



Az adalimumabkezelés jelentősége Crohn-betegségben

Lakatos Péter László

A Crohn-betegség krónikus gyulladásos betegség; a gastrointestinalis traktus bármely területét érintheti. Patogenezise csak részben ismert, különböző környezeti és host – például genetikai, epithelialis, immunológiai és nem immunológiai – tényezők együttesen vezetnek a krónikus gyulladásos folyamat elindításában, amelyben a proinflammatoricus citokinek közül Crohn-betegségben a TNF- α játssza az egyik legfontosabb szerepet. A Crohn-betegség kezelése jelentősen változott az elmúlt években. A konvencionális (aminosalicilátok, szteroidok és immun-suppresszív) szerek szerepét újraértékelték. Az utóbbi években a Crohn-betegség patogenezisének pontosabb megismerése számos új, specifikus (köztük TNF- α - és TNF- α -receptor-ellenes) biológiai szer kifejlesztéséhez vezetett. Az összefoglalóban a szerző az egyik új anti-TNF- α szerrel, az adalimumabbal Crohn-betegségeken végzett kezelések eredményeit foglaltak össze.

IBD, kezelés, adalimumab

Angol cím

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory disorder which may involve any part of gastrointestinal tract. The pathogenesis is only partially understood; various environmental and host (e.g. genetic-, epithelial-, immune and non-immune) factors are involved resulting in chronic uncontrolled inflammation, and among pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor- α (TNF- α) seems to play a central role in CD. The last few years have witnessed a significant change in the management of Crohn's disease. The role of and indications for conventional therapy (aminosalicylates, steroids and immunomodulators) have been reassessed. Over the past decade the increasing knowledge on the pathogenesis of CD led to the development of a number of biological agents targeting specific molecules involved in gut inflammation, first of all TNF- α and its receptors. The aim of this paper is to review the rationale for the use one of the new anti TNF-inhibitors, adalimumab in the treatment of CD. **Magy Immunol/Hun Immunol 2007;6(3):10–15.**

IBD, treatment, adalimumab

DR. LAKATOS PÉTER LÁSZLÓ (levelezési cím/correspondence), Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, 1083 Budapest, Korányi S. utca 2/A. E-mail: kislakpet@bel1.sote.hu
Érkezett: 2007. június 5. Elfogadva: 2007. június 12.

A Crohn-betegség krónikus gyulladással meg-
betegedés; a gastrointestinalis traktus bár-
mely területét érintheti. A kórkép patogene-
zise csak részben ismert, különböző környezeti és host
– például genetikai, epithelialis, immunológiai és
nem immunológiai – tényezők együttesen vezetnek a
krónikus gyulladással folyamat elindításában^{1, 2}. A be-
tegségre a bél transmuralis gyulladása jellemző, a le-
folyás során gyakori az intestinalis – köztük szűkület
és fistula – és extraintestinalis szövődmények megje-
lenése^{3, 4}.

A konvencionális terápiás lehetőségek (mesalazin,
antibiotikumok, szteroidok és immunmodulánsok)
hosszú távú klinikai eredménye a betegek számottevő
részénél nem megfelelő, a betegség egyes esetekben
csak jelentős szteroidkezelésre reagál, annak minden
ismert mellékhatásával. A hatás időtartama azonban
rövid, és már egy év elteltével is körülbelül a betegek
harmadánál szteroidrezisztenciával, illetve -depen-
denciával kell számolni^{5, 6}. Mindez természetesen
gyakori hospitalizációs igényhez vezet.

Ismert, hogy Crohn-betegségben a megfigyelhető
immunválasz elsősorban T-helper-1 (Th-1) termé-
szetű. Emellett szól a nagyobb mérvű interleukin-
12- (IL-12-), tumornekrózisfaktor- α - (TNF- α -) és in-
terferon- γ - (IFN- γ -) termelés⁷, illetve a nuclearis κ B
faktor (NF- κ B) fokozott képződése⁸, bár újabban egy
másik hasonló sejtpopulációnak (Th17) és az IL-17-
és -23-nak is fontos szerepet tulajdonítanak⁹. A
Crohn-betegség patogenezisében igen nagy fontos-
ságú a TNF- α ¹⁰. Termelésében a monocyta/macrophag
rendszer játssza a legfontosabb szerepet, bár a T- és a B-lymphocyták, a természetes ölősejtek
(NK) és epithelialis sejtek is hozzájárulnak a terme-
léséhez. A bakteriális lipopoliszacharidok (LPS), az
interleukin-2 (IL-2), a granulocyta-macrophag koló-
niastimuláló faktor (GM-CSF), továbbá a Toll-like-
receptorokon keresztül számos Gram-pozitív és -
negatív baktérium fokozza a TNF- α termelődését^{11, 12}.
A TNF- α a membránasszociált prekurzormolekulá-
ból (pro-TNF) képződik a TNF- α -konvertáló (TACE)

enzim segítségével¹³. Ezután a képződő TNF-
molekula a mucosába, majd a keringésbe kerül, és
specifikus receptorokhoz való kötődés során az NF-
 κ B aktivációjához vezet. A hatást a TNF-receptorok
(TNFR) közvetítik. Funkcionálisan két típus külön-
bözthető meg: a TNFR1 (p55) – ezt számos sejttí-
pus expresszálja –, illetve a TNFR2 (p75), amelyet
leginkább leukocytákon és epithelialis sejteken fi-
gyeltek meg.

Crohn-betegségben a TNF- α gyulladással betöl-
tött fontos szerepét számos kísérletes és humán adat
támasztja alá. Így a TNF- α magas koncentrációban
mutatható ki a vérplazmából, székletből, az egészsé-
ges és gyulladt bélszövetből¹⁴, továbbá transzgenikus,
a TNF- α -t overexpresszáló állatokban a terminális
ileum spontán gyulladása figyelhető meg, ami kivéd-
hető, illetve meggyógyítható a TNF- α -ellenes antitest
adásával¹⁵.

Mindezek alapján a TNF- α -blokkolás logikus lehe-
tőségnek tűnt a humán Crohn-betegség terápiájában
is. Számos különböző antitestet próbáltak ki. Közülük
viszonylag hosszú távú klinikai tapasztalattal elsősor-
ban az infliximabról rendelkezünk, de a gyógyszer-
vizsgálatokban (és hamarosan a mindennapi gyakor-
latban is) hatékonynak bizonyult az adalimumab és
egyebek csoportokban a certolizumab pegol és a
CDP 571 is.

A különböző elérhető anti-TNF antitestek funkció-
nális következményeit az 1. táblázat tartalmazza. Az
adalimumab szintén egy teljesen humanizált, subcu-
tan adható anti-TNF- α monoklonális IgG1 antitest.
Az infliximabhoz hasonlóan képes a szolúbilis és
membránhoz kötött TNF- α semlegesítésére, komple-
mentfixációra; ezen felül antigén indukálta citotoxi-
kus hatása is van¹⁶. Az apoptózis indukciójára is ké-
pes kaspázdependens módon¹⁷, ennek ellenére im-
munogenitása kisebb. Rheumatoid arthritisben 1–
12%-ban (methotrexattal együtt adva kisebb a gyakori-
ság), míg Crohn-betegeken 0,7–3,6%-ban mutatták
ki antitest jelenlétét az adalimumabbal szemben a
kontrollált tanulmányokban.

1. táblázat. A különböző anti-TNF- α antitestek hatásmechanizmusa

Gyógyszer	Szolúbilis és membránhoz kötött TNF- α -kötés	Komplementdependens citotoxicitás (CDC)	Antitestdependens citotoxicitás (ADCC)	Apoptózisindukció
Infliximab	igen	igen	igen	igen
CDP571	igen	nem	nem	?
CDP870	igen	nem	nem	nem
Adalimumab	igen	igen	igen	igen
Etanercept	igen	nem	nem	nem
Onercept	igen	nem	nem	nem

Az adalimumabkezelés jelentősége Crohn-betegségben

Az adalimumab már elfogadott kezelési lehetőségként rendelkezésre áll rheumatoid arthritisben. A klinikai gyakorlatban körülbelül 2500 beteget kezeltek el¹⁸. Gyulladásos bélbetegségekben az amerikai (FDA) és európai (EMA) hatóságok Crohn-betegségben 2007. június elején szintén engedélyezték a szer adását.

A gyulladásos bélbetegségek kezelésében szerzett kezdeti tapasztalatok esettanulmányok formájában jelentek meg. Először infliximabra allergiás, illetve intoleráns aktív lumenális betegségben próbálták ki nyolc betegen. A kezdeti 80 mg-os subcutan dózist kéthetenként adott 40 mg-os injekciós kezelés formájában folytatták; egy kivétellel a betegek a kezelésre kedvezően reagáltak¹⁹. Bőrpírtól eltekintve a szerzők mellékhatást nem észleltek. A következő vizsgálatba 24, szintén infliximabra már nem reagáló vagy intoleráns betegnek adták a szert hasonló dozírozásban, 12 héten keresztül. Klinikai hatást a betegek 59%-ánál figyeltek meg, a betegek közel harmada került remisszióba²⁰. Fistulazáródást is megfigyeltek a betegek 33%-ánál.

A kezdeti kedvező tapasztalatok után nagy esetszámú III. fázisú RCT-ben (randomizált, kontrollált klinikai tanulmányban) vizsgálták a szer hatékonyságát. A CLASSIC 1 (Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease) vizsgálatba 299, közepes-súlyos aktív lumenális beteget vontak be, akik korábban nem részesültek anti-TNF- α -kezelésben. Három különböző indukciós kezelés hatékonyságát vizsgálták [adalimumab 160 mg/80 mg (n=76), 80 mg/40 mg (n=75), 40 mg/20 mg (n=74) a 0. és a második héten] a placeboinjekcióhoz hasonlítva (n=74). A 4. héten a két nagyobb dózisú indukciós kezelésben részesült csoportban szignifikánsan nagyobb volt a remisszióba került betegek aránya [adalimumab 40/20 mg 18% (p=0,36), 80/40 mg 24% (p=0,06), 160/80 mg 36% (p=0,001)] a placebokezeléshez képest (12%) (2. táblázat). A remisszió előidézéséhez a szerzők meghatározták a szükséges esetszámot is (number needed to treat, NNT), ami adalimumab 160/80 mg esetén négy [95%-os konfidenciaintervallum (CI) 3–10] volt²¹. A hatás a CRP-től és az együttes immuszuppresszív terápiától független volt.

A társvizsgálatban (CLASSIC 2) a CLASSIC 1 vizsgálatba bevont 299 beteg közül 275 vett részt. A vizsgálat célja a remisszió fenntartása volt. A betegek a CLASSIC 1 vizsgálat végén (a 4. héten) 40 mg adalimumabot kaptak subcutan injekció formájában, majd a 2. héten. A vizsgálat elején és a 4. héten is remisszióban lévő betegeket (n=55) randomizálták tovább három csoportba. Tizenkilenc beteg 40 mg

adalimumabinjekciót kapott minden második héten, 18 hetente, míg 19 betegnek placeboinjekciókat adtak egy éven keresztül. Az 56. héten a betegek 79, illetve 83%-a volt továbbra is remisszióban, szemben a placebo csoportban talált 44%-kal [adalimumab fenntartó kezelés vs. placebo p=0,012; OR (esélyhányados): 5,18, 95%-os CI 1,5–17,9]²². Az életminőség is hasonló jelleggel alakult, azaz a remisszióban lévő betegeken nem változott, míg a placebo csoportban romlott. A 4. héten a nem remisszióban lévő betegek közül 204 beteget szintén tovább kezeltek nyílt vizsgálat formájában, minden második héten adott 40 mg injekció formájában. Mód volt a dózis emelésére is (hetente), ez a betegek 46%-ánál vált szükségessé. Az 56. héten az így kezelt betegek 46%-a került remisszióba, míg klinikai választ a betegek 69%-a mutatott az 56. hétre. Érdeemes megemlíteni, hogy a remisszió és a klinikai válasz a nyílt vizsgálat során már igen hamar, a 4–8. héten megmutatkozott, és a fenntartó kezelés során végig ezen a viszonylag magas szinten jelentkezett.

A harmadik és egyben legnagyobb esetszámú vizsgálatban a fenntartó kezelés hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták a szerzők. A II. fázisú RCT vizsgálatba (CHARM: Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance) 854, közepes-súlyos aktivitású (CDAI 220–450) Crohn-betegségben szenvedő személyt vontak be²³. A betegek a 0. és a 2. héten indukciós adalimumabkezelést kaptak 80, illetve 40 mg-os injekció formájában. A 4. héten az értékelhető betegek 58%-a (499/778) mutatott klinikai választ (CDAI-csökkenés ≥ 70 pont), ezeket a betegeket randomizálták hetente vagy kéthetenként 40 mg adalimumab-, illetve placebo csoportba. A kezelést 56 héten keresztül folytatták. A remisszió aránya az 56. héten 41%, 36%, illetve 12% volt (adalimumab vs. placebo p<0,0001; OR: 4,66, 95%-os CI: 2,8–7,8). Fistulazáródást legalább két egymást követő viziten az 56. héten a betegek 30, 37, illetve 13%-ánál figyeltek meg (p<0,027 a két kezelt csoportban). A hatás független volt továbbá a relapszus elején mért CRP-szinttől. Gyakorlati szempontból is fontos megfigyelés, hogy – amint az már a reumatológiai tanulmányokból ismert²⁴ – korábbi TNF- α -ellenes kezelés esetén (jelen esetben infliximabbal) a terápia kevésbé bizonyult hatékonynak (korábbi infliximabkezelés: 31 és 34% vs infliximabnaiv betegek: 42 és 48%), bizonyítva ezzel, hogy egy második TNF-antagonista adása kisebb sikerrel kísérhető meg. A tanulmányban azonban a szerzők – korábbi adatokkal részben ellentétesen²⁵ – arról is beszámoltak, hogy a kiegészítő immuszuppresszió (azathioprin, methotrexat adása) nem befolyásolta a kezelés hatékonyságát (immuszuppresszió: 37–39% vs. immuszuppresszió nélkül: 33–50%). Természetesen lehetséges – talán részben

2. táblázat. Az adalimumabkezeléssel kapcsolatos tanulmányok jellemzői Crohn-betegségben^{21–23, 27}

Tanulmány	A tanulmány célja	Betegcsoport	Eredmény
CLASSIC I ²¹	Remisszióindukció (0. és 2. hét)	299, közepes-súlyos Crohn-betegségben szenvedő személy	Placebo 12% vs. ADA 160/80 mg: 36% remisszió (4. héten), p=0,001
CLASSIC IIA ²²	A remisszió fenntartása (56 hét)	55, remisszióban lévő beteg a CLASSIC I-ből	Placebo 40% vs. ADA: 79–83% remisszió, p=0,01
CLASSIC IIB ²²	A remisszió fenntartása (56 hét) Open label	220, nem remisszióban lévő beteg a CLASSIC I-ből	ADA 69% response 46% remisszió
CHARM ²³	A remisszió fenntartása és fistulazáródás	499/778 beteg, akik a 80/40 mg-os indukciós kezelésre klinikai választ mutattak	Placebo 12% vs. ADA 38% remisszió, Placebo 13% vs. ADA 33% fistulazáródás, p<0,0001
GAIN ²⁷	Remisszió az infliximab hatástalansága esetén	325 beteg, infliximabintolerancia és -hatástalanság miatt	Placebo 7% vs. ADA 160/80 mg: 21% remisszió (4. héten), p<0,001

ADA: adalimumab

várható is volt –, hogy a korábbi immunszuppresszió elégtelensége miatt bevont betegeken a két szernek már nincsen additív hatása. Lemann fent idézett tanulmányába szteroiddependens betegeket randomizáltak infliximab-, illetve infliximab- és azathioprinkezelésre. A betegek egy része korábban már azathioprint kapott. A korábbi azathioprinkezelés azonban rontotta a kombináció hatékonyságát (az 52. héten remisszió: azathioprinnaiv 52% vs. korábbi azathioprinkezelés 27%). A tanulmányok direkt összehasonlítása természetesen nem lehetséges.

A szekvenciális terápia lehetőségét veti fel, hogy az adalimumab infliximabintolerancia és -hatástalanság esetén is hatékony. Kisebb nyílt vizsgálatokat²⁶ követően a GAIN (Gauging Adalimumab efficacy in Infliximab Nonresponders) III. fázisú vizsgálatba 325 ilyen aktív Crohn-beteget vontak be, akik a 0. és 2. héten adalimumabterápiában 160/80 mg (n=159) vagy placebokezelésben (n=166) részesültek. Az aktív betegségstádiumban levő kezelt betegek a 4. héten szignifikánsan nagyobb arányban kerültek remisszióba (21% vs. 7,2%, p<0,001)²⁷. Tehát a remisszió – a fent már ismertetett módon – a második anti-TNF szer alkalmazása esetén kisebb volt. A hatékonyság itt is függetlennek bizonyult a CRP-től és az azathioprinterápiától. Szintén klinikai jelentőségű az a tény, hogy az infliximabantitestek jelentősége nem befolyásolta a kezelés hatékonyságát (antitest-pozitív: 22% vs. antitestnegatív: 22%).

Mellékhatások

Az új gyógyszerek mellékhatásait természetesen a gyógyszer alkalmazásával együtt kell megtanulnunk,

ezért is fontos ezek részletes taglalása. Gyakran csak a klinikai gyakorlatban merülnek fel a súlyos kétélyek (például a natalizumab és a progresszív multifokális leukoencephalopathia kapcsolata).

Viszonylag hosszú távú adatok leginkább az infliximabkezeléssel kapcsolatban állnak rendelkezésre. A mellékhatások közül kiemelendő, hogy a szer fokozza az infekciók esélyét – ezen belül is a tbc reaktivációját –, illetve jól ismertek az infúziós reakció részjelenségei: légszomj, retrosternalis panaszok, palpítáció, kipirulás, láz, kiütések, ritkábban hipotenzió; erre a betegek körülbelül 15–20%-ánál kell számítanunk. A szérumbetegséghez hasonló tünetekkel járó késői hiperszenzitivitás ritkább, hozzávetőleg a betegek 0,2%-ánál jelentkezik, 5–10 nappal az infúziót követően. Kialakulásában az immunválasznak és az infliximabbal szemben képződő antitesteknek tulajdonítanak jelentőséget²⁸.

Az infekciós szövődmények gyakoriságában is szórnak az adatok (4–8,3%), a klinikai tanulmányokhoz képest a klinikai gyakorlatot összegző közleményekben gyakoribbak voltak²⁹. Több haláleset és non-Hodgkin-lymphoma fordult elő (1,2% vs. 0,4%, illetve 1,4% vs. 0,2%), ugyanakkor az összes daganatos megbetegedés aránya nem különbözött az infliximabkezelésben nem részesült Crohn-beteg populációétól³⁰. Az előbbi adat már csak azért is aggályos, mert nem rendelkezünk igazán hosszú távú adatokkal.

A kérdés tisztázására a forgalmazó cég létrehozott egy adatbázist, amiben az infliximabbal kezelt betegek hosszú távú adatait gyűjtik (TREAT-Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, Assessment and Tool)³¹. Jelenleg közel 6500 beteg adatai hozzáférhetők, ez mintegy 15 000 betegévnél felel meg. Az adatok gondos elemzése során nem találtak szignifikáns kap-

csolatot az infliximabkezelés és a súlyos infekció esélye között [hazard ratio (HR): 1,40, 95% CI: 0,95–2,07], a rizikót inkább a szteroid együttes adásával magyarázták (HR: 2,01, CI: 1,40–2,90, $p < 0,0001$). Az összefüggés azonban az infliximab esetén is csaknem szignifikáns volt. A tbc esélye ugyanakkor csaknem hatszorosnak adódott. A mortalitás szintén nem különbözött az infliximabbal kezelt és nem kezelt csoportban, míg egyértelműen kapcsolatot mutatott a szteroidszedéssel (HR: 2,24, CI: 1,37–3,66, $p = 0,001$). A tumoros megbetegedések [relatív rizikó (RR): 1,1, 95% CI: 0,71–1,63] és a lymphoma aránya (RR: 1,3, 95%-os CI: 0,36–5,03) sem volt fokozott. (A regiszter adatai természetesen nem fedik le az infliximabbal kezelt betegek összességét, és az objektivitás miatt azt is meg kell jegyezni, hogy az adatbázis működése nem független a gyógyszercegtől.) Egy független vizsgálatban³² a megjelent adatok elemzése során ennek részben ellentmondó következtetésre jutottak. A modell számításai alapján egy teoretikus 100 000 fős Crohn-beteg populációban az infliximabkezelés körülbelül 12 000-rel több remissziót és 4250-nel kevesebb sebészeti beavatkozást eredményez egy év alatt, de ennek az „ára” 208 lymphoma és 249-cel több gyógyszerrelékhátás miatti halál. Még aggályosabb, hogy egy eddig ritkaságszámba menő lymphoma – hepatosplenicus T-sejtes lymphoma – gyakoribbá válását figyelték meg, különösen a fiatal betegcsoportban³³; eddig összesen tíz esetet közöltek.

Az adalimumabbal kapcsolatban a CLASSIC I–II, CHARM és GAIN vizsgálatok eredménye alapján

szintén inkább a helyi injekciós reakciók jellemzőek, erre a betegek 12–38%-ánál számíthatunk. A tuberculosis reaktivációja nem fordult elő, míg relatíve specifikus reakciónak tűnik a betegek 5–19%-ánál előforduló nasopharyngitis-sinusitis^{21, 23, 27}. A tanulmányokban nem volt gyakoribb a súlyos infekció, illetve malignitás, a követési idő azonban ez utóbbival kapcsolatban még rövid. Érdemes megemlíteni, hogy nagyobb rheumatoid arthritises betegcsoporton egy viszonylag új metaanalízis eredménye alapján az összes használt anti-TNF-molekula (köztük az infliximab és az adalimumab is) fokozta a malignitás esélyét (OR: 3,29, 95%-os CI: 1,09–9,08) és a súlyos infekció eshetőségét (OR: 2,01, 95%-os CI: 1,31–3,09)³⁴.

Következtetések

Az elmúlt években számos tanulmány igazolta az anti-TNF- α -kezelés kedvező hatását Crohn-betegségben, mind az aktív stádiumban, mind a remisszió fenntartásában. Relatív hosszú távú adatok első sorban az infliximabról állnak rendelkezésre. Az adalimumab néhány vonatkozásban (például a subcutan adagolás, a kisebb immunogenitás) előnyös tulajdonságokkal rendelkezik. Ezen felül bizonyította hatékonyságát az infliximabkezelésre érzékeny, illetve nem reagáló betegcsoportban is, ez felveti a szekvenciális terápia lehetőségét is, azonban további hosszú távú adatok szükségesek a mellékhatásprofil még pontosabb megismerésére.

IRODALOM

- Lakatos L, Lakatos PL. A gyulladási bélbetegségek etiopatogenezise. *Orv Hetil* 2003;144(38):1853-60.
- Lakatos PL, Lakatos L. A gyulladási bélbetegségek genetikája. *LAM* 2006;16(2):121-9.
- Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49(6):777-82.
- Lakatos PL, Szalay F, Tulassay Z, Molnar T, Kovacs A, Gasztonyi B, et al. Clinical presentation of Crohn's disease: Association between familial disease, smoking, disease phenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery. *Hepatogastroenterology* 2005;52(63):817-22.
- Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35(3):360-2.
- Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121(2):255-60.
- Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med* 2000;51:289-98.
- Neurath MF, Becker C, Barbuiescu K. Role of NF-kappaB in immune and inflammatory responses in the gut. *Gut* 1998;43(6):856-60.
- Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A Genome-Wide Association Study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314(5804):1461-63.
- Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* 2000;119(4):1148-57.
- Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* 1992;10:411-52.
- Bischoff SC, Lorentz A, Schwengberg S, Weier G, Raab R, Manns MP. Mast cells are an important cellular source of tumor necrosis factor alpha in human intestinal tissue. *Gut* 1999;44(5):643-52.
- Van Deventer SJ. Tumor necrosis factor and Crohn's disease. *Gut* 1997;40(4):443-8.
- Reimund JM, Wittersheim C, Dumont S, Muller CD, Kenney JS, Baumann R, et al. Increased production of tumor necrosis factor-alpha interleukin-1 beta, and interleukin-6 by morphologically normal intestinal biopsies from patients with Crohn's disease. *Gut* 1996;39(5):684-9.
- Kontoyiannis D, Boulougouris G, Manolokous M, Armaka M, Apostolaki M, Pizarro T, et al. Genetic dissection of the cellular pathways and signaling mechanisms in modeled tumor necrosis factor-induced Crohn's-like inflammatory bowel disease. *J Exp Med* 2002;196(12):1563-74.
- Lorenz HM. Technology evaluation: adalimumab, Abbott laboratories. *Curr Opin Mol Ther* 2002;4(2):185-90.
- Fotin-Mlecsek M, Henkler F, Hausser A, Glauner H, Samel D, Graness A, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated factor

- (TRAF) 1 regulates CD40-induced TRAF2-mediated NF-kappaB activation. *J Biol Chem* 2004;279(1):677-85.
18. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30(12):2563-71.
 19. Youdim A, Vasilias EA, Targan SR, Papadakis KA, Ippoliti A, Dubinsky MC, et al. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(4):333-8.
 20. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Kane S, Cohen R, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99(10):1984-9.
 21. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSICI trial. *Gastroenterology* 2006;130(2):323-333.
 22. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, et al. Adalimumab for Maintenance Treatment of Crohn's Disease: Results of the CLASSIC II Trial. *Gut* 2007 Feb 13 [Epub ahead of print].
 23. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52-65.
 24. Gomez-Reino JJ, Carmona L, BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R29.
 25. Lemann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130(4):1054-61.
 26. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Bigard MA. Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(6):675-80.
 27. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. A randomised trial. *Ann Intern Med* 2007 Apr 30 [Epub ahead of print].
 28. Vermeire S, Noman M, van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts PJ. The effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy to suppress formation of antibodies to infliximab in crohn's disease. *Gut* 2007 Jan 17; [Epub ahead of print].
 29. Ljung T, Karlen P, Schmidt D, Hellström PM, Lapidus A, Janczewska I, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004;53(6):849-53.
 30. Biancone L, Orlando A, Kohn A, Colombo E, Sostegni R, Angelucci E, et al. Infliximab and newly diagnosed neoplasia in Crohn's disease: a multicentre matched pair study. *Gut* 2006;55(2):228-33.
 31. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(5):621-30.
 32. Siegel CA, Hur C, Korzenik JR, Gazelle GS, Sands BE. Risks and benefits of infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(8):1017-24.
 33. Thayu M, Markowitz JE, Mamula P, Russo PA, Muinos WI, Baldassano RN. Hepatosplenic T-cell lymphoma in an adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(2):220-2.
 34. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomised controlled trials. *JAMA* 2006;295(19):2275-85.