció 80/40 mg ADA, randomizált fenntartó	Remisszió a 26. héten 40 mg kéthetente 40 mg hetente Remisszió a 56. héten 40 mg kéthetente 40 mg hetente	40% 47% 36% 41%
Gain	CD (n = 325), influximab- hatásvesztés után	160 mg és 80 mg a nulladik és második héten	4. hét: válasz: remisszió:	38% 21%
Access	CD (n = 304)	160 mg és 80 mg a nulladik és második héten 40 mg fenntartó kéthetente	Remisszió és válasz indukciója és fenntartása, életminőség javítása (HRQOL)	Remisszió: 40,4% IFX kudarc esetén, 58,9% naiv betegekben a 24. héten javított a HRQOL
Care	CD (n = 945)	160 mg és 80 mg a nulladik és második héten 40 mg fenntartó kéthetente	Remisszió a 20. héten összesen: IFX naiv: IFX kudarc:	52% 62% 42%

CD = Crohn-betegség; CDAI = Crohn-betegség-aktivitási index; n = betegek száma; PCDAI = pediatric CDAI, REACH: A randomized, multicenter, open-label study to evaluate the safety and efficacy of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (infliximab, REMICADE, Malvern, PA) in pediatric subjects with moderate-to-severe Crohn's disease; ACCESS = Adalimumab in Canadian Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease; CARE: Crohn's Patients Treated with Adalimumab: Results of a Safety and Efficacy Study

Európai Crohn Colitis Társaság (ECCO) megalkotta a hatásvesztés definícióját. Eszerint hatásvesztésről beszélhetünk, ha a tünetek újbóli megjelenését objektíven tudjuk igazolni, például a Crohn-betegség-aktivitási index (CDAI) 70 pontot emelkedik [32]. Egyes szerzők hatásvesztésként definiálják azt is, ha az anti-TNF-szer dózisának emelése [33], sebészeti kezelés [34] válik szükségessé. Általában, a kezdetben előnyösen reagáló betegek 25–40%-ánál alakul ki hatásvesztés vagy mellékhatás a fenntartó kezelés során [15, 35, 36, 37].

A hatásvesztés lehetséges okait a 2. táblázat foglalja össze.

A kezelésre kezdetben reagáló, de később hatásvesztést elszenvedő betegek csoportját nevezik a kezelésre másodlagosan nem reagálóknak (szekunder nonreszponder), míg azok, akiknek az állapota az indukcióra sem javul megfelelő mértékben, az elsődlegesen nem reagáló (primer nonreszponder) csoportba tartoznak.

Gisbert és mtsai [33] 16 tanulmány áttekintésével elemezték az IFX hatásvesztésének okait. Összesen 2236 beteget vontak be a metaanalízisbe, amely 6284 betegévet ölelt fel. Összességében a betegek 37%-ában volt tapasztalható hatásvesztés IFX-kezelés alatt, amelynek az éves kockázata 13%-nak bizonyult. Az ADA-kezelés során észlelhető hatásvesztés gyakoriságát is vizsgálták. Billioud és mtsai [38] 39 tanulmány adatait tekintették át. A hatásvesztés átlagos aránya az elsődleges válaszadók körében 18,2%, az éves kockázat 20,3% volt. Dózisemelésre a betegek 37%-ában volt szükség, ennek éves koc-

kázata 24,8% volt. Összefoglalva: a hatásvesztés becsült kockázata ADA esetén 18,2–37%, IFX esetén 37%, az éves kockázat körülbelül 14–20,3% [33, 38].

A hatásvesztés előfordulása nemcsak a meghatározásától függ, hanem az anti-TNF-kezelésben részesülő betegektől is. A kiméra és a teljes mértékben humán TNF-gátlók különböző immunogén tulajdonságai miatt a hatásvesztés oka is eltérő lehet. A kiméra TNF-gátlók hatásvesztésének az egyik legfontosabb oka az antitestképződés. Antitestképződés akár a betegek 60%-ánál is kialakulhat. Ezek az antitestek okozhatnak akut reakciót vagy késleltetett szérumbetegésgszerű reakciót és megrovidíthetik a hatékony kezelés időtartamát [37]. Hatásvesztés előfordul rendszeres és epizodikus IFX-terápia esetében is, utóbbiban a kockázat jelentősen nagyobb, amely azt jelzi, hogy a jelenséget nem lehet csak az immunogenitással magyarázni [6].

Már az első anti-TNF-tanulmányban is vizsgálták az antitestképződés jelentőségét. Hanauer és mtsai [39] antitestképződés előfordulását vizsgálták 573, 72 héten keresztül IFX-szel kezelt Crohn-betegben az ACCENT I vizsgálatban. A betegek első alkalommal 5 mg/kg IFX-infúziót kaptak (0. hét), majd véletlenszerűen három csoportra osztották őket. Az első csoport placebo-t kapott a második és a hatodik héten, majd nyolchetente 46 hétig. A második csoport hasonló ütemben 5 mg/ttkg IFX-kezelésben részesült, a harmadik csoport a második és a hatodik héten 5 mg/ttkg-ot, azt követően pedig 10 mg/ttkg-ot kapott. Az első csoport 30%-ánál, a második csoport 10%-ánál és a harmadik csoport 7%-ánál jelentek meg IFX-ellenes antitestek. Kiegészítő kezelésként adott immunmodulátor jelentősen csökkentette az antitestek gyakoriságát (10% és 18%). A klinikai válasz mértékét a betegek antiteststátusa érdekes módon nem befolyásolta. Hasonló klinikai választ adtak az antitestpozitív és -negatív betegek 64 és 62%-ban (P = NS), remisszió 41 és 39%-ban (P = NS) alakult ki az 54. héten.

ADA-kezelés is vezethet antitestek képződéséhez. Antiadalimumab-antitestek (AAA) megjelenése szintén vezethet hatásvesztéshez [40]. Az adalimumab hatásvesztését vagy a dózisemelés szükségességét a rendelkezésre álló adatok alapján még előre jelezheti: férfi nem, dohányzás, ha a családban IBD fordult elő, a betegség izoláltan a vastagbél érinti, hosszabb ideje áll fenn és extraintestinalis tünetek kísérik, nagyobb a kiindulási CDAI vagy az indukciós terápia 80/40 mg-mal történik, emellett kortikoszteroidok használata [38]. A korai remisszió hiánya (12 hétig nem következik be javulás), az ADA alacsony, minimális szérumkoncentrációja, korábbi IFX-kezelés, illetve az erre adott primer nonreszponder státusz szintén hajlamosít hatásvesztésre. A magyar centrumok [41] adatai szerint az ADA-kezelés klinikai hatékonysága és a nyálkahártya-gyógyulás legjobb középtávú előrejelzője a klinikai válasz és a normális CRP a 12. héten. A hatásvesztést ebben az esetben a kombinált immunszuppresszió az indukciókor és a dohányzás jelezte előre.

2. táblázat | A biológiai terápia során észlelt hatásvesztés lehetséges okai

<p><i>Az alapbetegség szövődményei:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – szűkület, – tályog, – fertőzés, – epesav okozta hasmenés stb. <p><i>A hatásvesztéssel kapcsolatot mutató további klinikai faktorok:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – korai klinikai válasz hiánya (12. héten) és a normális CRP hiánya a 12. héten, – nagyobb a kiindulási CDAI, – kortikoszteroidok használata, – nonadherencia, – dohányzás, – férfi nem, – izolált vastagbél-lokalizáció, – családi IBD, – extraintestinalis tünetek. <p><i>A hatásvesztés farmakológiai okai:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Alacsony/hiányzó anti-TNF-szinttel együtt. – A beteg nem tartja be a kezelési utasításokat. – Anti-TNF hatásvesztése gyógyszer ellen termelő antitestek által. – Anti-TNF-hatásvesztés, immunreakciótól független gyógyszer-kiválasztás. – Megfelelő anti-TNF-szinttel együtt. – Anti-TNF által kiváltott paradox betegsúlyosbodás. – Betegségút megváltozása, TNF-től független közvetítők.
--

CDAI = Crohn-betegség-aktivitási index; IBD = inflammatory bowel diseases; TNF = tumornekrózis-faktor

A gyógyszerellenes antitestek és a szérumbiológia jelentősége a hatásvesztés megítélésében

Még mindig számos megoldatlan kérdés maradt az IFX- és ADA-szérumbiológia (trough) és az ellenük kialakult antitestek kimutatásával kapcsolatban. Az IFX-szérumbiológiát általában enzimhez kapcsolt immunoassay- (ELISA-) módszerrel mérik. Többféle ELISA-kit érhető el. Egyesek specifikus antitesteket tartalmaznak (ABS), amelyek képesek megkötni és felismerni a keresett molekulát, mások kötött ligandokat tartalmaznak, amelyek megkötik vagy versengenek a keresett molekulával.

A legelterjedtebb mérési módszert, amellyel a szérumbiológia-koncentrációt meghatározhatjuk *Baert és mtsai* dolgozták ki [37]. Ez egy úgynevezett microplate ELISA, amelyben az infliximab jelenlétét egy immobilizált TNF-hez kötött és ezt a torna-peroxidáz által konjugált, Fc-specifikus antihumán IgG-antitest mutatott ki. Az IFX-ellenes antitesteket szintén microplate ELISA-val, dupla antigén felhasználásával vizsgálták. Kimutatták, hogy a nagyobb mennyiségű ATI korrelált az alacsony IFX-szinttel és a másodlagos hatásvesztéssel, valamint akut infúziós reakciók kialakulásával.

A kereskedelmi forgalomban több ELISA-kit kapható, de számos klinikai központ kialakította saját vizsgálómódszerét is. Nincsenek összehasonlító adatok a tesztek megbízhatóságára. Néhány tényezőt azonban figyelembe kell venni amikor tesztet választunk, például az ELISA képes felismerni az endogén TNF-receptorokat is. Ugyanígy a koncentrációban mért inter- és intraindividuális variabilitás farmakokinetikai pontatlansághoz vezethet [42].

Míg az IFX-molekula egér-Fab része úgy tűnik, hogy az immunogenitásért felelős, az emberi Fc része is képes elősegíteni az alloantitestek kialakulását. Egy újabb tanulmányban *Ben-Horin és mtsai* [43] ELISA és Western blot reakciók felhasználásával kimutatták, hogy bár az IFX immunogén része az F(ab)₂ fragment, a klinikumban hasznosabbnak tűnik az intakt infliximabmolekula-ellenes antitestek mérése. Az eredményeket a mintavételi feltételek is módosíthatják. A gyógyszer megkésztet adagolása téves eredményeket adhat. Negatív eredményt okozhat, ha a mintavételkor minden anti-TNF-antitest kötve van (úgynevezett ablakjelenség). Ennek kiküszöbölésére alakítottak ki újabb mérési módszert az antihumán lambda-lánc-alapú ELISA klinikai felhasználásával *Ben-Horin és mtsai* [44]. A betegek további 6,53%-ában (4/63) találtak ATI-t. Érdekes, hogy detektálható IFX-szint mellett kimutatott ATI (az esetek 8,7%-a) is hajlamosított a hatásvesztésre. Egy további ELISA-módszert japán szerzők [45] dolgoztak ki, amellyel szintén képesek mérni a gyógyszerellenes antitesteket IFX jelenlétében. Az új módszerrel 58 betegből 16-ban (27,6%) tudtak antitesteket kimutatni, míg a hagyományos módszerrel csupán a két legmagasabb titerrel

rendelkező betegnél (3,4%). Az új módszerrel pozitív, de a hagyományos módszerrel negatív mintákat Western blot analízissel tovább vizsgálták. Az IFX jelenléte azonban az antitestek kimutatását ebben az esetben is dózisfüggően csökkentette, IFX hozzáadásával az antitestek kimutathatósága megszűnt. Az antitestpozitív betegekben az IFX-szérumbiológia (P<0,01) szignifikánsan alacsonyabb volt jelentősen magasabb klinikai aktivitás mellett (p<0,001). Egyidejű AZA- vagy MTX-kezelés csökkenti az ATI kialakulását [37, 46], bár a mechanizmus nem tisztázott.

A radioimmunoassay (RIA) egy másik lehetséges módszer az IFX- és az antiinfliximab-antitestek koncentrációjának kimutatására. *Spenson és mtsai* [47] a keringő IFX és ATI meghatározására a folyékony és szilárd fázisú vizsgálatokat hasonlították össze. Eredményeik alapján több okból is a folyékony fázisú RIA-módszert javasolják a szilárd fázisú RIA-val és az ELISA-módszettel szemben. Ez ugyanis sokkal érzékenyebbnek bizonyult. Kevesebb volt a fals pozitív eredmény, mivel nem érzékelték a gyengébben kötődő antitesteket. Ezenkívül kevesebb műtermékkel járt a módszer alkalmazása.

Az ADA-szérumbiológia (trough) maradék koncentrációját is hasonlóan, ELISA-módszettel lehet mérni CD- [40] és RA-betegekben [48]. Adalimumab-szérumbiológia meghatározását az IFX-meghatározás módszeréből adaptálták. Röviden, a rekombináns humán TNF- α -t a szilárd fázisához kötötték, amit az ADA felismert. A terápiás monoklonális antitestet pedig egy torna-peroxidáz által konjugált antihumán Fc-specifikus IgG immunglobulin-antissal mérték. A kimutatási határ 0,004 $\mu\text{g}/\text{ml}$, a mérhető mennyiség alsó határa 0,1, a felső pedig 4,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ volt. Azokban a mintákban, ahol a koncentráció a felső határt meghaladta, 1:10 arányú hígítást alkalmaztak. Az ADA-ellenes antitestek is kettős antigén-ELISA segítségével határozhatók meg [40], amely szintén peroxidázreakción alapul. Amennyiben a keringő ADA koncentrációja 0,094 $\mu\text{g}/\text{ml}$ felett van, zavarja az ellene termelődött antitestek mérését, ezért ADA-ellenes antitestek csak akkor mérhetők, ha az ellenanyag-termelés meghaladja a gyógyszeres szintet a szérumban.

A fent említett korlátok leküzdésére új módszert dolgoztak ki RA-ban [49], ahol radioimmunoassay-t (Sanquin) használtak ADA-ellenes antitestek jelenlétének kimutatására. A pH-eltolódásos anti-idiotípus antigénkötő teszttel (PIA) képesek voltak ADA-ellenes antitestek mérése ADA jelenlétében. Az antitest-ADA komplexek a savas közeg hatására szétváltak és a feleslegben jelen lévő anti-F(ab) antitesteket megkötötték. Az anti-idiotípus-F(ab) kompetitív módon blokkolta az ADA antitest/gyógyszer komplexek újráképződését. Az így szabaddá váló anti-ADA-antitesteket egy antigénkötő teszttel mérték. A PIA lehetővé tette ADA-ellenes antitestek mérését nagy mennyiségű ADA jelenlétében is. Segítségével antitesteket mutattak ki ADA-val kezelt RA-betegek 28%-ában három évvel a kezelést követően. Az antitestek klinikai jelentősége kimutatható gyógyszeres szint esetén egyelőre tisztázatlan.

A gyógyszer szint mérésére és a gyógyszerrel szembenes antitestek kimutatására fontos segítség lehet a hatásvesztés okának megítélésében. A minimális gyógyszer szint (trough level) az a legalacsonyabb koncentrációja az alkalmazott gyógyszernek, amely akkor mérhető, mielőtt a következő adagot a beteg megkapja.

Több tanulmány kimutatta, hogy az IFX minimális szérumszintje előre jelezheti az anti-TNF-kezelésben részesülő CD-betegek klinikai lefolyását. Az ACCENT I vizsgálatban már beszámoltak az első eredményekről. Azon betegek több mint 50%-ánál nem lehetett kimutatni az infliximab koncentrációját, akik csak egyszeri adag 5 mg/ttkg infliximab infúziót kaptak a 14. héten. Azokban a betegekben, akik folyamatos fenntartó infliximab infúzióban részesültek, a minimális koncentráció viszonylag állandó maradt az 54. hétig. Az antitest pozitív betegeket, amennyiben IFX is kimutatható volt, az inkonklúzív csoportba sorolták. A 72. héten az IFX-ellenes antitestek jelenléte azon betegekben, akik csak egy infúziót kaptak, 30% volt, míg fenntartó kezelés esetén a pozitivitás aránya 10%, illetve 7% volt ($p < 0,0001$) [39]. Az immunmodulátorokat kapó betegekben alacsonyabb volt az antitestképződés gyakorisága a csak IFX-kezeléshez képest (10% és 18%-kal, $p = 0,02$). Ezzel ellentétesen, a klinikai javulás (64% és 62%-kal, $p = \text{NS}$) és a klinikai remisszió (41% és 39%-kal, $p = \text{NS}$) aránya a két csoportban nem különbözött az 54. héten. *Maser és mtsai* [50] 105 Crohn-betegben határozták meg az IFX- és ATI-koncentrációkat. A betegek 78%-a részesült rendszeres fenntartó kezelésben, míg a betegek 22%-át csak időszakosan kezelték IFX-szel. Átlagosan 14 infúzió után (tartomány: 2–45) 21%-uknál volt kimutatható ellenanyag-képződés, 25% volt antitestnegatív és 54%-uknál volt bizonytalan (inkonklúzív) az eredmény. Az antitestképződés itt is gyakoribb volt az időszakosan kezelt betegekben, mint folyamatosan fenntartó kezelés esetén (50% vs. 21%). A klinikai remisszió aránya szintén magasabb volt azokban a betegekben, akikben az IFX trough szint nem volt negatív. Kimutatható minimális szérumszint IFX-szint alacsonyabb CRP-szinteket és endoszkópos javulást eredményezett (88% vs. 33%). Az eredményeket ebben a betegcsoportban nem befolyásolta az egyidejű immunmodulátor kezelés. *Baert és mtsai* [37] 125 CD-betegben határozták meg az IFX- és ATI-koncentrációt. Az IFX-koncentráció lényegesen alacsonyabb volt azokban a betegekben, akikben akut infúziós reakció alakult ki, mint azokban, akikben nem (medián, 1,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vs. 14,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $p < 0,001$). Ezenkívül a klinikai válasz ideje is szignifikánsan rövidebb volt (38,5 nap vs. 65 nap, $p < 0,001$). Négy héttel az IFX-infúzió adása után az egyidejűleg alkalmazott immunszuppresszív kezelés esetén az IFX-koncentráció magas volt ($P < 0,001$).

UC-ben *Seow és mtsai* [51] 115 IFX-kezelte betegben határozták meg a szérumszintet, csak 39%-ban volt a szérumszint kimutatható 10,7 hónap fenntartó kezelés után. Azokban a betegekben, akikben az IFX-koncentráció nem érte el a megfelelő értéket ATI-k voltak kimu-

tathatók 41%-ban, míg a gyógyszer negatív betegek 20%-ában nem lehetett ATI-t kimutatni. Mérhető IFX-szint esetén gyakoribb volt a klinikai remisszió (69% vs. 15%) és az endoszkópos javulás (75% vs. 28%) aránya. Az UC-betegekben tapasztalt hatásvesztés alapján *Seow és mtsai* [51] feltételezték, hogy immunkomplexek kialakulása magyarázhatja ezt a jelenséget.

Az alacsony gyógyszer-koncentráció jelentőségét igazolták egy leuveni tanulmányban is. Amennyiben az ADA minimális szérumszintje legalább egy alkalommal kevesebb volt, mint 0,33 $\mu\text{g}/\text{mL}$, kisebb volt a tartós klinikai válasz esélye [40]. Ezzel szemben *West és mtsai* [52] nem tapasztalt különbséget a dóziszemelés kapcsán, AAA jelenlétében.

Az ACCENT vizsgálatban két héttel már az infúzió beadása után alacsonyabb IFX-koncentrációt tapasztaltak ATI jelenlétében. A magas antitest titerrel rendelkező betegekben rövidebb ideig volt hatékony a kezelés [43, 53, 54]. Egy belga kohorszvizsgálatban az infliximab- és az ATI-koncentrációt mérték [24] 125 Crohn-betegben. A legrövidebb ideig tartó választ azon betegekben tapasztalták, akiknek ATI-koncentrációja $\geq 8,0 \mu\text{g}/\text{mL}$ az infúzió beadása előtt (35 nap, szemben az alacsonyabb ATI-koncentrációjú betegekkel: 71 nap). Emellett az infúziós reakciók kockázata is nagyobb volt (RR: 2,40, 95%-os CI: 1,65–3,66, $p < 0,001$).

Ugyanakkor a Crohn-betegek 10-60%-ában figyeltek meg alacsony IFX-koncentrációt kimutatható ATI nélkül [39]. Ez több lehetséges mechanizmussal magyarázható [55]. A hatásvesztés egyik oka lehet a megváltozott IFX-clearance IBD-ben. Rheumatoid arthritises betegeken végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a metotrexát csökkenti az IFX kiürülését, ami arra utal, hogy szinergizmus, interakció áll fenn a két gyógyszer között [56]. Hasonló kölcsönhatást figyeltek meg *Roblin és mtsai* IFX és azathioprin kombinációval kezelt CD-betegekben [57]. Előfordulhat, hogy az IFX a keringésből nem immunmechanizmussal, hanem anti-TNF Fc-receptor által történő clearance-mechanizmus útján kerül eltávolításra. Egy másik fontos lehetséges tényező a beteg compliance. Ezt különösen ADA-kezelés esetén kell figyelembe venni. Egy francia tanulmányban a betegek 45,4%-a egy bizonyos idő után a nem adherens csoportba tartozott [58], amit az antitest-negativitás ellenére mérhetetlen minimális gyógyszer szint bizonyíthat. További zavaró tényező lehet a hamis negatív ELISA-teszt és a mérések nem megfelelő időben való elvégzése.

Annak ellenére, hogy az ADA teljesen humán TNF-ellenes antitest, képes kiváltani az antitestek képződését. Az ADA-kezelés során azonban mindeddig jelentősen alacsonyabb antitestképződésről számoltak be. A klinikai vizsgálatokban a betegek 0,7-2,6%-ában alakul ki AAA az 56 hetes kezelés során (CLASSIC I [13], CLASSIC II [14]). Meg kell azonban jegyezni, hogy újabb adatok szerint az antitestek gyakorisága jelentősen magasabb lehet. Legalábbis a reumatológusok sokkal magasabb antitestértékekről számoltak be a közelmúltban újabb mód-

szerek alkalmazásával, amelyek nem voltak érzékenyek az adalimumab és antitestje közötti kölcsönhatásra. Az új módszer segítségével ADA-val kezelt betegek 28%-ánál mutattak ki ellenanyagot hároméves kezelés után [49].

Az ADA-val kezelt Crohn-betegekben is összefüggést írtak le az antitestek (AAA) jelenléte és a hatásvesztés között. *Karmiris és mtsai* [40] 168 CD-beteg ADA-kezelése során a betegek 9,2%-ában az antitesteket ki tudták mutatni, ezenfelül szérumkoncentrációjukat is befolyásolták. Lényegesen alacsonyabb volt az ADA szérumkoncentrációja azon betegekben, akikben a kezelést később a követési időszakban hatásvesztés miatt le kellett állítani, azokhoz képest, akiknél a kezelés klinikailag hatékony maradt.

Végeredményben azon betegekben, akikben a hatásvesztés észlelhető, a klinikai kép részletes értékelését követően az adag növelése vagy a TNF-gátló kezelés cseréje jó stratégia lehet. Ugyanakkor egyértelmű, hogy a dózis emelése azokban a betegekben lehet sikeres, akik nem vagy csak alacsony gyógyszer-koncentrációval rendelkeznek. Többféle lehetőség létezik IFX-terápia esetén, amelyek nem térnek el jelentősen egymástól, így IFX-et lehet 10 mg/kg dózisban adni nyolchetente vagy 5 mg/kg-ot négyhetente [59]. Ezzel szemben ADA-terápia alkalmazásakor az adagolási intervallum csökkentése az egyetlen rendelkezésre álló lehetőség.

A Mayo klinika adatai bizonyítják talán legjobban, hogy bizonyos esetekben a klinikai kép értékelése mellett meghatározott gyógyszer-szint- és gyógyszerellenes antitest-meghatározás komplex elemzése hogyan segítheti a terápiás döntéshozatalt a gyakorlatban [60]. A szerzők 155 betegben mérték a gyógyszer koncentrációját, illetve az ATI jelenlétét. A vizsgálat indikációja az IFX-hatásvesztések (49%), a részleges válasz (22%), illetve autoimmun/késleltetett túlérzékenységi reakció (10%) volt. Harmincöt betegben (23%) azonosítottak ATI-t, terápiás infliximabkoncentrációt 51 betegben (33%) lehetett igazolni. Az eredmények a kezelési döntéshozatalt 73%-ban befolyásolták. Az antitestpozitív betegekben egy másik anti-TNF-váltás esetén a betegek 92%-ában értek el klinikai javulást vagy remissziót, míg a dózis emelése csak 17%-ban volt hatékony. Ezzel szemben azoknál a betegeknél, akik szubterápiás IFX-koncentrációval rendelkeztek, a dózis emelése kedvezőbb teljes vagy részleges klinikai válasszal (86%) járt együtt, míg a váltás egy másik anti-TNF-szerre csupán 33%-os javulást eredményezett. Ha a betegnek a terápiás infliximabkoncentráció ellenére klinikai tünetei voltak, a terápiát változatlan formában folytatták az esetek 76%-ában, és a legtöbb betegnél nem volt aktív gyulladás igazolható endoszkópos vagy röntgenvizsgálat alkalmával.

Meg lehet-e előzni az antitestek kialakulását?

Kevés az adat arról, hogy hogyan lehet megelőzni az ATI-k vagy a AAA-k kialakulását. A hatásvesztés meg-

előzésére – amennyiben klinikai szövődmény nem áll fenn – az egyik legjobb stratégia az antitestképződés megakadályozása.

A folyamatos fenntartó kezelés az adatok szerint egyértelműen kedvezőbb, mint az epizodikus TNF-gátló kezelés [6, 39]. Egyidejű immunmoduláns alkalmazása, mint az infúzió előtt adott kortikoszteroidok [61], az azathioprin és a metotrexát [53] csökkenthetik az ATI képződését IFX-szel kezelt betegekben. Ezzel szemben, a leuveni IMID tanulmányban [62] a rendszeres fenntartó IFX-kezelés hatékonysága nem különbözött 24 hónap elteltével azon betegekben, akik az azatioprint folyamatosan szedték, mint akik hat hónap elteltével elhagyták. A szérumszint azonban lényegesen alacsonyabb volt a második csoportban.

Egy újabb adat szerint azonban a kérdés megválaszolása nem ilyen egyszerű. *Sokol és mtsai* folyamatos IFX- és egyidejű AZA-terápia során arról számoltak be, hogy ritkábban fordult elő IBD-ben perianális szövődmény vagy a betegség fellángolása, és terápiaváltásra (IFX-ADA) is kevésbé volt szükség kombinált immunszuppresszív és biológiai kezelés együttes alkalmazása esetén, a csak biológiai kezelésben részesült betegekhez képest (4,1% vs. 11,8%, $p = 0,03$; 19,3% vs. 32,0%, $p = 0,003$; 1,1% vs. 5,3%, $p = 0,006$). Maximális C-reaktív protein (CRP)-szint és a dózisemelés esélye is alacsonyabb volt a megfigyelt időszakban, mint immunszuppresszív kezelés nélkül. A többváltozós elemzés kapcsán a kombinált kezelés csökkenti a betegség fellángolását (OR: 0,52, 95%-os CI: 0,35–0,79), a betegség fennállásának idejétől függetlenül. Az immunszuppresszív naiv betegekben is megfigyelték a kombinációs kezelés hatékonyságát. A SONIC vizsgálatban korai Crohn-betegségben [22] az IFX+azathioprin kombinációs kezelés hatékonyabb volt, mint bármelyik szer monoterápiája esetén. Kevés adat áll rendelkezésre IBD-ben ADA és immunszuppresszív kezelés kombinációjáról. Randomizált, kontrollált vizsgálatokban (például CHARM) nem tudták igazolni a kombinációs kezelés előnyét. Ezzel szemben saját vizsgálatunkban [41] az egyidejű azathioprinkezelés csökkentette a dózisemelés kockázatát az ADA-kezelés első évében.

Megbeszélés és következtetések

A gyulladással járó bélbetegség előfordulása az elmúlt évtizedekben jelentősen megnőtt. A Crohn-betegség természetes lefolyása során a progresszív szövődmények kerülnek előtérbe (például stenosis, enterális sipolyok).

A TNF-gátlók megjelenésével és az immunszuppresszív gyógyszerek egyre koraibb használatával, különösen a CD-betegekben, jelentősen megváltozott a terápiás stratégia. A betegek egy részében lehetőségünk van a betegség lefolyásának megváltoztatására. A TNF-ellenes kezelés hosszú távú, rendszeres időközönként, megfelelő dózisban való alkalmazása hosszú távú klinikai előnyökkel jár együtt. Magasabb a klinikai és endoszkópos re-

misszió aránya, csökken a szteroidigény, elősegíti a sipolyok gyógyulását, a betegek kevesebb műtétet igényelnek és kevesebb időt töltenek kórházban. Akikben a kezelés hatékony, nemcsak az életminőségük, hanem a munkaképességük is javul.

Sajnos nem minden beteg reagál megfelelően a TNF-gátló kezelésre, és sokan vannak, akik a kezelésre kezdetben reagálnak, de később intoleránssá válnak, vagy a kezelés veszt hatékonyaságából. Számos jól ismert kockázati tényező (például a fiatal korban kialakuló betegség, szövődményes viselkedés, szteroidigény a kezelés kezdetén vagy a dohányzás) segítheti az agresszív betegség korai felismerését. Ezeket a betegeket korai, erőteljes, biológiai vagy kombinált terápiában kell részesíteni. Kevesebb adat áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy hogyan lehet előre jelezni az anti-TNF-terápia sikerességét. Egyértelműnek tűnik, hogy gyakoribb és részletesebb ellenőrzésre van szükség (beleértve a klinikai vizsgálatot, laboratóriumi markerek mérését és a képalkotó eljárásokat). Az anti-TNF-szerek hatásvesztése Crohn-betegségben egyre nagyobb klinikai probléma. A hatásvesztés definíciója se teljesen egységes, gyakran nehéz megkülönböztetni a klinikai állapot romlását és a valódi hatásvesztést. Amennyiben az anti-TNF hatásvesztését 12 hónap elteltével a dózisemelés szükségességéként definiáljuk, a betegek 23-46%-a érintett, amennyiben a gyógyszer abbahagyását értjük hatásvesztés alatt, akkor ez a szám 5-13%. A betegek egy részében a tünetek terápiától függetlenül megváltoznak. Azokban, akikben másodlagosan alakul ki hatásvesztés, a klinikai állapotromlásért felelős mechanizmus meghatározása elengedhetetlen.

Az első és legfontosabb: kizárni a CD szövődményeit, például a konglomerátumok, tályogok, intestinalis sipolyok kialakulását. További segítséget jelenthet a gyógyszer szint és a gyógyszer ellen kialakult antitestek (ATI vagy AAA) meghatározása. Ezen tesztek elérhetősége azonban jelenleg nagyon különböző az egyes országok, sőt egyes kórházak között is (Magyarországon nem érhető el). Segíthetnek különbséget tenni a noncompliance, az immunogenitás, a nem immunmechanizmuson alapuló gyógyszerkiválasztás vagy a kezelés és megfelelő anti-TNF-szint ellenére is agresszív gyulladás elkülönítésében. Ugyanakkor továbbra is szükség van a klinikai tünetek aprólékos vizsgálatára, az endoszkópos vagy radiológiai képalkotóval igazolni a betegség aktivitását, valamint a szövődmények kizárására.

Sok a megoldatlan módszertani kérdés is. A TNF-gyógyszerszintek és az ellenük termelt antitestek meghatározására egyelőre nem dolgoztak ki egységes metodikát. Sok központ még mindig „saját” módszereket alkalmaz (ELISA, RIA és Western blot). Fontos a mintavétel időzítése, hogy elkerüljük a téves eredményeket (a minimális gyógyszer szint sokkal érzékenyebb a két infúzió között). Új módszerek váltak elérhetővé a gyógyszer ellen termelt antitestek kimutatására (például antihuman lambda-lánc-alapú ELISA), amely lehetővé teszi kimutatásukat a gyógyszer jelenlétében. Ezek klini-

kai jelentősége (például a betegekben egyszerre kimutatható antitest és gyógyszer is) azonban még nem világos.

Egy másik fontos szempont, hogy hiányoznak az optimális cut-off értékek, amelyek segítik a rövid, közép- vagy hosszú távú klinikai válasz előrejelzését. A legtöbb tanulmány értékét korlátozza az alacsony betegszám és a definíciók különbségei. Ezenkívül csak kevés tanulmányban történt komplex elemzés a klinikai faktorok együttes értékelésével. Ezért a szérumbiológiai szint és az ellenanyag-kimutató rutinszerű használata előtt további, kontrollált vizsgálatok szükségesek, amelyek azonos definíciókat használva meghatározzák az optimális kimutatói módszert és a klinikailag hasznos határértékeket az egyes betegek esetében.

Összefoglalva: A napi gyakorlatban hatásvesztés esetén a klinikai tünetek komplex, részletes értékelése, az aktív betegség és a szövődmények endoszkópos és/vagy képalkotó vizsgálata szükséges. Bizonyos esetekben a jövőben segítséget jelenthet a terápiás döntéshozatalban az anti-TNF-ellenes antitestek és a gyógyszer szint meghatározás, de egyelőre a módszerek nem egységesek és nem állnak rendelkezésre optimális cut-off értékek sem. Amennyiben lehetséges, a szövődmények kizárását követően a már alkalmazott anti-TNF optimalizálása javasolt (dózisemelés vagy intervallumcsökkentés). Ez egyben a beteg érdeke is, hiszen gyógyszer váltást követően a jelenlegi adatok alapján a korábbi anti-TNF-gyógyszer visszaadása nem javasolt. Ugyanígy elektív váltás remisszióban lévő betegekben szintén nem javasolt, amint azt egy nemrégiben megjelent tanulmány adatai is bizonyítják. Ebben a tanulmányban IFX fenntartó kezeléssel remisszióban lévő betegekben a váltást követő évben csaknem háromszor gyakrabban (ADA váltás: 47% vs IFX folytatása: 16%) volt szükség dózisemelésre vagy a terápia felfüggesztésére szekunder hatásvesztés miatt [63].

Irodalom

- [1] Cosnes, J., Cattan, S., Blain, A., et al.: Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2002, 8, 244–250.
- [2] Bernell, O., Lapidus, A., Hellers, G.: Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann. Surg.*, 2000, 231, 38–45.
- [3] Beaugerie, L., Seksik, P., Nion-Larmurier, I., et al.: Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2006, 130, 650–656.
- [4] Targan, S. R., Hanauer, S. B., van Deventer, S. J., et al.: A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 1029–1035.
- [5] Hanauer, S. B., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R., et al.: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 2002, 359, 1541–1549.
- [6] Rutgeerts, P., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R., et al.: Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2004, 126, 402–413.
- [7] Lichtenstein, G. R., Yan, S., Bala, M., et al.: Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am. J. Gastroenterol.*, 2004, 99, 91–96.

- [8] *Feagan, B. G., Yan, S., Bala, M., et al.*: The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98, 2232–2238.
- [9] *Baert, F., Moortgat, L., Van Assche, G., et al.*: Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*, 138, 463–468.
- [10] *Schnitzler, F., Fidder, H., Ferrante, M., et al.*: Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2009, 15, 1295–1301.
- [11] *Present, D. H., Rutgeerts, P., Targan, S., et al.*: Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 1398–1405.
- [12] *Schnitzler, F., Fidder, H., Ferrante, M., et al.*: Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*, 2009, 58, 492–500.
- [13] *Hanauer, S. B., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., et al.*: Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*, 2006, 130, 323–333.
- [14] *Sandborn, W. J., Hanauer, S. B., Rutgeerts, P., et al.*: Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*, 2007, 56, 1232–1239.
- [15] *Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., et al.*: Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 2007, 132, 52–65.
- [16] *Kamm, M. A., Hanauer, S. B., Panaccione, R., et al.*: Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011, 34, 306–317.
- [17] *Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Enns, R., et al.*: Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 146, 829–838.
- [18] *Panaccione, R., Enns, R., Wolf, D. C., et al.*: Adalimumab maintains long-term remission in Crohn's disease after infliximab failure: 1-Year Follow-up of GAIN Trial. ECCO Conference. *J. Crohn Colitis*, 2008, 2, S-303.
- [19] *Rutgeerts, P., D'Haens, R. G., Van Assche, G., et al.*: Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease: first results of the extend trial. *Gastroenterology*, 2009, 136 (Suppl. 1), 751e.
- [20] *Hommes, D. W. B. F., Van Assche, G.*: Management of recent onset Crohn's disease: a controlled randomized trial comparing step-up and top-down therapy. *Gastroenterology*, 2005, 128 (Suppl. 1), A577.
- [21] *D'Haens, G., Baert, F., Van Assche, G., et al.*: Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*, 2008, 371, 660–667.
- [22] *Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Reinisch, W., et al.*: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362, 1383–1395.
- [23] *Leijonmarck, C. E., Persson, P. G., HELLERS, G.*: Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study. *Gut*, 1990, 31, 329–333.
- [24] *Ingle, S. B. DS., Harmsen, W. S.*: Risk factors for ulcerative colitis (UC) surgery in a population-based cohort (abstract). *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, 102, S480–S481.
- [25] *Lofthus, E. V. Jr., Friedman, H. S., Delgado, D. J., et al.*: Colectomy subtypes, follow-up surgical procedures, postsurgical complications, and medical charges among ulcerative colitis patients with private health insurance in the United States. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2009, 15, 566–575.
- [26] *Hoie, O., Wolters, F. L., Riis, L., et al.*: Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology*, 2007, 132, 507–515.
- [27] *Lakatos, L., Kiss, L. S., David, G., et al.*: Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflam. Bowel Dis.*, 2011, 17. In press
- [28] *Jarnerot, G., Hertervig, E., Friis-Liby, I., et al.*: Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 2005, 128, 1805–1811.
- [29] *Gustavsson, A. J. G., Hrtervig, E.*: A 2-year follow up of the Swedish-Danish infliximab/placebo trial in steroid resistant acute ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2007, 132 (Suppl 1), A-146.
- [30] *Rutgeerts, P., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., et al.*: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 2462–2476.
- [31] *Reinisch, W., Sandborn, W. J., Hommes, D. W., et al.*: Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*, 2011, 60, 780–787.
- [32] *Allez, M., Karmiris, K., Louis, E., et al.*: Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J. Crohn. Colitis*, 2010, 4, 355–366.
- [33] *Gisbert, J. P., Panes, J.*: Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009, 104, 760–767.
- [34] *De Ridder, L., Rings, E. H., Damen, G. M., et al.*: Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort. *Inflam. Bowel Dis.*, 2008, 14, 353–358.
- [35] *Sands, B. E., Anderson, F. H., Bernstein, C. N., et al.*: Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 876–885.
- [36] *Schreiber, S., Khalil-Kareemi, M., Lawrance, I. C., et al.*: Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357, 239–250.
- [37] *Baert, F., Noman, M., Vermeire, S., et al.*: Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 601–608.
- [38] *Billioud, V., Sandborn, W. J., Peyrin-Biroulet, L.*: Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106, 674–684.
- [39] *Hanauer, S. B., Wagner, C. L., Bala, M., et al.*: Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, 2, 542–553.
- [40] *Karmiris, K., Paintaud, G., Noman, M., et al.*: Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2009, 137, 1628–1640.
- [41] *Kiss, L. S., Szamosi, T., Molnar, T., et al.*: Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011, 34, 911–922.
- [42] *Klotz, U., Teml, A., Schwab, M.*: Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin. Pharmacokinet.*, 2007, 46, 645–660.
- [43] *Ben-Horin, S., Yavzori, M., Katz, L., et al.*: The immunogenic part of infliximab is the F(ab')₂, but measuring antibodies to the intact infliximab molecule is more clinically useful. *Gut*, 2011, 60, 41–48.
- [44] *Kopylov, U., Mazar, Y., Yavzori, M., et al.*: Clinical utility of anti-human lambda chain-based enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) versus double antigen ELISA for the detection of anti-infliximab antibodies. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011. In press
- [45] *Imaeda, H., Andoh, A., Fujiyama, Y.*: Development of a new immunoassay for the accurate determination of anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.*, 2011 Sep 28. [Epub ahead of print.]
- [46] *Maini, R. N., Breedveld, F. C., Kalden, J. R., et al.*: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis

- factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1998, 41, 1552–1563.
- [47] *Svenson, M., Geborek, P., Saxne, T., et al.*: Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46, 1828–1834.
- [48] *Wolbink, G. J., Voskuyl, A. E., Lems, W. F., et al.*: Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 704–707.
- [49] *Bartelds, G. M., Kriekkaert, C. L., Nurmohamed, M. T., et al.*: Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*, 2011, 305, 1460–1468.
- [50] *Maser, E. A., Villela, R., Silverberg, M. S., et al.*: Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, 4, 1248–1254.
- [51] *Seow, C. H., Newman, A., Irwin, S. P., et al.*: Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*, 2010, 59, 49–54.
- [52] *West, R. L., Zelinkova, Z., Wolbink, G. J., et al.*: Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, 28, 1122–1126.
- [53] *Vermeire, S., Noman, M., Van Assche, G., et al.*: Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*, 2007, 56, 1226–1231.
- [54] *Ainsworth, M. A., Bendtzen, K., Brynskov, J.*: Tumor necrosis factor-alpha binding capacity and anti-infliximab antibodies measured by fluid-phase radioimmunoassays as predictors of clinical efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008, 103, 944–948.
- [55] *Ben-Horin, S., Chowers, Y.*: Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011, 33, 987–995.
- [56] *Schwab, M., Klotz, U.*: Pharmacokinetic considerations in the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin. Pharmacokinet.*, 2001, 40, 723–751.
- [57] *Roblin, X., Serre-Debeauvais, F., Phelip, J. M., et al.*: Drug interaction between infliximab and azathioprine in patients with Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, 18, 917–925.
- [58] *Billioud, V., Laharie, D., Filippi, J., et al.*: Adherence to adalimumab therapy in Crohn's disease: a French multicenter experience. *Inflam. Bowel Dis.*, 2011, 17, 152–159.
- [59] *Kopylov, U., Mantzaris, G. J., Katsanos, K. H., et al.*: The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011, 33, 349–357.
- [60] *Ajif, W., Loftus, E. V. Jr., Faubion, W. A., et al.*: Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2010, 105, 1133–1139.
- [61] *Farrell, R. J., Alsabli, M., Jeen, Y. T., et al.*: Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2003, 124, 917–924.
- [62] *Van Assche, G., Magdelaine-Beuzelin, C., D'Haens, G., et al.*: Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*, 2008, 134, 1861–1868.
- [63] *Van Assche, G., Vermeire, S., Ballet, V., et al.*: Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut*, 2011 Sep 23. [Epub ahead of print]

(Lakatos Péter László dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: lakatos.peter_laszlo@med.semmelweis-univ.hu)

Pályázati felhívás

Professzor Dr. Fehér János munkássága, szakmai és erkölcsi hagyatéka páratlan és maradandó az orvostudományban. Ezért a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar II. sz. Belgyógyászati Klinika volt igazgatója, „A hepatológiai szabad gyökös és immunológiai vonatkozásai” című program vezetőjének, az Orvosi Hetilap főszerkesztőjének emlékére Alapítvány létesült. Az alapítványt a Fővárosi Bíróság 11.335. sorszám alatt 2011. március 7-én nyilvántartásba vette.

Dr. Fehér János Emlékére Alapítvány fő célja: a belgyógyászat, különösen a hepatológia szabad gyökös és immunológiai vonatkozásai témakörök kutatásának fejlesztése, támogatása, illetve ösztönzése oly módon, hogy a fiatal egyetemi oktatók és hallgatók az alapítvány kamatából részesüljenek. Az alapítvány célja olyan orvosok, PhD-hallgatók díjazása, akik kiemelkedő tudományos munkát végeznek és eredményeiket az Orvosi Hetilapban publikálják. A dolgozatot „**Dr. Fehér János pályázat**” megjelölésével kell benyújtani.

A pályázatot **2012. április 15-ig** lehet benyújtani a Kuratórium elnökének (*Dr. Rácz Károly*) vagy titkárának (*Dr. Lengyel Gabriella*) – Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. címre.

A pályázathoz mellékelni kell a pályázó önéletrajzát és a dolgozatot.

A díjak odaítéléséről a kuratórium dönt. A díj átadására a Markusovszky ünnepségen kerül sor.

Az ünnepségen a nyertes pályázó maximum 10 perces előadásban foglalja össze az eredményeit.