

# Anti-TNF $\alpha$ -terápiában részesülő gyulladásos bélbetegek hosszú távú utánkövetése

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

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

<sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged

**Bevezetés:** A gyulladásos bélbetegségek kezelésében a tumornekrózisfaktor-alfa-ellenes (anti-TNF $\alpha$ ) 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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ ) 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 $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  = 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 $\alpha$ : 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 szisztémássteroid-terápiát aktivitásfokozódás nélkül, vagy a szisztémássteroid-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 $\alpha$  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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 leállításkor, 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 hatásalanság 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 concomitans gyógyszerek

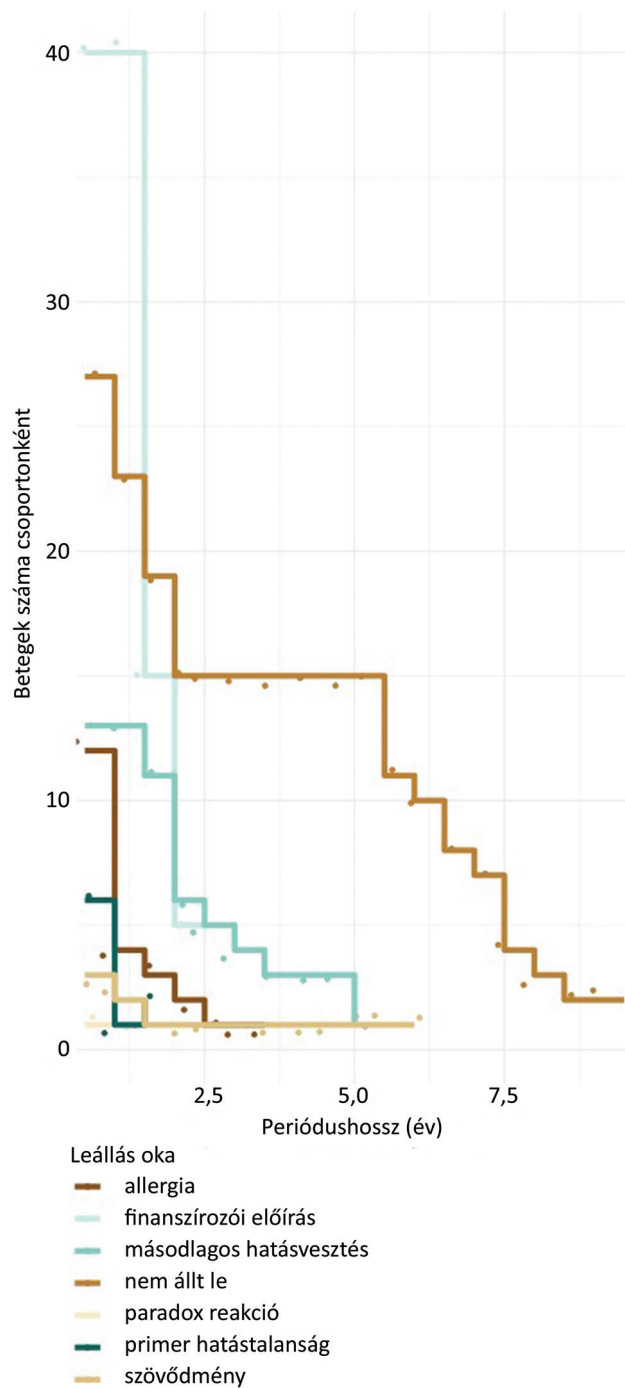
	Crohn-betegség		Colitis ulcerosa	
	IFX	ADA	IFX	ADA
Szisztémás 5-ASA (fő)	10	3	16	4
Lokális 5-ASA (fő)	0	1	6	1
Immunmodulátor (fő)	31	10	17	3
Szisztémás szteroid (fő)	17	7	17	5

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

tunk az első kezelési ciklus végén az aktivitási pontszámok változása alapján (indukció: CDAI  $284 \pm 125$ , pMayo  $6 \pm 1,74$ , cikluszárás: CDAI  $92 \pm 74$ , 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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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  $227 \pm 118$ , pMayo  $6 \pm 2,00$ , cikluszárás: CDAI  $106 \pm 91$ , 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 concomitans immunszuppresszív 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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -terápiáig. Betegeink többségénél fiatal felnőtt korban indult az anti-TNF $\alpha$ -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 lumenális 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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -terápia során alacsony hospitalizációs és műtéti arány volt észlelhető. A hosszú távú utánkötés során az anti-TNF $\alpha$ -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- $\alpha$  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)