

AZ INFLIXIMAB KEZELÉS SZEREPE GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBE

Papp János dr., Lakatos Péter László dr.
Simmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinika

A gyulladásoos bélbetegségek kezelése máig is megoldatlan kérdés. A gyulladásoos cascád részvevőire ható ún. „biológiai szerek” alapvetően új kezelési lehetőséget biztosítanak. Ennek a csoportnak a legrégebbi és leggyakrabban alkalmazott képviselője az infiximab. A gyógyszer chimera, monoclonalis *tumor necrosis factor alfa* (TNF-alfa) antitest, amely a mucosális immunválaszt az TNF expressziójú immunkompetens sejtek apoptozisának indukciójával éri el. Crohn betegség közép-súlyos és súlyos eseteiben a betegek jelentős része infiximab indukciós kezeléssel remisszióba hozható, és a gyógyszert 8 hetente ismételtén adva a kedvező hatás fenntartható. A kezelés másik fő javallata a Crohn betegség szövődményeként kialakuló sipoly. Az utóbbi években fogadták el alkalmazását colitis ulcerosa steroid-dependens vagy rezisztens eseteiben. A kezelés során a betegek egy részében antitestek keletkeznek — ez részben szövődményekhez vezet, részben hatás-csökkenést okoz. A rendszeres, 8 hetenkénti alkalmazás és steroid/immunmoduláns kombinált kezelés az antitestképződést és ennek következményeit mérsékli. Infúziós- és késői hyperszenzitivitási reakció esetenként kialakulhat, de a legnagyobb gondot az olykor fellépő szeptikus szövődmények jelentik. Különösen magas arányú remisszió érhető el gyermekeket kezelve. Reményeket fűznek az ún. „top-down” alkalmazáshoz. Ezt az új stratégiát alkalmazva a frissen felfedezett Crohn betegség az infiximab terápiát követően remélhetőleg megváltoztatja amúgy kedvezőtlen természetes lefolyását. A „top-down” alkalmazásnak valóban hasznos volta még bizonyításra szorul.



Dr. Papp János

Bevezetés

A gyulladásoos bélbetegségek a gastroenterológia egyre fontosabb részét alkotják, egyre több a beteg —és különösen a fiatalabb korosztályban— a betegek kezelése egyre több anyagi és emberi erőfeszítést jelent. Mind a colitis ulcerosa mind pedig a Crohn betegség súlyosabb formája nemcsak az életminőséget rontja, hanem rokkantságot okoz és az életet is veszélyezteti.⁽⁴⁰⁾ A betegség gyógyítása ma sem lehetséges (eltekintve a colitis ulcerosában végzett colec-

tomiatól), a remisszió elérése pedig esetenként igen nehéz vagy lehetetlen. Éppen utóbbi ok miatt a műtéti kezelés szerepe megnőtt, a Crohn betegek nagyobb része 10 éves betegség után műtétre kerül.

A gyógyszeres kezeléstől azt váránk —ha már gyógyítani nem tudunk— hogy a betegség e természetes lefolyását megváltoztatva a súlyos szövődmények kialakulását megakadályozza. Eddig ez a reményünk nem teljesült, de talán a gyógyszeres kezelés stratégiájának változtatása eredményre vezethet.

A következőkben csupán egyetlen ún. „biológiai szer”, az infliximab szerepével foglalkozom.

Az infliximab számomra két szempontból jelentett több mint egy évtizeddel (1995) ezelőtti bevezetésekor különlegességet és tulajdonképpen jelent még ma is:

1. A gyulladásos bélbetegségekben hosszú ideje alkalmazott kezelési módszerek (gyulladáscsökkentők, mint a sulfasalazin, mesalazin stb. és steroid készítmények) mellett hatásmechanizmusában és többnyire hatékonyságában alapvetően új.

2. A gastroenterológiában az első olyan elterjedten alkalmazott „biológiai” szer, amelyet tudatosan, célzatosan az alapkutatási, immunológiai ismeretek birtokában fejlesztettek ki.

Az infliximab (chimera —túlnyomóan humán és egészen kis részében egér eredetű— monoclonalis TNF-alfa ellenes antitest) antiszeptikus célokra készült és ilyen céllal nem vált be. Van Deventer azonban a TNF-alfának a granulóma képződésben játszott szerepe miatt a gyógyszer Crohn betegségben is kipróbálta és a kezdeti, nyílt klinikai vizsgálatokban hatékonynak találta a betegség aktivitásának csökkentésére és a mucosa gyógyítására.^(4, 10, 32, 38)

Hatásmechanizmus

Az infliximab —TNF-alfa antitest lévén— elsődleges szerepe a TNF-alfa, azaz a gyulladásos kaskád kulcsfontosságú szereplőjének megkötése. Ez a kötődés az oldékony, és a sejthez kötött TNF-alfára egyaránt vonatkozik. Emellett egyre fontosabbnak tartják azt a tényt, hogy indukálja a membrán TNF-fel rendelkező sejtek apoptózisát. Jelenleg úgy

vélük, hogy a mucosális immunválaszra gyakorolt hatásában ez az apoptózis indukációs hatás a legfontosabb.^(11, 23, 37)

Az első pontos vizsgálatok

Randomizált, kontroll csoport alkalmazásával végzett vizsgálat bizonyította az infliximab hatékonyságát.⁽³⁵⁾ A korábban alkalmazott kezelés ellenére (aminosalicylatok, steroid, 6-mercaptopurin [6MP] vagy azathioprin) közepes vagy súlyos állapotú Crohn betegeket vontak be a vizsgálatba (Crohn Disease Activity Index [CDAI] 220–400), akik véletlenszerűen placebót, 5, 10 vagy 20 mg/kg infliximab-ot kaptak indukációs infúziós kezelésben. A vizsgálat fő végpontja a kezelést követő 4 héttel a CDAI 70 pontos csökkenése volt. Valamennyi gyógyszerrel kezelt betegcsoport szignifikánsan jobban reagált, mint a placebo csoport (17 %), a leghatékonyabbnak az 5 mg/kg-os dózis bizonyult (84 %).

A remisszió is szignifikánsan gyakoribb volt (az 5 mg/kg-os adagban 33 % a placebo csoport 4 %-ával szemben). Szinte valamennyi betegben 2 hét telt el a hatás kialakulásáig.

Az említett vizsgálat során sipolyok gyógyulását is megfigyelték, és ez vezetett a következő randomizált, kontroll csoport alkalmazásával végzett vizsgálatokhoz, amelybe enterocutan sipolyos Crohn betegeket vontak be.⁽²⁶⁾ 0, 2 és 6 hét időpontokban placebo, 5 illetve 10 mg/kg infliximab kezelés történt, és vizsgálták, hogy milyen hányadában gyógyul a sipolyok legalább 50 %-a az 1–2 hónapos ellenőrzések során.

Az 5 mg/kg-os kezelési csoportban a megjelölt végpontot 68 %-ban érték el a placebo csoport 26 %-ával szemben. Teljes sipoly záródást 55 %-ban figyeltek meg, míg placebót adva csak 10,3 %-ban.

A fent röviden idézett két vizsgálat alapozta meg az infliximab világszerte elterjedt alkalmazását és egyben a két legfőbb indikációs területet, alkalmazási módot és a legelterjedtebben alkalmazott 5 mg/kg dózist is.

Fenntartó kezelés

A fentiek alapján bizonyított, hogy az infliximab kezelés a Crohn betegség aktivitását csökkenti, és jelentős százalékban eredményez remissziót. A hatás tartósítása volt a következő cél, és a kérdés az volt, hogy ismételt infliximab adás képes-e stabilizálni a már egyszer elért jó eredményt. Az azóta híressé vált ACCENT I és ACCENT II. vizsgálat az aktív Crohn betegség illetve a sipolyos Crohn betegek 8 hetenkénti kezelésének eredményességét vizsgálta.^(14, 31) Mindkettő az ismételt kezelés hatékonyságát bizonyította a placeboéval szemben.

Emellett további fontos adatokra derült fény:

- A 8 hetenként, ismételten adott infliximab mellett csökken a szteroid igény.
- Javul az életminőség.
- Az indukciós kezelésre nem reagáló betegek valószínűleg az ismételt adásra sem fognak reagálni.
- Az idők folyamán bekövetkező hatásvesztés a dózis emelésével esetleg megszüntethető.

Ki reagál, ki nem?

Az infliximab kezelés a Crohn betegek egy részében javulást, remissziót, életminőség javulást eredményez, más részben nem. Természetes módon felmerült az igény olyan jósló tényezők megismerésére, amelyek birtokában ki lehet választani a jól reagáló vagy

a nem reagáló betegeket. Számos ilyen célzatú vizsgálat történt, amelynek eredményeképpen leszűrhető, hogy a napi 5 cigarettnál kevesebb dohányzás^(3, 25) az immunszuppresszív kezelés^(3, 5, 25) a vastagbél lokalizáció^(3, 39) és a magas CRP érték⁽²²⁾ a hatékonyságot jósolja. Mindamellet ezek a vizsgálatok nem annyira konkluzívak, hogy eredményeik alapján egy adott betegről biztosan meg lehetne jósolni a kezelés hatékony vagy hatástalan voltát, és indokolt esetben valakitől meg lehetne tagadni a kezelést.

Antitestek - hatásvesztés

A chimera típusú TNF-alfa antitestekkel történő terápia a betegek mintegy 8-13 %-ában okoz antitestképződést (ACCENT I. ill. II. vizsgálat). Az antitestekkel rendelkező betegek között gyakoribb az infúziós reakció (mellkasi nyomás, dyspnoe, kiütések, hypotensio), bár ez a jelenség nem mindig jön létre antitestek jelenléte esetén sem. Az infúziót követően 3-12 nappal késői hyperszenzitivitási reakció is kialakulhat (súlyos polyarthralgia, myalgia, arc oedema, urticaria, vagy kiütés).

Mind az antitestek kialakulását, mind pedig az infúziós illetve a késői hyperszenzitivitási reakciót a bevezető corticosteroid és/vagy immunmodulátor (pl. azathioprin) kezelés jelentősen csökkenti. A késői hyperszenzitivitás akkor gyakoribb, ha a két infliximab kezelés között legalább 6 hónap telik el és ritkább, ha az indukciós kezelés 3 infúzió formájában (0-2-6 hetek) történik, illetve ha kísérő corticosteroid kezelés is folyik.

Az „igény szerint” kezelt (azaz a beteg az infliximab-ot nem meghatározott periódusokban pl. 8 hetente, hanem a klinikai állapottól függővé téve ritkábban kapja) betegek között az antitestképződés gyakorisága a 61 %-ot is meghaladja.⁽²⁸⁾

Részben az antitestek jelenlétével magyarázzák az ismételt kezelések folyamán kialakuló hatásvesztést is. Ennek megakadályozására, a rendszeres periódusokban történő infliximab terápia, a kezeléseket megelőző corticosteroid (vagy kísérő immunmoduláns) adás ajánlott. Az ACCCENT vizsgálatok tapasztalata alapján, a hatásvesztés kivédésére a dózis növelése hasznos lehet.

Kombinációs kezelés

Az antitestek képződését kísérő mellékhatások elkerülésére illetve a hatásvesztés megakadályozására az immunmoduláns kezelés (nálunk elsősorban azathioprin) előnyös.⁽²⁸⁾ Rövid ideig adott infliximab kezelés (egyetlen periódusban 0, 2 és 6 hét) steroid-dependens Crohn betegekben az azathioprin/6MP terápia hatékonyságát fokozza.⁽²⁰⁾

Mellékhatás, veszélyek

Az ACCCENT I. vizsgálatban a gyógyszer infúziós reakciója 12,4 %-ban, súlyos infúziós reakció 0,3 %-ban és késői hyperszenzitivitás 1,0 %-ban fordult elő.

Az infliximab kezelés fő veszélyét a szeptikus szövődmények jelentik. Az ACCCENT I. vizsgálatban felső légúti infekció 9,5 %-ban súlyos fertőzés 2,4 %-ban fordult elő. Alkalmanként leírták tuberculosis fellobbanását, és előfordult ennek következtében haláleset is. Emiatt infliximab kezelés előtt a tuberculosis jelenlétét ki kell zárni. A lymphoma keletkezés is gyakoribbá válik. Összesített adat szerint 1711 infliximab-bal kezelt betegben összesen 5 lymphoma keletkezést és 9 infliximab kezeléssel összefüggő nem-lymphoma miatti halálesetet írtak le.⁽³³⁾ Az eddig rendel-

kezésre álló adatok alapján modellt alkotva 100.000 infliximab kezelést 100.000 egyéb kezeléssel hasonlítottak össze. 1 év múlva –a modell szerint– az infliximab-bal kezelték között 12 216-al több beteg kerülne remisszióba, 4255-el kevesebbet kellene megoperálni, és 33-mal kevesebb haláleset következne be a betegség aktivitása következtében.

Ennek ára azonban 201-gyel több lymphoma és 249 infliximab kezelés szövődmény miatti haláleset lenne. Összességében az infliximab terápia az ún. quality adjusted life years végpontot figyelembe véve előnyösebb, mint az összehasonlító „standard” (azathioprin/6MP, corticosteroid) kezelés.⁽³³⁾

Egy olasz tanulmány szerint a Crohn betegség miatt folytatott infliximab kezelés mellett az újonnan felfedezett neoplasiák gyakorisága nem haladja meg az egyéb módon kezelt Crohn betegek között észlelt gyakoriságot.⁽⁶⁾

Colitis ulcerosa

Az infliximab kezelés hosszú ideig a gyulladós bélbetegségek közül kizárólag a Crohn betegség kezelését szolgálta, annak ellenére, hogy az utóbbi években szórványos közlemények kis beteganyagban, steroid rezisztens vagy dependens betegcsoportban magas (> 70%) válaszarányról számoltak be.^(1, 2, 9, 13, 34)

Három, kis beteganyagot feldolgozó, kontroll csoportot alkalmazó vizsgálat vegyes eredményekkel járt (infliximab jobb, mint a placebo,⁽³⁰⁾ hasonló a placebohoz,⁽²⁷⁾ vagy hasonló a corticosteroidhoz⁽²⁴⁾). 2005-ben közöltek egy tanulmányt, amelyben az infliximab-ot „rescue” (utolsó menekülési) kezelésként alkalmazták,⁽¹⁷⁾ és ezzel sikerült a colectomia gyakoriságát a felére csökkenteni.

Az igazi áttörést az un. ACT1 és ACT 2 vizsgálat hozta,⁽²⁹⁾ amelyet világszerte, 117 gastroenterológiai központban, összesen 728 beteg bevonásával végeztek. Közepesen súlyos vagy súlyos betegeket vontak be és a betegek placebót 5 ill. 10 mg/kg infliximab kezelést kaptak. A betegek a vizsgálat során folytatták corticosterid vagy azothioprin/6 MP kezelésüket (ACT1) vagy az 5-aminosalicylsav terápiát (ACT2). Az infliximab kezelés a bevonás után 0, 2 és 6 hét múlva a továbbiakban pedig 8 hetente történt a 22. (ACT1) illetve 46. hétig (ACT2). Vizsgálták a klinikai választ a 8. héten és endoszkópos remissziót a 8. és 30. (ACT1) illetve az 54. héten (ACT2).

A 8. héten a placebóval kezelték 37,2 %-a (szemben az 5 mg/kg csoport 69,4 és a 10 mg/kg-os csoport 61,5 %-ával $p < 0,001$) igazolt klinikai kezelési választ. Ugyanez az adat az 54. héten (ACT1) 19,8 % (szemben az 5 mg/kg-os csoport 45,5 %-ával illetve a 10 mg/kg-os csoport 44,3 %-ával). A remisszió hasonló számai 8. héten 14,9 % vs. 38,8 ill. 32 % és az 54. héten 16,5 % vs. 34,7 % ill. 34,4 % ($p < 0,001$). Az endoszkópos javulás (mucosa gyógyulása) mindkét vizsgálatban és valamennyi időpontban szignifikánsan jobb volt az infliximab csoportban.

Egy frissen megjelent tanulmányban a 117 közepesen súlyos vagy súlyos, steroid refrakter colitis ulcerosás beteget infliximab-bal kezelték. Median 2,5 éves követés során a betegek 19 %-ában került sor colectomiára.⁽¹²⁾

Gyermekgyógyászati alkalmazás

A Crohn betegség gyakoriságát gyermekkorban és pubertásban 4,56/100.000-re becsülik.⁽¹⁹⁾ Bár a corticosteroid kezelés mint-

egy 88 %-ban kedvező választ eredményez, a helyzet mégsem olyan rózsás, ugyanis a steroiddal kezelt betegek több mint fele vagy steroid-dependenssé válik vagy egy éven belül műtét válik szükségessé.⁽³⁶⁾

Az infliximab kezelés eredményességéről gyermekekben előforduló Crohn betegségben újabban jelentek meg biztató eredmények. Multicentrikus vizsgálat során (a REACH vizsgálatban) 112 Crohn kórban szenvedő gyermeket (akik előtte már immunmodulációs kezelésben részesültek) kezelték infliximab-bal.⁽¹⁵⁾

Az indukciós kezelés 0, 2, 6 héten, három alkalommal történt és a reagáló betegeket két ágon 8 vagy 12 hetenkénti gyógyszer infúziós ismétléssel kezelték fenntartó módon. Az indukciós kezelés 88 %-ban eredményezett javulást, és 58,9 %-ban remissziót. A 8 hetenkénti kezelés mellett szignifikánsan gyakrabban maradtak a gyermekek javult állapotban illetve remisszióban, mint a 12 hetente adott infúzió-nál (63,5 % ill. 55,8 % vs. 33,3 ill. 23,5 %). Ha hatásvesztés miatt a dózist változtatták, akkor is jobb volt a 8 hetes kezelésben részesülő gyermekek remissziójának aránya.

A Gastroenterology szerkesztőszéki közleményben méltatja az eredményeket, és egyben felhívja a figyelmet a gyermekkori infliximab kezelése mellett olykor előforduló súlyos fertőzésekre és a T sejt lymphomára.⁽¹⁸⁾

A szövődmények kezelése

A Crohn betegséget kísérő sipolyok kezeléséről már esett szó. A gyulladással járó bélbetegségeket olykor kísérő pyoderma gangrenosum randomizált, placebo kontrollal ellenőrzött vizsgálat szerint szignifikánsan jobban javul infliximab, mint placebo adása mellett a 2 hetes kontroll során.⁽⁷⁾

„Top-down” kezelés

A „biológiai” készítmények, így az infliximab adásának jelenlegi indikációja (a sipolyok mellett) a steroid-dependens vagy steroid-rezisztens Crohn betegség és colitis ulcerosa, vagyis a hagyományos kezelés elégtelensége. Ez egyben azt is jelenti, hogy alkalmazásukra többféle, rendszerint eredménytelen terápiás próbálkozást követően, hosszabb idő múlva kerül sor.

A gyulladáscsökkentő bélbetegségek kezelésének ezzel a stratégiájával kevésbé lehetett azok természetes lefolyását befolyásolni és az orvosi tevékenység mintegy „tűzoltásszerű”. Az is kiderült, hogy a Crohn betegség természete az idők folyamán az egyre több szövődéssel járó forma (struktúraképző, penetráló forma)⁽²¹⁾ irányában tolódik. Emiatt merült fel a kérdés és igény: vajon változna-e ez a helyzet, ha a biológiai szereket nem utolsóként, hanem éppen ellenkezőleg elsőként, mindjárt a betegség kezdetén alkalmaznák, vagyis a terápiás „piramist” fejjel állítva, a leghatékonyabbnak ígérkező szer lenne az első választás.

Emellett az új stratégia mellett számos elméleti, immunológiai/ biológiai érvet lehet felhozni. Egyelőre csak egyetlen ígéretes vizsgálat támogatja ennek az új „top-down” stratégiának a helyességét.⁽¹⁶⁾ 129 olyan Crohn betegen végezték a vizsgálatot, akiknél a diagnózis új volt vagy nem régebbi 4 évesnél, ez utóbbiak még nem kaptak steroid vagy immunmoduláns kezelést.

A betegeket randomizáltan 2 csoportra osztották, az egyik karon (top-down) 0, 2 és 6 héten 5 mg/kg infliximab-ot + azathioprint (2,5 mg/kg) adtak, a másikon („set-up”) pedig 40 mg/nap corticosteroidot. A végpont a 6 ill. 12 hónap múlva mért remissziók aránya

(CDAI < 150 és nincs szükség steroidra). 6 hónap múlva a „top-down” csoportban szignifikánsan magasabb volt a remissziók aránya (74,5 vs. 48,1 % p=0,006).

A „top-down” kezelés hatékonyságát természetesen még a jövőben, hosszútávon bizonyítani kell. Számos ellenérv is felmerül.⁽⁶⁾

- A Crohn betegeknek legalább a fele soha nem igényel infliximab-ot.
- Az infliximab hatékonyságának csökkenése hosszútávon.
- A szövődmények kérdése és végül,
- a költséghatékonyság.

Végleges álláspontot pontos vizsgálatok eredménye alapján lehet kialakítani.

Irodalomjegyzék

1. Actis GC., Bruno M., Pinna-Pintor M. és mtsai.: *Infliximab for treatment of steroid-refractory ulcerative colitis Dig Liver Dis* 2002;34:631-4
2. Armuzzi A., De Pascalis B., Lupascu A. és mtsai.: *Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:231-3
3. Arnott ID., 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; 17:1451-7
4. Baert FJ., D'Haens GR., Peeters M és mtsai.: *Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly downregulates the inflammation in Crohn's ileocolitis Gastroenterology* 1999;116:22-8
5. Baert FJ., Noman M., Vermeire S. és mtsai.: *Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. N Engl J Med* 2003;348:601-8
6. Biancone L., Orlando A., Kohn A. és mtsai.: *Infliximab and newly diagnosed neoplasia in Crohn's disease: a multicentre matched pair study Gut* 2006;55:228-33

7. Brooklyn TN., Dunnill MGS., Bowden JJ. és mtsai.: *Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: A randomized, double blind, placebo controlled trial* *Gut* 2006;55:505-9
8. Caprilli R., Angelucci E., Cocco A.: *Early or late missile in the treatment of Crohn's disease?* *Dig Liver Dis* 2005;37:973-9
9. Chey WY. *Infliximab for patients with refractory ulcerative colitis.* *Inflamm Bowel Dis* 2001; [Suppl 1]:S30-3
10. Derkx B., Taminiau J., Radema S. és mtsai.: *Tumor necrosis factor antibody treatment in Crohn's disease* *Lancet* 1993; 342:173-4
11. Di Sabatino A., Ciccocioppo R., Cinque B. és mtsai.: *Defective mucosal T cell death is sustainably reverted by infliximab in caspase-dependent pathway in Crohn's disease* *Gut* 2004 53:70-7
12. Fertrante M., Vermeire S., Noman M. és mtsai.: *Colectomy rates after infliximab for refractory ulcerative colitis and predictive factors* *Gastroenterology* 2007;132:A144
13. Gornet JM., Couve S., Hassani Z. és mtsai.: *Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study.* *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:175-81
14. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR és mtsai.: *Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I. randomised trial* *Lancet* 2002; 359:1541-9
15. Hyams J., Crandall W., Kugathasan S. és mtsai.: *Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children* *Gastroenterology* 2007;132:863-73
16. Hommes D., Baert F., Van Assche G. és mtsai.: *A randomized controlled trial evaluating the ideal medical management for Crohn's disease (CD): top-down versus step-up strategies* *Gastroenterology* 2005;128 (Suppl 2):A577
17. Järnerot G., Hertvig E. és mtsai.: *Infliximab as a rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo controlled study* *Gastroenterology* 2005;128:1805-1811
18. Kirschner BS., Huo D.: *Timing infliximab therapy in pediatric Crohn's disease* *Gastroenterology* 2007; 132: 1167-83
19. Kugathasan S, Judd RH., Hoffmann RG és mtsai.: *Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study* *J Pediatr* 2003;143:525-31
20. Lémann M., Mary J-Y., Duclos B. és mtsai.: *Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: A randomized placebo-controlled trial* *Gastroenterology* 2006;130:1054-61
21. Louis E., Collard A., Oger AF. és mtsai.: *Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease* *Gut* 2001; 49:777-82
22. Louis E., Vermeire S., Rutgeerts P. és mtsai.: *A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism* *Scand J Gastroenterol* 2002;37:818-24
23. Luger A., Schmidt M., Lufering N. és mtsai.: *Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using caspase-dependent pathway* *Gastroenterology* 2001;121:1145-57
24. Ochsenkuhn T., Sackmann M., Goke B.: *Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study.* *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1167-71
25. Parsi MA., Achkar JP., Richardson S. és mtsai.: *Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease.* *Gastroenterology* 2002; 123:707-13
26. Present DH., Rutgeerts P., Targan S. és mtsai.: *Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease* *N Engl J Med.* 1999;340:1398-1405.
27. Probert CS, Hearing SD és mtsai.: *Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: A randomized controlled trial* *Gut* 2003;52:998-1002
28. Rutgeerts P., Van Assche G., Vermeire S.: *Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease* *Gastroenterology* 2004; 126:1593-620
29. Rutgeerts P., Sandborn WJ., Feagan BG., és mtsai.: *Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis* *N Engl J Med* 2005;353:2462-76

30. Sands BE., Tremaine WJ., Sandborn WJ. és mtsai.: *Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. Inflamm Bowel Dis* 2001;7:83-8
31. Sands BE. Anderson FH, Bernstein CN. és mtsai.: *Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease N Engl J Med* 2004;350:876-85
32. Sands BE: *Crohn's Disease in Feldman M., Friedman LS, Brandt LJ.: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease Saunders Elsevier* 2006 Philadelphia
33. Siegel CA., Hur C., Korzenik JR. és mtsai.: *Risks and benefits of infliximab for the treatment of Crohn's disease Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; 4:1017-24
34. Su C., Salzberg BA., Lewis JD. és mtsai.: *Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis Amer J Gastroenterol* 2002;97:2577-84
35. Targan SR, Hanauer SB., van Deventer SJ. és mtsai.: *A short term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease cA2 Study Group N Engl J Med* 1997;337:1029-35
36. Tung J., Loftus EV., Freese DK. és mtsai.: *A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Gastroenterology* 2005;128:327A
37. Van den Brande JM., Braat H., van den Brink GR. és mtsai.: *Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease Gastroenterology* 2003;124:1774-85
38. Van Dullemen HM., van Deventer SJ., Hommes DW. és mtsai.: *Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2) Gastroenterology* 1995; 109:129-35
39. Vermeire S., Louis E., Carbonez A. és mtsai.: *Belgian Group of Infliximab Expanded Access Program in Crohn's Disease. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. Am J Gastroenterol* 2002;97:2357-63
40. Wolters FL., Russel MG., Sijbrandij J. és mtsai.: *Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in a Europe-wide population based cohort Gut* 2006;510-8