

A klinikai hatékonyság, a nyálkahártya-gyógyulás és a dózisemelés prediktorai az adalimumabkezelés első évében Crohn-betegségben szenvedő betegekben Magyarországon

Kiss Lajos Sándor dr.¹ ■ Szamosi Tamás dr.⁴ ■ Molnár Tamás dr.⁵
Miheller Pál dr.² ■ Lakatos László dr.⁶
Vincze Áron dr.⁷ ■ Palatka Károly dr.⁸ ■ Bartha Zsolt dr.⁹
Gasztonyi Beáta dr.¹⁰ ■ Salamon Ágnes dr.¹¹ ■ Horváth Gábor dr.¹²
Tóth Gábor Tamás dr.¹³ ■ Farkas Klaudia dr.⁵ ■ Banai János dr.⁴
Tulassay Zsolt dr.² ■ Nagy Ferenc dr.⁵ ■ Szenes Mária dr.¹⁰
Veres Gábor dr.³ ■ Lovász Barbara Dorottya oh.¹
Végh Zsuzsanna oh.¹ ■ Golovics Petra Anna oh.¹ ■ Szathmári Miklós dr.¹
Papp Mária dr.⁷ ■ Lakatos Péter László dr.¹¹

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

³I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

⁴Honvédkórház-Állami Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

⁵Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

⁶Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, I. Belgyógyászat, Veszprém

⁷Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ⁸II. Belgyógyászati Klinika,

⁹Immunológiai Intézet, Debrecen

¹⁰Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály, Zalaegerszeg

¹¹Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórház, Gasztroenterológiai Osztály, Szekszárd

¹²Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály, Miskolc

¹³Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai,
Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

Az adalimumab a tumornekrózis-faktor-alfát célzó, teljesen humán monoklonális antitest, amely randomizált klinikai vizsgálatokban hatékonyan bizonyult a Crohn-betegség kezelésében. A jelen tanulmányban a szerzők célja a közép-távú klinikai hatásosság és a nyálkahártya-gyógyulás prediktorainak meghatározása volt a magyarországi speciális gasztroenterológiai centrumokban adalimumabkezelésben részesülő Crohn-betegekben. *Módszer:* A tanulmányba 201 Crohn-beteget vontak be. A klinikai adatok prospektíven kerültek rögzítésre, majd később feldolgozásra (férfi/nő arány: 112/89; median életkor: 24 év; időtartam: nyolc év). Korábbi infliximabterápiában 97 (48,3%) beteg részesült, párhuzamosan kortikoszteroidot kapott a betegek 41,3%-a és azathioprint a betegek 69,2%-a (mindkettőt: 26,4%). *Eredmények:* A klinikai javulás és remisszió aránya a 24. héten 78% és 52%, illetve az 52. héten 69,4% és 44,4% volt. Az endoszkópos kép javulása, illetve a nyálkahártya-gyógyulás a betegek 43,1 és 23,6%-ában volt kimutatható. Logisztikus regressziós modellben a 12 hónapos klinikai kimenetel független prediktorai a klinikai válasz és normális C-reaktív fehérje a kezelés 12. hetében, a kombinált immunszuppresszió szükségessége az indukciós kezelés során, a rövidebb betegségértartam és a dohányzás voltak. A kezelés 12. hetében mért normális C-reaktív fehérje, a 24. héten tapasztalt klinikai remisszió, a korábbi relapsusok gyakorisága és a dohányzás állt összefüggésben a nyálkahártya-

gyógyulás mértékével. A dózis emelésére a betegek 16,4%-ának volt szüksége. A párhuzamos azathioprinkezelés és a 12. héten tapasztalt klinikai remisszió csökkentette a dózisemelés esélyét. *Következtetés:* Az adalimumabkezelés során a középtávú klinikai hatékonyság és a nyálkahártya-gyógyulás előrejelzésében meghatározó tényezők a 12. héten tapasztalt klinikai hatékonyság és normális C-reaktív fehérje, a kombinált immunszuppresszió szükségessége, a luminalis betegség és a dohányzás voltak. A párhuzamos azathioprinkezelés csökkentheti a dózisemelés valószínűségét. Orv. Hetil., 2011, 152, 1433–1442.

Kulcsszavak: prediktor, adalimumab, klinikai hatékonyság, nyálkahártya-gyógyulás, CRP

Predictors of efficacy, mucosal healing and dose intensification during the first year of adalimumab therapy in patients with luminal and fistulizing Crohn's disease. National data from Hungary

Adalimumab is a fully human monoclonal antibody targeting tumor necrosis factor with proven efficacy in the treatment of Crohn's disease in clinical trials. The aim of the present study was to investigate the predictors of medium term clinical efficacy and mucosal healing during adalimumab therapy in patients with Crohn's disease in specialized centers approved for biological therapy in Hungary. *Methods:* Data of 201 Crohn's disease patients were prospectively captured (male/female: 112/89, median age: 24 years, duration: 8 years). Previous infliximab therapy was given in 97 (48.3%) patients, concomitant steroids in 41.3% and azathioprine in 69.2% (combined: 26.4%) of patients. *Results:* Overall clinical response and remission rates at 24 and 52 weeks were 78% and 52%, and 69.4% and 44.4%, respectively. Endoscopic improvement and healing was achieved in 43.1% and 23.6%, respectively. In a logistic regression model, clinical efficacy and normalized C-reactive protein at week 12, need for combined immunosuppression at induction, shorter disease duration and smoking were identified as independent predictors for 12-month clinical outcome, while normalized C-reactive protein at week 12, clinical remission at week 24, frequency of previous relapses and smoking were associated to endoscopic improvement/healing. Dose intensification to weekly dosing was needed in 16.4%. Parallel azathioprine therapy and clinical remission at week 12 was inversely associated to dose escalation to weekly dosing. *Conclusion:* Clinical efficacy and normalized C-reactive protein at week 12, need for combined immunosuppression, luminal disease and smoking are predictors for medium term clinical efficacy/mucosal healing during adalimumab therapy, while parallel azathioprine therapy may decrease the probability for dose escalation. Orv. Hetil., 2011, 152, 1433–1442.

Keywords: predictor, adalimumab, clinical efficacy, mucosal healing, CRP

(Beérkezett: 2011. július 6.; elfogadva: 2011. augusztus 2.)

Rövidítések

AZA = azathioprin; CD = Crohn-betegség; CDAI = Crohn-betegség aktivitási index; CRP = C-reaktív fehérje; ECCO = Európai Crohn-Colitis Társaság; EIM = extraintestinalis manifesztáció; EUA = értékelés anaesthesiában; IBD = gyulladós bélbetegség; IFX = infliximab; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; PDAI = perianális Crohn-betegség aktivitási index; TNF = tumornekrózis-faktor

A Crohn-betegség (CD) egy krónikus betegség, a legtöbb betegben a betegség lefolyása során idővel szövődmények, szűkületek, illetve fisztulák alakulnak ki [1]. A tumornekrózis-faktor- α (TNF- α) gátlásán alapuló terápiák több mint 10 évvel ezelőtti megjelenése jelentős változást hozott a betegek gondozásában és a kezelési algoritmusokban. Az anti-TNF-szerekről bebizonyosodott, hogy mind a luminalis, mind a sipolyképződéssel járó betegek kezelésében hatékonyak. A nemzetközi vizsgálatokban a fenntartó infliximab- [2, 3] és adalimumab- [4, 5, 6] kezelés esetén magasabb volt a klinikai

remisszió és komplett nyálkahártya-gyógyulás esélye, csökkent a hospitalizációs igény és a kortikoszteroidok alkalmazásának igénye. A hosszú távú vizsgálatokban is biztató eredményekről számoltak be [7, 8]. Az adalimumab (Humira, D2E7; Abbott Laboratories, Abbott Park, Chicago, IL) egy rekombináns, teljesen humán, subcutan adagolású, IgG1 típusú monoklonális antitest. A CD kezelésére Európában és az Amerikai Egyesült Államokban 2007-ben engedélyezték. Az adalimumabkezelés továbbá hatékonynak bizonyult a már korábban infliximabbal kezelt betegekben is, [5, 9].

Az anti-TNF-tartalmú gyógyszerekkel történt nemzetközi vizsgálatok azt is megmutatták, hogy miként lehet a kezelési algoritmusokat hatékonyabban optimalizálni. Ma már egyértelműnek látszik, hogy a Crohn-betegek kezelésében a pusztán tüneti kezelésen túl, a nyálkahártya gyógyulásának is egyre fontosabb szerepe van. Sajnos, az is ismert, hogy a biológiai kezelésre kezdetben kedvezően reagáló betegek mintegy 25–40%-ának többszöri dózisemelésre is szüksége lehet a kezelés

során, és évente a betegek körülbelül 10%-ánál a mellékhatások fellépése, illetve hatásvesztés miatt a terápia leállítására kényszerülünk. Mindezek ellenére egyelőre kevés adat ismert a biológiai kezelés (így például az adalimumabkezelés) kimenetelét előre jelző, meghatározó, predikív faktorokról.

A klinikai választ meghatározó tényezőkkel kapcsolatban a legtöbb adat az infliximabbal kapcsolatban ismert. A követéses vizsgálatokban bebizonyosodott, hogy az anti-TNF-szerek hatékonyabbak a betegség kezdeti szakaszában, [6, 10], de a kiegészítő immunszuppresszáns terápia, illetve a biomarkerek (például a CRP-szint a biológiai kezelés kezdetén) szerepéről ellentmondó adatok ismertek. Elsőként cerolizumabkezelés esetén figyelték meg, hogy a biológiai kezelésre adott klinikai válasz összefüggésben áll a kiindulási CRP-értékkel [11]. Egy hasonló, a leuveni munkacsoport által nemrégiben közölt vizsgálatban azok a Crohn-betegek, akikben a kiindulási CRP-szint emelkedett volt (>3 mg/l), jobban reagáltak az infliximabterápiára, mint az alacsony CRP-érték esetén. A szerzők azt is megfigyelték, hogy amennyiben a kezelés negyedik hetében normalizálódott a CRP-érték, a klinikai kimenetel kedvezőbb volt. Az endoszkópos vizsgálat időpontjában mért CRP-érték ugyanígy kapcsolatban állt a nyálkahártya-gyógyulás mértékével [12]. Az adalimumabkezelés hatékonyságának prediktorairól azonban kevesebb adat áll rendelkezésre. Egy holland vizsgálatban [13] a gyógyszervérszint mellett a CRP-érték változása mutatta a legszorosabb kapcsolatot a klinikai hatékonysággal átlagosan 20 hónapig tartó adalimumabterápia során, infliximabra már rezisztens Crohn-betegekben. Abban a betegcsoportban, ahol mind a negyedik, mind a 12. héten normális CRP-értéket (<3 mg/l) mértek, a hosszú távú klinikai kimenetel jobb volt. Az egyidejűleg immunmoduláns terápiában is részesülő betegekben a dózisemeléssel eltelt idő is hosszabbnak bizonyult.

Az újabb közlések szerint az infliximabkezelés mellett párhuzamosan adott immunszuppresszív terápia növeli a klinikai hatékonyságot, mind az azathioprin (AZA) korábban nem kezelt, mind a korábban is AZA-t szedő betegekben [14, 15]. Ezzel szemben adalimumabkezelés esetén az együttes immunszuppresszáns terápia kedvező hatását randomizált, kontrollált vizsgálatokban nem tudták igazolni. Igaz, hogy a fenti összefüggést csak post-hoc analízisben vizsgálták [6]. Azt is megfigyelték, hogy a korábbi anti-TNF-kezelés esetén a klinikai remisszió aránya kisebb, bár a különbség nem volt szignifikáns [6]. A Crohn-betegség lefolyása szempontjából számos további, a prognózist kedvezőtlenül befolyásoló tényező ismert, így a korai indulású betegség, a kortikoszteroid dependencia/rezisztencia, a dohányzás, a szövődmenyes betegségforma (szűkület/fisztula), valamint az endoszkópia során látott mély fekélyek [1]. Továbbá, a dohányzás fordított összefüggésben állt az infliximabterápiára adott rövid távú klinikai válasszal

[16], bár a vizsgálatok eredményei e tekintetben ellentmondásosak.

A klinikai gyakorlat számára nagyon fontos lenne az adalimumabkezelésre adott klinikai válasz előrejelző tényezőinek lehetőség szerinti azonosítása mind a kezelés indikációjának felállításakor, mind a hosszú távú kezelés során. Éppen ezért jelen tanulmányunk célja a közép-távú klinikai hatékonyság, valamint a nyálkahártyagyógyulás prediktorainak meghatározása volt egyéves adalimumabkezelés során, a magyarországi biológiai kezelést végző gasztroenterológiai centrumokban kezelt Crohn-betegekben.

Betegek és módszerek

Betegek

Kétszázegy, jól karakterizált, egymással rokoni kapcsolatban nem álló, teljes körű klinikai utánkövetéssel rendelkező CD-beteget [férfi/nő: 112/89, életkor a betegség jelentkezésekor: 24 (IQR: 19–31) év, betegség időtartama: 8 (IQR: 4–12) év] vizsgáltunk, akik adalimumabkezelésben részesültek, a magyarországi speciális biológiai kezelést végző gasztroenterológiai centrumok valamelyikében.

A betegek klinikai jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze.

Módszerek

A diagnózist a Lennard–Jones-kritériumok alapján állítottuk fel [17]. A betegség fenotípusát (életkor a betegség jelentkezésekor, betegség fennállásának ideje, lokalizáció és viselkedés) a montreáli osztályozás alapján határoztuk meg [18]. A kórtörténetet, beleértve az extraintestinalis manifesztációkat (EIM) (például arthritis, perifériális és axiális, ocularis manifesztációk: conjunctivitis, uveitis, iridocyclitis; bőrlésiók: erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, és a hepaticus manifesztációk: primer szklerotizáló cholangitis [PSC]), a relapsusok korábbi gyakoriságát (gyakori relapsus: >1 klinikai relapsus/év [19]), a korábbi sebészeti beavatkozásokat (reszekciók), a familiáris IBD fennállását, a dohányzást és a perianalis érintettséget a részletes orvosi dokumentáció áttekintése után egységes formában rögzítettük.

Az adalimumabkezelésre szoruló CD-betegek klinikai adatai prospektíven kerültek rögzítésre a magyarországi IBD- (gyulladásos bélbetegség) szakambulanciákon, illetve az esetleges kórházi bentfekvések során. Magyarországon 2008. december 1-jén változott a biológiai szerek finanszírozása. Az adalimumabkezelés elérhetővé vált a járóbeteg-kezelésben az olyan, luminalis vagy egyidejűleg sipolyozó típusú CD-betegekben, akikben a CDAI a korábbi kezelés ellenére is 300 felett volt, illetve ha kortikoszteroid-dependencia áll fenn, vagy nem tolerálták az immunszuppresszáns szereket. A finanszírozás

1. táblázat | A Crohn-betegek klinikai jellemzői

	CD (n = 201)
Férfi/nő	112/89
Életkor a betegség diagnózisakor (év) ¹	24 (19–31)
Betegség fennállása (év) ¹	8 (4–12)
Familiáris IBD ²	16 (8,0%)
Lokalizáció (n)	
L1 (ileum)	15
L2 (colon)	72
L3 (ileocolon)	110
L4 (csak felső GI-traktus)	4
Mindenütt L4	18 (8,9%)
Viselkedés (n) a diagnosztizáláskor	
B1 (nem stricturáló, nem penetráló)	85
B2 (szűkületes)	41
B3 (penetráló)	75
Perianalis betegség ²	97 (48,3%)
Gyakori relapsus ²	152 (75,6%)
Extraintestinalis megnyilvánulások	
Arthritis ²	90 (44,8%)
Máj ²	3 (1,5%)
Ocularis ²	16 (8,0%)
Cutan ²	32 (15,9%)
Korábban/adalimumabkezelés kezdetekor alkalmazott kortikoszteroid ²	186 (92,5%)/83 (41,3%)
Korábban/adalimumabkezelés kezdetekor alkalmazott azathioprin ²	185 (92,0%)/139 (69,2%)
Kombinált immunsuppresszáns kezelés az adalimumabkezelés kezdetekor (kortikoszteroid és azathioprin) ²	53 (26,4%)
Korábbi antiinfluximab ²	97 (48,3%)
Primer hatástalanság	12
Másodlagos hatásvesztés	39
Allergiás reakció	31
Egyéb*	15
Emelkedett CRP az adalimumabkezelés kezdetén ³	131 (66,8%)
Korábbi reszekciós műtét ²	77 (38,3%)
Dohányzás az adalimumabkezelés kezdetén ²	42 (21,2%)

¹ Median (IQR).² n (%), a dohányzásra vonatkozó adatok három beteg esetében nem állnak rendelkezésre.³ CRP >10 mg/l, az adatok öt beteg esetében nem állnak rendelkezésre.

* Indukciós/eseti kezelés/váltás a beteg kérése miatt.

első évében megkezdett adalimumabkezelések eredményeit elemeztük. A betegek klinikai és laboratóriumi adatait a biológiai terápia megkezdésekor és azt követően háromhavonta regisztráltuk a rendszeres vagy soron kívüli (főleg a klinikai tünetek változása, szövődmények vagy sebészeti beavatkozás miatti) orvosi vizitek alkalmával 2008. december 1. és 2010. december 31. között. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) előírásai értelmében a betegeknek háromhavonta kötelezően meg kellett jelenniük az ellenőrző orvosi viziten, amelynek

során el kellett végezni a klinikai értékelést, meg kellett határozni a betegnapló alapján a CDAI-pontszámot, el kellett végezni a kötelező laboratóriumi vizsgálatokat (beleértve a CRP-szint meghatározását), félévente a mellkasröntgent és a fistulázó betegségben szenvedő betegek esetében évente az MR-, EUA- vagy rectalis ultrahangvizsgálatot a klinikai hatékonyság objektív vizsgálatára. A nyálkahártya-gyógyulást endoszkópos vizsgálat a fekélyek és eróziók jelenléte alapján határoztuk meg. Teljes nyálkahártya-gyógyulásnak azt tekintettük, ha nem tudtuk fekély, illetve aktív gyulladás makroszkópos jeleit kimutatni. A nyálkahártya állapotának jelentős mértékű javulását, de nem teljes gyógyulását részleges gyógyulásnak tekintettük [20]. Dohányzásnak azt tekintettük, ha a beteg legalább hat hónapon át hetente ≥7 cigarettát szívott el [21].

A korábbi és a párhuzamos gyógyszeres kezelést pontosan, részletesen rögzítettük, például a kortikoszteroid és/vagy immunsuppresszáns/biológiai szerek alkalmazását, az ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) Consensus Report [22] szerinti azathioprintoleranciát, a műtéti/ismételt műtéti beavatkozásokat (reszekciók/perianalis eljárások), a klinikai betegségaktivitást (CDAI/PDAI) [23], a laboratóriumi leleteket, illetve az endoszkópos vizsgálatok eredményeit.

A központi koordinációért és adatbázis-kezelésért a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján L. S. K. és P. L. L. felelt. A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi és Tudományos Kutatásait Bizottsága hagyta jóvá.

Statisztikai módszerek

A változók normalitását a Shapiro Wilk-féle W-teszt segítségével vizsgáltuk. χ^2 -próbát (chi-négyzet-próba) és Yates-féle korrekcióval végzett χ^2 -próbát, valamint logisztikus regresszioanalízist végeztünk a kategorikus klinikai változók és a klinikai/endoszkópos vizsgálati kimenetek értékelésére. A LogRank és Breslow-tesztek segítségével értékeltük a Kaplan–Meier-féle túlélési görbét. Ezenfelül Cox-regresszio-elemzést is végeztünk a klinikai változók és a dózisintenzifikálás valószínűsége közti összefüggés meghatározása céljából. A multivariancia-analízisben az univariációs próbák során <0,2 *p*-értékű változókat értékeltük. A <0,05 *p*-értéket szignifikánsnak tekintettük. A statisztikai értékeléshez az SPSS15,0 (SPSS Inc, Chicago, IL) programcsomagot használtuk.

Eredmények

Az adalimumabterápia indikációja és párhuzamos gyógyszeres kezelés

A biológiai terápia indikációja az aktív lumenális betegség (63,7%), illetve az aktív lumenális betegségen felül egy-

idejűleg fennálló fisztulázó betegség (36,3%) volt. Kilencvenhét (48,3%) beteg részesült korábban infliximabkezelésben. Az indukciós dózis a betegek 61,7%-ában 80/40 mg volt, míg a betegek 38,3%-ában 160/80 mg. Az indukció során a betegek 41,3%-a részesült egyidejűleg kortikoszteroidkezelésben, 69,2%-a azathioprinkezelésben, illetve a betegek 26,4%-a esetében a két szer kombinált adására volt szükség. A CRP a kezelés kezdetén a betegek 66,8%-ában volt emelkedett [a median hs CRP: 17,5 (IQR: 6,7–40) mg/l].

Klinikai hatékonyság és a klinikai hatékonyság prediktorai a 24. és az 52. héten

A klinikai javulás és remisszió értékeit a 2. táblázat mutatja. Az indukció során egyidejűleg adott kortikoszteroidkezelés ($p = 0,053$)/kombinált immunszuppresszáns kezelés (kortikoszteroidok és azathioprin, $p = 0,013$), a korábbi műtéti beavatkozás igénye ($p = 0,004$), a 12. héten mért normális CRP-szint (<10 mg/l; $p < 0,001$; $n = 189$), azokat a betegeket, akikben a 12. hét előtt szövődmény jelentkezett vagy akiknek hiányzott a 12. heti CRP-lelete kizártuk az elemzésből [median hs CRP: 4,6 (IQR: 1,6–19,1)], illetve a 4. és a 12. héten ($p = 0,006$ és $p < 0,001$) megfigyelt klinikai hatékonyság (válasz vagy remisszió) állt kapcsolatban a 24. héten elért klinikai javulással vagy remisszióval (3. táblázat). A 12. héten észlelt klinikai javulás ($p < 0,001$) és normális CRP-szint ($p < 0,001$; OR: 5,03; 95%-os CI: 2,63–9,64), a korábbi sebészeti igény ($p = 0,012$; OR: 0,48, 95%-os CI: 0,27–0,85) és tendenciaszerűen a terápia kezdetekor a kombinált egyidejű immunszuppresszáns kezelés igénye ($p = 0,06$; OR: 0,55; 95%-os CI: 0,29–1,03), valamint a nagyobb indukciós dózis (160/80 mg; $p = 0,065$; OR: 1,72; 95%-os CI: 0,97–3,06) állt összefüggésben a 24. heti klinikai remisszió valószínűségével. Logisztikus regressziós modellben a kezelés kezdetén a kombinált egyidejű immunszuppresszáns kezelés igénye (koefficiens: $-1,44$; OR: 0,24; 95%-os CI: 0,07–0,81; $p = 0,022$), a korábbi sebészeti igény (koefficiens: $-0,95$; OR: 0,39; 95%-os CI: 0,15–0,99; $p = 0,049$) és a 12. héten mért normális CRP-szint (koefficiens: 2,02; OR: 7,55; 95%-os CI: 2,55–22,4;

$p < 0,001$) és a klinikai hatékonyság (koefficiens: 3,63; $p < 0,001$) voltak a 24. heti klinikai remisszió független prediktorai. A modell további változóit az indukciós dó-

3. táblázat | Az adalimumabterápia klinikai hatékonyságának prediktorai a 24. és az 52. héten

	Klinikai hatékonyság a 24. héten			P-érték
	Nincs válasz	Javulás	Remisszió	
Kortikoszteroid*				
Igen	30,5%	27,1%	45,1%	0,051
Nem	16,1%	24,4%	56,8%	
Kombinált IS*				
Igen	16,9%	27,7%	55,4%	0,013
Nem	36,5%	21,2%	42,3%	
Korábbi műtét				
Igen	23,6%	17,9%	58,5%	0,004
Nem	19,5%	39,0%	41,6%	
Hatékonyság a negyedik héten				
Nincs	50%	18,9%	23%	0,006
Javulás	16,7%	33,1%	13,1%	
Remisszió	33,3%	48%	63,9%	
Hatékonyság a 12. héten				
Nincs	100%	16,7%	6,8%	<0,001
Javulás	0	61,1%	7,8%	
Remisszió	0	22,2%	85,4%	
CRP <10 mg/l a 12. héten (n = 189)	10,7%	22,3%	67%	<0,001
Igen	36,8%	35,3%	27,9%	
Nem				

	Klinikai hatékonyság az 52. héten			P-érték
	Nincs válasz	Javulás	Remisszió	
Korábbi relapsus gyakoriság				
Nagy	31,1%	29,1%	58,3%	0,03
Kicsi	29,2%	12,5%	39,9%	
Kortikoszteroid*				
Igen	41,3%	21,3%	37,5%	0,027
Nem	23,3%	27,6%	49,1%	
Kombinált IS*				
Igen	52%	18%	30%	0,001
Nem	23,3%	27,4%	49,3%	
Hatékonyság a 12. héten				
Nincs	100%	26,5%	16,5%	<0,001
Javulás	0	44,1%	18,4%	
Remisszió	0	29,4%	65,1%	
CRP <10mg/l a 12. héten (n = 189)				
Igen	16,5%	24,8%	58,7%	<0,001
Nem	50,7%	27,9%	22,1%	

2. táblázat | Az adalimumabkezelés klinikai hatékonysága

	4. hét*	12. hét *	24. hét *	52. hét *
Nincs válasz/hatásvesztés	6%	12,5%	22%	30,6%
Javulás	63,7%	36%	26%	25%
Remisszió	30,4%	51,5%	52%	44,4%
Remisszió kortikoszteroid nélkül	–	–	44%	38,8%

Válasz: Δ CDAI >70 pont a kiindulási értékhez képest.

Remisszió: CDAI <150 pont.

*n = 201 a 4. héten, n = 200 a 12. és a 24. héten, n = 196 az 52. héten.

Javulás: Δ CDAI >70 pont a kiindulási értékhez képest.

Remisszió: CDAI <150 pont.

*Kortikoszteroid, illetve kortikoszteroid és azathioprin a kezelés kezdetén.

zis, a relapsus gyakorisága, a perianalis betegség jelenléte és a dohányzás voltak.

Az 52. héten a korábbi relapsusok gyakorisága ($p = 0,03$), a párhuzamos kortikoszteroidkezelés szükségessége ($p = 0,027$), a kezelés kezdetén szükséges kombinált immunszuppresszió ($p = 0,001$), a 12. héten mért normális CRP-érték (<10 mg/l, $p < 0,001$) és a klinikai hatékonyság (válasz vagy remisszió) ($p < 0,001$) összefüggésben állt a klinikai javulással (3. táblázat). A 12. héten megfigyelt klinikai válasz ($p < 0,001$) és normális CRP-érték ($p < 0,001$; OR: 5,02; 95%-os CI: 2,55–9,88), a kezelés kezdetén szükséges kombinált immunszuppresszió ($p = 0,018$; OR: 0,44; 95%-os CI: 0,22–0,88), a korábbi relapsusok gyakorisága ($p = 0,025$; OR: 0,47; 95%-os CI: 0,21–0,92) és tendenciaszerűen a dohányzás ($p = 0,07$; OR: 0,52; 95%-os CI: 0,25–1,07), valamint a rövidebb betegségfennállás (<3 év; $p = 0,07$; OR: 1,88; 95%-os CI: 0,94–3,74) állt összefüggésben az 52. héten megfigyelt klinikai remisszióval. Logisztikus regressziós modellben a 12. héten megfigyelt klinikai hatékonyság (válasz vagy remisszió) ($p < 0,001$), a kezelés kezdetén szükséges kombinált immunszuppresszió ($p = 0,021$), a rövid betegségfennállás ($p = 0,03$) és a dohányzás ($p = 0,049$) bizonyult az 52. heti klinikai remisszió független prediktorának. Amennyiben az előbbi analízisbe a normális CRP-szintet is bevontuk, mint lehetséges független tényezőt (ekkor 12 beteget ki kellett zárni az elemzésből), a kapott eredmények nem változtak (4. táblázat), és a fentiek mellett a 12. héten mért normális CRP-érték is független kockázati tényezőnek bizonyult.

A nem, a betegség lokalizációja, a betegség viselkedése, a perianalis betegség, az extraintestinalis manifesztációk fennállása, a biológiai terápia kezdetén mért CRP-érték, a korábbi anti-TNF-terápia és az indukciós

4. táblázat | Logisztikus regresszió: Az 52. heti klinikai remisszió prediktív tényezői adalimumabkezelés során Crohn-betegekben

Marker	Koefficiens	P-érték	OR	95%-os CI
Egyidejű kombinált IS a kezelés kezdetekor	-0,94	0,047	0,39	0,16–0,97
Klinikai hatékonyság a 12. héten	1,88	<0,001	6,57	3,16–13,6
Normális CRP-szint a 12. héten*	1,74	<0,001	5,71	2,40–8,78
Rövid betegségfennállás**	1,21	0,013	3,36	1,29–8,78
Dohányzás	-1,09	0,031	0,34	0,13–0,91
Gyakori relapsus	-0,64	0,13	–	–
Perianalis betegség	0,47	0,23	–	–
Korábbi műtét	-0,09	0,81	–	–

A koefficiens az OR természetes alapú logaritmus; p-érték: szignifikanciaszint.

OR: esélyarány; 95%-os CI: 95%-os konfidenciaintervallum.

* <10 mg/l.

** <3 év.

dózis nem állt összefüggésben sem a 24., sem az 52. heti klinikai javulás esélyével vagy remisszióval.

A dózisemelés gyakorisága és prediktorai

A heti adagolásra a betegek 16,4%-ában volt szükség az adalimumabkezelés első évében. A párhuzamos azathioprinkezelés csökkentette a dózisemelés esélyét ($p = 0,005$; OR: 0,34; 95%-os CI: 0,16–0,74), és Kaplan–Meier-analízisben a dózis emeléséig eltelt időt növelte (p -LogRank = 0,003; p -Breslow = 0,002).

A 12. hetén elért klinikai remisszió (p -LogRank = 0,009; p -Breslow = 0,004), illetve normális CRP-érték (p -LogRank = 0,026; p -Breslow = 0,038) szintén összefüggésben állt a dózis emeléséig eltelt idővel Kaplan–Meier-analízisben (1. ábra). A Cox-regresszió segítségével az egyidejű azathioprinterápia ($p = 0,018$; HR: 0,41; 95%-os CI: 0,20–0,86) és a 12. héten tapasztalt klinikai remisszió ($p = 0,021$; HR: 0,39; 95%-os CI: 0,18–0,87) állt szignifikáns kapcsolatban a dózisemelés esélyével, míg a 12. heti CRP-érték ($p = 0,16$) nem.

Nyálkahártya-gyógyulás esélye és prediktorai

A nyálkahártya részleges gyógyulását a CD-betegek 43,1%-ában, teljes gyógyulást a betegek 23,6%-ában észleltünk azoknál, akiknél elérhető volt a kezelés kezdetén, illetve az egyéves kezelés végén is az endoszkópos lelet, vagy a kezelés során klinikai állapotromlás/műtét következett be ($n = 123$).

A korábbi relapsusok gyakorisága ($p = 0,040$; OR: 0,45; 95%-os CI: 0,20–0,97), a csak luminalis betegség ($p = 0,007$; OR: 2,91; 95%-os CI: 1,33–6,35), a 12. héten mért normális CRP-érték ($p < 0,001$; OR: 8,76; 95%-os CI: 3,44–22,3), a 12. vagy 24. héten tapasztalt klinikai remisszió ($p = 0,002$; OR: 3,22; 95%-os CI: 1,53–6,78, illetve $p < 0,001$; OR: 5,78; 95%-os CI: 2,64–12,6), valamint tendenciaszerűen a korábbi IFX-

5. táblázat | Logisztikus regresszió: Az 52. heti endoszkópos javulás prediktív tényezői adalimumabkezelés során Crohn-betegekben

Marker	Koefficiens	P-érték	OR	95%-os CI
Luminalis betegség	1,87	0,005	6,48	1,78–23,5
Klinikai remisszió a 24. héten	1,42	0,004	4,12	1,58–10,8
Normális CRP-szint a 12. héten*	2,12	<0,001	8,32	2,70–25,6
Gyakori relapsus	-1,16	0,035	0,31	0,11–0,91
Dohányzás	-1,49	0,041	0,26	0,05–0,93
Perianalis betegség	0,84	0,18	–	–

A koefficiens az OR természetes alapú logaritmus; p-érték: szignifikanciaszint.

OR: esélyarány; 95%-os CI: 95%-os konfidenciaintervallum.

* <10 mg/l.

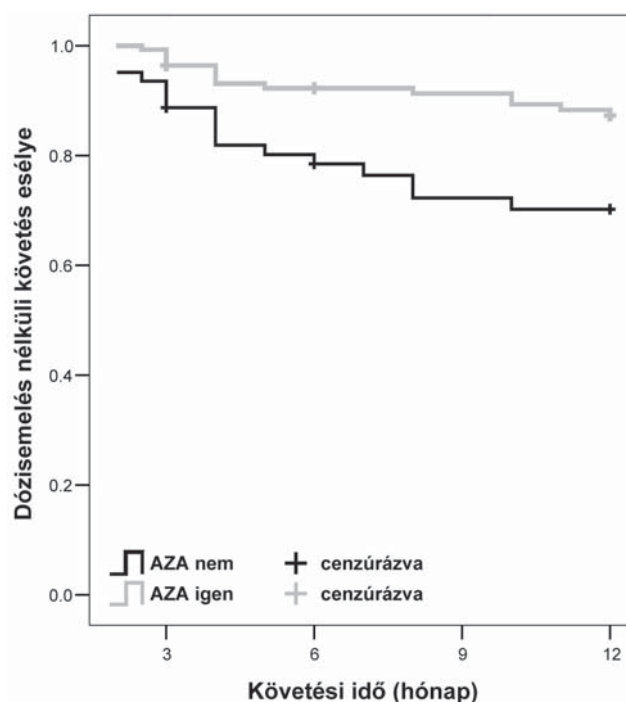
kezelés ($p = 0,06$; OR: 0,50; 95%-os CI: 0,24–1,03) mutatott kapcsolatot a 12. hónapban megfigyelt endoszkópos javulással/nyálkahártya-gyógyulással. Logisztikus regressziós modellben a csak luminalis betegség, a 12. héten mért normális CRP-érték, a 24. héten tapasztalt klinikai remisszió, a korábbi relapsusok gyakorisága és a dohányzás mutatott kapcsolatot a 12. hónapban az endoszkópos javulással/gyógyulással (5. táblázat).

Megbeszélés

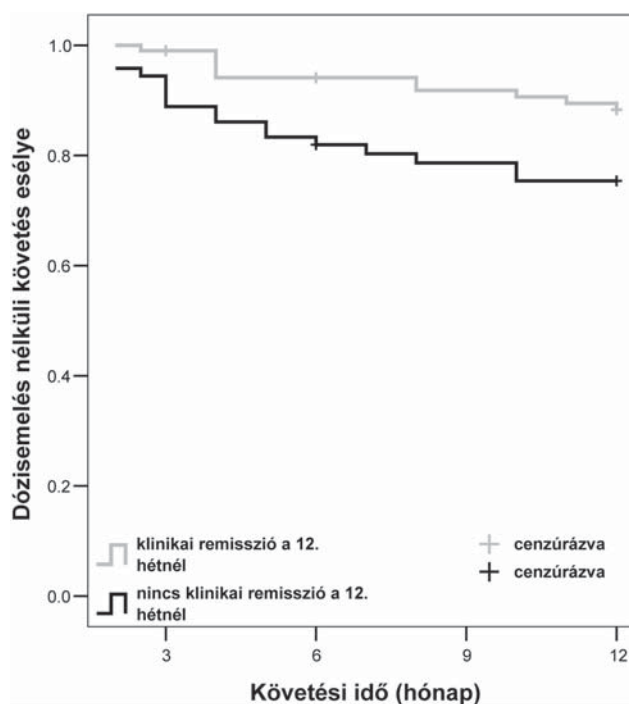
Az egész országra kiterjedő, követéses vizsgálatunk legjelentősebb eredménye az volt, hogy azonosítani tudtuk azokat a klinikai és laboratóriumi tényezőket, amelyek segítségével előre jelezhető az egyéves adalimumabkezelés klinikai és endoszkópos eredménye. A 12. héten elért klinikai hatékonyság, valamint CRP-szint, a kombinált immunszuppresszív kezelés, a luminalis betegség és a dohányzás mutatott kapcsolatot a középtávú adalimumabkezelés során elérhető klinikai hatékonysággal és nyálkahártya-gyógyulással. Továbbá, a párhuzamosan adott azathioprinkezelés csökkentette a dózisemelés esélyét.

A 24. és 52. héten klinikai javulás és remisszió a betegek 78 és 52%-ában, valamint 69,4 és 44,4%-ában volt megfigyelhető. Az 52. héten a betegek 38,8%-a volt kortikoszteroidkezelés nélkül klinikai remisszióban. Ez megegyezik a korábbi klinikai vizsgálatok eredményeivel, amelyek során 40% és 47% közötti arányokról számoltak be [5, 6, 7]. A jelen vizsgálatban a korábbi anti-TNF-kezelés aránya (48,3%), a párhuzamos kortikoszteroidkezelés aránya 41,3% volt, ami szintén megfelel a korábbi randomizált klinikai vizsgálatokban közölt arányoknak. A párhuzamos AZA-kezelés aránya azonban magasabb volt (69,2%), és az adalimumabkezelés idején ez utóbbi egyetlen esetben sem került leállításra. A három gyógyszer együttes adása is gyakori volt (26,4%). Továbbá, a biológiai kezelés korlátozott elérhetősége miatt, a kezelés indikációját szigorú feltételek alapján állítottuk fel, a kezelőorvosok igyekeztek lehetőleg objektíven meghatározni a fennálló gyulladás mértékét. Ennek lehetett az eredménye az is, hogy a betegbevonás pillanatában az emelkedett CRP-szintűek (>10 mg/l) aránya 66,8% volt, és a betegek 80,1%-ában történt a kezelés megindítását megelőző egy évben endoszkópos vizsgálat, amely aktív gyulladást mutatott a betegek döntő többségében, 54,5%-ában pedig súlyos aktivitás jeleit igazolta mély fekélyekkel. Az adalimumabkezelést megelőzően a betegek 75,6%-ában voltak gyakori relapsusok.

Az aktív perianalis betegség is gyakori volt, és a betegek 36,3%-ánál a perianalis fisztulák fennállása volt a kezelés egyik fő indikációja. A fisztulázó betegekben a remisszió aránya számszerűleg alacsonyabb volt minden egyes időpontban (remisszió_{fisztulázó vs. csak luminalis} a 12. héten: 42,5% vs. 56,3%; $p = 0,06$; a 24. héten: 45,2%



(A) AZA = azathioprin, p -LogRank = 0,003, p -Breslow = 0,002



(B) p -LogRank = 0,009, p -Breslow = 0,004

1. ábra

A dózisemelés nélküli követés esélye és a párhuzamos azathioprinkezelés (A), illetve a korai klinikai remisszió (B) közötti összefüggés az adalimumabkezelés első évében

vs. 54,7% és az 52. héten: 41,1% vs. 48,7%), bár a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Egy multicentrikus olasz vizsgálatban szintén a luminalis betegekben számoltak be magasabb remissziós arányról infliximabindukciós kezelés során [24].

A nyálkahártya-gyógyulás egyre fontosabb faktor a kezelés hatékonyságának a megítélésében. Az irodalomban közölt adatok szerint várható, hogy a hosszú távú kimenetellel is kapcsolatban áll, ahogyan azt az úgynevezett step-up/top-down vizsgálat utánkövetése is bizonyítja [25]. Ez utóbbi vizsgálatban a teljes nyálkahártya-gyógyulás volt az egyedüli paraméter, ami kapcsolatban állt a kortikoszteroidmentes remisszió esélyével a kezelés harmadik és negyedik évében. Azonban a betegek csak egy kis részében történt endoszkópos vizsgálat. Az EXTEND (EXTend the Safety and Efficacy of Adalimumab Through ENDoscopic Healing) vizsgálat mind- eddig az egyetlen olyan tanulmány, amelyben az elsődleges végpont a nyálkahártya-gyógyulás volt az adalimumabkezelés során (remisszió: CDAI<150 és a fekélyek hiánya) [26]. Az eredmények alapján a nyálkahártya-gyógyulás összefüggésben állt a betegség fennállásának idejével (<2 év: 44%, kettő–négy év: 40% vs. >5 év: 21%). Saját vizsgálatunkban a legalább részleges nyálkahártya-gyógyulás az 52. héten 43,1% volt. A betegek 23,6%-ában nem volt igazolható fekély az endoszkópos vizsgálat során. Nem találtunk azonban szignifikáns összefüggést a teljes nyálkahártya-gyógyulás és a betegség fennállása között, bár rövid betegségfennállás esetén (<3 év: n = 22) számszerűleg nagyobb volt a teljes (27,3% vs. 22,8%), illetve részleges (54,5% vs. 40,6%) nyálkahártya-gyógyulás aránya is.

Vizsgálatunkban kapcsolatot mutattunk ki a klinikai és laboratóriumi markerek kombinációja és a középtávú klinikai hatékonyság között. A 12. héten tapasztalt klinikai javulás és normális CRP-szint, a párhuzamos immunsuppresszív kezelés, a rövidebb betegségfennállás és a dohányzás voltak az egyéves kezelés hatékonyságának független prediktorai multivariációs analízis eredményei alapján. A leuveni munkacsoportcsoport [8] egy tanulmányában hasonló módon elemezte az IFX-kezelés hosszú távú kimenetelének prediktorait Crohn-betegekben. Az IFX-kezelésre adott kedvező kezdeti válasz és a hatékony fenntartó kezelés állt kapcsolatban a nagy hasi műtétek (MAS) kockázatával. Továbbá, az IFX-kezelés megkezdését követően az emelkedett CRP-szint normalizálódása (<3 mg/l) szintén kapcsolatot mutatott az IFX-kezelés jobb hosszú távú kimenetével [8]. Megjegyezzük, hogy a jelen tanulmányunkban eltérő cut-off értéket alkalmaztunk a CRP-szint (<10 mg/l) vonatkozásában, amelyet a saját korábbi vizsgálatunk [27], illetve az adalimumabbal [6] és certolizumabbal [10, 11] végzett randomizált klinikai vizsgálatok eredményeire alapoztunk. A certolizumab pegollal végzett II. fázisú vizsgálatban [11], post hoc elemzés során, szintén a kiindulási CRP-érték (>10 mg/l) állt kapcsolatban a remissziós aránnyal. Vizsgálatunk eredményei szerint a CRP cut-off érték alá történő csökkenése (a 12. héten), és nem a kiindulási CRP-szint állt összefüggésben a középtávú klinikai hatékonysággal. Ugyanígy, a 12. héten normális CRP-szint, a 24. héten elért klini-

kai remisszió, a korábbi relapsusok gyakorisága és a dohányzás állt kapcsolatban a nyálkahártya-gyógyulással.

A dohányzás, korábbi adatok szerint, emeli a klinikai relapsusok, a sebészeti beavatkozás és az immunsuppresszív kezelés esélyét Crohn-betegségben [1]. Egyre több bizonyíték áll rendelkezésre arról, hogy a dohányzás befolyásolhatja az anti-TNF-kezelés hatékonyságát is, és növelheti a hatásvesztés kockázatát. A dohányzás és az infliximabkezelés hatékonysága kapcsolatáról el- lentmondásos közlések ismertek [28, 29, 30, 31]. Az első vizsgálatban 100 gyulladásos vagy fisztulázó Crohn-beteget vizsgáltak, akik legalább három hónapig részesültek infliximabkezelésben [28]. A nem szűkületes, nem penetráló betegség és a nemdohányzó-státus esetén volt jobb az infliximabkezelésre adott klinikai válasz. Hasonló adatokat publikáltak az Egyesült Királyságban is [29]. A dohányzás negatív hatással volt a klinikai válaszra, míg immunmodulátor kezelés esetén kedvezőbbek voltak a rövid és hosszú távú eredmények. Más vizsgálatokban ezzel szemben nem igazoltak összefüggést a dohányzás és az infliximabkezelésre adott rövid távú (10 hetes) klinikai válasz között [30, 31]. A dohányzás szerepéről adalimumabkezelés esetén csak szórványos adatok ismertek. Egy közelmúltban közölt vizsgálatban 30, adalimumabbal kezelt beteg közül a dohányzó betegeknél csökkent a kezelés hatékonysága, és ez a hatás kapcsolatot mutatott a naponta elszívott cigaretták számával [32]. Jelen vizsgálatunkban a dohányzást az egyéves klinikai és endoszkópos kimenetel független prediktoraként azonosítottuk.

A megelőző infliximabkezelés korábbi adatok szerint csökkenti a klinikai hatékonyságot és emeli a korai hatásvesztés esélyét [33, 34]. Vizsgálatunkban a 12 havi klinikai remisszió (47,1% vs. 42,3%) vagy válasz (73,1% vs. 66%) aránya számszerűleg szintén magasabb volt az infliximabbal korábban nem kezelt betegben, a különbség azonban statisztikailag nem volt szignifikáns. Meg kell azonban jegyezni, hogy a korábbi infliximabkezelés nem volt egységes, számos klinikai állapotot idesoroltunk a primer hatástalanságtól a csak eseti kezelésig. Az egyes klinikai állapotok jelentőségét külön nem tudtuk vizsgálni a kis esetszám miatt. Jóllehet, a remissziós arány a korábbi infliximabkezelésre elsődlegesen nem reagálók körében csak 33,3% volt.

Végezetül, a heti dózis emelésére a betegek 16,4%-ában volt szükség. A 12. héten megfigyelt klinikai remisszió, valamint a párhuzamos azathioprinkezelés volt kapcsolatban a dózisemelés esélyével. A heti adagolás igénye magasabb volt a CHARM vizsgálatban: a kezdetben kéthetente adott fenntartó kezelés esetén (260 beteg) az első év során a betegek 27,3%-ában volt szükség a dózis emelésére, heti adagolásra, és további 13,1%-ban volt szükség a dózis emelésére a második év során [35]. Egy újabb metaanalízis eredményei szerint [33] az adalimumabdózis-emelés aránya 21,4%, és az éves kockázat betegévenként 24,4% volt az összes beteget figyelembe véve. A leuveni munkacsoport egy ko-

rábbi tanulmányában, hasonlóan a mi eredményeinkhez, az adalimumabkezelés dózisemeléséig eltelt idő hosszabb volt azokban a korábban infliximabra nem reagáló betegekben, akik párhuzamosan immunmoduláns terápiában is részesültek [13, 33]. Ugyanakkor úgy tűnik, hogy az indukciós dózis hatással van a hosszú távú hatékonyságra, legalábbis egyes vizsgálatok eredményei alapján. Loftus és mtsai [36] szerint a 160/80 mg indukciós dózis esetén fele akkora volt a valószínűsége a hatásvesztés miatti heti adagolásra történő váltásnak a 80/40 mg-os dózist kapó csoporthoz képest. Ez utóbbit jelen vizsgálatunkban nem tudtuk megerősíteni. Megjegyezzük azonban, hogy a jelen vizsgálatban az indukciós dózist a kezelést végző gastroenterológus klinikai döntése határozta meg.

Vizsgálatunknak vannak bizonyos korlátai. A jelen tanulmányban nem vizsgáltuk a gyógyszereszközt és a gyógyszerellenes antitestek kialakulásának mértékét. A leuveni munkacsoport egyik tanulmányában a CRP-érték mellett a TNF- α -gátló gyógyszer szint volt kapcsolatban az adalimumabkezelés hatékonyságával 20 hónapos kezelés során [13]. Szignifikánsan alacsonyabb szérumadalimumab-szint volt mérhető a követési periódus alatt azokban a betegekben, akikben az adalimumabkezelést hatástalanság miatt a követés során le kellett állítani, a fenntartó kezelés során mindvégig remisszióban lévő betegekhez képest. Az adalimumab ellen termelődött antitestek aránya 9,2% volt a teljes beteganyagban. A mindennapi gyakorlatban azonban a fenti módszerek egyelőre még rutinszerűen nem használatosak. A gyógyszer szint és a megjelenő antitest monitorizálása hozzájárulhat hatásvesztés esetén az ok tisztázásához [33], azonban a folyamatos monitorizálás additív értéke a gondos klinikai/laboratóriumi követéshez képest a mindennapi gyakorlatban egyelőre nem tisztázott. Egy korábbi vizsgálatban az alacsonyabb infliximabszint legalábbis nem járt együtt rosszabb klinikai hatékonysággal két éves kezelés során [37].

A vizsgálat jelentőségét növeli ugyanakkor, hogy az eredményeink országos gyakorlatot mutatnak, a kezelés indikációjának felállítása és a betegek követése egy-egy kritériumok (OEP-finanszírozási protokoll) alapján történt. Továbbá, a centrumokban 2011 júniusában a kezelési és követési előírások betartását az OEP ellenőrizte. A betegek jelentős hányadában lehetőség nyílt a nyálkahártya-gyógyulás vizsgálatára is.

Összefoglalva: A multicentrikus vizsgálatunk eredményei alapján a 12. héten megfigyelt klinikai hatékonyság és normális CRP-szint, a kombinált immunszuppresszív kezelés, a lumenális betegség és a dohányzás tekinthetők a középtávú adalimumabkezelés és nyálkahártya-gyógyulás prediktorainak. A párhuzamos azathioprinkezelés ugyanakkor csökkentheti a dózisemelés kockázatát. Ezzel szemben a nem, az extraintestinalis manifesztációk, a CRP-szint a biológiai terápia kezdete, a korábbi anti-TNF-terápia, illetve az indukciós dózis nem állt összefüggésben a klinikai hatékonysággal.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük a Hungarian IBD Study Group magyar biológiai terápiás IBD centrumok szakorvosainak aktív közreműködését.

Irodalom

- [1] Lakatos, P. L., Kiss, L. S.: Is the disease course predictable in inflammatory bowel diseases? *World J. Gastroenterol.*, 2010, 16, 2591–2599.
- [2] Hanauer, S. B., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R. és mtsai: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 2002, 359, 1541–1549.
- [3] Sands, B. E., Anderson, F. H., Bernstein, C. N. és mtsai: Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 876–885.
- [4] 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. *Gastroenterology*, 2006, 130, 323–333.
- [5] Sandborn, W. J., Hanauer, S. B., Rutgeerts, P. és mtsai: Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*, 2007, 56, 1232–1239.
- [6] 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. *Gastroenterology*, 2007, 132, 52–65.
- [7] Colombel, J. F., Schwartz, D. A., Sandborn, W. J. és mtsai: Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*, 2009, 58, 940–948.
- [8] Schnitzler, F., Fidder, H., Ferrante, M. és mtsai: 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.
- [9] Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Enns, R. és mtsai: Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 146, 829–838.
- [10] Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Stoinov, S. és mtsai: Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357, 228–238.
- [11] Schreiber, S., Rutgeerts, P., Fedorak, R. N. és mtsai: A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2005, 129, 807–818.
- [12] Jürgens, M., Mahachie John, J. M., Cleynen I. és mtsai: Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9, 421–427.
- [13] Karmiris, K., Painsaud, G., Noman, M. és mtsai: Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2009, 137, 1628–1640.
- [14] Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Reinisch, W. és mtsai: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362, 1383–1395.
- [15] Sokol, H., Seksik, P., Carrat, F. és mtsai: Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut*, 2010, 59, 1363–1368.
- [16] Parsi, M. A., Achkar, J. P., Richardson, S. és mtsai: Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002, 123, 707–713.
- [17] Lennard-Jones, J. E.: Classification of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1989, 24 (Suppl. 170), 2–6.
- [18] Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T. és mtsai: Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the

- 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can. J. Gastroenterol.*, 2005, 19 (Suppl. A), 5–36.
- [19] Stange, E. F., Travis, S. P. L., Vermeire, S. és mtsai: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*, 2006, 55 (Suppl. i), i1–i15.
- [20] Schmitzler, F., Fidder, H., Ferrante, M. és mtsai: Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2009, 15, 1295–1301.
- [21] Szamosi, T., Banai, J., Lakatos, L. és mtsai: Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and non-smokers with Crohn's disease, while smoking prevents colectomy in UC. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, 22, 872–879.
- [22] Van Assche, G., Dignass, A., Panes, J. és mtsai: The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J. Crohn Colitis*, 2010, 4, 7–27.
- [23] Best, W. R., Beckett, J. M., Singleton, J. W. és mtsai: Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*, 1976, 70, 439–444.
- [24] Orlando, A., Colombo, E., Kohn, A. és mtsai: Infliximab in the treatment of Crohn's disease: predictors of response in an Italian multicentric open study. *Dig. Liver. Dis.*, 2005, 37, 577–583.
- [25] Baert, F., Moortgat, L., Van Assche, G. és mtsai: Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2010, 138, 463–468.
- [26] Colombel, J. F., Rutgeerts, P., Sandborn, W. J. és mtsai: Adalimumab treatment results in deep remission for patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease: Results From EXTEND. *Gastroenterology*, 2010, 138 (Suppl. S), T1239.
- [27] Lakatos, P. L., Kiss, L. S., Palatka, K. és mtsai: Serum lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 are markers of disease activity in patients with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2011, 17, 767–777.
- [28] Parsi, M. A., Achkar, J. P., Richardson, S. és mtsai: Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002, 123, 707–713.
- [29] Arnott, I. D., McNeill, G., Satsangi, J.: An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, 17, 1451–1457.
- [30] Vermeire, S., Louis, E., Carbonez, A. és mtsai: Demographic and clinic parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, 97, 2357–2363.
- [31] Fefferman, D. S., Lodhavia, P. J., Alsabli, M. és mtsai: Smoking and immunomodulators do not influence the response or duration of response to infliximab in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2004, 10, 346–351.
- [32] Triantafyllidis, J. K., Mantzaris, G., Karagiannis, J. és mtsai: Similar response to adalimumab in patients with active Crohn's disease either naive to biologic agents or with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*, 2010, 114, 85–90.
- [33] 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.
- [34] Chaparro, M., Panes, J., García, V. és mtsai: Long-term durability of response to adalimumab treatment in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2010, 138, S–689.
- [35] Panaccione, R., Colombel, J. F., Sandborn, W. J. és mtsai: Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2010, 31, 1296–1309.
- [36] Loftus, E. V. Jr., Pan, X., Zurawski, P. és mtsai: Patterns and predictors of dosage increase in patients treated with adalimumab for Crohn's disease in the United States. *J. Crohns Colitis*, 2009, 3, S24.
- [37] Van Assche, G., Magdelaine-Beuzelin, C., D'Haens, G. és mtsai: Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*, 2008, 134, 1861–1868.

(Lakatos Péter László dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: kislakpet@bell.sote.hu)

Dél-dunántúli székhelyű turisztikai és idegenforgalmi cég gyógyászati szolgáltatásának

fejlesztéséhez *kiemelt fizetési lehetőséggel* keres

**reumatológus szakképesítéssel rendelkező orvost és
bőrgyógyász szakképesítéssel rendelkező orvost.**

Jelentkezési határidő: 2011. szeptember 26.

Szakmai önéletrajz a balneologia2011@gmail.com e-mail címre küldhető,
illetve érdeklődni a 06-20/475-9991-es telefonszámon lehet.