

Anti-TNF α -terápiában részesülő gyulladásos bélbetegek hosszú távú utánkövetése

Bacsur Péter¹ ■ Skribanek Soma dr.¹ ■ Milassin Ágnes dr.¹
Farkas Klaudia dr.¹ ■ Bor Renáta dr.¹ ■ Fábíán Anna dr.¹
Rutka Mariann dr.¹ ■ Bálint Anita dr.¹ ■ Szántó Kata Judit dr.¹
Tóth Tibor¹ ■ Nagy Ferenc dr.¹ ■ Szepes Zoltán dr.¹
Boda Krisztina dr.² ■ Molnár Tamás dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged

Bevezetés: A gyulladásos bélbetegségek kezelésében a tumornekrózisfaktor-alfa-ellenes (anti-TNF α) antitestek elsődleges választási lehetőséget jelentenek a kortikoszteroid- és immunmoduláns kezelésre refrakter páciensek kezelési stratégiájában. Ezek a hatóanyagok hatékonyak, ám hosszú távú hatásosságukkal kapcsolatban sok az ellentmondás. **Célkitűzés:** Vizsgálatunk célja megvizsgálni az anti-TNF α -terápia (infiximab [IFX], adalimumab [ADA]) hosszú távú hatékonyságát gyulladásos bélbetegek körében.

Módszerek: Retrospektív, adatgyűjtéses vizsgálatunkba a Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján gondozott, 18–65 év közötti gyulladásos bélbetegeket vontunk be. Az adatgyűjtést a Klinika informatikai rendszeréből végeztük a betegek ambuláns megjelenéseinek kezelőlapjaiból, illetve a zárójelentésekből.

Eredmények: 102 beteg adatait elemeztük (Crohn-beteg: 67 fő, colitis ulcerosás: 35 fő). A Crohn-betegség diagnózisát követően átlagosan 7,84 év, a colitis ulcerosa diagnózisát követően átlagosan 9,86 év telt el az első anti-TNF α -terápia elkezdéséig. Az első kezelési ciklus átlagosan 2,64 évig tartott, a ciklus végén az IFX-t kapó betegek 50%-ánál, az ADA-t kapó betegek 46%-ánál volt remisszióban a betegség. A második kezelési ciklus átlagosan 4,67 évig tartott, a ciklus végén az IFX-t kapó betegek 36%-a, az ADA-t kapó betegek 40%-a volt remisszióban. Az első, illetve a második kezelési ciklus alatt az allergiás reakciók gyakorisága IFX esetében 13% és 18%, ADA esetében 4% és 3% volt. A primer hatástalanság és a másodlagos hatásvesztés az első ciklusban IFX esetében 4% és 10,5%, ADA esetében 11,5% és 19% volt. A második kezelési ciklusban IFX esetében 9%-ban és 18%-ban, ADA esetében 23%-ban és 10%-ban jelentették a ciklus végét.

Következtetés: Az anti-TNF α -terápiák eredményeink alapján hosszú távon is hatékonyak és biztonságosnak bizonyultak. Másodlagos hatásvesztés kisebb arányban fordult elő a vizsgált populációban az irodalmi adatokhoz képest. Orv Hetil. 2020; 161(47): 1989–1994.

Kulcsszavak: gyulladásos bélbetegségek, colitis ulcerosa, Crohn-betegség, tumornekrózisfaktor-alfa, adalimumab, infiximab, utánkövetés

Long-term follow-up of inflammatory bowel disease patients receiving anti-tumor necrosis factor-alpha therapy

Introduction: Anti-tumor necrosis factor-alpha (anti-TNF α) treatment is reserved for steroid-dependent or steroid/immunomodulator-refractory inflammatory bowel diseases patients. These agents are effective, however, their long-term safety is still questionable.

Objective: We aimed to assess the long-term efficacy and safety of two anti-TNF α therapies.

Methods: In our retrospective study, we reviewed medical records *via* the administration system of the First Department of Medicine, University of Szeged. Female and male patients, aged between 18–65 years who received anti-TNF α therapy between 2010–2019 were enrolled.

Results: 102 patients with inflammatory bowel disease were enrolled (Crohn's disease: 67, ulcerative colitis: 35). The first anti-TNF α therapy was introduced after an average 7.84 and 9.86 years from diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis. The first treatment period lasted for 2.64 years; 50% of patients receiving IFX and 46% of patients receiving ADA were in remission at the end of the period. The second treatment period lasted for 4.67 years, 36% of

IFX-treated patients and 40% of ADA-treated patients were in remission at the end of the period. 13% and 18% of patients treated by IFX and 4% and 3% of patients treated by ADA experienced infusion reaction during the first and the second treatment period. Primary non-response and loss of response rates were 4% and 10.5% (IFX) and 11.5% and 19% (ADA) during the first treatment period. These rates were 9% and 18% (IFX) and 23% and 10% (ADA) during the second treatment period.

Conclusion: Our study confirmed the long-term efficacy and safety of the anti-TNF α therapies. Loss of response rate is lower in our population compared to the literature.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, tumor necrosis factor-alpha, adalimumab, infliximab, follow-up

Bacsur P, Skribanek S, Milassin Á, Farkas K, Bor R, Fábíán A, Rutka M, Bálint A, Szántó KJ, Tóth T, Nagy F, Szepes Z, Boda K, Molnár T. [Long-term follow-up of inflammatory bowel disease patients receiving anti-tumor necrosis factor-alpha therapy]. *Orv Hetil.* 2020; 161(47): 1989–1994.

(Beérkezett: 2020. május 21.; elfogadva: 2020. június 13.)

Rövidítések

ADA = adalimumab; anti-TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa-ellenes; CDAI = (Crohn's disease activity index) Crohn-betegség-aktivitási pontrendszer; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; IFX = infliximab; pMayo-pontszám = (partial Mayo score) részleges Mayo-pontrendszer

A gyulladós bélbetegségek (Crohn-betegség, colitis ulcerosa) a tápcsatorna multifaktoriális eredetű, idült gyulladós kórképei. Azt feltételezzük, hogy a genetikailag fogékony egyénben a bélmikrobiota antigénjei ellen létrejövő kóros immunválasz tartja fenn a krónikus gyulladást, amelyben még szerepet játszanak különböző környezeti tényezők is.

A gyulladós bélbetegségek terápiáját forradalmasította a biológiai terápiás szerek megjelenése. A kortikoszteroid-dependens, valamint kortikoszteroid-refrakter és immunmodulátor-refrakter esetekben a hazai finanszírozási protokoll alapján az elsőként választandó szerek a tumornekrózisfaktor-alfa-ellenes antitestek (anti-TNF α : infliximab [IFX], adalimumab [ADA]) [1]. Kortikoszteroid-dependens gyulladós bélbetegség akkor áll fenn, ha 3 hónapon belül nem lehet 10 mg/nap prednizolonnal megegyező szteroiddózis alá csökkenteni a szisztémás szteroid-terápiát aktivitásfokozódás nélkül, vagy a szisztémás szteroid-kezelés leállítása után 3 hónapon belül relapsus következik be. Kortikoszteroid-refrakter a betegség, ha legalább 0,75 mg/ttkg/nap prednizolonnal megegyező szisztémás szteroid legalább 4 heti alkalmazása ellenére betegségaktivitás tapasztalható. Immunmodulátor-refrakter esetben megfelelő tiopurindózis alkalmazása mellett 3 hónapon túl betegségaktivitás tapasztalható [1, 2].

Ezek a monoklonális ellenanyagok gátolják a TNF α proinflammatorikus hatását, valamint komplement- és antitestfüggő módon indítják el a citokintermelő immunsejtek eliminációját [3]. Az IFX-t 1999-ben engedélyezte az Európai Unió Gyógyszerügynöksége Crohn-

betegségben, majd 7 évvel később colitis ulcerosában is. Az ADA-t 2007-ben regisztrálták Crohn-betegségben, majd 5 évvel később colitis ulcerosában is alkalmazhatóvá vált [4].

Több, nagy betegszámú, randomizált klinikai vizsgálat igazolta az anti-TNF α -terápia hatékonyságát gyulladós bélbetegségben. A terápiák hatékonyak ugyan [1, 2], ám a biztonságosság kérdése, valamint a primer hatástalanság és a szekunder hatásvesztés problémát jelent a szerek hosszú távú alkalmazását illetően a napi klinikai gyakorlatban. Primer hatástalanság miatt leáll a kezelés, ha IFX esetén az indukciós infúziók után, ADA esetén 3–5, kéthetente adagolt injekció után nem tapasztalható megfelelő klinikai válasz. Másodlagos hatásvesztést jelent, ha korábban a terápiával remisszióba került beteg aktivitási tüneteket mutat, aminek feltételezhetően a gyulladós bélbetegség áll a háttérben [5]. A két anti-TNF α -szer egy éven belüli hatásvesztési gyakorisága irodalmi adatok alapján 15–30% közé tehető [6, 7]. Ezenfelül az IFX esetében közel 8% az infúzióval összefüggő nemkívánatos események gyakorisága [8, 9].

Vizsgálatunk célja az volt, hogy felmérjük az IFX- és ADA-kezelésben részesülő betegeink körében a terápián való maradás arányát, valamint a kezelés hosszú távú hatékonyságát és biztonságosságát gyulladós bélbetegségben.

Módszerek

Vizsgálatunkba a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján gondozott, 18–65 év közötti férfi és nő gyulladós bélbetegeket vontunk be. Retrospektív módon a klinikai informatikai rendszerben elérhető ambulánslapok, zárójelentések és laboratóriumi leletek felhasználásával gyűjtöttük össze azon betegeink adatait, akik 2010. január 1. és 2019. március 31. között legalább egy ciklus anti-TNF α -terápiában részesültek, és megfeleltek a beválasztási kritériumoknak. Egy kezelési ciklust jelentett, mindkét hatóanyag esetén, megfelelő

adagolás mellett az első indukciótól az utolsó fenntartó kezelésig tartó időtartam, amennyiben nem telt el két kezelés között több mint 3 hónap, illetve nem volt szükség reindukcióra. A második kezelési ciklus a megelőző biológiai terápia esetén több mint 3 hónapos szünet vagy újbóli indukciós kezeléssel kezdődő biológiai terápiát jelent ugyanazzal az anti-TNF α -hatóanyaggal vagy a mással. IFX esetén az indukció a 0., 2. és 6. héten adott, 5 mg/ttkg dózisu infúziókat jelenti, míg ADA esetében a 0. héten adott 160 vagy 80 mg, majd a 2. héten adott 80 vagy 40 mg injekció jelenti a kezelés indukcióját. Ezt követően normál dózisu fenntartó kezelés során 8 hetente 5 mg/ttkg dózisu IFX-infúzió, míg ADA esetében kéthetente 40 mg injekció beadása történik. Emelt dózisu IFX fenntartó terápia 8 hetente 10 mg/ttkg vagy 4 hetente 5 mg/ttkg dózissal történik, míg ADA esetében hetente 40 mg-ra sűrűsödik az adagolás.

Összegyűjtöttük a demográfiai és a klinikai adatokat. A hosszú távú hatékonyság megítéléséhez a kezelés leállításakor, illetve a vizsgálatkor mutatott kimenetelt és a leállítás okát vizsgáltuk. Klinikai indukciós válaszként definiáltuk a Crohn-betegség-aktivitási index (Crohn's disease activity index, CDAI [10]) pontszámában történt min. 70, a részleges Mayo- (pMayo- [11]) pontszámában történt min. 2 pontos kezdeti értékhez képest mutatott csökkenést. A 150 alatti CDAI- és 2 alatti pMayo-pontszámot tekintettük a remisszió indikátorának. A kezeléseket a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő előírása alapján, emellett allergiás reakció, elsődleges és másodlagos hatás talanság vagy paradox reakció, illetve szövődmény megjelenése miatt kellett leállítani. A paradox reakciók a biológiai terápiák során megjelenő immunológiai eredetű tünetek, amelyekhez hasonlóak önálló entitásként megjelenve biológiai készítményekkel kezelhetők [12]. A hosszú távú kezelés hatékonyságának indikátoraként összegyűjtöttük még az esetleges relapsus miatti belgyógyászati hospitalizációk számát és idejét, műtéteket, valamint a ciklus alatt megfigyelt szövődményeket, infekciókat. Emellett vizsgáltuk az esetleges dóziskonverziókat. Az emelt dózisu terápia IFX esetében kéthavonta 10 mg/ttkg vagy havonta 5 mg/ttkg intravénás, míg ADA esetében hetente 40 mg subcutan injekció beadását jelentette.

Statisztikai elemzés: Az adatokat biostatistikus bevonásával elemeztük. Az adatgyűjtés során nyert adatokból leíró statisztikai elemzést készítettünk. A gyakoriságokat százalékkal, a folytonos változókat átlag \pm standard deviáció, a túlélési időket átlag + 95% konfidenciaintervallum-értékekkel közöljük. Az első periódus kezelési ciklusainak hosszát Kaplan–Meier- és Cox-regressziós túlélés-analízisekkel hasonlítottuk össze, amelyben az adatgyűjtéskor a terápiát még folytató páciensek voltak a cenzorált esetek. A Cox-modellben rizikófaktornak tekintettük az alkalmazott gyógyszert, a ciklus alatti dózisemelés, valamint a kezelés kezdete és terminusa között mutatott aktivitásiindex-változást. A hospitalizációk gyakoriságát betegévben fejeztük ki (1 betegév = 1 beteg 1 évnyi betegsége).

1. táblázat | A vizsgálatba bevont betegek demográfiai és klinikai adatai

Betegek (fő)		102
Crohn-beteg (fő, nő/férfi)		67 (30/37)
Átlagéletkor a diagnóziskor (év)		28,70
Az első biológiai kezelésig eltelt évek (átlag)		7,84
Colitis ulcerosa (fő, nő/férfi)		35 (16/19)
Átlagéletkor a diagnóziskor (év)		35,06
Az első biológiai kezelésig eltelt évek (átlag)		9,86
1. biológiai kezelési ciklusban terápiát kapó betegek száma	IFX (CD/UC, fő)	76 (46/ 30)
	ADA (CD/UC, fő)	26 (21/5)
2. biológiai kezelési ciklusban terápiát kapó betegek száma	IFX (CD/UC, fő)	11 (8/3)
	ADA (CD/UC, fő)	30 (22/8)
3. biológiai kezelési ciklusban terápiát kapó betegek száma	IFX (CD/UC, fő)	4 (3/1)
	ADA (CD/UC, fő)	7 (5/2)

ADA = adalimumab; CD = Crohn-betegség; IFX = infliximab; UC = colitis ulcerosa

Etikai engedély: A vizsgálatot a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központjának Regionális és Intézményi Humán Orvosbiológiai és Kutatásetikai Vizsgáló Bizottsága engedélyezte (az etikai engedély száma: 4257).

Eredmények

102, gyulladáso bélbetegségben szenvedő páciens adatait elemeztük (46 nő, 56 férfi). Betegeink többsége Crohn-beteg (67,66%). A betegek demográfiai és klinikai adatai az 1. táblázatban olvashatók. Az első biológiai kezelésig a diagnózis felállításától Crohn-betegségben átlagosan 7,84, colitis ulcerosában 9,86 év telt el. Betegeink átlagéletkora a diagnózis felállításakor 28,70 év volt a Crohn-betegség és 35,06 év a colitis ulcerosa csoportjában.

Az első kezelési ciklus

Az első kezelési ciklus átlagos hossza a két hatóanyag esetében 2,64 (96% CI 1,99–3,29) év volt, ez idő alatt 76 beteg IFX-, 26 beteg ADA-kezelésben részesült. IFX-t kapó Crohn- és colitis ulcerosás betegeink több mint fele (63%) immunszupprimáns terápia alatt állt az indukció alatt. Minden, ADA-t kapó colitis ulcerosás betegünk és az ADA-t kapó Crohn-betegek 57%-a concomitans kortikoszteroid mellett kapta az első indukciós kezelést. Az indukció alatti concomitans gyógyszereket a 2. táblázat tartalmazza. IFX esetében 72%-ban, ADA esetében 65%-ban kedvező klinikai kimenetelt tapasztal-

2. táblázat | Az első kezelési periódus indukciójakor alkalmazott concomitáns gyógyszerek

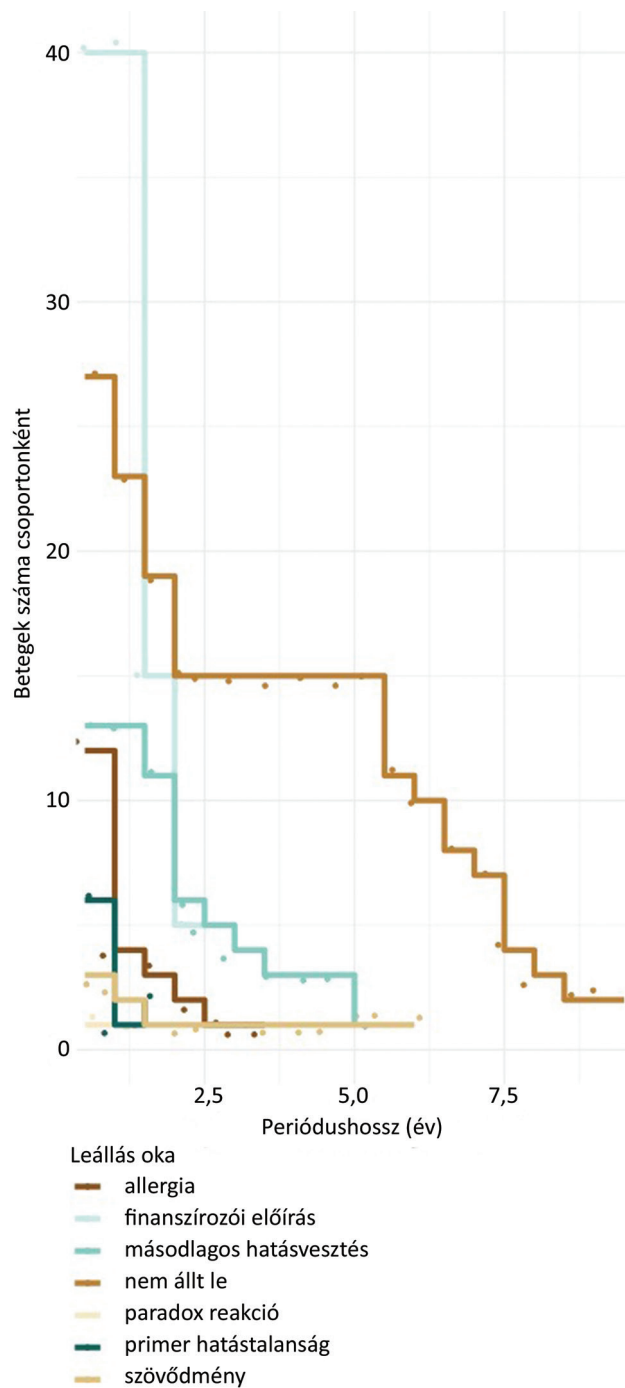
	Crohn-betegség		Colitis ulcerosa	
	IFX	ADA	IFX	ADA
Szisztémás 5-ASA (fő)	10	3	16	4
Lokális 5-ASA (fő)	0	1	6	1
Immunmodulátor (fő)	31	10	17	3
Szisztémás szteroid (fő)	17	7	17	5

ADA = adalimumab; 5-ASA = 5-aminoszalicilsav; IFX = infliximab

tunk az első kezelési ciklus végén az aktivitási pontszámok változása alapján (indukció: CDAI 284 ± 125 , pMayo $6 \pm 1,74$, cikluszárás: CDAI 92 ± 74 , pMayo $2 \pm 2,23$). Primer hatástalanság miatt a két hatóanyag esetében 3-3 alkalommal kellett befejezni a kezelést (4% IFX és 12,5% ADA). A másodlagos hatásvesztés gyakorisága 10,5% és 19% volt az IFX- és az ADA-terápia esetén. Az allergiás reakciók gyakorisága IFX és ADA esetében 13% és 4% volt, IFX-t kapó betegeinknél 2 esetben infekciós szövődmény (herpes zoster, influenza), 1 esetben psoriasisiform paradox bőrreakció megjelenése miatt kellett befejezni a kezelést. Az első kezelés 27 páciensnél az adatgyűjtéskor is tartott. 20 betegnél IFX-ról ADA-ra, 1 betegnél ADA-ról IFX-ra történt váltás az első kezelési ciklus után. 10-10 személynél a ciklus leállítását követően ugyanazzal az anti-TNF α -hatóanyaggal történt a második ciklus indukciója. Az első kezelési ciklus lefolyása a leállítás oka szerint az 1. ábrán látható.

A második kezelési ciklus

A második anti-TNF α -szer esetében a kezelési ciklus átlagos hossza a két hatóanyag esetében 4,67 (95% CI 3,37–5,98) év volt. 11 beteg IFX-, 30 beteg ADA-kezelésben részesült. Az előbbi esetében 54%-ban, az utóbbi esetében 63%-ban tapasztaltunk kedvező klinikai kimenetelt a második kezelési ciklus végén (indukció: CDAI 227 ± 118 , pMayo $6 \pm 2,00$, cikluszárás: CDAI 106 ± 91 , pMayo $3 \pm 2,00$). Primer hatástalanság 1 (IFX), illetve 3 (ADA) alkalommal zárta a ciklust. Az allergiás reakciók gyakorisága IFX esetében 18%-ra emelkedett, ADA esetében 3%-ra csökkent. A hatásvesztés gyakorisága 18%-ra és 23%-ra emelkedett. 1 esetben terhesség miatt állt le az IFX-terápia a 9. terhességi héten. 1 beteg esetében került leállításra az ADA infekció (influenza) miatt. Ezen ciklusra is jellemző volt a gyakori concomitáns immunuszupprimáns és szteroidkezelés szükségessége az indukció időpontjában (a betegek 73%-a legalább az egyik gyógyszercsoportot kapta). A második ciklus 21 betegnél az adatgyűjtés időpontjában is tartott, 5 páciensnél IFX-ról ADA-ra váltás volt szükséges, míg 3 személy kezelése ADA-ról IFX-ra váltott a ciklus végén. 3 beteg esetében a második ciklus leállítását követően ugyanazon hatóanyaggal történt a későbbiekben reindukció.



1. ábra | Az első kezelési ciklusban részt vevő betegek periódushossza a kezelés leállításának okai szerint

A harmadik kezelési ciklus

Ebben a kezelési ciklusban 4 beteg IFX-, 7 beteg ADA-terápiában részesült. A betegek 3. anti-TNF α -kezelési ciklusa átlagosan 3 évig tartott mindkét hatóanyag esetében. 1, ADA-t kapó betegnél primer hatástalanság miatt állt le a terápia, korábban még ADA-t nem kapott. 1 páciensnél szövődmény (haemolyticus anaemia) jelent meg, a többi résztvevő kedvezően reagált a kezelésre. 7 betegünk az adatgyűjtés időpontjában is kapta a kezelést.

Hospitalizációk

Az első kezelési ciklus alatt betegeink körében 10 betegre vonatkoztatva IFX esetében 1,30, ADA esetében 0,96 alkalommal volt szükség legalább egyszer relapsus miatt belgyógyászati osztályos felvételre. A kórházi tartózkodások átlagos hossza 7 nap volt mindkét hatóanyag esetében.

Műtéti megoldásra az első ciklus során 10 betegre vonatkoztatva IFX és ADA esetében 0,8 és 0,2 alkalommal volt szükség.

Dóziskonverzió

Az első kezelési ciklus során IFX esetében 22%-ban, ADA esetében 35%-ban volt szükség legalább egyszer dóziszemelésre. Ezen adatok a második ciklusban 27%-ra, illetve 47%-ra nőttek.

Az első periódus során a dóziszemelésnek a kezelés időtartamára gyakorolt pozitív korrelációját találtuk. A rövidebb periódushossz kb. 3-szor nagyobb eséllyel volt megfigyelhető, amennyiben a ciklus során legalább egyszer szükség volt a terápiás dózis növelésére (Exp(B): 0,315, 95% CI: 0,174–0,572, $p < 0,001$).

Megbeszélés

Retrospektív adatgyűjtéses vizsgálatunkban 102, gyulladáshoz vezető bélbeteg adatait elemeztük, akik legalább egy alkalommal részesültek anti-TNF α -kezelésben 2010 januárja és 2019 márciusa között. A Crohn-betegség diagnózisát követően átlagosan 7,84 év, míg colitis ulcerosa esetén átlagosan 9,86 év telt el az első anti-TNF α -terápiáig. Betegeink többségénél fiatal felnőtt korban indult az anti-TNF α -terápia.

Az első kezelési ciklus végén IFX esetében 72%, ADA esetében 65% volt a kedvező kimenetek aránya. Crohn-betegség esetén az ACCENT I. randomizált, kontrollált vizsgálat bizonyította az IFX indukciós és fenntartó terápia hatásosságát luminális és sipolyozó Crohn-betegségben. A vizsgálat 30. hetére szignifikánsan több beteg volt remisszióban az 5 mg/ttkg IFX-t kapók (39%) és a 10 mg/ttkg IFX-t kapók (45%) közül a placebo-csoport-hoz képest (21%) [13]. Colitis ulcerosa esetén az ACT I. és II. vizsgálat bizonyította az IFX-indukció és fenntartó terápia hatásosságát placebóval szemben, a vizsgálat 54. hetén az 5 mg/ttkg IFX-t kapók között 45%, a 10 mg/ttkg IFX-t kapók között 44%-os remissziós arányt írtak le [14]. Munkacsoportunk egy korábbi vizsgálatában az IFX biohasonló szer esetében az 54. héten tapasztalt remissziós arány 51%-nak bizonyult mind a Crohn-, mind a colitis ulcerosás betegek körében [15]. Az általunk vizsgált populációban IFX esetén Crohn-betegségben 54%, colitis ulcerosában 43% volt a remissziós arány az első ciklus befejezésekor. ADA esetén egy randomizált, kontrollált vizsgálat colitis ulcerosás betegek körében az 52. héten 17,3%-os remissziós arányról és 30,2%-os ked-

vező klinikai válaszról számolt be [16]. Crohn-betegségben is bizonyított az ADA hatásossága indukciós és fenntartó terápiaként egyaránt [17, 18]. Az általunk vizsgált populációban az ADA-t kapó Crohn-betegek esetén 52%-os, a colitis ulcerosa esetén 20%-os remissziós arányokat találtunk az első ciklus végén.

A másodlagos hatásvesztés gyakorisága a vizsgálatunk időtartama alatt 10,5% és 23% között alakult (az első ciklus során IFX-nál 11%, ADA-nál 21%, a második ciklus során IFX-nál 20%, ADA-nál 23% volt). A primer hatástalanság az első két ciklus során 4–12,5% között alakult. Irodalmi adatok alapján a primer hatástalanság aránya az anti-TNF α -terápiában résztesülőknel 10 és 30% között változik, míg a másodlagos hatásvesztés éves rizikója 13% IFX esetében és 20,3% ADA esetében [19]. Egy szisztematikus áttekintő közlemény ADA esetén Crohn-betegeknél a másodlagos hatásvesztést a betegek 18,2%-ánál írt le, az éves rizikó 20,3% volt betegévenként [7]. Anti-TNF α -terápiával kezelt colitis ulcerosás betegnél bekövetkező másodlagos hatásvesztésről kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Az ACT1-vizsgálatban a klinikailag nem remisszióban levő betegek aránya 66% volt az 54. héten, az ACT2-vizsgálatban 74,4% volt ez az arány a vizsgálat 30. hetén [14].

Amennyiben a ciklus során történt dóziszemelés, úgy a kezelés hossza szignifikánsan megnőtt. Az anti-TNF α -terápia során bekövetkező dóziszemelések arányáról beszámoló irodalmi adatok tág határok között változnak. ADA-terápia esetén a betegek megközelítőleg 8%-ánál dóziszemelésre volt szükség a kezelés első évében [20]. Ennél jóval magasabb arányról is beszámoltak, ahol a betegek megközelítőleg 40%-ánál tértek át az ADA hetenkénti adagolására a kezelés első évében [21]. Crohn-betegek körében vizsgálva az IFX esetén 37%-ban volt szükség dóziszemelésre [22], colitis ulcerosában szenvedő betegek esetében 42–58% között változott ez az arány [23]. Az általunk vizsgált populációban IFX esetén 22%-nál, míg ADA esetén 35%-nál volt szükség az első ciklus során dóziszemelésre.

Két prospektív, magyar vizsgálat felmérte a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa lefolyását és a relapsusok gyakoriságát az IFX-terápia leállítását követő egy éven belül a leállításkor remisszióban lévő betegek körében. Ezen vizsgálatok eredményei alapján a colitis ulcerosás betegek 35%-ánál volt szükség az anti-TNF α -terápia újraindítására a leállítást követő 4 hónapon belül (medián érték), míg a Crohn-betegek 45%-ánál a leállítást követő 6 hónapon belül (medián érték) [24, 25]. Az általunk vizsgált populációban az IFX-kezelés újraindításának gyakorisága 40% volt.

Belgyógyászati osztályos kezelésre 10 betegévente IFX-nél 1,30, ADA-nál 0,96 alkalommal volt szükség, átlagosan 7 napig. Allergiás reakció megjelenése miatt az IFX-terápiát az első ciklus során 13%-ban kellett leállítani. Ezen szer esetében a megfigyelt infúzióval összefüggő nemkívánatos események gyakorisága 8%-nak bizonyult [8, 9]. A CT-P13 IFX biohasonló készítménnyel

készített tanulmány nemkívánatos események gyakoriságaként a magyar páciensek körében 9,6%-ot jegyez, amelyeknél a leggyakoribb tünetek a kiütés, nehézlégzés, mellkasi panaszok, hányinger és fejfájás voltak [9].

Következtetés

Vizsgálatunk eredményei alapján megállapítható, hogy az infliximab és az adalimumab hosszú távon vizsgálva is kellően hatékony, közel 70%-ban kedvező klinikai válasszal záródtak a kezelési ciklusok. Az egymást követő kezelési ciklusok során a kezelés hatékonysága csökkent. A primer hatástalanság, illetve a szövődmények miatti leállítás előfordulása az irodalmi adatok alapján várható gyakoriságok alsó tartományába esett. A másodlagos hatásvesztés gyakorisága IFX esetében alacsonyabbnak bizonyult, míg ADA esetén megközelítette az irodalomban fellelhető számadatokat. Az anti-TNF α -terápia során alacsony hospitalizációs és műtéti arány volt észlelhető. A hosszú távú utánkövetés során az anti-TNF α -szerek biztonságosnak bizonyultak, új biztonságossági aggály nem merült fel.

Anyagi támogatás: A szerzők a közlemény megírásával kapcsolatban anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: B. P., S. S., R. M., T. T.: Adatgyűjtés, adatelemzés. B. K., B. P.: Statisztikai adatelemzés. B. P., S. S., M. Á., B. R., F. A.: A hazai és a nemzetközi irodalom áttekintése. B. P., Sz. K. J.: A kézirat szövegezése. M. T., Sz. Z., N. F., F. K., B. A.: A kézirat átnézése, javítása. A cikk végleges változatát mindegyik szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 4–22.
- [2] Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 649–670.
- [3] Knight DM, Trinh H, Le J, et al. Construction and initial characterization of mouse human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol*. 1993; 30: 1443–1453.
- [4] Rencz F, Péntek M, Bortlik M, et al. Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 1728–1737.
- [5] Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 24–30.
- [6] Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33: 987–995.
- [7] Billioud V, Sandborn WJ, 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.
- [8] D'Haens GR, Sartor RB, Silverberg MS, et al. Future directions in inflammatory bowel disease management. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 726–734.
- [9] Bálint A, Rutka M, Végh Z, et al. Frequency and characteristics of infusion reactions during biosimilar infliximab treatment in inflammatory bowel diseases: results from Central European nationwide cohort. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16: 885–890.
- [10] Best WR, Becktel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439–444.
- [11] Lewis JD, Chuai S, Nessel L, et al. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14: 1660–1666.
- [12] Viguier M, Richette P, Bachelez H, et al. Paradoxical adverse effects of anti-TNF- α treatment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009; 5: 421–431.
- [13] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al., the ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549.
- [14] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2462–2476. [Erratum: *N Engl J Med*. 2006; 354: 2200.]
- [15] Farkas K, Rutka M, Ferenci T, et al. Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective and safe in maintaining remission in Crohn's disease and ulcerative colitis – experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther*. 2017; 17: 1325–1332.
- [16] Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257–265.e1–e3.
- [17] Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–333.
- [18] Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65.
- [19] Flamant M, Roblin X. Inflammatory bowel disease: towards a personalized medicine. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018; 11: 1756283X17745029.
- [20] Taxonera C, Iglesias E, Muñoz F, et al. Adalimumab maintenance treatment in ulcerative colitis: outcomes by prior anti-TNF use and efficacy of dose escalation. *Dig Dis Sci*. 2017; 62: 481–490.
- [21] Black CM, Yu E, McCann E, et al. Dose escalation and health-care resource use among ulcerative colitis patients treated with adalimumab in English hospitals: an analysis of real-world data. *PLoS ONE* 2016; 11: e0149692.
- [22] Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 760–767.
- [23] Taxonera C, Olivares D, Mendoza JL, et al. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 9170–9177.
- [24] Farkas K, Lakatos PL, Nagy F, et al. Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2013; 48: 1394–1398.
- [25] Molnár T, Lakatos PL, Farkas K, et al. Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37: 225–233.

(Molnár Tamás dr.,
Szeged, Korányi fasor 8–10., 6720
e-mail: molnar.tamas@med.u-szeged.hu)