

Az adalimumab biológiai terápia hatékonysága és biztonságossága

FEHÉR JÁNOS DR. ■ LENGYEL GABRIELLA DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az „Év Gyógyszere” díjat, amelyet a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság 1997-ben alapított, 2008-ban az Abbott Laboratories által kifejlesztett Humira (adalimumab) nevű gyógyszer nyerte el.

Az adalimumab humán, rekombináns monoklonális antitest, amely hatékony terápiás lehetőséget biztosít rheumatoid arthritisben, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, psoriasisban, arthritis psoriaticában, spondylitis ankylopoeticában, valamint Crohn-betegségben szenvedő betegek gyógyításában. Az adalimumab magas affinitással kötődik a tumornekrózis-faktor (TNF) -alfához, ezáltal gátolja a TNF és receptorai (szolúbilis és membránasszociált) közötti kapcsolódást. Jól tolerálható és biztonságos, javítja a betegek életminőségét. Az esetleges mellékhatások a betegek gondos megfigyelése és rendszeres ellenőrzése mellett csökkenthetők. A szerzők részletesen tárgyalják a szakirodalomban adalimumabbal kapcsolatos tanulmányokat a fenti kórképekben.

Kulcsszavak: adalimumab, tumornekrózisfaktor-gátlás, rheumatoid arthritis, psoriasis, spondylitis ankylopoetica, Crohn-betegség

The effectivity and safety of the biological therapy with adalimumab

The adalimumab is a human, recombinant antibody, which is able to give an effective therapy modality in patients with rheumatoid arthritis, polyarticular juvenil idiopathic arthritis, psoriasis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, as well as with Crohn-disease. The adalimumab has got a high affinity binding to tumor necrosis factor (TNF) -alfa, this way it inhibits the interactions with TNF and its receptors (soluble and membrane associated). It could be well tolerated and safe, it improves the the quality of life in patients. The possible side effects can be decreased by the careful observation and usual control of patients. The authors discuss in details the publications connected with adalimumab in the above mentioned diseases.

Keywords.: adalimumab, tumor necrosis factor inhibition, rheumatoid arthritis, psoriasis, spondylitis ankylopoetica, Crohn disease

(Beérkezett: 2009. június 2.; elfogadva: 2009. június 9.)

Rövidítések

ACR = American College of Rheumatology; ACR20 = American College of Rheumatology 20% improvement; ADEPT = adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial; AP = arthritis psoriatica; ARMA-DA = Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis; ASAS = Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group; ASAS20 = 20% response for improvement according to ASAS; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CDAI = Crohn's Disease Activity Index; CHARM = Crohn trial of the fully human antibody adalimumab for remission maintenance; CRP = C-reaktív protein; ELAM-1 = endothelial-leukocyte adhesion molecule-1; ICAM-1 = intercellular adhesion molecule-1; HAQ DI = disability index of Health Assessment Questionnaire; IC50 = inhibitory concentration-50%; IL-1 = interleukin-1; IL-6 = interleukin-6; JIA = juvenilis idiopathiás arthritis; MMP-1 = mátrix-metalloproteináz-1; MMP-3 = mátrix-metalloproteináz-3;

MTX = methotrexát; NSAID = non-steroid antiinflammatory drug; PASI = psoriasis area and severity index; RA = rheumatoid arthritis; SNSA = szeronegatív spondarthritis; SPA = spondylitis ankylopoetica; TBC = tuberculosis; TNF = tumornekrózis-faktor-alfa; VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule-1

Az adalimumab jelenleg az egyetlen 100%-ban humán, rekombináns monoklonális antitest, amely kéthetente történő adagolással kiemelkedően hatékony terápiás lehetőséget biztosít rheumatoid arthritisben, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, psoriasisban, arthritis psoriaticában, spondylitis ankylopoeticában, valamint Crohn-betegségben szenvedő betegek gyógyításában.

A gyógyszer hatásmechanizmusa

A tumornekrózis-faktor-alfa (TNF-alfa) -antagonistákat a jelenlegi terápiás beavatkozásokban elsősorban az infliximab, az adalimumab és a certolizumab képviselik [1]. Alkalmazási módjukat, terápiás dózisukat és legfontosabb terápiás lehetőségeiket az 1. táblázatban foglaljuk össze [1]. Az adalimumab magas affinitással kötődik a tumornekrózisfaktor-alfához, ezáltal gátolja a TNF és receptorai (szolúbilis és membránasszociált) közötti kapcsolódást. Semlegesíti a TNF-alfa hatásait és módosítja a biológiai válaszokat, amelyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, amelyeknek IC₅₀-értékei 0,1–0,2 nM) is [2, 3, 4].

A biológiai hatású gyógyszerek vázlatos hatásmechanizmusát az 1. ábrán mutatjuk be. Az aktivált T-sejtek és macrophagok citokinek (TNF-alfa, IL-1, IL-6) felszabadulásához vezetnek, károsítják a synovialis membránt. Ezt követően további proinflammatorikus és antiinflammatorikus citokinek is keletkeznek, és a gyulladásos folyamat a porc és csontállomány károsodását idézi elő. Az adalimumab a TNF-alfa hatásának blokkolásával képes a progresszívan előrehaladó megbetegedést gátolni [5].

Az adalimumabbal gyógyítható betegségek

Az adalimumab gyógyszert már világszerte több mint 200 ezer betegnél használták számos autoimmun eredetű betegség esetében, így rheumatoid arthritisben, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, psoriasisban, arthritis psoriaticában, spondylitis ankylopoeticában, valamint Crohn-betegségben.

Az adalimumab szubkután injekció formájában adagolható általában kéthetente egyszer. A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek, ha az orvos úgy ítéli meg, akár önmaguknak is beadhatják az adalimumabot rendszeres orvosi kontroll mellett. Beadása előkészítést nem igényel, mivel előretöltött fecskendő formájában kerül kiszerezésre.

Rheumatoid arthritis

A rheumatoid arthritis (RA) a szervezet idült, elsősorban az ízületeket érintő gyulladásos megbetegedése. Az ízület belhártyája megvastagszik és akadályozza a normális működést, az ízület, valamint a körülötte lévő szövetek fokozatosan elpusztulnak. A sokízületi gyulladás a beteg mozgáskorlátozottságát, rokkantságát és életminőségének romlását idézi elő. A kórkép nemcsak az ízületeket érinti, hanem gyakori belső szervi elváltozásokkal is jár. Előfordulása a felnőtt népesség körében 0,5–1%. Jellemzően a fiatal-középkorú nőket (30–50 év) érinti, a nő:férfi előfordulási arány 2–3:1. A rheumatoid arthritist az úgynevezett autoimmun kórképek közé sorolják, vagyis a betegség hátterében az immunrendszer zavara áll. Olyan ismeretlen eredetű betegség, ahol öröklött tényezők szerepét feltételezik. A szervezet saját kötőszöveti elemeit idegenként ismeri fel és ellenük gyulladásos reakcióval védekezik. A kezdeti szakaszban a genetikai fogékonyság jellemzi, de az élet során szerzett különböző tényezők fontos szerepet kapnak a kór kialakulásában. A következő, az úgynevezett centrális gyulladásos fázis, amit a késői, destruktív szakasz követ, amelyben az ízületek eldeformálódnak.

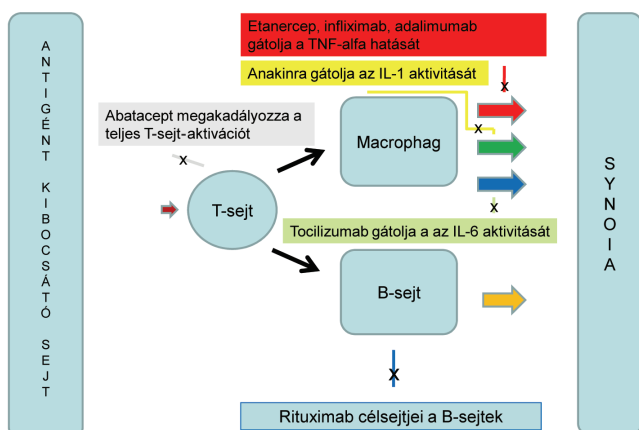
Rheumatoid arthritisben szenvedő betegek adalimumabbal való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható.

1. táblázat | TNF-alfa-antagonisták terápiás alkalmazása [1]

Aktív hatóanyag	Alkalmazási mód, ajánlott dózis IBD-ben	Tulajdonság és hatásmód	Regisztrációs indikáció
Infliximab (Remicade)	Intravénás infúzió 5 mg/ttkg a 0., 2. és 6. hétben, majd minden 8. hétben (fenntartó terápia)	TNF-alfa-ellenes kimérás antitest	Felnőtt és gyermekkori (6 év felett) Crohn-betegség, colitis ulcerosa, rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, spondylosis ankylopoetica, psoriasis
Adalimumab (Humira)	Szubkután injekció 160 mg a 0., 80 mg a 2., és azután 40 mg minden második héten	TNF-alfa-ellenes humán antitest	Felnőttkori Crohn-betegség, rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, spondylosis ankylopoetica, psoriasis
Certolizumab pegol (Cimzia)*	Szubkután injekció 400 mg a 0., a 2., a 4., és azután minden negyedik héten	TNF-alfa-ellenes rekombináns humán antitest (PEG-kapcsolódással a Fab fragmenshez)	Felnőttkori Crohn-betegség
Etanercept (Emberel)	Szubkután injekció, hetente kétszer 25 mg.	Humán TNF receptor Fc fúziós fehérje	Rheumatoid arthritis, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis, Crohn betegség

PEG = polietilén-glikol, TNF = tumornekrózis-faktor

* Csak Food and Drug Administration törzskönyvvvel rendelkezik. Az EU országokban nincs forgalomban.

T-sejt-aktiváció
Synovia

1. ábra | A biológiai hatású gyógyszerek vázlatos hatásmechanizmusa

talható az akut fázis fehérjék (C-reaktív protein – CRP), a süllyedés, illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porc-szövet pusztulását eredményező szöveti elváltozásokért felelős mátrixmetalloproteinázok (MMP-1 és MMP-3) szérumszintjeiben is csökkenés tapasztalható az adalimumab alkalmazása után.

Az ARMADA randomizált klinikai vizsgálatban az adalimumab és methotrexat (MTX) kombináció hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták, késői, aktív rheumatoid arthritisben. A 24 hetes vizsgálatba 271 beteget vontak be. A későbbiekben a vizsgálatot nyílt módon kiterjesztették további 4 évig. Az elsődleges végpont az ACR20 klinikai válasz a 24 héten. Az adalimumab és MTX kombináció minden klinikai végpontban (ACR20/50/70) szignifikánsan jobbnak bizonyult a placebo+methotrexat kezelésnél. A betegek életminősége is javult (HAQ-score). A négyéves kiterjesztés során az adalimumabkezelés a klinikai választ megtartotta. Az adalimumabkezelés jól tolerálhatónak bizonyult, a mellékhatások megegyeztek a placebo csoportban előfordulókkal [6, 7].

Egy másik randomizált klinikai vizsgálat (619 késői, aktív, MTX-kezelésre elégtelenül reagáló rheumatoid arthritises beteg) célja volt az adalimumab + MTX kombinációs kezelés összehasonlítása a placebo + MTX terápiával, mind a klinikai, mind pedig a radiológiai paramétereket illetően [8]. Az 52 hetes vizsgálatban a klinikai válasz és az életminőség mellett a radiológiai progresszió mértékét is vizsgálták. Az adalimumab csoportban a klinikai válasz, az életminőségi index és a radiológiai score is szignifikánsan jobbnak bizonyult a hagyományos kezeléshez képest. Ezek az eredmények igazolták azt, hogy adalimumabkezeléssel nemcsak klinikai javulás, hanem tartós radiológiai progressziógátlás is elérhető késői rheumatoid arthritisben [8].

A PREMIER vizsgálatban [9] a korai, agresszív rheumatoid arthritisben szenvedő betegek adalimumab + MTX kezelését hasonlították össze MTX-mono-, illetve adalimumab-monoterápiával. A két éves klinikai vizsgálatban 799 korai, MTX-naiv rheumatoid arthritises beteg vett részt. Az elsődleges végpont volt az 52 hetes ACR 50 klinikai válasz és az egy év alatti radiológiai progresszió mértéke. A kombinációs ágon az egy- és két éves ACR-válaszok szignifikánsan jobbnak bizonyultak a hagyományos MTX-kezeléshez képest. Ugyancsak szignifikáns volt a különbség az adalimumab-monoterápia és a MTX között is. A radiológiai progresszió megállt az adalimumab + MTX kombináció mellett. A klinikai remisszió és a major klinikai válasz is kétszer annyi betegnél fordult elő a kombináció mellett, mint MTX-monoterápia során. Az adalimumab a korai betegség kezelésében is biztonságosnak bizonyult. Ez a PREMIER vizsgálat igazolta az adalimumabkezelés hatékonyságát, mind klinikai, mind pedig radiológiai vonatkozásban, korai agresszív rheumatoid arthritisben [9].

Az adalimumab hatásosságát rheumatoid arthritises betegekben más vizsgálatok is igazolták [10, 11, 12, 13].

Juvenilis idiopathiás arthritis

A juvenilis rheumatoid arthritis (JIA) 16 esztendő kor előtt kezdődő, ismeretlen eredetű, legalább egy ízületet érintő és minimum 6 hétig tartó krónikus ízületi gyulladás. A diagnózis felállításához az orvosnak egyéb ízületi betegséget ki kell zárnia. A fiatalok körében a kórkép előfordulásának gyakorisága 0,1%. A JIA-t az úgynevezett autoimmun kórképek közé sorolják. Az ízületek mozgáskorlátozottsága, duzzanata, nyugalmi állapotban is fájdalmas volta vagy nyomásérzékenysége korán felhívja a szakembert a végtagok védelmére. Az íntapadási helyek gyulladásos elváltozása és a reggeli ízületi merevség szintén jellemző tünet.

Randomizált klinikai vizsgálat (DEO38) során előzetes NSAID-kezelésre nem reagáló, JIA-ban szenvedő gyermekeknél vizsgálták az adalimumab hatékonyságát és biztonságosságát placebokezeléssel összehasonlítva [3]. Százhetvenegy beteget válogattak be a vizsgálatba (4–17 év közötti). A kezdeti nyílt fázisban volt egy adalimumab-monoterápiás és egy adalimumab + MTX ág. A 16. héten (nyílt fázis végére) több beteg érte el az ACR Pedi 30 klinikai választ az adalimumab + MTX csoportban, mint az adalimumab-monoterápia mellett (94% vs. 74%). Ezt követően a betegeket egy kettős vak, placebokontrollos szakaszba randomizálták, amely a 48. hétig tartott. Az elsődleges végpont volt a betegség fellángolása azoknál a betegeknél, akik nem részesültek előzetesen MTX-terápiában. Az adalimumab mellett szignifikánsan kevesebb beteg mutatott fellángolást a kezelés alatt, placebóval összehasonlítva (43% vs. 71%, $p = 0,03$). Ehhez hasonló eredmény született azon betegek esetében is, akik előzetesen már részesültek MTX-kezelés-

ben. A 48. hét végére az ACR Pedi klinikai válaszok jobbnak bizonyultak az adalimumab csoportban. Ez a klinikai javulás tartósan fennmaradt a vizsgálat 104. héteig, a nyílt fázisú kiterjesztés alatt. A 104. hét végére a betegek 40%-a érte el az ACR Pedi 100 klinikai választ, azaz a 100%-os ízületi panaszmentes állapotot.

A vizsgálat során fellépő gyakori mellékhatás volt a helyi injekciós reakció és a nem súlyos fertőzés. A súlyos fertőzések közül előfordult felső és alsó légúti fertőzés és vírusos infekció (herpes zoster fertőzés). Tbc, opportunista fertőzés, lymphoma, malignoma és halál nem fordult elő a vizsgálat ideje alatt.

Legújabban tanulmányozták különböző TNF-alfaellenes készítmények (etanercept, infliximab, adalimumab) klinikai hatásosságát JIA-ban [14]. Azt találták, hogy az anti-TNF-terápia az esetek 24%-ában hatásos volt, de csak 13%-ban vezetett tartós eredményhez [14]. Ugyanezen szerzők igazolták, hogy az adalimumab hatékony volt etanercept-infliximab refrakter esetekben is JIA-ban [15].

Psoriasis

A pikkelysömör (psoriasis) minden korosztályt megbetegíthet. A világon ma mintegy 125 millióan, Magyarországon 140–200 ezren szenvednek pikkelysömörben, ebben a genetikai hátterű krónikus bőrbetegségben. Életkort tekintve bárki „veszélyeztetett”: csecsemőket, fiatalokat és időseket egyaránt érint. A pikkelysömör hátterében az immunrendszer zavara áll. A betegség tünetei a következők: száraz, pikkelyesen hámló gyulladt bőrfolt a test bármely területén, aminek látványa nemcsak a betegek önértékelésére hat negatívan, hanem az illető társadalmi megítélésének sem kedvez. A betegségnek alapvetően két formája ismert: a korai, a 40 éves kor előtt jelentkező I-es típus, illetve az azt követően tüneteket produkáló késői megjelenésű II-es típus. Az utóbbinál családi halmozódás nem mutatható ki, de tudni kell, hogy ekkor az ízületi, illetve körömérntettség gyakoribb.

Psoriasisban az adalimumab hatékonyságát két tanulmányban (CHAMPION és REVEAL) vizsgálták. A 16 hetes randomizált vizsgálatban (CHAMPION) közepesen súlyos/súlyos plakkos psoriasisban hasonlították össze az adalimumab hatékonyságát és biztonságosságát a hagyományos MTX-kezeléssel. Az elsődleges végpont a PASI 75 klinikai válasz a 16. héten. Az adalimumabkezelés mellett gyors és szignifikáns klinikai választ lehetett elérni, az MTX-kezeléshez képest (79,6% adalimumab vs. 35,5% MTX vs. 18,9% placebo). Az adalimumab jól tolerálható, a mellékhatásprofil megegyezett a placebocsoporttal [16].

Az 52 hetes randomizált klinikai (REVEAL) vizsgálatban [17] az adalimumab rövid és hosszú távú hatékonyságát vizsgálták placebóval összehasonlítva. Az 1212 közepesen súlyos/súlyos psoriasisban szenvedő beteg egy része adalimumabkezelést kapott (80 mg kezdő adag,

majd az 1. héttől kezdve 40 mg kéthetente), másik részük pedig ennek megfelelő placebót. Az első, 16 hetes fázis végén szignifikánsan több beteg érte el az elsődleges végpontot (PASI 75 71% vs. 7%). Ezt követően nyílt fázisban minden beteg adalimumabkezelést kapott a 33. hétig. A harmadik fázis, ismételt placebo-kontroll, kettős vak fázis volt, amely a 33. és 52. hét között zajlott. Ebben a szakaszban a megfelelő klinikai válasz elvesztését vizsgálták. A placeboágon szignifikánsan több beteg veszítette el a klinikai választ (28% vs. 5%, placebo vs. adalimumab). A REVEAL vizsgálat igazolta az adalimumab tartós hatásosságát és biztonságosságát a hagyományos terápiához képest, plakkos psoriasisban [17]. Ezt az eredményt mások is igazolták [18].

Arthritis psoriatica

Az arthritis psoriatica (AP) a pikkelysömörhöz társuló, krónikus sokízületi gyulladás, a szeronegatív spondarthritis (NSA) csoportjába tartozó kórkép. A pikkelysömör előfordulása általában 1–2%, illetve körükben 20–30%-os arányban társul az ízületi betegség. A lakosság körében a pikkelysömörhöz társuló sokízületi gyulladás előfordulása 0,29%, a HLA-B27 gént hordozók körében viszont 1,4%. Feltételezések szerint kialakulásában a genetikai okok mellett az immunológia, az érrendszer, valamint a környezeti tényezők is szerepet játszanak. A bőr- és az ízületi károsodások hasonló immunpatológiai mechanizmusok révén alakulnak ki.

Az adalimumab hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták randomizált klinikai tanulmányban (ADEPT) arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél hagyományos kezeléssel összehasonlítva [19, 20]. Az elsődleges végpont volt az ACR 20 klinikai válasz a 12. héten és a radiológiai progresszió csökkenése a 24. héten. A kettős vak periódusban igazolódott az adalimumab hatékonysága, mind az ízületi választ (ACR), mind az életminőséget illetően. A betegség radiológiai progressziója is mérséklődött, a társuló bőrtünetek (PASI) is szignifikánsan javultak adalimumabkezelés hatására. A két éves nyílt fázisú kiterjesztés eredményei alapján az adalimumab tartósan gátolja az ízületi károsodást és javítja az ízületi panaszokat, illetve a bőrelváltozásokat is. Az adalimumab jól tolerálhatóan bizonyult ebben a betegpopulációban is. Arthritis psoriatica adalimumabkezelése mellett a klinikai tünetek (ízületi és bőr) rövid és hosszú távon is szignifikánsan javultak, a hagyományos kezeléshez képest, illetve a betegek radiológiai progressziója (ízületi károsodása) tartósan csökkent [20]. Hasonlóan jó eredményekről legújabban mások is beszámoltak [21, 22, 23].

Spondylitis ankylopoetica

A spondylitis ankylopoetica (SPA) vagy Bechterew-kór elnevezésű betegség a gerincen elcsontosodással járó ízületi merevséghez vezető krónikus gyulladás. Az SPA az esetek csaknem 30%-ában egy vagy több ízületet érin-

tő, akár íntapadási helyek gyulladásával járó, alkalmanként bélbetegséggel, szemgyulladással, esetleg pikkelysömörrel is társuló kórkép. Az SPA az autoimmun kórképek közé tartozik: a betegség hátterében az immunrendszer zavara áll. A tünetek általában késői serdülőkorban vagy korai felnőttkorban kezdődnek, 4–8:1 arányban a férfiak körében fordul elő. Magyar adatok szerint jelentkezése férfiaknál mintegy 0,4%, míg a nőknél 0,08%.

Leggyakrabban gerincpanaszokkal kezdődik, nyugalomban erősödő, ugyanakkor mozgásra enyhülő, viszont a kora hajnali órákban deréktáji fájdalommal járó kórkép. A korai tünetekhez tartozik még a légvételre és a mellkas nyomására jelentkező fájdalom is. A beteg reggel gerincmerevségre és fáradtságra panaszkodik. Az íntapadási helyek igénybevételekor gyulladással jellegű fájdalom leggyakrabban a sarokcsont, a medence és a térd környékén kózik. A gerinc teljes hosszában folyamatosan nő a mozgáskorlátozottság, egészen addig, amíg a gerinc csontosan el nem merevedik. Sajnos a lépcsüléssel a beteg életminősége romlik, munkaképessége csökken.

Randomizált, klinikai vizsgálatban (ATLAS) a kéthetente 40 mg adalimumabkezelés hatékonyságát hasonlították össze placebóval, aktív spondylitis ankylopoeticaában szenvedő betegeken [24]. A 24 hetes vizsgálat elsődleges végpontja az ASAS 20 klinikai válasz a 12. héten. Másodlagos végpontok voltak a 24. héten elért ASAS-válaszok és a parciális klinikai remisszió. Az adalimumab minden klinikai paraméterben szignifikánsan jobbnak bizonyult a hagyományos kezelésnél. Adalimumab mellett csökkent a betegség aktivitási indexe (BASDAI), javult a gerinc mozgásképessége és a beteg funkcionális állapota is. Egy alcsoportvizsgálat azt igazolta, hogy az adalimumab szignifikánsan hatékonyabb a hagyományos terápiánál, a teljes gerincankylosissal bíró súlyos betegek esetében is. A betegek jól tolerálták az adalimumabkezelést [24]. Az adalimumabkezelés hatékonyságát spondylitis ankylopoetica megbetegedésben a legújabb vizsgálatok is megerősítették [25, 26, 27].

Gyulladásos bélbetegség – Chron-betegség

A Crohn-betegség oka ugyan ma sem ismert, de tény, hogy az utóbbi évtizedben számos kutatás nyomán több részlet is tisztázódott, a diagnosztikája és kezelése fejlődött. Az elmúlt években a Crohn-betegek száma szaporodni látszik. Az életkor szerinti előfordulásban két csúcs látható: egy nagyobb 15–25 éves és egy kisebb 55–65 éves korban. A betegség gyakoriságában a nemek közt nincs lényeges különbség. Érdekes összefüggést találtak a dohányzás és a gyulladásos bélbetegség között. A Crohn-betegek között nagyobb a dohányosok száma. A dohányzás abbahagyása az utóbbi csoportban javítja a klinikai képet. A Crohn-betegséget is az autoimmun kórképek közé sorolják.

A Crohn-betegség jellemző tünete a hasi fájdalom, a gyakori széklet és a lázas állapot. Sokszor a gyulladás

szövődménye a bélelzáródás, a rendellenes sipolyjárat és a gennyel telt fertőzött tályog. Sipolyok képződhetnek a bél különböző szakaszai között, és összeköthetik a belet a húgyhólyaggal vagy a bőrfelszínnel, különösen a végbélnyílás környékén. Ha a Crohn-betegség a vastagbéllet érinti, akkor gyakori a végbélből eredő vérzés. Több év után a vastagbélrák kockázata magasabb. A betegek mintegy harmada körében alakul ki végbélnyílás körüli probléma, különösen sipolyjáratoknál és a végbélnyílást borító nyálkahártyán keletkező berepedéseknél. A Crohn-betegséget a szervezet egyéb részeit érintő kórképek is kísérik.

A Crohn-betegség az emésztőrendszerben a bélfal minden rétegére kiterjedő gyulladással járó kórkép. A tumor-nekrózis-faktor-alfa (TNF-alfa) szerepe Crohn-betegségben kifejezett és kulcsfontosságú a betegség progressziója szempontjából.

Crohn-betegségben több klinikai tanulmányban is vizsgálták az adalimumab hatékonyságát. Az úgynevezett CLASSIC I vizsgálatban (299 közepesen súlyos/súlyos, anti-TNF-naiv Crohn-beteg) az adalimumabindukciós kezelés hatékonyságát hasonlították össze placebokezeléssel [28]. Az elsődleges végpont volt a klinikai remisszió a 4. héten. A magas dózisz indukció (160/80 mg adalimumab) során szignifikánsan több beteg (36%) került klinikai remisszióba, mint a placebo esetén. A közepes dózisz (80/40 mg adalimumab) indukció is hatékonyabbnak bizonyult. Az adalimumabindukció a többi klinikai válasz esetében is hatékonyabbnak bizonyult, mint a hagyományos terápia. Az adalimumabkezelés jól tolerálható [28].

A CHARM tanulmányban [29] a klinikai tünetmentesség (remisszió) fenntartása céljából adott adalimumab hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták közepesen súlyos és súlyos Crohn-betegségben. Nyolcszázötvennégy beteg egy nyílt fázisban indukciós kezelésként a 0. héten 80 mg, majd a 2. héten 40 mg adalimumabot kapott. A 4. héten a klinikai válasz (CDAI >70 pontos csökkenése a kiindulástól) alapján a betegek randomizáltak, kettős vak elrendezésben 56 héten keresztül placebót vagy hetente, illetve kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak. Az elsődleges végpont a 26. és az 56. héten klinikai remissziót (CDAI <150) elérő randomizált reszponderek százalékos aránya volt. Az eredmények szerint placebohoz hasonlítva a kéthetente és a hetente adott 40 mg adalimumabbal kezelt csoportban szignifikánsan magasabb volt a remisszióban lévő randomizált reszponderek százalékos aránya a 26. (17% vs. 40% és 47%), valamint az 56. héten is (12% vs. 36% és 41%). A szteroidmentes és a hosszú távú (>90 napos) szteroidmentes klinikai remisszió is szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő az adalimumabcsoportban. A teljes fistulazáródás az 52. héten a betegek 33%-ánál volt kimutatható. A vizsgálat alcsoport-analízisében kimutatták azt, hogy adalimumabkezeléssel a teljes és az alapbetegséggel is összefüggő hospitalizáció relatív kockázata csökkent az adalimumabcsoportban [30]. Az alapbeteg-

2. táblázat | A TNF-alfa-ellenes terápia indikációja és kontraindikációja, amelyet figyelembe kell venni a kezelés megkezdése előtt [4]

Értékelés	Ha igen
Tályog gyanúja, amelyet MRI megerősített	Kontraindikált
Bakteriális vagy vírusos akut colitis <ul style="list-style-type: none"> • <i>Clostridium difficile</i> toxin a székletben • Biopsziával igazolt CMV-fertőzés 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikált • Kontraindikált
NYHA 3 vagy 4-es stádiumú szívelégtelenség	Kontraindikált
Neurológiai betegség	Alkalmazásakor óvatosság
Májbetegség	Alkalmazásakor óvatosság
Rosszindulatú megbetegedés az anamnézisben	Alkalmazásakor óvatosság
Négyhetes izoniazidkezelést követően is aktív tuberkulotikus folyamat	Kontraindikált
HIV-pozitív nem ellenőrzött megbetegedés	Kontraindikált
Pozitív HBV-szerologia <ul style="list-style-type: none"> • emelkedett májenzimek • normális májenzimek • izolált anti-HBc antitest 	<ul style="list-style-type: none"> • Kezelés megkezdése • Profilaxis megfontolása • Ellenőrzés és booster
Negatív adat az anamnézisben és negatív szerológia varicella és zoster vírusra	Vakcináció megfontolása
Visszatérő húgyúti fertőzés	Vizeletanalízis
Trópusi területre utazók esetén	Parazitavizsgálat a székletben
Abnormális vérkép vagy CRP	További vizsgálatok
Abnormális transzaminázértékek	További vizsgálatok
Nők esetén, ha nőgyógyászati vizsgálat régebben volt, mint egy év	Nőgyógyászati vizsgálat

CMV = cytomegalovírus, CRP = C-reaktív protein, MRI = mágneses rezonanciás vizsgálat

3. táblázat | A biológiai terápia leggyakoribb mellékhatásai [4]

- Akut és késői típusú transzfúziós reakciók
- Késői típusú szérumbetegség
- Lupuszerű szindróma
- Tuberculosisreaktiválódás
- Bakteriális és gombafertőzések (aspergillosis, histoplasmosis, cryptococcosis, candidiasis, listeriosis, pneumocystosis)
- Megnövekedett májenzimaktivitás
- Cardiovasculáris elégtelenség
- Ritkán rák, lymphoma kifejlődése
- Halálzási arány hasonló, mint nem kezelt esetekben

ség miatt történt műtétek száma is csökkent. A CHARM vizsgálat hosszú távú eredményei azt igazolták, hogy a kezdetben adalimumabkezelést kapó betegeknek a fistulazárás és a szteroidmentes klinikai remisszió két év múlva is fennáll. Az adalimumab jól tolerálható és biztonságosnak bizonyult ebben a betegpopulációban.

A GAIN randomizált klinikai vizsgálatban 301 közepesen súlyos/súlyos Crohn-beteg adalimumabindukcióra adott hatékonyságát vizsgálták, infliximabelégtelenség esetén. A 4 hetes indukció során a betegek 160/80 mg adalimumabot kaptak. Az elsődleges végpont volt a klinikai remisszió, de egyéb klinikai választ (CDAI 70 és 100 pontos csökkenés) is mértek. A klinikai remissziót háromszor annyi beteg érte el adalimumab mellett, mint a placebocsoportban (21% vs. 7%). A többi klinikai válasz is szignifikánsan jobbnak bizonyult az adalimumabcsoporthoz [31].

Az adalimumab jó hatásának bizonyult Crohn-betegségben a fistulák gyógyulását illetően is [32, 33], előnyösen segítette az infliximabkezelés eredményességét [34], költséghatékony [35, 36] és biztonságos terápia [37].

Egy legújabb open-label tanulmányban sikerrel alkalmazták infliximabbal kombinálva colitis ulcerosában is [38], továbbá sarcoidosisban [39, 40], szuppuratív hydradenitisben [41].

A biológiai terápia mellékhatásai

A biológiai terápiás beavatkozásoknak, így az adalimumabnak is megvannak a pontos indikációs és kontraindikációs területei. A fontosabb teendőket e téren a 2. táblázatban foglaltuk össze. A kezelésnek számos mellékhatása lehet: neutropenia [42], retinakárosodás [43], lupus erythematosuszerű megbetegedés [44], különböző idegrendszeri károsodás [45, 46]. Leírtak súlyos pulmonalis szövődeményeket [47, 48], májkárosodást [49] is a biológiai terápiákat követően. A leggyakoribb mellékhatásokat a 3. táblázat szemlélteti [4]. A betegek adherenciája az eredményesség mértékét növeli [50]. Számos közlemény alátámasztja, hogy az adalimumabkezelés a fentebb említett megbetegedésekben jelen levő hepatitis B- vagy C-vírus-fertőzés esetén gondos ellenőrzés mellett biztonsággal alkalmazható [51, 52, 53, 54, 55, 56, 57].

Az adalimumabban kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok. Majmokban végzett vizsgálat során anyai, fejlődés toxicitási, illetve embriótoxicitásra vagy teratogenitásra utaló eltérést nem észleltek. Az adalimumab postnatalis toxicitást okozó, illetve termékenységet befolyásoló hatására vonatkozó preklinikai adatok nem állnak rendelkezésre. A TNF-alfa-gátlást okozó hatása miatt a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. Az adalimumab alkalmazása nem javasolt terhességben. Fogamzásképes nőbetegek esetében fokozottan ajánlott a fogamzásgátlás az adalimumabkezelés alatt, illetve az utolsó kezelést követő öt hónapban. Az adalimumab csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Alkalmazását követően előfordulhat szédülés.

Következtetés

Az adalimumab hatékony terápiás lehetőséget biztosít rheumatoid arthritisben, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, psoriasisban, arthritis psoriaticában, spondylitis ankylopoeticában, valamint Crohn-betegségben szenvedő betegek gyógyításában. Alkalmazása költséghatékony és biztonságos, nem kívánt mellékhatás ritkán fordul elő.

Irodalom

- [1] *Pache, I., Rogler, G., Felley, C.*: TNF- α blockers in inflammatory bowel diseases: Practical consensus recommendations and a user's guide. *Swiss Med. Weekly*, 2009, **139**, 278–287
- [2] *Weinblatt, M. E., Keystone, E. C., Furst, D. E. és mtsai*: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA Trial. *Arthr. Rheum.*, 2003, **48**, 35–45.
- [3] *Lovell, D. J., Ruperto, N. R., Goodman, S. és mtsai*: Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2008, **359**, 810–820.
- [4] *Owczarek, D., Cibor, D., Szczepanek, M. és mtsai*: Biological therapy of inflammatory bowel disease. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2009, **119**, 84–89.
- [5] *Bain, B., Brazil, M.*: Adalimumab. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2003, **2**, 693–694.
- [6] *Keystone, E. C., Kavanaugh, A. F., Sharp, J. T.*: Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthr. Rheum.*, 2004, **50**, 1400–1411.
- [7] *Weinblatt, M. E., Keystone, E. C., Furst, D. E. és mtsai*: Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, **65**, 753–759.
- [8] *Chen, D. Y., Chou, S. J., Hsieh, T. Y. és mtsai*: Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis. *J. Formos Med. Assoc.*, 2009, **108**, 310–319.
- [9] *Breedveld, F. C., Weisman, M. H., Kavanaugh, A. F. és mtsai*: The PREMIER study a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthr. Rheum.*, 2006, **54**, 26–37.
- [10] *Badot, V., Galant, C., Toukap, A. N. és mtsai*: Gene expression profiling in the synovium identifies a predictive signature of absence of response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 2009, **11**:R57 (doi: 10.1186/ar2678). This article is online at: <http://arthritis-research.com/content/11/2/R57>
- [11] *Ollendorf, D. A., Klingman, D., Hazard, E. és mtsai*: Differences in annual medication costs and rates of dosage increase between tumor necrosis factor-antagonist therapies for rheumatoid arthritis in a managed care population. *Clinical Therapeutics*, 2009, **31**, 825–835.
- [12] *Rubbert-Roth, A., Finckh, A.*: Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Research & Therapy* 2009, **11**, S1. This article is online at <http://arthritis-research.com/supplements/11/S1> (doi: 10.1186/ar2666)
- [13] *Birnbaum, H., Shi, L., Pike, C. és mtsai*: Workplace impacts of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis: review of the literature. *Expert Opin Pharmacother.*, 2009, **10**, 255–269.
- [14] *Russo, R. A., Katsicas, M. M.*: Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *J. Rheumatol.*, 2009, **36**, 1078–1082.
- [15] *Katsicas, M. M., Russo, R. A.*: Use of adalimumab in patients with juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept and/or infliximab. *Clin. Rheumatol.*, 2009. Mar 26. [Epub ahead of print]
- [16] *Saurat, J. H., Stingl, G., Dubertret, L. és mtsai*: Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br. J. Dermatol.*, 2008, **158**, 558–566.
- [17] *Menter, A., Tying, S. K., Gordon, K. és mtsai*: Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, **58**, 106–115.
- [18] *Ryan, C., Kirby, B., Collins, P. és mtsai*: Adalimumab treatment for severe recalcitrant chronic plaque psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2009. Apr 27. [Epub ahead of print]
- [19] *Mease, P. J., Gladman, D. D., Ritchlin, C. T. és mtsai*: Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr. Rheum.*, 2005, **52**, 3279–3289.
- [20] *Mease, P. J., Ory, P., Sharp, J. T. és mtsai*: Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the adalimumab. Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, **68**, 702–709.
- [21] *Gladman, D. D., Mease, P. J., Ritchlin, C. T. és mtsai*: Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthr. Rheum.*, 2007, **56**, 476–488.
- [22] *Anandaramajah, A. P., Ory, P., Salonen, D. és mtsai*: Effect of adalimumab on joint disease features of patients with psoriatic arthritis detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*, published online 9 Feb 2009; doi:10.1136/ard.2008.100149
- [23] *Saad, A. A., Ashcroft, D. M., Watson, K. D.*: Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Research & Therap*, 2009, **R52** (doi:10.1186/ar2670)
- [24] *Heijde, D., Kivitz, A., Schiff, M. H. és mtsai*: Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr. Rheum.*, 2006, **54**, 2136–2146.
- [25] *Lanfant-Weybel, K., Lequerré, T., Vittecoq, O.*: Anti-TNF alpha in the treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis [in French]. *Presse Med.*, 2009, **38**, 774–787.
- [26] *Rudwaleit, M., Claudepierre, P., Wordsworth, P. és mtsai*: Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.*, 2009, **36**, 801–808.
- [27] *Rudwaleit, M., Olivieri, I., Boki, K. A. és mtsai*: Adalimumab is effective and well tolerated in treating patients with ankylosing spondylitis who have advanced spinal fusion. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, **48**, 551–557.
- [28] *Hanauer, S. B., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P. és mtsai*: Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroent.*, 2006, **130**, 323–333.
- [29] *Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P. és mtsai*: Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM Trial. *Gastroent.*, 2007, **132**, 52–65.
- [30] *Feagan, B. G., Panaccione, R., Sandborn, W. J. és mtsai*: Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: Results from the CHARM Study. *Gastroenterology* (2008), doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.069.

- [31] Plosker, G. L., Lyseng-Williamson, K. A.: Adalimumab: in Crohn's disease. *BioDrugs*, 2007, 21, 125–132.
- [32] Colombel, J.-F., Schwartz, D. A., Sandborn, W. J. és mtsai: Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* published online 6 Feb 2009. doi:10.1136/gut.2008.159251
- [33] Zold, E., Nagy, A., Devenyi, K. és mtsai: Successful use of adalimumab for treating fistulizing Crohn's disease with pyoderma gangrenosum: Two birds with one stone. *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15, 2293–2295.
- [34] Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Enns, R. és mtsai: Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. A randomized trial. *Ann Intern. Med.*, 2007, 146, 829–838.
- [35] Loftus, E. V. Jr., Johnson, S. J., Yu, A. P. és mtsai: Cost-effectiveness of adalimumab for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, May 21. [Epub ahead of print]
- [36] Bodger, K., Kikuchi, T., Hughes, D.: Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009, May 5. [Epub ahead of print]
- [37] Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Panaccione, R. és mtsai: Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.*, 2009, May 11. [Epub ahead of print]
- [38] Afif, W., Leighton, J. A., Hanauer, S. B. és mtsai: Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis.*, 2009 Apr 30. [Epub ahead of print]
- [39] Callejas-Rubio, J. L., López-Pérez, L., Ortego-Centeno, N.: Tumor necrosis factor-alpha inhibitor treatment for sarcoidosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2008, 4, 1305–1313.
- [40] Baughman, R. P., Lower, E. E., Drent, M.: Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2008, 25, 76–89.
- [41] Blanco, R., Martínez-Taboada, V. M., Villa, I. és mtsai: Long-term successful adalimumab therapy in severe hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol.*, 2009, 145, 580–584.
- [42] Ottaviani, S., Cerf-Payastre, S., Kemiche, F. és mtsai: Adalimumab-induced neutropenia in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2009, 76, 312–320.
- [43] Tsilimbaris, M., Diakonis, V. F., Naoumidi, I. és mtsai: Evaluation of potential retinal toxicity of adalimumab (Humira). *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, Published on line: 19. Marz 2009 DOI 10.1007/s00417-009-1065-y
- [44] Al-Niaimi, F.: Adalimumab-induced lupus erythematosus. *Eur. J. Dermatol.*, 2009 May 18. [Epub ahead of print]
- [45] Lozeron, P., Denier, C., Lacroix, C.: Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor-blocker therapy. *Arch. Neurol.*, 2009, 66, 490–497.
- [46] Fouache, D., Goëb, V., Massy-Guillemant, N. és mtsai: Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*, 2009 Apr 24. [Epub ahead of print]
- [47] Carbone, J., Perez-Rojas, J., Sarmiento, E.: Infectious pulmonary complications in patients treated with anti-TNF-alpha monoclonal antibodies and soluble TNF receptor. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2009, 11, 229–236.
- [48] Wallis, R. S., van Vuuren, C., Potgieter, S.: Adalimumab treatment of life-threatening tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, 48, 1429–1432.
- [49] Kaiser, T., Moessner, J., Patel, K. és mtsai: Life threatening liver disease during treatment with monoclonal antibodies. *Br. Med. J.*, 2009 Feb 18;338:b508. doi: 10.1136/bmj.b508.
- [50] Borah, B. J., Huang, X., Zarotsky, V. és mtsai: Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2009 May 8. [Epub ahead of print]
- [51] Roux, C. H., Brocq, O., Breuil, V. és mtsai: Safety of anti-TNF- α therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology*, 2006, 45, 1294–1297.
- [52] Bellisai, F., Giannitti, C., Donvito, A. és mtsai: Combination therapy with cyclosporine A and anti-TNF-alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. *Clin. Rheumatol.*, 2007, 26, 1127–1129.
- [53] Aslanidis, S., Vassiliadis, T., Pyrasopoulou, A. és mtsai: Inhibition of TNF-alpha does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: two cases. *Clin. Rheumatol.*, 2007, 26, 261–264.
- [54] Domm, S., Cinatl, J., Mrowietz, U.: The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br. J. Dermatol.*, 2008, 159, 1217–1228.
- [55] Ferri, C., Ferraccioli, G., Ferrari, D. és mtsai: Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J. Rheumatol.*, 2008, 35, 1944–1949.
- [56] Primal, S. L., Kaur, P., Chan, V. és mtsai: Use of tumor necrosis factor- α (TNF- α) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin. Rheumatol.*, 2009, 28, 787–791.
- [57] Li, S., Kaur, P. P., Chan, V. és mtsai: Use of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin. Rheumatol.*, 2009 Mar 17. [Epub ahead of print]

(Fehér János dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: feher@bel2.sote.hu)

A Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Nonprofit Zrt.

(Veszprém, Kórház u. 1.)

radiológus, bőrgyógyász, patológus és neurológus szakorvost, illetve szakorvosjelöltet keres
teljes munkaidőben történő alkalmazásra, határozatlan idejű állásra,
tüdőgyógyász és immunológus szakorvost részmunkaidős, határozatlan időre szóló munkakör betöltésére.
A kórház keres továbbá **reumatológus szakorvost**, valamint további 1 fő **neurológus**
és 1 fő **urológus szakorvost**, illetve **szakorvosjelöltet** teljes munkaidőbe, határozott idejű munkavégzésre.

A részletes pályázati kiírások megtekinthetők a www.vmkorhaz.hu honlapon.