A biohasonló gyógyszerek és a gyorsan hozzáférhető MR szerepe a gyulladásos bélbetegségek kezelésében

Doktori értekezés

Dr. Iliás Ákos

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Lakatos Péter László DSc., professzor

Hivatalos bírálók: Dr. Glasz Tibor Ph.D., egyetemi docens
Dr. Taller András Ph.D., c. egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:
Elnök: Dr. Lengyel Gabriella Ph.D., egyetemi docens
Tagok: Dr. Somorácz Áron Ph.D
Dr. Balázs Ákos Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2020

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés ……..9
1.1. A gyulladásos bélbetegségekepidemiológiája....……..……..9
1.1.1. A kor, a nem, a rassz és a szociális háttér szerepe az előfordulásban……..11
1.2. A gyulladásos bélbetegségek etiopatogenezise……..……11
1.2.1. A genetikai és immunológiai tényezők szerepe az etiopatogenezisben……....12
1.2.2. A környezeti, mikrobiológiai tényezők szerepe az etiopatogenezisben……....14
1.3. A gyulladásos bélbetegségek klinikai megjelenése és szövődményei……....15
1.3.1. A gyulladásos bélbetegségek klasszifikációja, vezető tünetek …….…15
1.3.2. A gyulladásos bélbetegségek klinikai lefolyása, betegségprogresszió.……..…17
1.3.3. A gyulladásos bélbetegségek extraintesztinális manifesztációi…….….....19
1.3.4. A gyulladásos bélbetegségek és a daganatos betegségek összefüggése……....20
1.4. A gyulladásos bélbetegségek diagnosztikája…….……...21
1.4.1. A biokémiai vizsgálatok szerepe a diagnosztikában…….……21
1.4.2. A képalkotó vizsgálatok szerepe a diagnosztikában……..22
1.4.3. Az endoszkópia és a szövettani vizsgálat szerepe a diagnosztikában….....26
1.4.4. A kalprotektin szerepe a diagnosztikában …….……...27
1.4.5. A szerológiai vizsgálatok helye a diagnosztikában…….……..29
1.5. A gyulladásos bélbetegségek kezelése…….……....30
1.5.1. Terápiás célok…….…….….…….30
1.5.2. A konvencionális gyógyszeres kezelés……..…….....31
1.5.3. A biológiai kezelés ……...…….……...34
1.5.3.1. Tumor nekrózis faktor alfa ellenes antitestek…….....34
1.5.3.2. Integrin gátlók…….....36
1.5.3.3. Interleukin gátlók…….…...36
1.5.3.4. A biohasonló gyógyszerek szerepe a kezelésben……...38
1.5.3.5. A terápiás gyógyszerszint meghatározás szerepe a gondozásban…….39
1.5.4. Az új támadáspontú kismolekulák kezelésben betöltött szerepe…….....40
1.5.5. Egyéb kezelési lehetőségek gyulladásos bélbetegségben…….41
1.5.6. A sebészi kezelés helye a terápiában. ……...42
1.5.7. A kezelés lehetséges mellékhatásai …….....42

1.5.8. Terápiás megfontolások a klinikai gyakorlatban……...44
2. Célkitűzések ……46
2.1. A visszaváltás kimenetele a biohasonló készítményről……...……...……46
2.2. Crohn-betegek ellátásnak optimalizálása ……...…….....47
3. Módszerek …….……..48
3.1. A visszaváltás kimenetele a biohasonló készítményről……....……..48
3.1.1. Terápiás gyógyszerszint mérés…….….....49
3.2. Crohn-betegek ellátásnak optimalizálása…….……50
3.3. Statisztikai módszerek…….……52
3.3.1. A visszaváltás kimenetele a biohasonló készítményről. ……..…..…….52
3.3.2. Crohn-betegek ellátásnak optimalizálása …….……52
3.4. Etikai nyilatkozat…….53
3.4.1. A visszaváltás kimenetele a biohasonló készítményről……..…….....53
3.4.2. Crohn-betegek ellátásnak optimalizálása……..53
4. Eredmények ..…….....54
4.1. A visszaváltás kimenetele a biohasonló készítményről……..…….....54
4.1.1. Klinikai állandóság és gyógyszeren maradás a visszaváltást követően…….55
4.1.2. TDM, gyógyszerszint és immunogenitás a visszaváltást követően…..….....59
4.1.3. Nemkívánatos események a visszaváltást követően……..……..…….……64
4.2. Crohn-betegek ellátásnak optimalizálása…….…….……...65
4.2.1. Az MR szerepe klinikai aktivitást mutató betegek esetén……..…...……67
4.2.2. Az MR szerepe klinikai aktivitást nem mutató betegek esetén……...……70
4.2.3. A radiológiai aktivitás, klinikai betegségaktivitás, biomarkerek….…….....71
5. Megbeszélés……..…….....72
5.1. A visszaváltás kimenetele a biohasonló készítményről……..…….....72
5.2. Crohn-betegek ellátásnak optimalizálása…….....78
6. Következtetések…….....84
7. Összefoglalás ...…….…….....85
8. Summary …….....…….……..….....86
9. Irodalomjegyzék…….….…….....87
10. Saját publikációk jegyzéke……..116
11. Köszönetnyilvánítás……118

Rövidítések jegyzéke

ADA: anti drug antibodies = gyógyszerellenes antitestek

AZA: azathioprine

ANCA: antineutrophil citoplazmatikus antitest

ASCA: anti Saccharomyces cerevisiae antitest

CARD 15: caspase recruitment domain-containing protein 15

CD: Crohn's disease = Crohn-betegség

CDI: Clostridium difficile infekció

CDAI: Crohn-betegség aktivitási index

CDEIS: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity = Crohn-betegség endoszkópos súlyossági index

CMV: citomegalovírus

CRC: colorectalis carcinoma = vastagbéldaganat

CRP: C-reactive protein= C-reaktív protein

DWI MRI: diffusion-weighted MR imaging = diffúzió-súlyozott MR képalkotás

ECCO: European Crohn's Colitis Organization = Európai Crohn és Colitis Társaság

ECCO-EpiCom: European Crohn's Colitis Organization Epidemiology Committee = Európai Crohn Colitis Társaság Epidemiológiai Csoport

EIM: extraintesztinális manifesztáció

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay = enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálat

EMA: European Medicines Agency = Európai Gyógyszerügynökség

FC: fecal calprotectin = széklet kalprotektin

GALT: gut associated lymphoid tissue = bélnyálkahártya-asszociált limfoid szövet

GI: gasztrointesztinális = gyomor-bélrendszeri

HBI: Harvey–Bradshaw Index

Hg: hemoglobin

IBD: inflammatory bowel disease = gyulladásos bélbetegség

IBD-U: inflammatory bowel disease-unclassified = nem klasszifikált gyulladásos bélbetegség

IBS: irritable bowel syndrome = irritábilis bél szindróma

IBSEN: Inflammatory Bowel Disease in South-Eastern Norway = Délkelet-Norvég Gyulladásos Bélbetegség Kohorsz

IFX: infliximab

IL: interleukin

IS: immunszuppressziv

JAK: Janus arcú kináz

LOR: loss of response = hatásvesztés.

MTX: methotrexat

NSAID: non-steroid antiinflammatory drug = nem szteroid gyulladáscsökkentő

MALT: mucosa-associated lymphoid tissue = nyálkahártyához kapcsolódó limfoid szövet

MARIA: Magnetic Resonance Index of Activity = Mágneses rezonancia aktivitási index

NEAK: Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő

NOD2: nukleotid kötő oligomerizációs domén 2

OEP: Országos Egészségbiztosítási Pénztár

pANCA: perinuklearis antineutrophil citoplazmatikus antitest

PDAI: perianal disease activity index = perianális betegség aktivitási index

PNR: primer non response = elsődleges hatástalanság

PPI: proton pump inhibitor = protonpumpagátló

PSC: primer sclerotizáló cholangitis

RCT: randomized controlled trial = randomizált kontrollált vizsgálat

SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn Disease: egyszerű endoszkópos pontrendszer Crohn-betegségben

SD: standard deviancia

SE TUKEB: Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága

TBC: tuberkulózis

TDM: therapeutic drug monitoring = terápiás gyógyszerszint monitorozás

Th: T helper sejt = segítő T sejt

TI: terminalis ileum

TNF: tumor nekrózis faktor

TNFα: tumor nekrózis faktor alfa

TL: trough level = szérum völgy gyógyszerszint

TLR: toll-like receptor

TPMT: thiopurin S-methyltransferase

Tskg: testsúlykilogramm

UC: ulcerative colitis = colitis ulcerosa, fekélyes vastagbélgyulladás

US FDA: United States Food and Drug Administration = az Egyesült Államok Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala

UST: ustekinumab

VDZ: vedolizumab

Ábrák, táblázatok jegyzéke:

1. ábra. Az IBD 2013-as prevalenciája Magyarországon, régiók szerinti bontásban
2. ábra. Az IBD kialakulásának lehetséges mechanizmusa, Reogler és munkatársai nyomán
3. ábra. Biohasonló IFX és adalimumab készítmények 2017-es palettája
4. ábra. Klinikai aktivitási mutatók változása a betegkövetés alatt CD
5. ábra. Klinikai aktivitási mutatók változás a betegkövetés alatt UC
6. ábra. Klinikai aktivitási mutatók változás az összes IBD-s beteg esetén, akik váltáskor remisszióban voltak
7. ábra. Gyógyszerszintek változása a 16. héten minden beteg esetén
8. ábra. Gyógyszerszintek alakulása Crohn betegek esetén
9. ábra. Gyógyszerszintek alakulása az UC-s betegek esetén
10. ábra. Klinikai aktivitást mutató betegek terápiás módosításai és kórházi felvételek alakulása az MR aktivitás függvényében
11. ábra. Klinikai aktivitást nem mutató betegek terápiás módosításai és kórházi felvételek alakulása az MR aktivitás függvényében
12. ábra. Crohn - betegség MR-képe
13. ábra. Az eredeti és a biohasonló biológiai szerek közötti lehetséges váltások
14. ábra. Biohasonló szerek fejlesztésének, befogadásának folyamata
15. ábra. STRIDE konszenzus ajánlás és „treat to target” megközelítés az IBD kezelésében

1. táblázat. A Crohn-betegség Montreali klasszifikációja
2. táblázat. Az UC Montreali Osztályozása
3. táblázat, Adatgyűjtésre vonatkozó követési stratégia
4. táblázat. Betegjellemzők a vizsgálat kezdetén (MR)
5. táblázat. Klinikai és laboratóriumi paraméterek (medián CDAI és a közepes CRP) változása a teljes vizsgálat alatt
6. táblázat. Gyógyszer és ellananyagszintek alakulása az összes beteg esetén

7. táblázat. Gyógyszer és ellenanyagszintek a Crohn betegek esetén
8. táblázat. Gyógyszer és ellenanyagszintek UC-s betegek esetén
9. táblázat. Nemkívánatos események a vizsgálat időszaka alatt az összes beteg esetén
10. táblázat. A klinikai hatás fenntartása (gyógyszeren maradás) a vizsgált periódus alatt
11. táblázat. Az MR vizsgálaton átesett betegek jelemmzői
12. táblázat. MR eltérések alakulása aktivitást mutató és remisszióban lévő Crohn betegek esetén

1. Bevezetés

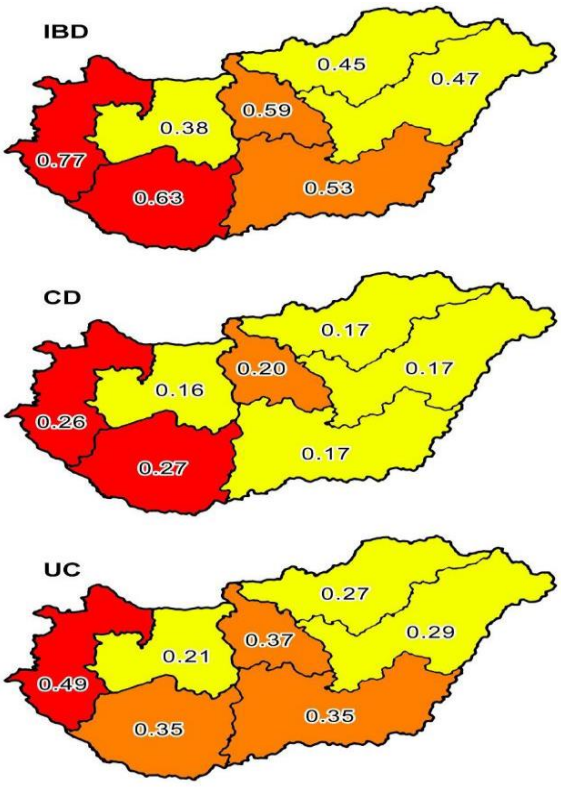
Az immunmediált gyulladásos betegségek (IMID) közé tartozó gyulladásos bélbetegség (IBD) pontos etiológiája sajnos a mai napig tisztázatlan. A betegség lefolyása és megjelenése betegenként igen eltérő, mely nagyban nehezíti a megfelelő terápia kiválasztását. Súlyos esetekben az életminőséget jelentősen rontó betegséglefolyással, szövődmények kialakulásával kell számolni, míg az enyhe lefolyású esetek gyógyszeres kezelése hosszútávon is megfelelő életminőséget biztosít.
Az IBD mindkét formája, a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) is hullámzó lefolyást mutat, mely elengedhetetlenné teszi a szoros orvos-beteg kapcsolatot és a betegség folyamatos szoros követését.

1.1. A gyulladásos bélbetegségek epidemiológiája

Az IBD epidemiológiája sokat változott az elmúlt néhány évtizedben, de bizonyosan elmondható, hogy napjainkban a folyamatosan növekvő előfordulás miatt már szinte minden szakterületen számolni kell IBD-s betegek kezelésével. Korábbi átfogó epidemiológiai vizsgálatok alapján az IBD mindkét formáját döntően a nyugati világ betegségének tartottuk, mivel az iparilag fejlett országokban és régiókban (pl. Kanada,Nyugat-Európa) magas prevalencia és incidencia mutatkozott (IBD összesített előfordulás a teljes kanadai populációban : 0,5%) minkét betegségtípus esetén[1]. Az elmúlt két évtizedben azonban a korábban az IBD szempontjából alacsony előfordulású területeken is egyre növekvő incidenciáról és prevalenciáról számolnak be[2]. A pontos oka ennek a változásnak ismeretlen, de vélhetőleg csakúgy, mint az etiológiánál, itt is számos faktor által befolyásolt folyamatról van szó, melyben szerepet játszik az egészségügy és azon belül is a diagnosztikus eszközök fejlődése és azok növekvő hozzáférhetősége, valamint olyan gazdasági, környezeti tényezők, mint a nyugati életmód és diéta elterjedése. Ettől függetlenül a legmagasabb prevalencia változatlanul a fejletett országokban mérhető (300/100 000 lakos), de az új betegek évenkénti száma ezeken a területeken már stagnálni látszik[3]. Európából a legmagasabb prevalenciát Németországból és Norvégiából közölték (CD és UC: 262/100 000 és 505/100 000 Norvégia, 322/100 000 és 412/100 000 Németország)[3]. Egy nemrégiben megjelent

összefoglaló tanulmány alapján változatlanul észlelhető egy észak-déli különbség a betegség előfordulását tekintve. UC incidenciája észak-európai centrumok jelentése alapján 2012-ben 11.4/100 000 lakos volt, míg ugyanez dél-európai centrumok esetén 9.8/100 000 lakosnak mutatkozott. Crohn-betegek esetén még látványosabb az eloszlás az incidenciát tekintve, északon 6,3/100 000, míg délen 3,6/100 000 lakos[4].

A **magyarországi** korábbi felmérések egy kórház alapú, Borsod-Abaúj-Zemplén megyét vizsgáló kutatásból és egy átfogóbb Veszprém megyei vizsgálatból származnak[5,6]. Mindkét felmérés során az idő előrehaladtával folyamatosan növekvő incidencia és prevalencia volt tapasztalható, és a vizsgálati időszak végén a Veszprém megyei tanulmányban az incidencia és prevalencia mutatók már megfeleltek az európai átlagos értékeknek is (incidencia UC:11/100 000, CD: 4,6/100 000, prevalencia 2001-ben: UC: 142/100 000, CD:53/100 000). Egy frisebb, a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatain alapuló, munkacsoportunk által lefolytatott 2013-as vizsgálat szerint a Crohn-betegség pervalenciája Magyarországon kb. 0,20 %-os, míg az UC-é 0,34 %[7] volt. A lenti ábrákon szintén felismerhető a kelet- nyugati eloszlás megjelenése hazánkban is a fenti 2013-as vizsgálat alapján.



1. ábra. Az IBD 2013-as prevalenciája Magyarországon, régiók szerinti bontásban[7]

1.1.1. A kor, a nem, a rassz és a szociális háttér szerepe az előfordulásban

A korábbi nemek közötti megoszlás megdőlni látszik, és a jelenlegi vizsgálatok már lényeges különbséget nem találnak a férfiak és a nők közötti összesített IBD előfordulást tekintve. Noha UC-ban jelenleg is enyhe férfi túlsúly tapasztalható, mely leginkább az idősebb korban kezdődő, distalis betegségek számlájára írható[8]. Korábban a fehérbőrű populációban tapasztalt magasabb prevalencia és incidencia értékek sem reprodukálhatóak már napjainkban, bár bizonyos területeken és alcsoportokban még magasabb a fehérbőrű betegek aránya, de a legfrissebb vizsgálatok a fekete és ázsiai populációban is a fehérekhez megközelítő prevalenciáról számolnak be. Amerikában a hispániai lakosság körében változatlanul kicsi a betegség előfordulása[9]. Az IBD prevalenciáját hagyományosan kétcsúcsú, úgynevezett bimodalis görbe jellemezte, de a legújabb epidemiológiai kutatások szerint ez is változni látszik[10]. Crohn-betegségben az újabb epidemiológiai vizsgálatok már csak egycsúcsú görbével jellemzett előfordulási megoszlást, míg UC esetén az egyes vizsgálatok az idősebb korban egy második laposabb előfordulási gyakoriságnövekedést is mutatnak[1]. Összességében azonban megállapítható, hogy az életkor szerinti megoszlási eltérések is csökkennek, a 20-30 éves életkorban tapasztalható incidencia növekedést egy folyamatosan csökkenő incidencia követ. Az időskorban korábban megfigyelt gyakoribb előfordulás hátterében felmerül a későn felismert betegek és a vastagbéldaganat (CRC) szűrőprogramok elterjedésének oki szerepe is. Néhány évtizede még elfogadott tény volt, hogy az IBD a jobb szocioökonómiai helyzetben lévők betegsége, de az elmúlt időszak kutatási eredményei ezzel kapcsolatosan már szintén ellentmondásosak[11].

1.2. A gyulladásos bélbetegségek eitopatogenezise

Jelenleg elfogadott hipotézis szerint az **IBD multifaktoriális etiológiájú betegség**. A genetikailag fogékony emberekben bizonyos környezeti és mikrobiális változások hatására alakul ki az immunmediált gyulladás a szervezetben. Az eltérő genetikai háttér és a gyulladásos kaszkádot beindító, majd fenntartó részben eltérő immunfolyamatok nagyban befolyásolják az eltérő klinikai viselkedést és lefolyást. Ezen folyamatok

kutatása a biológiai kezelések előtérbe kerülésével különösen nagy hangsúlyt kap, mivel pontosabb megértésük segítségével megvalósulhatna a kezelés során a mindinkább egyénre szabott gyógymód kiválasztása is. Sajnos az elmúlt évtizedben végzett enormis mennyiségű etiopatogenezist feltáró kutatás mindegyike csak egy kis szeletét tudta vizsgálni a teljes folyamatnak, és elmaradtak a tényleges etiológiát globálisan vizsgáló, majd azt feltáró, magyarázó kutatások. Napjainkban a felgyülemlett hatalmas adatbázist számítógépes rendszerek segítségével is elemzik, annak reményében, hogy a jövőben létrejön majd az a hipotézis, mely alapján az etiopatogenezis minden beteg esetén megérthető és igazolható lesz[12].

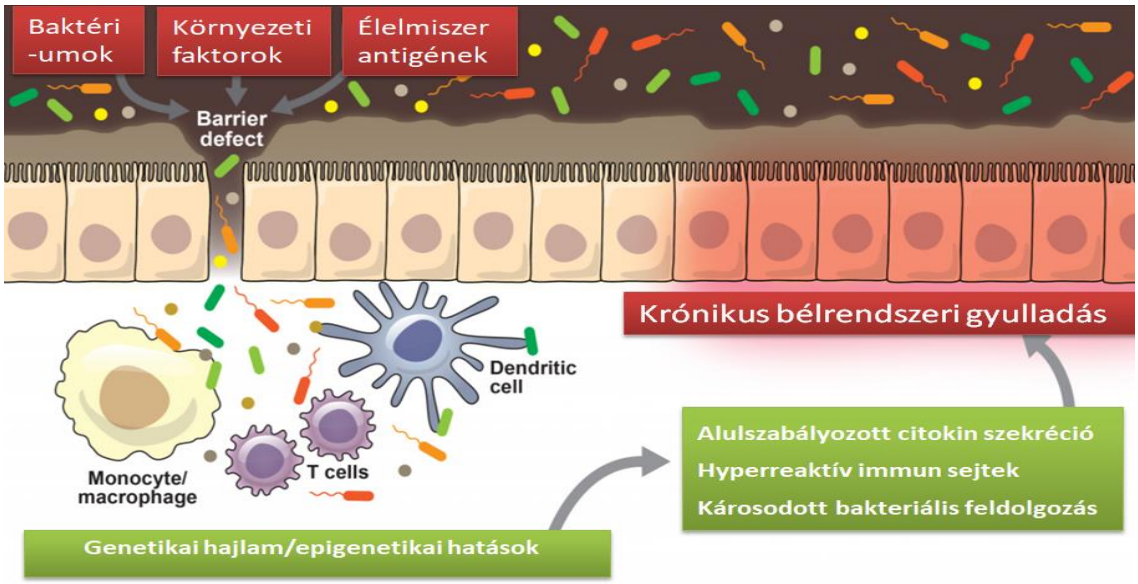
1.2.1. A genetikai és immunológiai tényezők szerepe az etiopatogenezisben

Az IBD-vel kapcsolatos genetikai vizsgálatok eredményei számos esetben később a klinikai orvosok számára is hasznos információkkal szolgálnak. Kezdetben a genetikai fogékonyságra egypetéjű ikreknél tapasztalt magas (Crohn-betegségben 35 %, UC 10%) szinkron előfordulási arány és a családi halmozódás esetén tapasztalt hasonló fenotípus hívta fel a figyelmet[13]. Szintén a genetikai hajlam szerepét erősíti az a tény, hogy mai napig a legerősebb ismert rizikófaktor az IBD kialakulásának tekintetében (10-12%) a pozitív családi anamnézis[14].

Az elmúlt évtized pontosabb, genomszintű vizsgálatai az IBD tekintetében is számos ponton segítették a betegség kialakulásának alaposabb megértését. Kétszáz feletti azon gének száma, amelyek összefüggésbe hozhatóak valamilyen formában az IBD kialakulásával. Bizonyosnak tekinthető, hogy a betegségre való hajlam genetikailag meghatározott, de az öröklődés általában nem egyetlen génhez köthető, hanem poligénes. Talán a legtöbbet kutatott, a bakteriális érzékelésben szerepet játszó, Crohn-betegségben prognosztikai jelentőséggel is bíró (fiatalkori betegségindulás, ilealis, szűkületes forma, magasabb sebészeti igény) a 16-os kromoszóma IBD1 locusa, mely a NOD2/CARD 15 (NOD2: nukleotid kötő oligomerizációs domén 2,CARD 15: caspase recruitment domain-containing protein 15) génnek felel meg[15]. Az ezt módosító toll like receptor 4(TLR4), valamint szintén ebben a folyamatban szerepet játszó interleukin (IL) - 23 receptor, a terápia szempontjából is meghatározó és napjainkban az IBD-vel

kapcsolatos gyógyszervizsgálatok egyik lényeges szereplője. Sajnos a képet árnyalja, hogy a megismert mutációk nem mindegyik IBD-s betegben találhatóak meg és számos egészséges ember is hordozza az IBD-vel összefüggésbe hozható genetikai eltéréseket, így a genetikai vizsgálatok – bár a betegség-viselkedés, lefolyás vagy a terápia tekintetében olykor predikciós értékkel rendelkeznek – rutinszerű használata nem terjedt el[16].

Az IBD patogenezisének modern szemléletében meghatározó jelentőségű az immunrendszer kóros működése, a gátló (antiinflammatorikus) és serkentő (proinflammatorikus) folyamatok közötti bonyolult egyensúly felbomlása. A nyálkahártya és a nyálkahártyához kapcsolódó limfoid szövet (MALT) jelentős antigén prezentációs immunszervünk. Közvetlen kapcsolatban áll a külvilággal és ennek egy igen fontos része a bélnyálkahártya-asszociált limfoid szövet (GALT), mely meghatározó az autoimmun bélrendszeri betegségek etiológiájában. A CD4+ segítő T sejtek (Th) két alcsoportja ismert: Th1 és Th2 sejtek. UC-ban a Th2-es sejtcsoport míg Crohn-betegségben inkább a Th1-es alcsoport sejtjei kerülnek túlsúlyba. A gyulladásos kaszkádban fontos szerepet játszó molekulák, mint a tumor nekrózis faktor (TNF) és az interleukinek a kutatás középpontjában állnak, de az effektor T és B sejtek kitapadását és átjutását szabályozó integrinek terápiás felhasználása is jelentős[17].



2. ábra. Az IBD kialakulásának lehetséges mechanizmusa, Reogler és munkatársai nyomán[18]

1.2.2. A környezeti, mikrobiológiai tényezők szerepe az etiopatogenezisben

A környezeti tényezők közül az egyik legtöbbet vizsgált faktor a dohányzás. Az IBD igen összetett etiopatogenezisét jól példázza, hogy a dohányzás szerepe a Crohn-betegség és az UC kialakulásának szempontjából eltérő hatású. Crohn-betegségben a dohányzás kimutatottan negatív prognosztikai faktor, nemcsak a betegség kialakulásának esélyét növeli, de a dohányosok körében nagyobb a szövődmények száma és a kezelésre adott válasz is csekélyebb mértékű, gyakrabban van szükség sebészi beavatkozásra. UC-ban a dohányzás bizonyos szempontból védő hatású, és bár a legújabb kutatások itt sem egyértelműek, kijelenthető, hogy UC-s betegek esetén a dohányzás elhagyásával emelkedik a relapszusok száma[19].

Az appendectomia is sokat vizsgált rizikófaktor. Jelenlegi ismereteink szerint a fiatalkori, kimutatott gyulladás miatt elvégzett appendectomia véd az UC kialakulásával szemben, míg appendectomián, de különösen perforált appendicitis miatt elvégzett appendectomián átesett betegek körében gyakoribb volt a Crohn-betegség az átlag populációhoz képest[20].

Korábban felmerült orális fogamzásgátlók oki szerepe is az IBD kialakulásában. Egy nemrégiben megjelent metaanalízis alapján az IBD mindkét formájában kimutatható kockázatnövekedés az orális fogamzásgátlókat szedő emberek körében[21].

A csecsemőkorban és korai gyermekkorban történő antibiotikum használat egy átfogó vizsgálat szerint egyértelműen növeli a Crohn-betegség kialakulásának esélyét, de ellentétben a korábbi tanulmányokkal, az UC kialakulására nincs hatással[22].

Napjainkban a mikrobiom vizsgálata sok gyomor-bélrendszeri betegség esetén előtérbe került. A baktériumok meghatározó szerepét a betegség kialakulásában több tényező is alátámasztja. Enyhe és középsúlyos UC-ban alkalmazott probiotikum kezelés jótékony hatású mind remisszió indukciójában, mind annak fenntartásában[23]. Gyermekek esetén ajánlás szinten is elfogadott kezelési mód a kizárólagos tápszerrel történő enterális táplálás, mely többek között szintén a mikrobiomra kifejtett jótékony hatásnak köszönhető[24]. Bár jelentős az ebben a témában felhalmozott kutatási eredmény, jelenleg csak az bizonyos, hogy IBD-s betegek esetén a mikrobiom diverzitása jelentősen csökken, mely maghatározó lehet a betegség kialakulásában és a gyulladás fenntartásában[25]. Korábban számos vírus és baktériumtörzs (cytomegalovírus (CMV),

Mycobacterium paratuberculosis, Escherichia coli) oki szerepét felvetették a betegség kialakulásában, de később ezeket érdemben bizonyítani nem sikerült.

Bár eddig sajnos hiányoznak a hosszú távú prospektív vizsgálatok, de vélhetőleg a nagyon szerteágazó környezeti faktorok (diéta, életmód, antibiotikumok, anyatejes táplálás hiánya, dohányzás, fertőzések, műtétek, egyéb ismeretlen faktorok) hatására mennyiségben és diverzitásban megváltozott mikrobiom epigenetikai és immunmodulátor hatásnak következtében fejlődik ki a betegség az arra fogékony személyekben[26].

1.3. A gyulladásos bélbetegségek klinikai megjelenése és szövődményei

Az IBD- hez tartozó mindkét betegség, az UC és a Crohn-betegség is hullámzó lefolyást mutat. A páciensek életének minden aspektusára hatással lehetnek: tanulás, szociális kapcsolatok, szexualitás, gyermekvállalás, munkahely, családi élet. Tüneteik, szövődményeik sok esetben megegyeznek, de van néhány olyan fontos különbség, mely az esetek nagy részében könnyen megkülönböztethetővé teszi a két betegséget. Azokban az esetekben, amikor sem a klinikai, sem az endoszkópos vagy hisztológiai jelek segítségével nem lehet eldönteni, hogy melyik entitásról van szó, akkor a nem klasszifikált gyulladásos bélbetegség (IBD-U) megjelölést alkalmazzuk, mely általában rossz prognózisú kórkép[27].

1.3.1. A gyulladásos bélbetegségek klasszifikációja, vezető tünetek

Crohn-betegség esetén a gyulladás az egész bélrendszerben bárhol előfordulhat. Leggyakoribb a terminális ileum (TI) érintettsége, majd az ileocoecalis forma, a legritkább a csak a vastagbelet érintő (kb. 20%), majd a felső GI rendszer betegségével járó formák (<5%). Az anális és perianális érintettség gyakran társul más lokalizációkhoz. A gyulladás a bélfal teljes rétegére kiterjed, gyakori vizes-nyákos hasmenéssel, fogyással, gyakran hasi rezisztencia kialakulásával jár[28].

1. táblázat. A Crohn-betegség Montreali klasszifikációja[29].

Életkor a diagnóziskor (age=A)	A1: 16 év alatt
	A2: 16-40 év
	A3: 40 év felett
Lokalizáció (localization=L)	L1: ileum
	L2: colon
	L3: ileocolon
	L4: felső gasztrointesztinális
	perianális érintettség (p)
Betegségviselkedés (behavior=B)	B1: nem szűkületes, nem penetráló
	B2: szűkületes
	B3: penetráló
	B4: szűkületes és penetráló

Az **IBD osztályozásakor** jelenleg a fenti montreali felosztás terjedt el széleskörűen. Ennek alapján Crohn-betegségben megkülönböztetünk gyulladásos fenotípust (B1), szűkületes megjelenést (B2) és penetráló formát.(B3), valamint az utóbbi kettő együttes megjelenése esetén szűkületes és penetráló formát (B4). B1 esetén csak a bélfalra lokalizálódik a nagyméretű fekélyekkel járó gyulladás, míg B2-es fenotípus kapcsán a jelentős gyulladás, majd bélfalátépülés szűkület kialakulásával jár, de ebben a típusban kevesebb az aktív fekélyek száma. B3-as betegségviselkedéskor a gyulladás a bélfalon keresztül a környezetbe is betör, és sipoly vagy tályog kialakulását eredményezi. A fisztulák összeköttetést teremethetnek két bélszakasz között (interintesztinalis), a bőrfelszín és a bél között (enterocutan), vagy a bél és más szervek között (enetrovaginalis, enetovesicalis), olykor vakon végződnek. A valóságban azonban gyakran nem ennyire szétválaszthatóak a betegségviselkedések, sokszor a betegség lefolyása során változik a klinikai megjelenés is. A lokalizációt tekintve a felső gyomor-bélrendszeri és a perianális érintettség gyakran jár együtt más lokalizációkkal, esetleg azokat csak később lehet felismerni[30].

UC-ban a rectum szinte mindig gyulladt, de a betegség csak a vastagbélre korlátozódik, a bélrendszer többi része nem érintett. A gyulladás kizárólag a nyálkahártyán tapasztalható, az eltérések a rectumtól kezdve folyamatosan jelentkeznek, a tünetek között pedig a sürgető, véres széklet, gyengeség, súlyosabb esetben vérszegénység jellemző.

A montreali osztályozás szerint megkülönböztetünk csak a rectumra korlátozódó distalis colitis (E1), a flexura lienalisig terjedő bal oldali colitist (E2). Amennyiben a gyulladás a flexura lienalistól proximálisan is megtalálható kiterjedt (extenzív vagy pancolitis) colitisiről beszélünk (E3). Tünetmentes beteg esetén remisszióról beszélünk (S0), enyhe betegség alatt napi kevesebb, mint 4 székletet, szisztémás gyulladás hiányát és normál C-reaktív protein (CRP) szintet értünk. Közepesen súlyos a betegség, ha hiányoznak a gyulladás szisztémás tünetei, de a székletszám magasabb, mint 4. Súlyos betegség esetén napi több mint 6 széklet jelentkezik, vérszegénység Hemoglobin (Hg.) <65 mg/dl, tachycardia (>90/min) és emelkedett CRP szint mellett[29 31].

2. táblázat. A UC montreali osztályozása[29].

Kiterjedés (extent:E)	E1: proctitis
	E2: bal oldali colitis
	E3: extenzív colitis/pancolitis
Súlyosság (severity:S)	S0: klinikai remisszió
	S1: enyhe
	S2: közepes
	S3: súlyos

3.3.2. A gyulladásos bélbetegségek klinikai lefolyása, betegségprogresszió

A gyulladásos bélbetegségek krónikus, hullámzó lefolyást mutató betegségek. Az olykor szinte tünetmentes időszakokat fellángolások szakítják meg. A fellángolástól vagy az ismételten tartósan aktív periódustól való félelem sok esetben a betegeknek jelentős lelki terhet jelent. A betegség viselkedése, karaktere azonban a gyulladás

folyamatos jelenléte és a visszatérő fellángolások mellett fokozatosan át is alakul, mely megmagyarázza a későn megkezdett terápia gyakori sikertelenségét is. A betegség kezdetén döntően a szöveti gyulladás jellemző, mely fokozatosan vezet a bél funkcionális és strukturális károsodásához, majd a hosszú távú szövődmények kialakulásához. Sok esetben több évtizedes betegségfennállás és kezelés után a gyulladás aktivitása csökken, és a betegek számára az addigra már visszafordíthatatlanul kialakult szövődményekkel való együttélés jelenti az igazi problémát.

A nagyobb populációkat vizsgáló tanulmányok alapján tudjuk, hogy Crohn-betegségben diagnóziskor a betegek több mint 2/3-a gyulladásos (B1) fenotípusba tartozik, míg több évtizeddel később már a betegek több mint fele a penetráló és szűkületes csoportba kerül át (B2 és B3)[32]. Egy korábbi norvég populációs szintű vizsgálat, az **IBSEN** (Délkelet- Norvég Gyulladásos Bélbetegség Kohorsz) study alapján ismerjük, hogy a betegek több mint 40%-a a vizsgált 10 éves időszak alatt folyamatosan gyengülő panaszokról számolt be, 30%-a visszatérő fellángolásokat tapasztalt, 20%-a folyamatos betegségaktivitást élt át és a betegek mindössze 10%-a mutatott egyre súlyosbodó tüneteket[33]. A Crohn-betegség viselkedését már a biológiai kezelések korában vizsgáló friss európai tanulmány az ECCO-EpiCom (Európai Crohn Colitis Társaság Epidemiológiai Csoport) kohorszvizsgálata kimutatta, hogy 5 éves betegség fennállást követően a betegek további 14%-ánál komplex betegségviselkedés (B2 és B3) kialakulására kell számítani[34].

A colitis ulcerosa is változik az idő előrehaladtával, itt is megfigyelhetőek a hosszútávú strukturális átalakulások, valamint a betegség kiterjedése is módosulhat a betegség fennállása alatt. Az IBSEN vizsgálat alapján diagnóziskor a betegek felénél a gyulladás a rectumra vagy a bal oldali vastagbélre korlátozódott (E1 és E2), de a vizsgált 10 év alatt több mint 20%-ban progrediált a kiterjedt, pancolitises csoportba (E3). Az IBSEN vizsgálat UC-s betegek esetén 55%-ban folyamatosan enyhülő panaszokat észlelt, míg a betegek 6%-a valamilyen szintű, de állandó betegségaktivitást panaszolt[35].

A fenti vizsgálatok és ezáltal a betegségaktivitás krónikus, relapszusokkal tarkított, progrediáló lefolyásának megismerése különösen fontos, mert a terápiás céljaink megválasztásakor ezeket szem előtt kell tartanunk, hogy a lehető legjobb eredményt tudjuk elérni, a lehető legkevesebb mellékhatás árán.

1.3.3. A gyulladásos bélbetegségek extraintesztinális manifesztációi

A gyulladásos bélbetegségek a bélrendszeren kívül számos szervet, szervrendszert érinthetnek. Az extraintesztinális manifesztációk (EIM) túlnyomórészt a colon gyulladásának kapcsán figyelhetőek meg, de bármely lokalizáció esetén számítani lehet kialakulásukra. Az EIM-k ismerete és megfelelő kezelésük különösen fontos, mert az életminőséget nagyban befolyásoló korállapotokról van szó. A leggyakoribbak az ízületi, szemészeti és bőrgyógyászati manifesztációk, de a máj és epeutak is gyakran érintettek. A bélen kívüli megjelenése a betegségnek gyakran nem mutatat összefüggést sem időben, sem aktivitásban a gyulladásos bélbetegséggel, de sok esetben a bélbetegség sikeres kezelése a bélen kívüli tüneteket is megszünteti vagy mérsékli[36].
A **bőrtünetek** közül az erythema nodosum mindkét betegség esetén gyakori (5%), megjelenése korrelál a betegség aktivitásával, általában jól kezelhető. A pyoderma gangrenosum ezzel ellentétben ritkább (1-2%) bőrelváltozás, mely leginkább UC esetén figyelhető meg, kezelése gyakran gondot okoz, de bélbetegség biológiai kezelése itt is jótékony hatású szokott lenni[37]. Az elmúlt időszakban számos közlemény mutatott rá az IBD és a hidradenitis supporativa közötti összefüggésre[38].

A **szemészeti** manifesztációk közül az episcleritis gyakori, de jól kezelhető manifesztáció, mely leginkább akut fellángolás esetén szokott jelentkezni. Az uveitis súlyos, gyakran csak szövődményekkel gyógyuló gyulladás, mely minden esetben megköveteli a szemész szakorvos közreműködését a terápiában[39].

Ízületi gyulladás a leggyakoribb bélen kívüli manifesztáció (10-50%), mely lehet centrális vagy a kisízületeket érintő betegség. A spondylitis ankylopoetica megjelenése független a bélrendszeri aktivitástól, jellemző rá a HL-BA27 pozitivitás és a gerinc, valamint a csípő érintettsége. A perifériás ízületek érintettsége általában aszimmetrikus és a nagyizületeket érinti, gyakran társul relapszushoz[366].

A **primer sclerotizáló cholangitis (PSC)** döntően UC-ban fordul elő (1-4%), jellemző rá az epeutak progresszív gyulladása és következményes szűkülete, súlyos esetekben végleges megoldást csak a májtranszplantáció jelent. Mivel a PSC-s betegek meghatározó része egyben UC-ban is szenved ilyen irányú szűrésük - beleértve a

makroszkóposan negatívnak tűnő esetekben az endoszkópos szövettani mintavételt - mindenképpen indokolt[40].

IBD-ben a fentieken kívül még számítani lehet vesekő megjelenésére, trombózis kialakulására és csontritkulásra, melyben a kezelésben használt szteroid tartalmú gyógyszereknek is szerepe lehet[41].

1.3.4. A gyulladásos bélbetegségek és a daganatos betegségek összefüggése

Mindkét betegségtípusban fokozott a CRC kockázata. A legújabb kutatások szerint a rákos elfajulás esélye arányos a gyulladt bélszakasz hosszával, a gyulladás intenzitásával és a gyulladás időintervallumával. PSC és IBD együttes előfordulása tovább növeli a daganatos sejtek kialakulásának esélyét, és ez még akkor is igaz, ha PSC miatt a májtranszplantáció már megtörtént. A fenti összefüggések miatt kb. 10 éves betegségfennállást követően **1-2 évente szűrő jellegű vastagbéltükrözés** javasolt a rákmegelőző állapot felismerése céljából[42]. Korábban elfogadott gyakorlatnak számított a sorozat, térképbiopsziák vétele, de mára már előtérbe kerültek az újfajta endoszkópos technikák – mint pl. kromoendoszkópia és virtuális kromoendoszkópia - ilyen irányú használata, melyek növelik a diszpláziás vagy malignusnak tűnő nyálkahártya-eltérések felismerésének esélyét, lehetővé téve ezáltal a célzott mintavételt[43]. Fontos szem előtt tartanunk, hogy a PSC-s betegek esetén nem csak a vastagbél eredetű daganatok, de a máj és epeúti malignus betegségek előfordulása is fokozott, így ezen betegek ilyen irányú szűrése is mindenképpen indokolt. A fentieken kívül a limfómák és bőrdaganatok előfordulásnak az esélye is nagyobb IBD-s betegek esetén, melynek arányát az IBD kezelésére használt gyógyszerek (pl.: azathioprin, AZA) esetlegesen tovább fokozhatják[44].

1.4. A gyulladásos bélbetegségek diagnosztikája

Az elmúlt időszakban a gyulladásos bélbetegségek diagnosztikája és a betegkövetési stratégiák sokat változottak. Ebben egyrészt szerepet játszottak bizonyos vizsgálómódszerek, mint például a mágneses rezonancia enterográfia (MRE), kapszula endoszkópia és széklet kalprotektin vizsgálat elterjedése, valamint a nagy prospektív vizsgálatok nyomán kikristályosodó új betegkövetési stratégiák. A betegség kezdetén néha nehéz a **differenciáldiagnosztika**, de a gondozás során is gyakran gondot jelent a hasonló tüneteket okozó kórképek elkülönítése. Itt mindenképpen gondolnunk kell fertőzéses bélgyulladásra és a Clostridium difficile okozta fertőzésre (CDI), tumorokra, az irritábilis bélszindrómára, gyógyszerártalmakra (pl. nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID)), vascularis kórképekre (pl. ischaemias colitis), és más nem specifikus kórképekre (mikroszkópos colitisek, diverticulitis, eosinofil enteritis)[45]. Amennyiben a fenti betegségeket megnyugtatóan ki tudtuk zárni, akkor a tünetek és képalkotó vizsgálatok alapján tervezett endoszkópia és a szövettani vizsgálat eredményét figyelembe véve tudjuk meghozni a megalapozott döntést.

1.4.1. A biokémiai vizsgálatok szerepe a diagnosztikában

A rutin laboratóriumi vizsgálatok IBD diagnózisának felállításban gyenge specificitásuk és szenzitivitásuk miatt nem használhatóak. Sokszor azonban pozitív klinikum esetén bizonyos eltérések (pl. vashiányos vérszegénység, emelkedett thrombocytaszám és alacsony szérum fehérje) együttes fennállása IBD lehetőségét is felvethetik. IBD-s betegek követése során a rutin laboratóriumi vizsgálatok közül leginkább a vérkép, a CRP, szérum összfehérje és máj-, vesefunkciók, és a vasparaméterek használata terjedt el leginkább. A vérkép paraméterei közül a hematokrit érték jól tükrözi a beteg aktuális állapotát, ezt bizonyítja az a tény is, hogy mind egyedüli paramétert a Crohn-betegség aktivitási index (CDAI) számításakor is figyelembe kell venni[46]. Az IBD-s betegek esetén gyakran kell számítani vérszegénység kialakulásra, így a Hg. rutinszerű követése ajánlott, de a fellángolások tekintetében információt nem szolgáltat. Az anémia kialakulása általában multifaktoriális[47]. Az akut-fázis fehérjék közül a **CRP** a legtöbbet

vizsgált paraméter, mely általában jól használható a relapszus időben történő felismerésére, és a terápiára adott válasz megítélésre. Mivel féléletideje kevesebb, mint 20 óra, gyorsan követi a beteg állapotában bekövetkező változásokat. A CRP szintje jól korrelál a CDAI értékkel is[48]. A legtöbb vizsgálat alapján 3 havonta történő meghatározásával a közelegő relapszus is többé-kevésbe előre jelezhető[49]. Fontos azonban azt is szem előtt tartanunk, hogy a Crohn-betegek közel 1/3-ánál diagnóziskor normál CRP szintet mérhetünk, és a beteg jelentős részében relapszus esetén is csak csekély mértékben emelkedik meg a szintje[49].

Az albumin, összfehérje, vasparaméterek követése fontos az általános állapot felmérése szempontjából. Meghatározásukkal következtetni lehet a beteg általános tápláltságára és szükség esetén a hiányállapotok pótlása a hosszútávú kimenetelekre is hatással van[50].

1.4.2. A képalkotó vizsgálatok szerepe a diagnosztikában

Napjainkban a hagyományos röntgenvizsgálatok (pl. kettőskontraszt enteroklysis) teljesen háttérbe szorultak a modernebb, jóval több információt nyújtó eljárások elterjedése mellett. A konvencionális röntgenvizsgálatok közül talán az egyetlen, mely napjainkban is fontos lehet, a fisztulográfia, mely perianális fisztulázó betegségben az MR vagy ultrahang (UH) bizonytalansága esetén egyértelműen jelezheti a fisztulák helyzetét és azok tényleges összeköttetéseit[51].

A **hasi UH**, egy nem invazív, sugárterheléssel nem járó, betegágy, sőt anamnézis felvétel közben is végezhető, szabadon ismételhető, olcsó vizsgálat, ami fenti tulajdonságai miatt egyre inkább terjed a betegség követésében a terápiára adott válasz megítélésében. Hátránya, hogy viszonylag hosszú tanulási időszak szükséges a megfelelő jártasság elsajátításához és megítélése nagyban függ a vizsgáló orvostól. Továbbá a nyálkahártya felületes eltéréseit felbontóképessége miatt nem tudja érzékelni, így enyhe UC esetén szenzitivitása alacsony. Szintén negatívum, hogy a rectum és a jejunum sokszor nem, vagy csak részlegesen hozható látótérbe, így az ott lévő eltérések megítélésre nem mindig alkalmas.

Mindenképpen előnye azonban, hogy a többi vizsgálóeljárással ellentétben valós idejű információt nyújt a bél mozgásáról, lehetőséget teremtve ezzel a szűkületek, bélfal megvastagodások struktúrájának vizsgálatára[52].

Perianális Crohn-betegség esetén mind a transperianális, mind a transrectalis ultrahang gyakorlott kézben hasznos információkkal szolgálhat a perianális tályog és fisztulák pontos megítélésében[53,54] .

A legújabb Európai Crohn és Colitis Társaság (ECCO) irányelvek szerint minden újonnan diagnosztizált Crohn-beteg esetén fel kell mérni a vékonybél esetleges érintettségét is. A vizsgálati metódusként MRE, hasi UH, vagy kapszula endoszkópia jön szóba a helyi hozzáférhetőségtől függően[55]

A **hasi-kismedencei kontrasztanyagos CT és CT enterográfia** jól használható, noninvazív vizsgálómódszerek IBD-ben, de mivel jelentős sugárterheléssel járnak, gyakori ismétlésük nem javasolt. Amennyiben MR és azt kiértékelő IBD-ben jártas expert radiológus is rendelkezésre áll, a jobb felbontóképesség és a sugárterhelés hiánya miatt az MR a preferált metódus. Egyebekben specificitása és szenzitivitása megközelíti az MR-rel elérhető értékekeket[55]. A CT előnye, hogy kevésbé időigényes, mint az MR vizsgálat, és általában minden intézményben megtalálható és elérhető még ügyeleti időben is a kiértékelésben jártas kolléga. Ezért akut esetekben sokszor az első választott vizsgálómódszer, mellyel a bélgyulladás jelenléte mellett a különböző szövődmények (pl. tályog, konglomerátum, perforáció, megacolon, ileus) is megfelelő szenzitivitással detektálhatóak. Bizonyítást nyert, hogy a multidetektoros csökkentett sugárdózisú-magas jeladású újfajta CT felvételek (low radiation-high contrast (LR-HC)) - melyek jelentősen kisebb sugárterheléssel járnak - is megfelelőek aktív IBD kimutatására[56].

A **hasi MR és MRE** vizsgálat számos tulajdonsága alapján a legmegfelelőbb vizsgáló modalitás Crohn-betegek kivizsgálasa, követése során. Alkalmas a transzmurális eltérések kimutatására, csakúgy, mint a bélfal gyulladásának mértékének meghatározására és a perianalis eltérések feltérképezésére is.

Számos kutatói csoport kidolgozott már Crohn-betegek körében alkalmazható **MR vizsgálaton alapuló súlyossági indexet[57]**. A spanyol IBD munkacsoport kifejlesztett,

majd validált egy **Mágneses rezonancia aktivitási indexet (MaRIA)**, melynek segítségével meghatározható a Crohn-betegség aktuális súlyossága. A pontrendszer magába foglalja a falmegvastagodást, relatív kontraszterősítést és az ödéma vagy fekélyek jelenlétét az MR képeken. Beszámolójuk szerint a fenti index használatával erős összefüggés mutatkozott az endoszkópos aktivitás és annak súlyossága, valamint az MR vizsgálaton mért radiológiai aktvitás között ($r=0.83$, $p<0.001$)[58]. Egy másik validált pontozási rendszer a MaRIA pontrendszer módosított formája (**Clermont score**) az ileum gyulladásos aktvitásának felmérésére lett kidolgozva;a diffúzió-súlyozott MR képalkotás (DWI MRI) feldolgozásán alapul gadoliniumos kontrasztanyag felhasználása nélkül[59] .

Rimola és munkatársai vizsgálatukban 50 Crohn-beteg keresztmetszeti képalkotó vizsgálatát elemezték azzal a céllal, hogy meghatározzák a colon és a TI esetében azokat az MR karakterisztikus elváltozásokat, melyek aktív vagy inaktív Crohn betegekben az enyhe vagy súlyos bélrendszeri érintettséget jellemzik[60] . Az endoszkópia során inaktív, gyenge, közepes és súlyos aktivitást mutató bélszakaszok MR képének összevetése folyamatos és szignifikáns MR aktvitás növekedést mutatott ($p<0.001$), beleértve a bélfal megvastagodását, kontrasztanyag adását követő jelintenzitás fokozódását, ödéma jelenlétét, relatív kontraszterősítést, fekélyeket, pseudopolipokat és nyirokcsomó megnagyobbodást. A Crohn-betegség súlyosságának endoszkópos indexével (CDEIS) összefüggő független prediktor faktorok az MR vizsgálaton a falmegvastagodás ($p=0.007$), relatív kontraszterősítés ($p=0.01$), ödéma jelenléte ($p=0.02$) és a nyálkahártya fekélyek ($p=0.003$) voltak. A szerzők arra a megállapításra jutottak, hogy az **MR vizsgálat az ileocolicus megjelenésű Crohn-betegek esetén a kolonoszkópia alternatívája lehet** és az egyéb béllokalizációk esetén az endoszkópia fontos kiegészítőjeként szolgálhat az aktivitás meghatározásában. Ezen vizsgálathoz hasonlóan számos más tanulmány igazolta az MR vizsgálat és endoszkópos aktivitás közötti szoros összefüggést[61].

Az **MR vizsgálat Crohn-betegek esetén alkalmas lehet a biológiai kezelés erdeményességének megítélésére** is. Egy a vedolizumab hatásosságát Crohn-betegek körében felmérő 2019-ben publikált tanulmány a klinikai paraméterek, endoszkópia, szövettan mellett a MRE segítségével értékelt transzmurális gyulladás változását is

vizsgálta. A vizsgálatba 101 beteget vontak be. Az összesített MaRIA pont a vizsgálat elején tapasztalt 65–ről a konvencionális adagolású vedolizumab mellett a 26. hétre 46-ra,az 52. hétre 42-re csökkent. A MaRIA pontok és a SESCD pontok változása közötti összefüggés jónak mutatkozott, szemben a többi vizsgált paraméterrel[62].

Tielbeek és munkatársai retrospektív tanulmányukban a **tumor nekrózis faktor alfa (TNFα) ellenes kezelés hatására bekövetkező transzmurális gyógyulás** mértékét vizsgálták MRE felvételek segítségével. 50 beteg MRE adatait 2 radiológus elemezte és pontozta az aktivitást, gyulladást és a szűkületek jelenlétét. A betegeket a TNFα ellenes kezelésre adott klinikai, endoszkópos válasz megléte vagy hiánya alapján két csoportba osztották. A két csoport kezdő, majd kontroll MRE (a két MR vizsgálat között átlagosan eltelt idő 94 hét volt) felvételeit hasonlították össze a radiológusok, úgy, hogy számukra nem volt ismert a klinikai válasz. Az TNFα ellenes kezelés alatt az MRE alapján kalkulált gyulladásos pontérték a vizsgált eltérések esetén 45.3%-ban csökkent, 28.1%-ban nem változott és 26.6%-ban nőtt. A TNFα ellenes kezelésre klinikailag (labor, endoszkópia, klinikum) reagáló beteg esetén az átlagos gyulladásos pontérték 5.19-ről 3.12-re csökkent ($P < 0.0001$). Ezzel ellentétben a gyulladásos pontérték a kezelésre klinikailag nem reagálók esetén szignifikáns változást nem mutatott (5.55-5.92, $P = 0.49$). Az MR diagnosztikus pontossága a TNFα ellenes kezelésre adott válasz tekintetében összevetve a klinikai válasszal 68% volt[63].

Egy 2016-ban publikált retrospektív tanulmányban 26 IFX-bal vagy adalimumabbal kezelt Crohn-beteg MR adatit elemezték ki. Minden beteg esetén meghatározták a MaRIA pontértéket a kezelést megelőzően és a 26. héten történt MRE segítségével. A MaRIA pontérték alapján kalkulált aktivitás a CRP-vel, CDAI-vel, SESCD-vel vetették össze. A kezelés hatására a 26. héten mért átlagos SESCD és MaRIA pont szignifikánsan csökkent (SESCD: $14,7 \pm 8,9$ kezdéskor, illetve $4,4 \pm 4,6$ a 26. héten - $p < 0.001$; MaRIA: $41,1 \pm 14,8$ kezdéskor, illetve $32,8 \pm 11,7$ a 26. héten - $p < 0.001$). A teljes MaRIA pontérték összefüggést mutatott a SESCD-vel és a CDAI-vel ($p < 0.05$). A MaRIA pont és a CRP közötti összefüggés csak a 26. héten volt szignifikáns ($p < 0.001$). A szerzők a fentiek alapján az MRE alapján kalkulált MaRIA pontértéket jó prediktornak véleményezték a nyálkahártya gyógyulás és TNFα biológiai kezelésre adott válasz tekintetében[64].

1.4.3. Az endoszkópia és a szövettani vizsgálat szerepe a diagnosztikában

A gyomor-bélrendszer nyálkahártyájának legpontosabb megítélésére az endoszkópia szolgál. Az endoszkópia meghatározó mind a betegség diagnózisakor, mind pedig a betegkövetés alatt. A fokozott daganatrizikó miatt 10 évet meghaladó betegségfennállás esetén remisszióban indokolt a betegek szűrő jellegű vizsgálata. Az endoszkópia során egyrészt makroszkóposan megítéljük a nyálkahártya eltéréseket és azok kiterjedését, másrészt ezek alapján endoszkópos pontrendszerek használatával meghatározzuk a betegség endoszkópos aktivitását, súlyosságát. A két legelterjedtebb **pontrendszer** az endoszkópos Mayo pontozás UC-ban és az egyszerű endoszkópos pontrendszer (SES-CD) Crohn-betegség esetén, melyek lehetővé teszik az endoszkópos aktivitások objektív összevetését, azok feldolgozását[65,66]. Napjainkban az endoszkópos felvételek képanyaga már tárolható, lehetőséget teremtve a későbbi ismételt kiértékelésre, a változások pontos követésére, valamint klinikai vizsgálatok esetén központi elemzésre is. A biopsziás mintavétel és a hisztológiai feldolgozás elengedhetetlen része a diagnosztikának és a betegkövetésnek, mivel a teljes nyálkahártya gyógyulás által jelzett mély remisszió a STRIDE vizsgálatban is megfogalmazott egyik terápiás célunk lehet[67]. A **nyálkahártya gyógyulás** Crohn-betegségben összefüggést mutat a szteroid mentes remisszióban eltöltött idővel, a fenntartott klinikai remisszióval, valamint csökkenti a sebészeti beavatkozások és a kórházi felvételek számát[68]. UC esetén a nyálkahártya gyógyulás szintén összefüggést mutatott a hosszú távú klinikai kimenetellel és a csökkent colectomias rizikóval. Egy 2018-as tanulmány újonnan diagnosztizált Crohn-betegek nyálkahártya gyógyulásának hosszú távú prediktív hatását elemezte. A vizsgált 8 éves periódusban a kezelés második évében tapasztalt nyálkahártya gyógyulás – melyet a fekélyek teljes eltűnésével definiáltak – összefüggést mutatott a kortikoszteroidok és a TNFα ellenes szerek kisebb igényével. Megjegyzendő azonban, hogy az igen hosszú követési peridusban a 2. évben tapasztalt nyálkahártya gyógyulás nem volt prediktív a relapszusok számára, hospitalizációra vagy a műtétek gyakoriságára[69].

Az endoszkópos vizsgálat nemcsak diagnosztikus haszonnal jár, de gyakran terápiás célú is. A szűkületek endoszkópos és ballonos tágítása, vérzések kezelése napjainkban már a mindennapi rutin részét képezik. A vékonybél Crohn-betegsége esetén (egyballonos, kettősballonos) enteroszkópiával, kapszula endoszkópiával a vékonybelek

nyálkahártyája is megítélhető. Enteroszkópia során mintavételi lehetőség is megoldott, segítve ezzel a sokszor nehéz differenciáldiagnosztikai problémát a vékonybéleltérések kapcsán, de a gyakori szűkületek és a vizsgálattal járó jelentős fizikális megterhelés határt szabnak a metódus széleskörű használatának[70]. Azon Crohn-betegek esetén, akik felső gyomor-bélrendszeri traktushoz köthető tünetekről is beszámolnak a gasztroszkópia elvégzése elengedhetetlen.

1.4.4. A kalprotektin szerepe a diagnosztikában

A **széklet kalprotektin (FC)** vizsgálat az IBD diagnosztikájában és betegkövetésben az elmúlt évtizedben meghatározó szerephez jutott az egész világon. Számos országban már a mindennapi rutin része,Magyarországon is egyre több helyen hozzáférhető. A kalprotektin egy 36 kDa-os glikoprotein, amely sok sejtben megtalálható, de számottevő mennyiségben csak a neutrofil granulocytákban fordul elő. Antimikrobiális, immunrendszert befolyásoló és antiproliferatív hatásokkal is rendelkezik. Mivel kalciummal és cinkkel komplexet képez, így nem bomlik le a bélben, ellenáll a proteolitikus bontásnak, ezért mennyisége a székletben hosszú időn keresztül állandó. Szobahőmérsékleten stabilan egy hétig kimutatható marad, ez a tulajdonsága lehetővé teszi az otthoni mintavételt, későbbi feldolgozást is[71]. A gyulladásos állapotokban neutrofilek felszaporodása és szöveti inváziója kifejezett, így a székletben történő kalprotektin meghatározással következtetni lehet a neutrofilek jelenlétére és a gyulladásra a bélrendszerben[72] . IBD kapcsán a széklet kalprotektin mérés használatát a gyulladásos aktivitás meghatározására Røseth és munkacsoportja dolgozta ki, majd a módszer széles körben elterjedté vált[73]. Naismith és munkatársai kutatásukban a széklet kalprotektin értékét vizsgálták több napon keresztül, és nem észleltek szignifikáns ingadozást a kalprotektin szintekben remisszióban lévő Crohn-betegek esetén[73]. Bizonyos gyógyszerek és kórállapotok álpozitivitást okozhatnak, így ezek ismerete fontos. Ilyen lehet a protonpumpagátló (PPI) vagy NSAID használat, mellkasi gyulladásos kórképek és felső légúti fertőzés a felköhögött, majd a gasztrointesztinális (GI) rendszerbe jutott váladék miatt, GI vérzések, daganatos betegségek, illetve a

májcirrózis. A teszt elvégzése előtt a betegek figyelmét a fenti gyógyszerekre, és lehetőségekre célszerű felhívni[74].

Az irritábilis bél szindróma (IBS) és az IBD differenciáldiagnózisa sokszor nem könnyű. Hasi panaszok, széklethabitus-változás, hasmenés esetén sokszor még a hasi UH és laborvizsgálatok negativitása esetén sem vethetjük el minden kétséget kizáróan az IBD fennállását. Sokszor IBS-sel diagnosztizált betegnél a panaszok felerősödésekor, új jellegű panasz jelentkezésekor ismételten felmerül IBD kialakulásának lehetősége, ami felveti a vastagbéltükrözés szükségességét. IBD-s betegek körében vélhetőleg a bél strukturális változásai miatt szintén gyakran előfordulnak IBS-szerű tünetek (CD esetén majdnem 60%-ban, UC-ban pedig majdnem 40%-ban)[74]. A fenti diagnosztikus nehézségek és az endoszkópia gyakori megismétlésének elkerülésében nyújt segítséget a széklet kalprotektin meghatározása. A berni egyetemi munkacsoport a fehérvérsejtszám, CRP, az IBD-ben jellemző antitestek és a széklet biomarkerek pontosságát elemezte az endoszkópos leletek tükrében[75]. A székletből kimutatható markerek közül a kalprotektin mind önmagában, mind az antineutrofil citoplazmatikus antitest (ANCA) és az anti-Saccharomyces cerevisiae antitest (ASCA) méréseivel kombinálva kiemelkedő eredményeket hozott. A FC szenzitivitás/specificitás/pozitív/negatív prediktív értéke százalékban kifejezve 83/100/100/74 lett, ami a szerológiai meghatározással kombinálva tovább javult (91/100/100/93).

A nemzetközi irodalomban az elmúlt években számos közlemény foglalkozott a pontos FC-határérték meghatározásával, ami alapján az aktív nyálkahártya gyulladás jelenléte igazolható IBD-ben. Jelenleg nemzetközileg elfogadott, hogy az 50 µg/g alatti érték esetén nagy biztonsággal kizárható az aktív nyálkahártya gyulladás a bélrendszerben[76]. Számos tanulmány igazolta, hogy a FC-szint emelkedésével párhuzamosan növekszik az endoszkópiával tapasztalható bélaktivitás is[77]. A legmeggyőzőbb eredmények colitis ulcerosában és kiterjedt bélérintettséggel járó CD esetében születtek. UC-ban a FC szintek a klinikai tünetekkel és a klinikai aktivitási indexel is jó egyezést mutattak[78]. A nyálkahártya gyógyulás, illetve relapszus és az FC szintek összefüggésére egy kvantitatív skálát is megpróbáltak felállítani. Több tanulmány és metaanalízis alapján megállapítható, hogy az 50 µg/g alatti FC szint endoszkóposan inaktív, míg a 250-300 µg/g feletti FC biztosan valamilyen mértékben aktív betegséget jelez[77]. Egy 13 vizsgálat összesen 1471 betegének adatait összevető 2014-es metaanalízis során (744

UC és 727 CD) 250 μg/g cut off értéke esetén a FC összesített szenzitivitása és specificitása 0,80 (0,76–0,84), illetve 0,82 (0,77–0,86) volt az IBD - aktivitás tekintetében[79]. Egy japán munkacsoport az FC szintek és a CT leletek, valamint a ballonos enteroszkópia során tapasztalt elváltozások összefüggését elemezte vékonybél Crohn-betegek esetén. Eredményeik szerint a FC-szintek és a különböző modalitásokkal regisztrált vékonybél aktivitás között is szignifikáns összefüggés volt tapasztalható[80]. A FC vizsgálata, mint nem invazív, szabadon ismételhető marker jól alkalmazható a kezelés hatékonyságának monitorozására is; UC-ban az FC meghatározása alkalmas prediktív vizsgálatnak mutatkozott a nyálkahártya-gyógyulás előrejelzésének tekintetében is[81]. A széklet kalprotektin szint nem csak az endoszkópos, de a szövettani aktivitást is biztonsággal előre tudta jelezni UC-s betegek esetén. Összességében a számos vizsgálat alapján megállapítható, hogy az FC nem invazív módon alkalmas a nyálkahártya-gyulladás, illetve endoszkópos aktivitás megítélésére. Ezek alapján az ECCO iránymutatása is javasolja a CRP szint mellett a FC meghatározását a betegség aktivitásának követésére, a relapszus és a remisszió monitorozására[82].

1.4.5. A szerológiai vizsgálatok helye a diagnosztikában

A szerológiai vizsgálatok segíthetnek a helyes diagnózis felállításában, bár gyenge szenzitivitásuk miatt értékelésük csak más tesztekkel együtt lehetséges. Nem meghatározható IBD esetén szintén támogathatják a differenciáldiagnózis előmozdítását. ASCA jelenléte Crohn-betegségre specifikus (90%), de a teszt szenzitivitása csekély (50%)[83].

A perinucleáris antineutrofil citoplazmaticus antitest (pANCA) az UC-s betegek közel 70%-ban megtalálható, míg Crohn-betegek körében mindössze 15%-os az előfordulása. Szenzitivitása azonban nagyon alacsony, mivel számos autoimmun kórkép esetén tapasztalható pANCA pozitivitás[84]. A szerológiai vizsgálatok nem csak a diagnózisban tudnak segítséget nyújtani, hanem bizonyos prognosztikai jelentőségük is van. Bár még sok nyitott kérdés maradt, de a szerológiai markerek pozitivitása esetén nagyobb valószínűséggel kell szövődményes lefolyásra számítani, valamint a sebészi beavatkozások szükségessége is emelkedett[85].

1.5. A gyulladásos bélbetegségek kezelése

A gyulladásos bélbetegségek kezelése során megkülönböztetünk hagyományos gyógyszeres kezelést, biológiai kezelést és sebészei terápiát. A kezelés során gyakran szükség van dietetikus, pszichológus bevonására, valamint az extraintesztinális tünetek miatt szemészeti, reumatológiai, bőrgyógyászati gondozásra.

1.5.1. Terápiás célok

Minden eddigi kutatás ellenére sajnos az IBD kezelése nem megoldott, a betegség jelenleg is gyógyíthatatlan. A terápiás cél összetett: elsődleges az akut betegség esetén a remisszió elérése, majd fenntartása, de magába foglalja az életminőség javítását, a tünetek csökkentését, valamint a betegség progressziójának megállítását és a szövődmények kialakulásának megelőzését is. A betegközpontú, multidiszciplináris szemlélet minden életkorban lehetővé teszi az életminőség javítását. A megfelelő terápia megválasztásakor a különböző biológiai, immunszuppresszív és gyulladáscsökkentő szerek potenciális nem kívánt toxikus hatását mindig szem előtt kell tartanunk.

Az **IBD-s betegek gondozása** során nagy igény van olyan nem invazív, sugárterheléssel nem járó, gyakran ismételhető módszerekre, melyek segítséget nyújthatnak a relapszus korai felismerésében. Az egyre inkább elérhető biológiai kezelések és az IBD terápiás és betegkövetési stratégiájának elmúlt évtizedben látható fejlődése miatt nagy szerep jut az objektív, gyorsan elvégezhető biokémiai vizsgálatoknak is. A jelen terápiás konszenzusok által támogatott **„treat to target”** stratégia alapján a klinikai, endoszkópos és biokémiai (CRP, FC) betegségaktivitás objektív monitorozása és a nyálkahártya gyógyulás, mint terápiás végpont a cél [67]. A legmerészebb, legújabb elképzelések már felvetették a hisztológiai gyógyulás elérését is, bár ennek napjainkban egyelőre csak klinikai vizsgálatok esetén van tényleges létjogosultsága. Crohn-betegség esetén, mivel itt a gyulladás transzmurális, a nyálkahártya felszínéről vett mintában a hisztológiai gyógyulás nem jelenti feltétlenül a teljes favastagság gyógyulását. UC

esetén a szövettani gyógyulás már jobban értelmezhető, itt azonban még hiányzik a pontos definíció, ami egyenértékű a nyálkahártya szövettani gyógyulásával[86]. Feltételezett klinikai relapszus vagy rutin-betegségkövetés során a túl gyakori endoszkópos vizsgálat a betegek életminőségét rontja, így az endoszkópia megismétlésébe gyakran nem egyeznek bele, vagy annak lehetőség szerinti kerülését, más metodikával történő kiváltását kérik. Az endoszkópiát részben tudja helyettesíteni a korábban már részletesen tárgyalt széklet kalprotektin vizsgálat, valamint a megfelelő jártasságú szakember által végzett MR vagy hasi UH vizsgálat. Egy friss multicentrikus vizsgálatban – az azóta számtalanszor idézett **CALM vizsgálatban** - 22 ország 74 kórházában összesen 244 aktív Crohn-betegnél hasonlították össze a hagyományos klinikai betegkövetést és a szoros betegkövetést („tight control"), ami magában foglalta a rendszeres CRP- és FC-meghatározást is. Eredményeik alapján egyértelműen kijelenthető, hogy a szoros betegkövetés és a biomarkerek rendszeres ellenőrzése szignifikánsan nagyobb arányban (30,3% *versus* 40,9%, p = 0,01) vezetett a kitűzött végpont (alacsony Crohn-betegség endoszkópos súlyossági index (CDEIS<4) és mély fekélyek hiánya a tükrözés során) eléréséhez[87]. Ugyanakkor napjainkban elfogadottá vált az a terápiás megközelítés is, miszerint a terápiás célok és ennek megfelelően a követési stratégiák betegenként eltérőek, ezt mindig az adott betegre vonatkoztatva és vele egyetértésben kell meghatároznia a kezelőorvosnak.

1.5.2. A konvencionális gyógyszeres kezelés.

A gyulladásos bélbetegségek kezelésben az aminoszalicilát származékokat a szisztémás és lokálisan ható szteroid készítményeket alkalmazzuk leggyakrabban első lépésként. A **szisztémás szteroid** kezelés – melynek alkalmazása lehet orális vagy parenterális a klinikai kép súlyosságától függően – csak súlyos aktivitást mutató esetekben ajánlott a remisszió elérése érdekében. A kezdeti 0,5-1 mg/testsúlykilogrammos (tskg) methylprednisolonnal ekvivalens adagot fokozatosan, elnyújtva érdemes csökkenteni az idő előtti relapszus elkerülése céljából. Tekintettel a számos mellékhatásra és a napjainkban elérhető lényegesen kedvezőbb mellékhatás-profilú biológiai kezelésre, a szteroid adását lehetőségek szerint minimalizálni kell. Amennyiben 3 hónap alatt nem

lehet relapszus elkerülése nélkül 10 mg prednisolon, vagy azzal ekvivalens szteroid dózis alá csökkenteni a gyógyszer adagját, vagy elhagyása után 3 hónapon belül relapszus következik be szteroid dependens betegségről, ha 4 hetes minimum 0,75 mg/tskg prednisolon sem eredményez remissziót, akkor szteroid refrakter állapotról beszélünk[88]. Bár napjainkra már egyértelmű, hogy a kortikoszteroidok adását célszerű minimalizálni és minél gyorsabban szteroid spóroló fenntartó kezelést bevezetni, sajnálatos módon a betegek jelentős része éves szinten hosszabb-rövidebb ideig szteroid kezelésben is részesül[89].

A **budesonid** második generációs szteroid készítmény, mely helyileg (kúp, hab, klizma) és orálisan is alkalmazható. Előnye, hogy „first pass" metabolizmusa révén a májon keresztül kiválasztódik, így szisztémás mellékhatások kialakulásával ritkábban kell számolni, mint a hagyományos szteroid kezelés kapcsán. Enyhe-középsúlyos ileocoecalis Crohn-betegség esetén napi 9 mg budesonid adása javasolt, míg a modernebb kiszerelésű MMX budesonid készítmények már colon érintettségben, illetve UC esetén is jó hatásfokkal használhatóak[90].

Az elsőként bevezetett **aminoszalicilát** a sulfasalazin volt, ami sulfapiridint és 5-ASA-t tartalmaz. Mivel a sulfapiridin számos mellékhatást (hányinger, fejfájás, pancreatitis, hepatotoxicitás) okozott, későbbiekben előtérbe kerültek a csak 5-ASA-t tartalmazó aminoszalicilát molekulák, mint például a Magyarországon forgalomban lévő mesalazin. Enyhe és középsúlyos proctitis, valamint bal oldali UC esetén a helyileg ható mesalazin készítmények (kúp, klizma, hab), szükség esetén kiegészítve orális adagolással eredményesen alkalmazhatóak remisszió indukciójára[91]. A kiterjedt UC esetén, amennyiben a gyulladás nem súlyos, minden esetben előnyben részesítendő a lokális és orális 5-ASA készítmények kombinált használata a monoterápiával szemben. Az enyhe-középsúlyos esetekben, amikor 5-ASA készítménnyel remissziót sikerült elérni colitis ulecrosa esetén, fenntartó kezelésként mind monoterápiában, mind más szerekkel kombinálva eredményesek a remisszió fenntartásában is[92]. Kiterjedt súlyos colitisben a kettős mesalazin kezelés mellett (lokális és szisztémás) gyakran kényszerülünk szisztémás szteroid kezelés megkezdésére a remisszió elérése céljából. Crohn-betegség esetén remisszió fenntartásában nincs evidencia az 5-ASA készítmények használatára, de enyhe-középsúlyos esetekben indukciós kezelésben eredményesek[93]. Az 5-ASA készítmények további előnye, hogy hosszú távú

használatuk mellett a vastagbélrák előfordulása is csökkenni látszik. Egy friss metaanalízis alapján a hatás UC esetén erőteljesebben érvényesül és a napi minimum 1,2 grammos adagnál már jelentkezik[94].

Immunszuppresszív (IS) kezelést alkalmazunk szteroid dependens és refrakter esetekben, valamint ha az elért remisszió után gyorsan vagy évente több alkalommal relapszus következik be. Az immunszuppresszió bevezetésének időpontja egyéni elbírálást is igényel, fontos a betegek egyéni kockázatbecslése és folyamatosan változó terápiás ajánlások egyénre szabása is. A magyarországi NEAK-szabályozás miatt biológiai kezelés megkezdése előtt mindenképpen immunszuppresszív kezelés bevezetése szükséges[95]. Ezért már felismeréskor súlyos lefolyást mutató beteg esetén, ha a cél a mielőbbi biológiai kezelés megkezdése, akkor a hazai gyakorlatban a szteroid lökéskezelés leépítésével egy időben megkezdődik az immunszuppresszív kezelés is.

Az **azathioprin** 1,5-2,5/tskg adagban hatékony mind UC, mind Crohn-betegségben a remisszió fenntartásában[96]. Hatása lassan alakul ki (3-6 hónap), így remisszió indukciójára alkalmatlan. Lebontási termékeik számos mellékhatása miatt fontos a betegek folyamatos követése és rendszeres laboratóriumi kontroll. Az IS szerek további előnye a bizonyított szteroidspóroló hatás. A biológiai kezelések korában fontos téma a biológiai és az IS szerekkel történő egyidejű kezelés. A jelenlegi álláspont alapján infliximab esetén a szimultán kezelés az indukció alatt kedvező hatású, mivel vélhetőleg az ellenanyag képződés gátlása révén csökkenti az elsődleges hatástalanságot és az infúziós reakciók számát[97]. Hosszú távú kombinált kezelés már mindig egyéni mérlegelés kérdése, de a hasonló mellékhatásprofiljuk miatt vélhetőleg csak nagyon szelektált betegcsoport esetén javasolható. A **methotrexat** (MTX), ami reumatológiai területen széles körben alkalmazott IS szer, Magyarországon IBD indikációval nem elérhető, így csak azok a betegek részesülhetnek a bizonyos szempontból kedvezőbb mellékhatásprofillal rendelkező kezelésben, akik egyidejűleg ízületi betegségben is szenvednek. Intravénásan, és subcutan (sc.) alkalmazva gyermekgyógyászatban IBD indikációban hatása bizonyított, orális adagolással kapcsolatban már ellentmondásosak a kutatások eredményei. Az MTX kezeléssel kapcsolatban további hátrányt jelent, hogy tervezett terhesség esetén használata nem javasolt[98].

1.5.3. A biológiai kezelés

A biológiai kezelés olyan célzott, monoklonális antitestekkel történő terápia, amely egy meghatározott receptoron vagy jelátviteli úton keresztül specifikusan avatkozik a szervezet immunrendszerének működésébe. A gyulladásos bélbetegségek biológiai kezelésében mindezidáig a TNFα gátlókat, az anti-integrineket, valamint az interleukin gátlókat fogadták el. A magyarországi NEAK-szabályozás alapján biológiai kezelés megkezdhető súlyos, a konzervatív terápiára refrakter (szteroid és IS), vagy szteroid dependens beteg esetén a kontraindikációk kizárását követően.

1.5.3.1. Tumor nekrózis faktor alfa ellenes antitestek

A biológiai terápia bevezetése a gyulladásos bélbetegségek kezelését alapvetően változtatta meg. A különböző országok esetén eltérő szabályozások miatt hozzáférhetőségük, a kezelési algoritmusban betöltött helyük eltérő, de mára mindenképpen meghatározó helyet foglalnak el az IBD kezelésében. Magyarországon két TNFα ellenes antitestet vezettek be mindezidáig, az adalimumabot és az infliximabot (IFX). Másik két TNFα gátló szer van még forgalomban külföldön (certolizumab és golimumab), de ezek piaci szerepe csekélyebb. Mindkét szer esetén a kezelés megkezdése előtt a súlyos krónikus fertőzések (Hepatitis B, C, Tuberkulózis (TBC), CDI, kérdéses esetben HIV) kizárása kötelező, mivel esetleges fellángolásuk előfordulhat a terápia alatt. Érdemes tisztázni a biológiai kezelések előtt az esetleges virális átfertőzöttséget (CMV, Epstein-Barr, Herpesz) is, mivel a későbbiekben segítheti a reaktiváció és friss fertőzés közötti elkülönítést, valamint támpontot nyújthat az esetleges primer fertőzés lehetőségét tekintve is. Nem megfelelő védettség esetén még a kezelés megkezdése előtt célszerű felvenni a szükséges oltásokat. A TNFα ellenes kezelés közben élő korokozót tartalmazó oltás adása nem engedélyezett. A biológiai kezelések megkezdése előtt szintén figyelmet kell fordítani a korábbi vagy éppen fennálló, lappangó daganatos betegségek felderítésére és tisztázására[99] .

Az **adalimumab** (originális gyári neve: Humira) teljesen humanizált IgG antitest. Az adalimumab gátolja a TNFα biológiai hatását a szervezetben. Kötődése a TNFα-hoz specifikus, mivel megakadályozza a TNFα interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNFα receptorokkal, valamint módosítja a TNFα által közvetített biológiai válaszokat is.

Első alkalmazási területe a reumatoid arthritis volt, a gyulladásos bélbetegségek kezelésébe csak 2008-ban vezették be. Az adalimumab eredményesen alkalmazható mind Crohn-betegség, mind UC esetén remisszió indukciójára és fenntartására első- és másodvonalbeli kezelésként egyaránt. Ezt számos randomizált vizsgálat bizonyította (CLASSIC I, CLASSIC II, EXTEND, GAIN, CHARM, ULTRA I-III)[100,101,102]. Előnye a többi anti TNFα szerrel szemben, hogy mivel teljesen humanizált, így allergiás reakció kialakulására lényegesen ritkábban lehet számítani, mint infliximab esetén[103]. További előnye, hogy a subcutan alkalmazás miatt a betegek otthonukban tudják folytatni a kezelést, orvos-beteg kontaktusra csak 3 havonta van szükség. Az indukciót követően szokásos adagja 40 mg sc. minden második héten. Nem megfelelő hatás vagy másodlagos hatásvesztés esetén dózisemeléssel lehet próbálkozni a kívánt hatás elérése céljából. A vizsgálatok alapján a hetente 40 mg-os, illetve a kéthetente 80 mg-os dózisemelt adagolás egymással ekvivalensnek tekinthető[104].

Az **infliximab** (eredeti gyári név: REMICADE) 25%-ban egér 75%-ban humán kiméra TNFα gátló antitest. A fenti összetétel magyarázza, hogy gyógyszerellenes antitestképződésre számítani kell, ami hatással lehet az elsődleges hatástalanságra és a másodlagos hatásvesztésre is, csakúgy, mint az infúziós reakciók kifejlődésére[105]. Hatékonysága UC és Crohn-betegség esetén is számos vizsgálat által bizonyított. Crohn-betegség esetén az ANCENT I és az ACENT II bizonyította hatékonyságát luminális és fisztulázó betegeknél egyaránt[106,107.] Colitis ulcerosa esetén szintén számos tanulmány igazolta a szer hatékonyságát mind indukció, mind fenntartó kezelés alatt[108,109]. Indukció során a 0., 2. és a 6. héten történik kezelés 5 mg/tskg-os dózisban intravénás infúzió formájában, majd a fenntartó fázisban 8 hetente került sor infúzióra. Hatástalanság vagy hatásvesztés esetén Crohn-betegségben a dózis emelésére is mód van; ez vagy az infúziók sűrítését jelenti 4 vagy 6 hetes intervallumra, vagy tényleges dózisemelést (10mg/tskg 8 hetente).

1.5.3.2. Integrin gátlók

A gyulladásos folyamatok egyik döntő lépése az aktivált T sejtek kitapadása és átjutása az érfalon az érintett bélterületen. A kitapadáshoz elengedhetetlen mind a T sejteken, mind pedig a bélben lévő erek endotheljén lévő receptorok, amelyek helyileg meghatározzák, hogy mely T sejtek képesek majd átjutni a bélfalon.
A **vedolizumab (VDZ)** már olyan humanizált monoklonális antiintegrin molekula, ami az α4β7 alegységhez kötődik, megvalósítva ezzel a bélrendszeri szelektivitást. Mellékhatásprofilja rendkívül kedvező, de a hatás kialakulására heteket kell várni, így bélmentő kezelésként nem használható. A szer indukciós fázist követően 8 hetente intravénásan adandó[110]. A GEMINI vizsgálatok eredménye alapján a VDZ alkalmas mind középsúlyos-súlyos Crohn-betegek (GEMINI 1) mind UC-s betegek (GEMINI 2) kezelésre[111]. A kedvező mellékhatásprofil miatt ideális választás lehet fiatalok vagy idős betegek esetén, valamint ha valamilyen okból a fertőzések kockázata fokozott.

Érdekes kérdés a különböző biológiai kezelések eredményességének összehasonlítása. A különálló vizsgálatok összevetése érdemi információt nem nyújt a klinikus számára, mert az eltérő végpontok és betegbeválasztási stratégiák miatt az eltérő eredmények nem értékelhetőek megnyugtatóan. Mindezidáig egyetlen prospektív, placebo kontrollált, fázis 3, „head to head" vizsgálatot publikáltak. Ez a vedolizumabot és az adalimumabot hasonlította össze kp. súlyos-súlyos UC-s betegek esetén. A **VARSITY vizsgálatban** 769 UC-s beteg kimenetelét elemezték a két szer kapcsán. A betegek 25%-a korábban már részesülhetett adalimumabtól eltérő TNFα ellenes kezelésben. Az 52. héten szignifikánsan több beteg került klinikai remisszióba a VDZ ágon, mint adalimumab esetén (VDZ: 31.3% vs. adalimumab: 22,5%). Megjegyzendő azonban, hogy a szteroidmentes remisszió tekintetében szignifikáns különbség nem mutatkozott a két szernél[112].

1.5.3.3. Interleukin gátlók

Az interleukinek heterogén csoportja meghatározó szerepet játszik a T sejtek specifikus aktivációjában, ezáltal a szervezet sejtes immunválaszában. Az **ustekinumab (UST)**

teljesen humán IgG monoklonális interleukin gátló antitest, az első, 2018 óta Magyarországon is hozzáférhető szer, amit elfogadtak Crohn-betegek kezelésében. Az ustekinumab kötődése az interleukin (IL)-12 és IL-23 citokinek közös p40 fehérje-alegységéhez szelektíven valósul meg, így gátolja a humán IL-12 és IL-23 aktivitását[113]. A szert régóta eredményesen használják más immunmediált betegségek kezelésére, mint pl. az RA vagy a psoriasis; a gyanított közös immunmediált háttér vezetett el a szer IBD-ben való kipróbálásnak irányába[114].

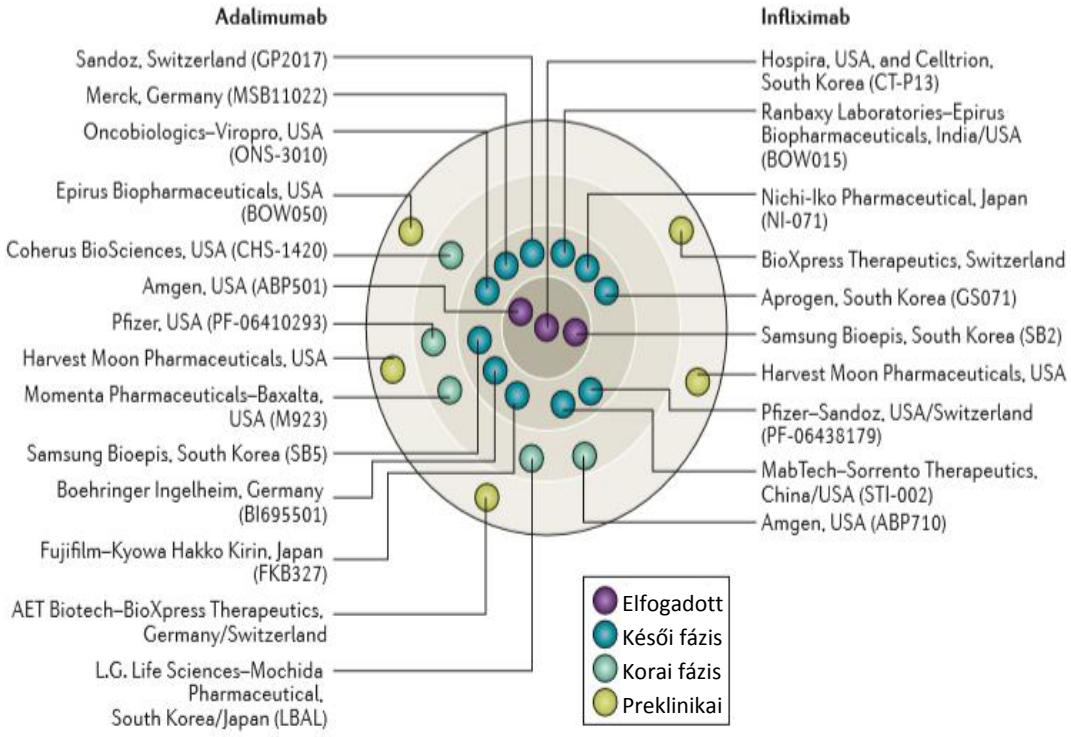
A középsúlyos-súlyos Crohn-betegek körében végzett randomizált, kettős-vak, placebo kontrollos multicentrikus indukciós vizsgálatok, az UNITI1 és UNITI2 bizonyították a szer rövidtávú hatékonyságát és biztonságosságát placebóval szemben mind TNFα ellenes antitesttel már kezelt és bionaív betegek esetén[115]. Mind az UNITI-1, mind az UNITI-2 vizsgálatban a placebóhoz viszonyítva a betegek szignifikánsan magasabb aránya adott klinikai válaszreakciót, és volt remisszióban az ustekinumabbal kezelt csoportban (UNITI-1 remissziós arány 7,3% placebóval és 20,9% ustekinumabbal, UNITI-2 19,6%, illetve 40,2%). A fenntartó kezeléssel végzett vizsgálatban (IM-UNITI) 388 olyan beteget értékeltek, akik 100 pontos klinikai válaszreakciót értek el a 8. héten, az UNITI-1- és UNITI-2-vizsgálatban az ustekinumab indukcióval. A betegek szignifikánsan magasabb arányánál maradt fent a 44. héten a klinikai remisszió és válaszreakció az ustekinumabbal kezelt csoportokban, mint a placebo csoportban. A vizsgálatokból jól látszik, hogy a szer hatékonysága - ahogy az a többi, IBD-ben használatos biológiai szerre is igaz - jóval nagyobb, ha első kezelésként alkalmazzuk. Az ustekinumab mindezidáig csak Crohn-betegség indikációval adható Magyarországon.

Egy friss vizsgálat, az UNIFI elemezte az UST hatásosságát remisszió indukciójában és fenntartásában UC-s betegek esetén. A placebo kontrollált prospektív vizsgálatba összesen 961 beteget vontak be. A vizsgálatban az UST a placebóhoz képest szignifikánsan nagyobb arányban volt képes elérni és fenntartani a klinikai remissziót mind a 8 hetes, mind pedig 12 hetes sc. adagolás esetén (44. heti klinikai remisszió arányai: palcebo: 24%, UST 12 hetente 90 mg: 38%, UST 8 hetente 90 mg: 44%)[116].

Számos más citokin, mint pl. az IL2 vagy IL6 ellenes antitestek ígéretes célpontjai a biológiai kezeléseknek, valamint szelektíven az IL23-at blokkoló molekulát is már kifejlesztésztették, de befogadásukhoz még további vizsgálatok szükségesek[117].

1.5.3.4. A biohasonló gyógyszerek szerepe a kezelésben

A biológiai készítmények bevezetése meghatározó lépés volt a gyulladásos bélbetegségek kezelésében. Az Európai Gyógyszerügynökség definíciója szerint a biohasonló készítmény olyan biológiai gyógyszer, ami nagyon hasonló egy, az EU-ban már forgalomba került másik biológiai szerhez (referencia készítmény). A hasonlóság a referencia készítményre mind minőségi jellemzőkben, mind biológiai aktivitásban, mind eredményességben és biztonságosságban megnyilvánul, és ezen tulajdonságok egységes összehasonlító vizsgálatok eredményein alapulnak[118]. A biológiai kezelésekre globálisan fordított összeg hatalmas terhet ró az egészségbiztosítókra, így a lejáró eredeti gyógyszerre vonatkozó szabadalmi védettséget követően megnőtt az érdeklődés az olcsóbb biohasonló készítmények kifejlesztése iránt[119]. A CT-P13 volt az első biohasonló IFX, melyet befogadott előbb az Európai Gyógyszerügynökség (EMA), majd később az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyeztetési Hivatal (FDA) minden olyan indikációban, ahol az eredeti készítmény szerepelt[120]. A biohasonló készítményekkel szemben a klinikai szakemberek körében természetes módon egyfajta ellenállás volt tapasztalható, különösen azokban az esetekben, amikor az eredeti készítmény biohasonlóra történő váltását kellet mérlegelni. A mai ismereteink szerint a valós klinikai kohortokból valamint randomizált kontrollált vizsgálatokból (RCT) összegyűlt adatok alapján a klinikai hatékonyság, biztonságosság és immunogenitás szempontjából a biohasonló CT-P13 az eredeti készítménnyel megegyező klinikai kimenetellel rendelkezik TNFα ellenes antitesttel még nem kezelt, valamint gyógyszerváltáson átesett betegek körében is[121]. Az első biohasonló szer kifejlesztése, majd bevezetése óta eltelt időben számos biohasonló gyógyszer kifejlesztése megkezdődött. Több szert már Magyarországon is elfogadtak, amelyek csökkenteni tudták az egészségbiztosító anyagi költségeit, így ezáltal vélhetőleg hozzájárulnak a boológiai szerek szélesebb hozzáférhetőségéhez.[122].



3. ábra. Biohasonló IFX és adalimumab készítmények 2017-es palettája.[123]

1.5.3.5. A terápiás gyógyszerszint meghatározás szerepe a gondozásban

Sajnos a hagyományos gyógyszerekkel ellentétben a biológiai szerek hatása nem állandó a kezelés alatt, valamint a kezelésre adott válasz személyenként is igen eltérő. Az eltérő hatásosságot vélhetőleg részben a betegekben kialakuló eltérő gyógyszerszintek magyarázzák. Az IFX-ot és az UST indukciós adagját leszámítva a többi biológiai szer adagja testtömegtől független, mégis azonos adagok esetén is jelentősen eltérő völgykoncentráció szintek tapasztalhatóak. A biológiai szerekkel kapcsolatos gyógyszerszint mérések esetén minden alkalommal szérum völgy gyógyszerszintet (TL) állapítanak meg a következő reguláris biológiai szer beadása előtt levett mintából. Infliximab esetén a TAXIT vizsgálat alapján 3–7 µg/mL közötti gyógyszerszintet tekintjük megfelelőnek[124]. Infliximab kapcsán bizonyított, hogy egyes komplikált betegséglefolyások esetén (pl. perianális betegség) szignifikánsan nagyobb arányban reagálnak a betegek a kezelésre magasabb gyógyszerszintek mellett[125].

Megjegyzendő azonban az is, hogy a rutin klinikai gyakorlatban is találkozunk alacsony TL mellett tapasztalható megfelelő terápiás válasszal, valamint egyes vizsgálatok nem tudták igazolni a magasabb gyógyszerszintek és a magasabb eredményesség közötti egyenes összefüggést[126].

A biológiai szerek másik nemkívánatos tulajdonsága a hatásvesztés (LOR), melyre TNFα ellenes kezelés esetén az első 1-2 évben szinte közel 30%-ban, majd évente kb. 15%-ban kell számítani[127]. A hatásvesztésnek és a szer elsődleges hatástalanságának (PNR) – ami szintén a betegek minimum 30%-át érinti – az egyik oka a gyógyszer hatását semlegesítő gyógyszerellenes antitestek (ADA) képződése. Jelenleg több nagy gasztroenterológiai társaság iránymutatása is javasolja a terápiás gyógyszerszint monitorozást (TDM), ami magába foglalja az antitestek és a TL egyidejű vizsgálatát nem megfelelő hatás vagy hatásvesztés esetén, elősegítendő ezzel megfelelő terápiás döntés (dózisemelés, váltás hatástani csoporton belül, váltás csoporton kívül) meghozatalát[128]. Ugyanakkor vizsgálati szinten is bebizonyosodott az a megközelítés is, miszerint a klinikai képre támaszkodva – TDM mérése nélkül – hasonlóan eredményes lehet a klinikus döntése terápiás kudarc esetén[129]. A nem TNFα ellenes biológiai szerek esetén is megfigyelhető ellenanyag-képződés, de jelentősége vélhetőleg jóval kisebb. Mind vedolizumab, mind ustekinumab esetén ismert azonban az összefüggés a magasabb gyógyszerszintek és a magasabb terápiás válasz között[130].

1.5.4. Az új támadáspontú kismolekulák kezelésben betöltött szerepe

A Janus-arcú kináz (JAK) enzimcsalád fontos szerepet játszik a gyulladásos sejtek által beindított és szabályozott jelátviteli mechanizmusokban. A **tofacitinib** a JAK enzimcsalád szelektív gátlószere, mely 2019-től Magyarországon is hozzáférhető UC indikációban egyedi méltányosság alapján. Hatásmechanizmusát tekintve a tofacitinib gátolja a JAK1, JAK2 és JAK3 enzimeket, és kisebb mértékben a TyK2 enzimet. Humán sejtekben a tofacitinib elsősorban JAK3-hoz és a JAK1-hez kapcsolódva gátolja a citokin mediált folyamatokat, és gyengíti az interleukinek és az interferonok által beindított immunválaszt, így gyulladásos kaszkád modulációját eredményezi[131]. A szer rövid és hosszú távú hatékonyságát az OCTAVE placebo kontrollált prospektív

vizsgálatokban bizonyították.[132] A szer előnye, hogy orális adagolású, így a biológiai szerekkel ellentétben nincs szükség rendszeres infúzióra vagy injekcióra.

1.5.5. Egyéb kezelési lehetőségek gyulladásos bélbetegségben

Mivel vélhetőleg multifaktoriális etiológiájú betegséggel állunk szemben, így számos olyan kezelési lehetőség van, mely nem képezi az elsővonalbeli kezelés részét, de a betegek bizonyos alcsoportjaiban bizonyítottan jótékony hatásúak.
Perianális fisztulák, vagy nem sebészi ellátást igénylő tályog esetén az **antibiotikum** kezelés kimutatottan előnyös hatású. A legtöbbet alkalmazott szerek, a metronidazol és a ciprofloxacin rövidtávon csökkentik a fisztulák hozamát és ezáltal a betegek panaszait, de sajnos a hosszútávú eredmények már nem ilyen biztatóak. További probléma a hosszútávú kezelés mellékhatásai és a gyakori gyorsan bekövetkező visszaesés a kezelés leállítását követően[133]. Toxikus megacolon vagy súlyos luminális Crohn-betegség esetén a bélmentő kezelés részeként adott parenterális antibiotikus kezelés szintén kimutatottan javítja a kimenetelt[134]. Postoperativ Crohn-betegségben az antibiotikumok használata csökkenti a betegség visszatérésének esélyét, de hosszú távú profilaktikus használatuknak itt is a melléhatások megjelenése szab határt[135].

A **probiotikumok** szerepe sokat vizsgált és máig vitatott kérdés IBD esetén. Jelenleg a legtöbb pozitív adat a VSL3 törzset tartalmazó probiotikum mellett szól, mely alkalmasnak bizonyult enyhe és középsúlyos UC-ban a remisszió indukciójára és fenntartására is. A probiotikumok másik elfogadott alkalmazási területe a pouchitis kezelése, ahol szintén jó eredményeket sikerül elérni probiotikumokkal [136]. Crohn-betegség esetén eddig érdemi pozitív hatását a probiotikumoknak kimutatni nem lehetett.

Fulmináns, terápia refrakter UC-ban bélmentő, remisszió indukciós kezelésként **cyclosporin** használata is szóba jön, de széles körű elterjedését a szűk terápiás gyógyszerszintje és kedvezőtlen mellékhatásprofilja akadályozza. A calcineuron gátlók közé tartozó cyclosporin a T sejtek aktivációját blokkolja, és alkalmasnak bizonyult UC esetén a remisszió indukciójára[137]. Infliximabbal összehasonlítva főleg hosszú távú

hatékonysága gyengébbnek bizonyult, így a mellékhatásprofilt is figyelembe véve napjainkban használata csak speciális esetekben indokolt[138].

1.5.6. A sebészi kezelés helye a terápiában

Bár a biológiai kezelések előtérbe kerülése nagyban javította a betegség lefolyását és a betegek életminőségét, sajnos több tanulmány arra a következtetésre jutott, hogy a sebészeti beavatkozások száma csak kis mértékben csökkent a biológiai érában, inkább a sebészi beavatkozások időben kitolódtak a betegségtartam későbbi időszakára[139].
A sebészi beavatkozások lehetnek tervezett, elektív műtétek és akut problémát elhárító beavatkozások. Összességében elmondható hogy mindig törekedni kell az elektív megoldásokra, melyre a beteg pszichésen és testileg felkészíthető, a beavatkozás jellege pedig multidiszciplináris, valamint a beteget is bevonó megbeszélést követő konszenzus alapján kiválasztható. A lehetséges sebészi beavatkozásokra, indikációkra nem térek ki munkámban, mivel ez kívül esik a kutatási területen, nem képezi a tézis tárgyát.

1.5.7. A kezelés lehetséges mellékhatásai

A szisztémás **szteroidok** számos súlyos mellékhatása (osteoporosis, sebgyógyulás hátráltatása, acne, striák, Cushing-szindróma stb.) jól ismert, ezek részletezésére külön nem térek ki dolgozatomban. A budesonid alkalmazása során komoly mellékhatás fellépésére nem kell számítani, de GI tünetek, fejfájás előfordulhatnak[140].
A mesalzine mellékhatásprofilja kedvezőbb elődjénél, a sulfasalazinnál, de GI tünetekre, pancreatitis fellépésére, valamint hepato- és nephrotoxicitás kifejlődésére ritkán, de számítani lehet[141].

Az **immunszuppresszív** szerek használatát széles mellékhatásprofiljuk erősen korlátozza. Az AZA és a MP lebontási termékei felelősek mind a terápiás hatás, mind pedig a mellékhatások kialakulásáért. A 6-methil mercaptopurin (6MMP) a heptotoxicitással hozható összefüggésbe, míg az AZA és a MP aktív metabolitja, a 6-

thioguanin (6TG) megemelkedett szintje a csontvelő-szuppresszió kiváltója. A thiopurinok lebontását a thiopurin S-methyltransferase (TPMT) enzim végzi, így ezen enzim aktivitásának meghatározásával kijelölhetőek azon betegek, akiknél nagyobb eséllyel kell számítani a mellékhatások megjelenésére[142]. A leggyakoribb mellékhatás (8%) a hányinger, melynek kialakulása étkezés alatt történő és napi több részletben véghezvitt gyógyszerbevétellel csökkenthető. Allergiás, túlérzékenységi reakció, ami független a dózistól és tipikusan a kezelés első 4 hetében jelentkezik 5-10%-ban fordul elő. A thiopuronok használata mellett neutropenia nélkül is számítani kell opportunista fertőzések előfordulására[143]. Csontvelő-szuppresszió a betegek 2-5%-ában alakulhat ki. Hepatotoxicitás magas 6MMP szintek esetén fordul elő, ezeknél a betegeknél gyakoribb a magas TPMT aktivitás is. A thiopurinok alkalmazása mellett nagyobb arányban kell számítani limfóma és nem melanocitás bőrrák kialakulására is.

A biológiai szerek összességében kevés mellékhatással rendelkező molekulák. A **TNFα ellenes antitestek** esetében az opportunista fertőzések magasabb előfordulási arányával kell számolnunk[144]. Infúziós reakció fellépésével az esetek 3-17%-ban kell kalkulálnunk, ennek elkerülése érdekében számos centrumban főleg az indukciós kezelés alatt az IFX infúzió előtt a betegek predmedikációban részesülnek[145]. A premedikációk közül egyedül a szteroidok hatása bizonyított, de a különböző centrumok és orvosok körében nincs konszenzus a premedikációt illetően, így az döntően a kezelőorvos személyes döntésén alapul. Érdekes kérdés a 4 hónapnál hosszabb gyógyszermentes időszak (drug holiday) esetén az ismételt gyógyszeradáskor, vagy az ismételt indukció alkalmával tapasztalható infúziós reakciók kérdése. Az infúziós reakciók általában az enyhe és közepes súlyosságú reakciók közé tartoznak, gyógyszeresen, tünetileg jól kezelhetőek, és csak ritkán járnak a terápia tényleges felfüggesztésével. A legtöbb szerző szerint ezek nem valódi IgE mediált infúziós reakciók, hanem más immunmediált folyamatok. A késői infúziós reakció az esetek kevesebb, mint 1%-ban figyelhetőek meg[146].

Az adalimumabbal (strandard dózis kéthetente 40 mg/0.8 ml) kezelt betegek 2-5%-ában alakulhat ki allergiás reakció az injekció helyén. Ekcémás és psoriatikus bőrreakciók kifejlődésével szintén találkozunk TNFα ellenes biológia kezelés során. A bőrreakciók a kezelés bármely időszakában kifejlődhetnek, függetlenek a bélaktivitástól és az esetek

döntő részében eredményesen kezelhető lokális szerekkel, de kb. 30%-ban a terápiás váltást tesznek szükségessé.[147]

Vélhetőleg maga a gyulladásos bélbetegség magasabb melanoma kockázattal jár, amit lényegesen nem befolyásol a biológiai kezelés. Ettől függetlenül minden gyulladásos bélbetegségben szenvedő és biológiai kezelés alatt álló betegnek ajánlott a hosszú távú erős UV sugárzás kerülése és fényvédő krémek használata[148]. Korábban néhány tanulmány magasabb limfóma előfordulási arányokról számolt be TNFα kezelt IBD-s betegek körében, de később ennek ellentmondó tanulmányokat is publikáltak. Napjainkra a nagyobb vizsgálatok arra a következtetésre jutottak, hogy mind a thiopurinok, mind a TNFα ellenes szerek kismértékben, de szignifikánsan emelik önállóan is a limfóma előfordulását IBD-s betegek körében. Ez a rizikónövekedés a két szer együttes használatakor tovább fokozódik, mely alapján a kombinált kezelés mindig csak gondos egyéni mérlegelés után javasolható[149].

Az integrin ellenes **vedolizumab** és az **ustekinumab** mellékhatásprofilja rendkívül kedvező érdemi mellékhatás kialakulására vagy súlyos fertőzések gyakoribb fellépésre, emelkedett rákrizikóra utaló adat eddig nem ismert[150, 151.]

A JAK gátló **tofacitinib** mellékhatásprofilja hasonló a biológiai szerekéhez. Leggyakrabban itt is fokozott fertőzéskockázattal kell számolnunk. Az eddigi vizsgálatok alapján több tanulmány is kiemelte, hogy dózisfüggő mellékhatásként herpes zoster fertőzés előfordulhat a kezelés alatt [152]. A legújabb adatok napi 2x10 mg tofacitinib kezelésben részesülő rheumatoid arthritises betegek esetén, akik 50 évesnél idősebbek voltak és legalább egy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkeztek, emelkedett tüdőembolia előfordulást tapasztaltak. Ezek alapján az európai és a hazai gyógyszerügynökség is figyelmeztetést adott ki a gyógyszerrel kapcsolatban[153].

1.5.8. Terápiás megfontolások a klinikai gyakorlatban

Sajnos a betegenként igen eltérő betegséglefolyás, valamint az országonként, néhol régiónként eltérő anyagi keret és biztosítási háttér nagyban megnehezíti az egységes terápiás stratégia kialakulását. Korábban elfogadott volt az úgynevezett „step up”

terápia, melyben a konvencionális gyógyszeres terápiát IS kezelés, majd sebészeti megoldás, vagy biológiai kezelés követett. Később megfogalmazódott a „top down” kezelési elv is, ami szinte rögtön a betegség kezdetén a biológiai kezelés bevezetését tartotta megfelelőnek, majd későbbiekben lehetőségek szerint ezt leépítette.
Jelenleg, mivel bár tudjuk, hogy a minél korábbi stádiumban megkezdett biológiai kezelés mellett érhető el a legnagyobb arányban a bél strukturális károsodásának megállítása és így a betegségprogresszió, jelentős anyagi vonzat és a túlkezelés és ezzel járó potenciális mellékhatások veszélye miatt minden beteg esetében ez sem javasolható. Az IBSEN és számos más vizsgálat is rámutatott már, hogy az IBD-s betegek egy jelentős hányada a kezdeti fellángolást követően évekig, vagy akár évtizedekig remisszióba kerül, így náluk a bevezetett biológiai kezelés mindenképpen felesleges és a lehetséges mellékhatások miatt túlzott lenne.

Jelenleg talán a legmegfelelőbbnek egy gyorsított lépcsőzetes „step up” kezelési megközelítés tűnik – ami a NEAK szabályozásainak is megfelelően – a biológiai kezelést a legutolsó, talán legeredményesebb terápiás lehetőségnek tekinti. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy elengedhetetlen a betegek alapos feltérképezése, a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján a különböző prediktorok vizsgálata, továbbá ez alapján az egyes beteg számára a terápiás lépések közötti időintervallum helyes megválasztása[154].

A felismeréskor már szövődménnyel járó magas, gyakori szteroid igényű beteg esetén korán javasolt a konvencionális kezelés kiegészítése IS szerrel, majd szükség esetén a biológiai kezelés mielőbb bevezetése is megfontolandó. A betegek folyamatos követése, monitorozása is eltérő kell, hogy legyen, mert azon betegek esetén, ahol súlyos, szövődményes betegséglefolyás várható, rendszeres, gyakori ütemezett szakorvosi vizsgálat szükséges, hogy időben felismerjük a döntési kényszert, és a megfelelő terápiás módosítással, beavatkozással megelőzhessük a súlyos szövődményeket, urgens műtétet[155].

2. Célkitűzések

2.1. A visszaváltás kimenetele a biohasonló készítményről az eredeti készítményre fenntartó terápián lévő gyulladásos bélbetegek esetén

A biohasonló IFX CT-P13-at (gyári neve: Inflectra) 2014-ben vezették be a magyar piacra. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP), majd jogutódja, a NEAK befogadta a támogatott gyógyszerek közé is[156]. Az OEP rendelete alapján a biohasonló IFX használat kötelező volt Magyarországon 2014 májusa és 2017 szeptembere között a TNFα ellenes antitest naiv betegek esetén, valamint azon betegek körében, akik ezt megelőzően az originális készítményt kapták, és annak hatása bizonyított volt, de több mint 12 hónapig nem részesültek terápiában (drug holiday). Ezt követően 2017-ben az IFX terápia finanszírozására a NEAK által meghirdetett versenyt ismételten az eredeti készítmény, a Remicade nyerte meg, aminek következtében az eredeti készítmény, a Remicade lett az egyetlen, a NEAK által finanszírozott IFX biológiai készítmény Magyarországon 2017 szeptemberétől[157]. Ennek a szabályozásnak köszönhetően Magyarországon minden IFX biohasonló készítménnyel kezelt gyulladásos bélbeteget vissza kellett állítani az eredeti készítményre.

A jelen kutatásunk célja meghatározni a rövid távú gyógyszeren maradás, hatásosság, biztonságosság és immunogenitási profilt a biohasonló készítményről az eredeti készítményre történő visszaváltás során egy magyarországi multicentrikus szelekció nélküli IBD kohort esetén.

2.2. A Crohn-betegek ellátásnak optimalizálása egy biológiai centrumban: a gyorsan hozzáférhető MR hatása a betegellátásra és a betegség kimenetelére

Mint azt a megbeszélésben és a bevezetőben részletezem, számos kutatás fogalakozik az MR diagnosztikus pontosságával Crohn-betegség aktivitását tekintve, de a vizsgáló modalitás rutinszerű alkalmazása és a gyorsan hozzáférhető MR terápiás döntéshozásban betöltött értékével kapcsolatban kevés az adat. A betegek objektív követése és a betegségaktivitás objektív monitorozása endoszkópia, biomarkerek és keresztmetszeti képalkotó vizsgálatok segítségével a legtöbb IBD centrumban már a mindennapi rutin részét képezik[158]. A hozzáférés hiánya miatt azonban a sürgős MR diagnosztikus hasznával kapcsolatban azonban kevés adat áll rendelkezésre.

Kutatásunk célja az volt, hogy meghatározzuk a gyorsan hozzáférhető MRI szerepét a klinikai döntéshozatalban, valamint hatását a betegség kimenetelére Crohn-betegek körében egy magyarországi biológiai centrumban.

3. Módszerek

3.1. A visszaváltás kimenetele a biohasonló készítményről az eredeti készítményre fenntartó terápián lévő gyulladásos bélbetegek esetén

Kutatásunk prospektív megfigyeléses multicentrikus tanulmány, melybe válogatás nélkül történt azon betegek bevonása, akik fenntartó kezelésük során a biohasonló IFX CT-P13 (Inflectra) kezelésről vissza lettek állítva az eredeti készítményre (Remicade). A betegek intravénás infúzió formájában részesültek az IFX kezelésben (5 mg/tskg vagy 10 mg/tskg) minden nyolcadik héten. A betegbevonás 2017 szeptemberében kezdődött, amikor is a Remicade lett a társadalombiztosító által támogatott egyetlen infliximab tartalmú készítmény, így a nem orvosi döntésen alapuló visszaváltás minden fenntartó kezelésen lévő betege esetén szükségessé vált. Négy IBD centrum vett részt a vizsgálatban, három egyetemi centrum és egy megyei kórház.

A betegek demográfiai adatait, a megelőző és a kezeléskor aktuális gyógyszeres kezelésre vonatkozóz adatokat gyűjtöttünk, a betegség kiterjedését és viselkedését Crohn-betegek esetén, valamint a betegség kiterjedését UC estém a montreali klasszifikáció alapján értékeltük[29].

Egységesített betegkövetési stratégiát alkalmaztunk mindegyik résztvevő centrumban, melyet a NEAK által kötelezően elvárt jelentési rendszer (NEAK tételes jelentő lapok) is megkönnyített. A klinikai és biokémiai betegségfelmérés történt a kezdés időpontjában, mely megfelelt a visszaváltás idejének, vagyis még az eredeti készítménnyel történő kezelés eredményét reprezentálta, valamint az ezt követő 16. és 24. héten. Klinikai remissziót véleményeztünk, amennyiben a Crohn-aktivitási index (Crohn's Disease Activity Index (CDAI)) 150 pont alatt volt mérhető, nem volt drenáló fisztula CD-ben és a részleges Mayo (pMayo) pontszám kevesebb, mint 3 pont volt UC esetén. A kezdéskor még indukciós kezelésben részesülő betegeknél klinikai aktivitási felmérés nem történt. A biokémiai aktivitást a szérum CRP szintje alapján értékeltük (CRP normál határérték: 10 mg/L). Az infúzióhoz kapcsolódó nemkívánatos eseményeket a kezdéskor, valamint az ezt követő 8., 16. és 24. héten értékeltük. A

vizsgálat idején Magyarországon még nem volt finanszírozva a széklet kalprotektin vizsgálata, így ennek alakulását kutatásunkban nem tudtuk vizsgálni.

3.1.1. Terápiás gyógyszerszint mérés

TL-t és a gyógyszerellenes antitesteket (ADA) mértünk kezdéskor, valamint a 16. héten. A kezdéskor indukciós kezelésben részesülő betegeket, valamint azokat, akiknél a vizsgálat ideje alatt dózisemelés vagy csökkentés történt, kizártuk a TDM mérésekből. A szérum IFX TL és ADA mérések hagyományos és hidas enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálattal (ELISA) történtek (*Lisa-Tracker*® infliximab LT-005 Duo; Theradiag, France). Az IFX TL érzékenység határértéke 0.1 µg/ml volt. Terápiás szintben lévő IFX TL-t véleményeztünk 3-7 µg/ml estén. Az ADA meghatározásának határértéke 10 ng/ml volt, amint azt a gyártó az ELISA kittel megadta. A pontosabb megítélés céljából a 200 ng/ml feletti ADA szint esetén ‘magas’ ADA szintről beszéltünk. Az ELISA meghatározásokat centralizáltan Budapesten, a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumi Osztályán végeztük.

3. táblázat. Adatgyűjtésre vonatkozó követési stratégia

Követési stratégia

	-8. hét	váltás/ kezdet	8. hét	16. hét	24. hét
Demográfiai adatok		✓			
Gyógyszeres terápia		✓		✓	
Klinikai aktivitás CDAI/PDAI vagy pMayo	✓	✓		✓	✓
Biológiai aktivitás WBC, CRP, We, albumin	✓	✓		✓	✓
Trough + ADA* ELISA (Theradiag)		✓		✓	
Infúziós reakció		✓	✓	✓	✓

3.2 A Crohn betegek ellátásának optimalizálása egy biológiai centrumban: a gyorsan hozzáférhető MR hatása a betegellátásra és a betegség kimenetelére

Konzekvens betegbevonási módszer alapján olyan betegeket választottunk, akik IBD centrumunkban 2014 januárja és 2016 júniusa között sürgős MR vizsgálaton estek át. A MR vizsgálatokkal a betegség aktivitását mértük fel remisszióban és fellángolás alatt. Minden MR vizsgálat „gyorsan hozzáférhető MR" kontingens keretében készült, ez maximálisan 2 hét vizsgálatig eltelt időt jelentett. A betegek klinikai adatait gyűjtöttük és visszamenőlegesen összehasonlítottuk. A betegség lokalizációját és viselkedését a montreali klasszifikáció alapján határoztuk meg[29]. A klinikai aktivitási indexet a Crohn-betegség aktivitási indexe alapján számítottuk. Klinikai remissziónak tekintettük a 150 alatti CDAI indexszel rendelkező betegeket vagy a drenálható fisztulák hiánya esetén az átjárható fisztula teszt alapján. A biokémiai aktivitást a szérum CRP szintje és az albumin alapján értékeltük. A biomarkerek alapján aktivitásnak értékeltük a 10 mg/L feletti CRP szintet. A klinikai aktivitást a klinikus megítélése, a biokémiai markerek és a klinikai aktivitási indexek alapján együttesen határoztuk meg. Az MR-t követő 3 hónapban elkészült hasi UH, CT és endoszkópos leleteket szintén gyűjtöttük. Centrumunkban az első vizit alkalmával és rutinszerűen a betegek követése során megtörténik a betegségaktivitás objektív felmérése a biomarkerek, endoszkópia és a képalkotók segítségével (UH, CT, MR) függetlenül a kutatás célkitűzésétől[159].

A MR vizsgálatokat egy 3.0T MR laborban, a Budapesten a Semmelweis Egyetem MR Kutatóközpontjában végeztük. Minden egyes vizsgálat MR enterográfia formájában, háton fekvő helyzetben, légvételt visszatartó technikával készült. Orális (polietilén-glikol és metilcellulózt oldat 1500-2000 ml 30 perccel a vizsgálat előtt) és 0,2 ml/tskg gadolinium kelát intravénás kontrasztanyagot kapott minden beteg. Koronális és axiális egyszeri T2 súlyozott spin echó, valamint axiális 3D diffúzió súlyozott teljes test leképezés történt háttérzaj-csökkentő technikával a hasi vizsgálatoknál (DWIBS). Szagitális, koronális T2, axiális zsírszövet csökkentő, axiális 3D DWBIS szekvenciákat használtunk a kismedencei képalkotás során.

A radiológiai kiértékelést egy gasztrointesztinális radiológiában jártas, az IBD kezelésében széleskörű tudással rendelkező radiológus végezte. Az MR során kiértékeltük a falmegvastagodást, a relatív kontraszt erősítést (RCE- a bélfal

kontrasztanyag felvétele a gadolínium kontrasztanyag beadását követően), a nyálkahártya fekélyek jelenlétét, a fali ödémát (a vastagbél falának relatív intenzitása a psoas izomhoz képest), a helyileg megnagyobbodott nyirokcsomókat (10 mm), a bélfal körüli érrajzolat fokozódást (fésű jel), a bélfal körüli szabad folyadék vagy zsírszöveti beszűrtséget, valamint tályog vagy fisztula jelenlétét. DWI MRI (diffúzió-súlyozott MR képalkotás) szekvenciák szintén készültek, a diffúzió gátlást az expert radiológus kiértékelte, de a konkrét, számszerű megjelenő diffúziós hányadost (ADC, Apparent diffusion coefficient) nem számoltuk. Az MR alapján aktív betegségnek tartottuk, hogy ha a fenti jelek közül egy is jelen volt az expert radiológus értékelése alapján. Több radiológiai jel jelenléte, vagy több szegmens érintettsége estén, valamint tályog vagy aktív fisztula fennállásakor (folyadék jelenléte esetén sipolyban vagy a sipoly falának megvastagodásakor) az MR aktivitást szignifikánsként, súlyosként értékeltük.

MR aktivitási pontot nem számoltunk. Az MR eredményeket a klinikai aktivitási indexszel (CDAI) és a laboratóriumi aktivitási mutatókkal (CRP) vetettük össze. A klinikai kimenetelt rögzítettük. A gyógyszeres terápiás módosítást, kórházi felvételt, valamint a sebészeti igényt szintén kiértékeltük. Minden gyógyszeres terápiát, beleértve az antibiotikumokat, a helyi és szisztémás szteroidokat, immunszuppresszív és biológiai szerek használatát feljegyeztük.

3.3. Statisztikai módszerek

3.3.1. A visszaváltás kimenetele a biohasonló készítményről az eredeti készítményre fenntartó terápián lévő gyulladásos bélbetegség esetén

Az adatokat az SPSS 20.0 szoftver (IBM corporation) segítségével elemeztük. Leíró statisztikai elemzést alkalmaztunk a betegek demográfiai adatainak, klinikai aktivitási és betegség aktivitási indexeinek, valamint a nemkívánatos események kapcsán. A klinikai remissziós arányok és az ADA pozitivitás számításait a $\chi 2$ és a Fisher egzakt teszt segítségével elemeztük. A biokémiai választ és az IFX gyógyszerszintet egytényezős varianciaanalízissel (one-way analysis of variance [ANOVA]), Scheffe-féle utólagos analízissel, különálló varianciaszámításos t-teszttel és a Mann–Whitney U-teszttel értékeltük. A 0.05- nél kisebb p értéket tekintettük szignifikánsnak.

3.3.2. Crohn-betegek ellátásának optimalizálása egy biológiai centrumban: a gyorsan hozzáférhető MR hatása a betegellátásra és a betegség kimenetelére

A statisztikai elemzéshez az SPSS szoftver 2.0 verzióját használtuk (Chicago IL). A leíró statisztikai elemzéseknél és a változók normalitásának számításainál a Shapiro–Wilk's W-tesztet használtuk. A klinikai változók kategóriáinak összefüggésének leírására a $\chi 2$ tesztet és a $\chi 2$ - teszt Yates-féle korrekcióját használtuk. A kategóriai adatok esetén a gyakorisági eloszlást elemeztük, a folytonos változók esetén mediánt és interkvartilis tartományokat számoltunk. Chi négyzet tesztet használtunk, hogy meghatározzuk a betegek alcsoportjai közötti különbségeket. A P érték estén a 0.05 alatti értéket tekintettünk statisztikailag szignifikánsnak.

3.4. Etikai nyilatkozat

3.4.1. A visszaváltás kimenetele a biohasonló készítményről az eredeti készítményre fenntartó terápián lévő gyulladásos bélbetegség esetén

A kutatás megfelelt a Helsinki Deklarációban foglaltaknak, a kutatási tervet az Országos etikai bizottság engedélyezte (929772-2/2014/EKU 292/2014). Minden beteg esetén rögzítettük a beleegyező nyilatkozat aláírásának tényét.

3.4.2. A Crohn-betegek ellátásnak optimalizálása egy biológiai centrumban: a gyorsan hozzáférhető MR hatása a betegellátásra és a betegség kimenetelére

A kutatás megfelelt a Helsinki Deklarációban foglaltaknak, a kutatási tervet a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága is engedélyezte (SE TUKEB 142/2010).

4. Eredmények

4.1 A visszaváltás kimenetele a biohasonló készítményről az eredeti készítményre fenntartó terápián lévő gyulladásos bélbetegség esetén

174 IBD-s beteget (136 CD és 38 UC) vontunk be a vizsgálatba. A betegjellemzőket a kutatás kezdetén a 4-es táblázat tartalmazza. A medián betegségtartam 8, illetve 7 év volt Crohn, illetve UC esetén. Komplikációval járó betegségviselkedés és perianális megjelenés a Crohn-betegek 39,7%, illetve 48,5%-ában volt megfigyelhető. UC-s betegek 54,1%-ában kiterjedt bélgyulladás volt tapasztalható. Egyidejű szteroid és AZA a betegek 8,8 / 50,7%-ban, illetve 27,0 / 35,1%-ban volt megfigyelhető a CD / UC betegek körében kezdetkor. Megelőző TNFα ellenes kezelést CD/UC betegek körében 19,9/16,2%-ban találtunk. A Crohn-betegek 11%-a, míg az UC-s betegek 7,9%-a korábban már részesült az eredeti készítménnyel folytatott kezelésben. A Crohn-betegek 2,9 %-a korábban már mindkét TNFα ellenes kezelésen átesett. A korábbi reszekciós műtétek aránya a Crohn-betegek körében 26,1% volt. Perianális betegség a Crohn-betegek között 48,5 %-ban fordult elő.

4. táblázat Betegjellemzők a vizsgálat kezdetén

	CD (n=136)	UC (n=38)
Nem (férfi/nő)	67/69 (49.3%/50.7%)	16/21 (44.7%/55.3%)
Életkor a betegség fellépésekor (median (IQR); évek)	27.5 (20-32.7)	25 (19.5-34.25)
Betegség tartam (median (IQR); évek)	8 (4-14)	7 (4-14)
Lokalizáció (L1/L2/L3/összes L4; %)	11.0/32.4/56.6/10.7	-
Kiterjedés (E1/E2/E3; %)	-	5.4/40.5/54.1
Betegség viselkedés (B1/B2/B3; %)	55.9/18.4/21.3	-
Perianális betegség (%)	48.5	-
Megelőző reszekciós műtét/colectomia (%)	26.1	1
Egyidejű szteroid/AZA (%)	8.8/50.7	27/35.1
Megelőző anti-TNF (%)*	19.9	16.2
- Remicade®	8.1	7.9
- Inflectra®	1.5	-
- adalimumab	7.4	5.3
- Mindkét hatóanyag (IFX és ADM)	2.9	-

*Az infliximab esetén, a megelőző anti-TNF kezelés feltétele a minimálisan 12 hónapos gyógyszerszünet volt

4.1.1. Klinikai állandóság és gyógyszeren maradás a visszaváltást követően

129 Crohn-beteg és 38 UC-s beteg esetében álltak rendelkezésre megfelelő betegadatok a vizsgálat kezdetén. A medián **CDAI és Mayo pontszámok** 57 (IQR: 32-112), illetve 1 (IQR: 0–2) voltak a kezdetkor, majd a 16. héten 68 (IQR: 35-125.5), illetve 1 (IQR: 0–1) és a 24. héten 60 (IQR: 31-100), illetve 1 (IQR: 0–2). A medián klinikai aktivitási pontszám és a közepes CRP szint a teljes betegkövetési periódus alatt az ötödik táblázatban látható. Az átlag CDAI és pMayo pontszámok a -8, 0.(kezdetkor), 16. és

24. héten egy tényezős varianciaanalízis [ANOVA] összevetése alapján nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget a vizsgálat alatt (CD: p=0.53; UC: p=0.57). Az átlagos **CRP szint változása** szintén nem volt szignifikáns a betegkövetési periódus alatt (CD: p=0.23; UC: p=0.53).

5. táblázat Klinikai és laboratóriumi paraméterek (medián CDAI és a közepes CRP) változása a teljes vizsgálat alatt

Fenntartó IFX kezelésben részesülő betegek	-8 hét#	Váltás	16. hét	24. hét #
CD	n=115	n=129	n=118*	n=98+
Median CDAI (IQR)	**52.5** (30–99)	**57 (32-112)**	**68 (35-125.5)**	**60 (31–100)**
Átlag CRP (SD)	**9.89** (13.21)	**8.74 (12.88)**	**8.41 (9.79)**	**6.69** (6.56)
UC	n =34	n =38	n =35**	n =30++
Median pMayo (IQR)	**1 (0-2)**	**1 (0-2)**	**1 (0-1)**	**1 (0-2)**
Átlag CRP (SD)	**5.06** (5.74)	**4.73 (5.17)**	**7.47 (10.66)**	**5.99 6.26**

-8. illetve 24. heti klinikai adatok csak 3 centrumból állnak rendelkezése

*Követésből kiesett (16.hétig):
- IFX leállítás LOR miatt (aktív betegség a váltáskor): n=5
- IFX leállítás LOR miatt (remisszió a váltáskor): n=1
- infúziós reakció: n=3
- műtét (súlyos aktivitás a váltáskor): n=2

**követésből kiesett (16. hétig):
- IFX leállítás LOR miatt (aktivitás váltáskor): n=2
- egyéb okból kiesett: n=1

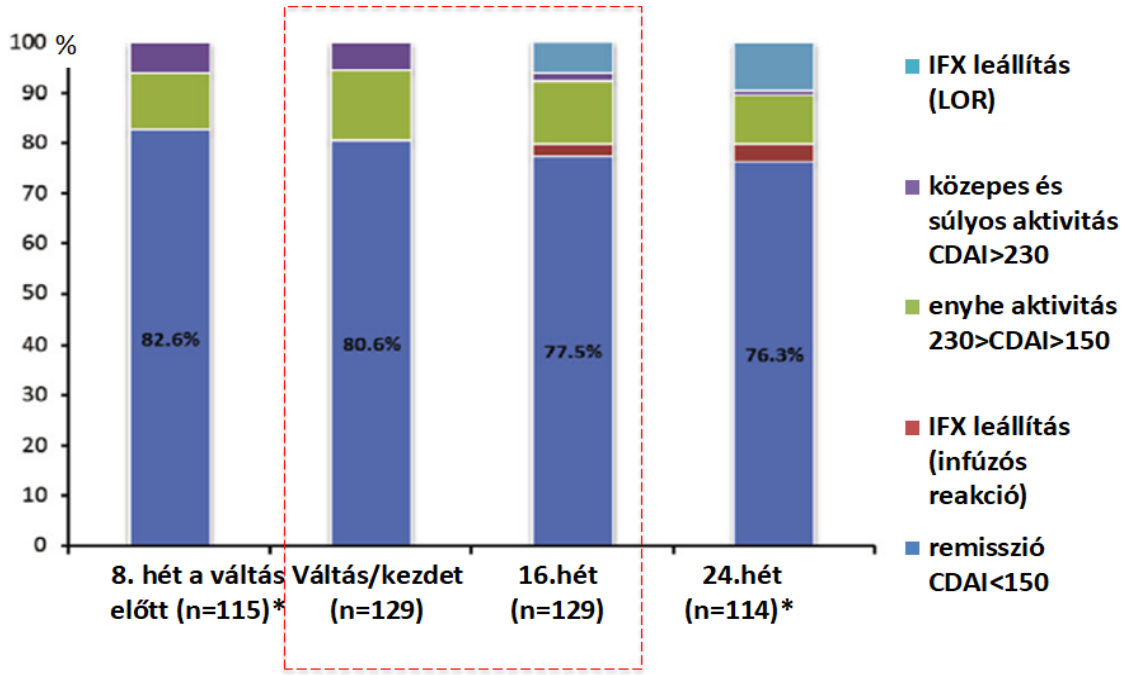
+követésből kiesett (16. hét után):
- IFX leállítás LOR miatt (aktív betegség a váltáskor): n=1
- IFX leállítás LOR miatt (remisszió a váltáskor): n=1
- műtét (aktivitás váltáskor): n=1
- infúziós reakció: n=1
- malignitas gyanúja: n=1
- kiesett a követésből n=1

++Követésből kisesett (16. hét után):
- IFX leállítása hatásvesztés miatt(aktivitás váltáskor): n=1

A klinikai betegségaktivitás változása a CDAI és pMayo pontszámok alapján a betegkövetési periódus alatt az 4. és az 5. ábrán látható. A **váltáskor klinikai remisszióban** lévő összes betegből 90,3% maradt klinikailag remisszióban a betegkövetés 16 hetére és 88,2%-a 24. héten, mely a 6. ábrán látható. A klinikai

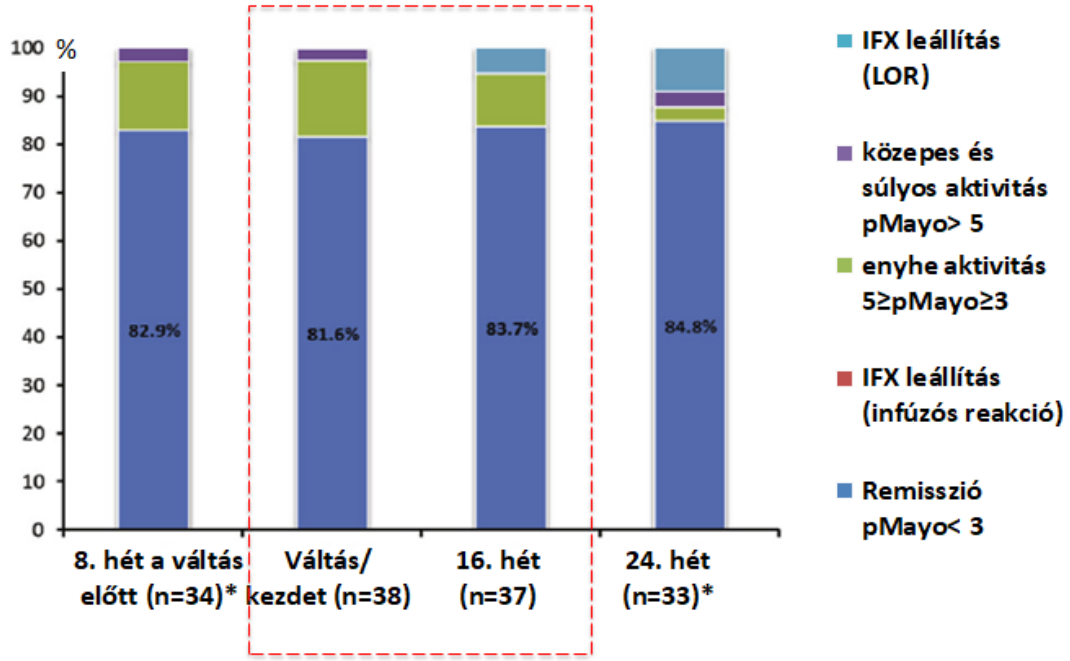
betegségaktivitási pontszámok alapján nem volt szignifikáns különbség a klinikailag remisszióban lévő betegek arányában 8 héttel a váltás előtt, váltáskor, valamint a 16. és 24. héten összehasonlítva (CD: 82,6/80,6/77,5/76,3 %, p=0.60; UC: 82,9/81,6/83,7/84,8 %, p=0,98). A váltás és a 16. hét között 3 beteg esetében volt szükség dózisoptimalizációra, nem meglepő, hogy ezek a betegek a váltáskor sem voltak klinikailag remisszióban.

Érdekesség, hogy a váltás idején az **egyidejűleg alkalmazott kisdózisú szteroid** terápia (≤10 mg) sem a Crohn-, sem az UC-s betegek esetén (n=7/31; 22,6% illetve n=6/104; 5,8%) nem volt prediktív a 16. vagy a 24. héten tapasztalt relapszus tekintetében.



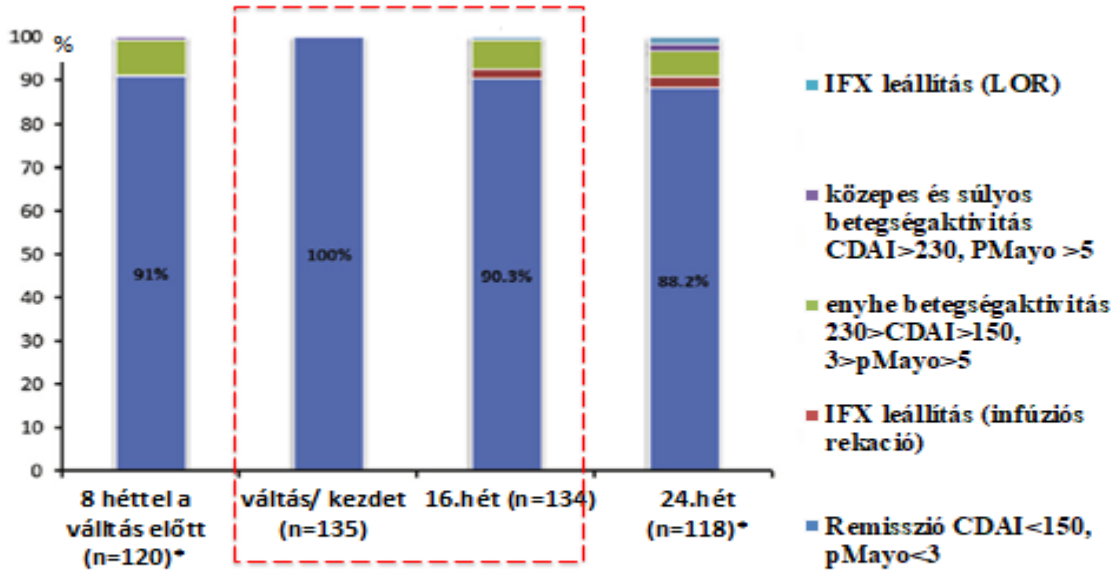
*-8. heti és 24. heti klinikai adatok csak három centrumból állnak rendelkezésre, valamint 1 beteg kiesett a követésből

4. ábra Klinikai aktivitási mutatók változása a betegkövetés alatt CD



* A -8. heti és a 24. heti adatok csak 3 centrumból állnak rendelkezésre, valamint 1 beteg kisesett a követésből

5. ábra Klinikai aktivitási mutatók változás a betegkövetés alatt UC



*-8. heti és 24. heti klinikai adatok csak három centrumból állnak rendelkezésre, valamint a vizsgálat végéig 2 beteg kiesett a követésből

6. ábra Klinikai aktivitási mutatók változás az összes IBD-s beteg esetén, akik váltáskor remisszióban voltak

A klinikai kimenetel nem volt rosszabb azon betegek körében, akik korábban már részesültek az eredeti készítménnyel történő TNFα ellenes antitest kezelésben (13,9%-a az összes betegnek, n=18; klinikai remisszió aránya a 8. héttel a váltás előtt, váltáskor, és az azt követő 16., illetve 24. héten a következőképpen alakultak: 86,7/100/94,4/93,3 %; p=0,46) azokhoz képest akiknél a biohasonló IFX-bal történő kezelés volt az első IFX kezelés(82,4/78,5/77,0/76,7 %; p=0,65).

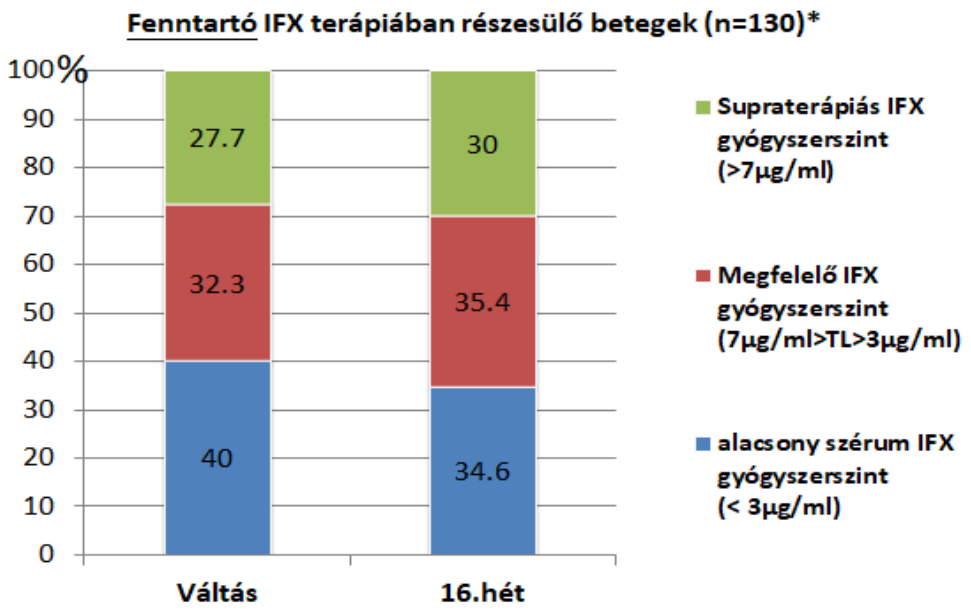
4.1.2. Terápiás gyógyszer monitorozás: gyógyszerszint és immunogenitás a visszaváltást követően

A szérum gyógyszerszintek és a gyógyszerellenes antitestek szintjei az összes beteg esetén a visszaváltáskor és a 16. héten a 6. táblázatban láthatóak. Nem találtunk szignifikáns különbséget az átlagos IFX **gyógyszerszintek** között a váltáskor összehasonlítva 16 héten mért értékekkel (5,33µg/ml (standard deviancia (SD): 4,70) vs. 5,69 µg/ml (SD: 4,94), p=0.71). A betegeket a gyógyszerszint alapján a következő 3 csoportba soroltuk: subterápiás gyógyszerszint IFX TLs (< 3µg/ml), megfelelő gyógyszerszint IFX TLs (7µg/ml ≥TL ≥3µg/ml) és supraterápiás gyógyszerszint IFX TLs (>7µg/ml), amit a 7. ábra szemléltet. Az átlagos szérum IFX szint Crohn betegek esetén 4,89 µg/ml (SD: 4,39) volt a váltáskor, míg a 16. héten 5,33 µg/ml (SD: 4,58) (p=0,59); ugyanezen értékek UC-s betegek esetén a váltáskor 6,66 µg/ml (SD: 5,41), míg a 16. héten 6,81µg/ml (SD: 5,84)(p=0,92) volt. A fenti gyógyszerszinteket szétbontva a 7. és 8. táblázatban szemléltetem.

6. táblázat Gyógyszer és ellananyagszintek alakulása az összes beteg esetén

Összes beteg Fenntartó IFX kezelésben részesülő betegek (n=130)*	Váltás		16. hét	
	Normál dózisú IFX** n=111	Emelt dózisú IFX*** n=19	Normál dózisú IFX** n=111	Emelt dózisú IFX*** n=19
Átlagos szérum IFX gyógyszerszint (TL) µg/ml	5.33 µg/ml (SD: 4.70)		5.69 µg/ml (SD: 4.94)	
	5.34 µg/ml (SD: 4.62)	5.26 µg/ml (SD: 5.31)	5.49 µg/ml (SD: 4.62)	6.87 µg/ml (SD: 6.52)
Gyógyszerellenes antitest (ADA) pozitivitás (>10ng/ml)	16.2%		16.9%	
Magas gyógyszerellenes antitest (ADA) pozitivitás (>200ng/ml) +	8.5%		8.5%	

* 3 beteg a vizsgált periódus alatti dózisemelés miatt kizárva a követésből
** IFX normál dózis: 5 mg/tskg
*** IFX emelt dózis: 10 mg/tskg



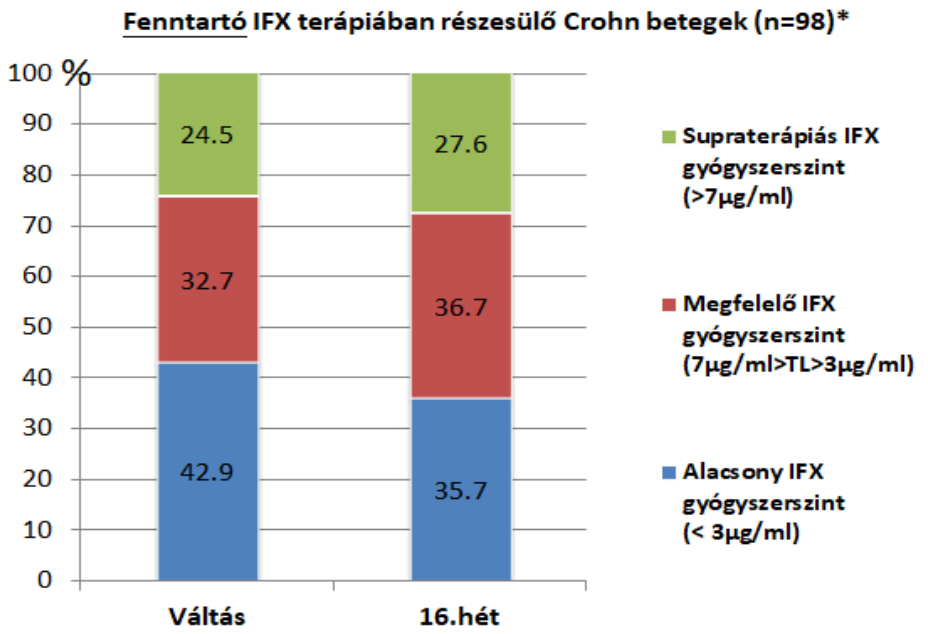
* 3 beteg dózisemelés miatt a követésből kizárva

7. ábra Gyógyszerszintek változása a 16. héten minden beteg esetén

7. táblázat Gyógyszer és ellenanyagszintek a Crohn-betegek esetén

CD Fenntartó IFX terápiában részesülő betegek (n=98)*	Váltás		16.hét	
	Normál dózisú IFX** n=83	Emelt dózisú IFX*** n=15	Normál dózisú IFX** n=83	Emelt dózisú IFX*** n=15
Átlagos szérum IFX gyógyszerszint (TL) µg/ml	4.89 µg/ml (SD: 4.39)		5.33 µg/ml (SD: 4.58)	
	4.98 µg/ml (SD: 4.31)	4.41 µg/ml (SD: 4.94)	5.31 µg/ml (SD: 4.32)	5.47 µg/ml (SD: 6.01)
Gyógyszerellenes antitest (ADA) pozitivitás (>10ng/ml)	17.3%		15.3%	
Magas gyógyszerellenes antitest (ADA) pozitivitás (>200ng/ml)	8.2%		8.2%	

* 3 beteget dózisemelés miatt kizártunk a követésből
** IFX normál dózis: 5 mg/tskg
*** IFX emelt dózis: 10 mg/tskg



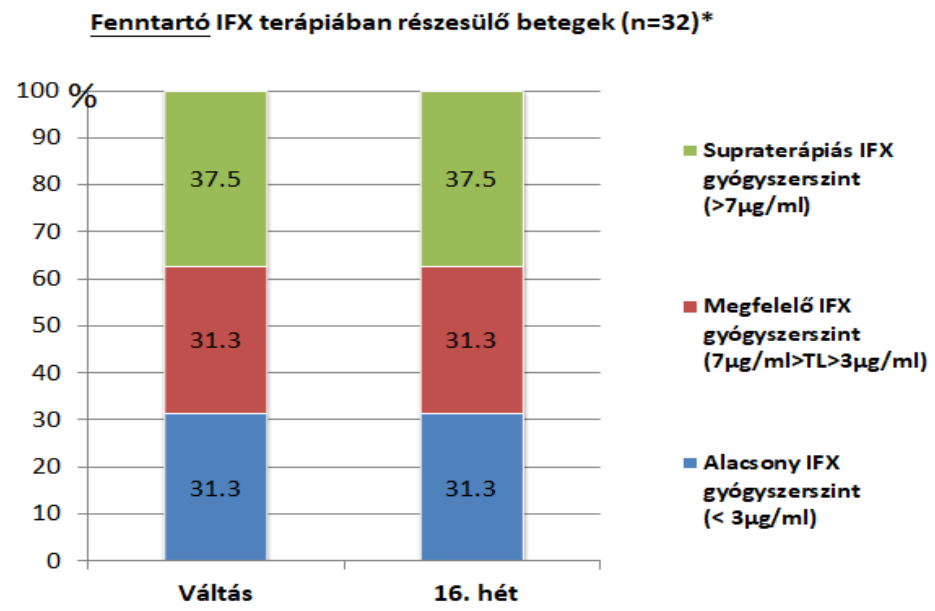
* 3 beteget dózisemelés miatt kizártunk a követéből

8. ábra Gyógyszerszintek alakulása Crohn betegek esetén

8. táblázat Gyógyszer és ellenanyagszintek UC-s betegek esetén.

UC Fenntartó IFX terápiában részesülő betegek (n=32)*	Váltás		16.hét	
	Normál dózisú IFX** n=28	Emelt dózisú IFX*** n=4	Normál dózisú IFX** n=28	Emelt dózisú IFX*** n=4
Átlagos szérum IFX gyógyszerszint (TL) µg/ml	6.66 µg/ml (SD: 5.41)		6.81 µg/ml (SD: 5.84)	
	6.41 µg/ml (SD: 5.37)	8.44 µg/ml (SD: 6.17)	6.05 µg/ml (SD: 5.48)	12.13 µg/ml (SD: 6.31)
Gyógyszerellenes antitest (ADA) pozitivitás (>10ng/ml)	12.5%		21.9%	
Magas gyógyszerellenes antitest (ADA) pozitivitás (>200ng/ml) +	9.4%		9.4%	

* 1 beteg dózisemelés miatt kizárva a követésből
** IFX normál dózis: 5 mg/tskg
*** IFX emelt dózis: 10 mg/tskg



* 1 beteg dózisemelés miatt kizárva a követésből

9. ábra Gyógyszerszintek alakulása az UC-s betegek esetén

A Crohn-, illetve UC-s betegek supraterápiás, megfelelő és subterápiás gyógyszerszintek alapján az 8. illetve a 9. ábrán láthatóak. A visszaváltáskor és a 16. héten mért **gyógyszerellenes antitest** szintek között nem találtunk szignifikáns különbséget (teljes ADA pozitivitás: 16,2% a visszaváltáskor illetve 16,9% a 16. héten, p=0,87;
"magas" ADA pozitivitás: 8,5 % a visszaváltáskor, illetve 8,5% a 16. héten p=1).

Az összes beteg közül **14 beteg részesült már korábban az eredeti IFX** kezelésben. Az összes beteg legalább 12 hónapos gyógyszermentes időszak után kezdte el az ismételt kezelést az eredeti készítménnyel. Ezeket a betegeket külön elemezve szintén nem tapasztalható szignifikáns különbség a visszaváltáskor, illetve a 16 héten mért gyógyszerszintek között. Gyógyszerszintek visszaváltáskor 6,51 µg/ml (SD: 4,65), illetve a 16. héten 8,11 µg/ml (SD: 4,44), p=0,25. Gyógyszerellenes antitest pozitivitás aránya szintén megegyezett a visszaváltáskor és a 16. héten (ADA pozitivitás: 14,3%; n=2, mindkét időpontban).
Az egyidejű AZA kezelés aránya változatlan maradt a vizsgált időszak alatt. Ha külön-külön hasonlítottuk össze a visszaváltáskor és a 16. héten mért gyógyszerszinteket a betegek azon csoportjában, akik egyidejűleg IS kezelésben is részesültek az IFX terápia mellett, illetve akik csak IFX monoterápián voltak, akkor sem mutatkozott szignifikáns különbség a két időpontban mért gyógyszerszintek között. Az átlagos gyógyszerszint numerikusan valamivel magasabb volt az AZA-val kezelt betegcsoportban a visszaváltáskor (5,80 µg/ml, illetve 4,86 µg/ml; p=0,13), szignifikánsan magasabb a 16. héten (6,63 µg/ml, illetve 4,76 µg/ml; p=0,006). Összességében nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az ADA-pozitivitás arányában visszaváltáskor és a 16. héten mért szintet összehasonlítva sem a monoterápián lévő, sem a kombinált kezelésen lévő csoportban. Ugyanakkor az ADA-pozitivitás szignifikánsan kisebb volt a kombinált immunszuppresszióban részesülő csoportban mind a visszaváltás idején (4,6% illetve 27,7%; p=0.001), mind pedig a 16. héten (7,7%, illetve 26,2%; p=0,005).

4.1.3. Nemkívánatos események a visszaváltást követően

174 beteg esetében vizsgáltuk az infúzióhoz kapcsolódó nemkívánatos események előfordulását. A 16. hétig 3 infúziós reakció történt, míg a 24. hétig **összesen 4 infúziós reakciót rögzítettünk** (9. táblázat).

9. táblázat Nemkívánatos események a vizsgálati időszak alatt az összes beteg esetén

Infúzióhoz kapcsolódó nemkívánatos esemény (n=174)	Váltás/ Kezdet	8.hét	16.hét	24.Hét
• Infúziós reakció	n=1	n=2	n=0	n=1
• Anaphylaxia	n=0	n=0	n=0	n=0

Anafilaxiás reakció nem történt a betegkövetés alatt. Az infúziós reakción átesett összes beteg esetén visszaváltáskor ADA-pozitivitás volt tapasztalható, és ezen betegek egyike sem volt korábban kezelve az eredeti készítménnyel. A klinikai remisszióban lévő betegek esetén a klinikai hatásosság fenntartását (gyógyszeren maradás) arányait a 16. és a 24. héten a 10. táblázatban mutatjuk be.

10. táblázat A klinikai hatás fenntartása (gyógyszeren maradás) a vizsgált periódus alatt

A klinikai hatásosság fenntartása a váltáskor remisszióban lévő betegek esetén (n=142)	Betegek (%)
16. Hétig leállított IFX kezelés	
• Hatásvesztés (LOR), klinikai relapszus	1 (0.7%)
• Infúziós reakció	3 (2.1%)
24. Hétig leállított IFX kezelés	
• Hatásvesztés (LOR), klinikai relapszus	2 (1.4%)
• Infúziós reakció	3 (2.1%)

4.2. A Crohn-betegek ellátásának optimalizálása egy biológiai centrumban: a gyorsan hozzáférhető MR hatása a betegellátásra és a betegség kimenetelére

Összesen 90 sürgős MR vizsgálatot végeztünk 75 Crohn-beteg esetén (férfi/nő arány: 51/49%, medián életkor: 34, IQR: 25-43 év). A lokalizációt tekintve a Crohn-betegség ileocolonicus volt a betegek 61%-ában, vastagbélre lokalizált 28 %-ában, perianális fisztulákkal szövődött 56%-ában. Korábbi sebészeti beavatkozás a betegek 55%-ánál történt. A leggyakoribb gyógyszeres kezelés (39%) a kombinált biológiai és immunszuppresszív kezelés volt. A betegek jellemzőit a 11. táblázatban foglaltuk össze.

MR vizsgálatok alapján luminális aktivitást véleményeztünk az MR leletek 44,4%-ában, sipolyt 35,6%-ában, tályogot 22,2%-ában és szűkületet 13,3%-ában. MR vizsgálatot jóval gyakrabban végeztünk klinikai vagy biokémiai aktivitás esetén, mint remisszióban lévő betegeknél. A sürgős MR alapján a betegek 50%-ánál történt terápiás módosítás (beleértve az antibiotikumokat, kortikoszteroidokat és a biológiai szereket), műtét és kórházi felvétel a betegek 21-21 %-ánál.

11. táblázat Az MR vizsgálaton átesett betegek jellemzői

Összesen 90 MRI vizsgálat 75 Crohn beteg kapcsán	
Férfi/Nő (%)	n= 38/37 (51/49%)
Medián kor (IQR)	34 (25-43) évek
Lokalizáció (L1/L2/L3/L4 %)	8.0 /28.0 /61.3 /2.7%
Betegségviselkedés (B1/B2/B3/perianális %)	28.0/25.3/45.3/56.0%
EIM (%)	42.7%
MR-ig eltelt idő (IQR)	8.8 (4-18) évek
Kolonoszkópia* (%)	n=28 (31.1%)
Ultrahang/CT* (%)	n=11/6 (12.2%/6.6%)
MR vizsgálat típusa (hasi-kismedencei MRE / hasi MRE / kismedencei MRE)	n= 75/8/7
MRI idején klinikai remisszióban lévő betegek (CDAI<150, vagy nincs drenálható sipoly)	n=53 (58.9%)
MRI idején biokémiai remisszióban lévő betegek (CRP < 10mg/L)	n=50 (55.6%)
Kezelés az MRI idején (SEM ISZ sem Biológiai szer/ TNFα / ISZ/ TNFα A+ISZ %)	13.3/22.2/25.6/38.9 %
Korábbi műtét (%)	n=41 (54.7%)

*az MRI-hez képest 3 hónapon belül

4.2.1. Az MR szerepe klinikai aktivitást mutató betegek esetén

A MR indikációja a betegek 55,6%-ban (n=50) aktív betegség (klinikai vagy biokémiai betegség aktivitás) volt. A betegség aktivitást a CDAI, drenáló, aktív fisztula vagy laboratóriumi eltérés (CRP) alapján határoztuk meg.

MR alapján radiológiai aktivitást véleményeztünk (beleértve az enyhe és súlyos aktivitást is) a MR vizsgálatok 94%-ában. Szignifikáns radiológiai aktivitás (**súlyos radiológiai eltérések) a vizsgálatok 68%-ában** (n=34) volt tapasztalható (12. táblázat).

Az MR eredménye alapján a klinikai vagy biokémiai aktivitást mutató betegek esetén **80%-ban történt terápiás módosítás** (94,1%, illetve 50% szignifikáns vagy súlyos, valamint az MR alapján aktivitást nem mutató betegek p=0,001). A súlyos vagy szignifikáns MR aktivitást mutató betegek esetén nagyobb arányban történt terápiás módosítás-terápiás lépcsőváltás (immunszuppresszív szer vagy biológiai szer bevezetése), meglévő biológiai kezelés dózisoptimalizációja vagy a biológiai kezelés csoporton kívüli váltása – összevetve azokkal a betegekkel, akik csak klinikai vagy biokémiai aktivitást mutattak, de az MR kép alapján radiológiai aktvitás nem volt véleményezhető (52,9% vs. 18,8%; p=0,022).

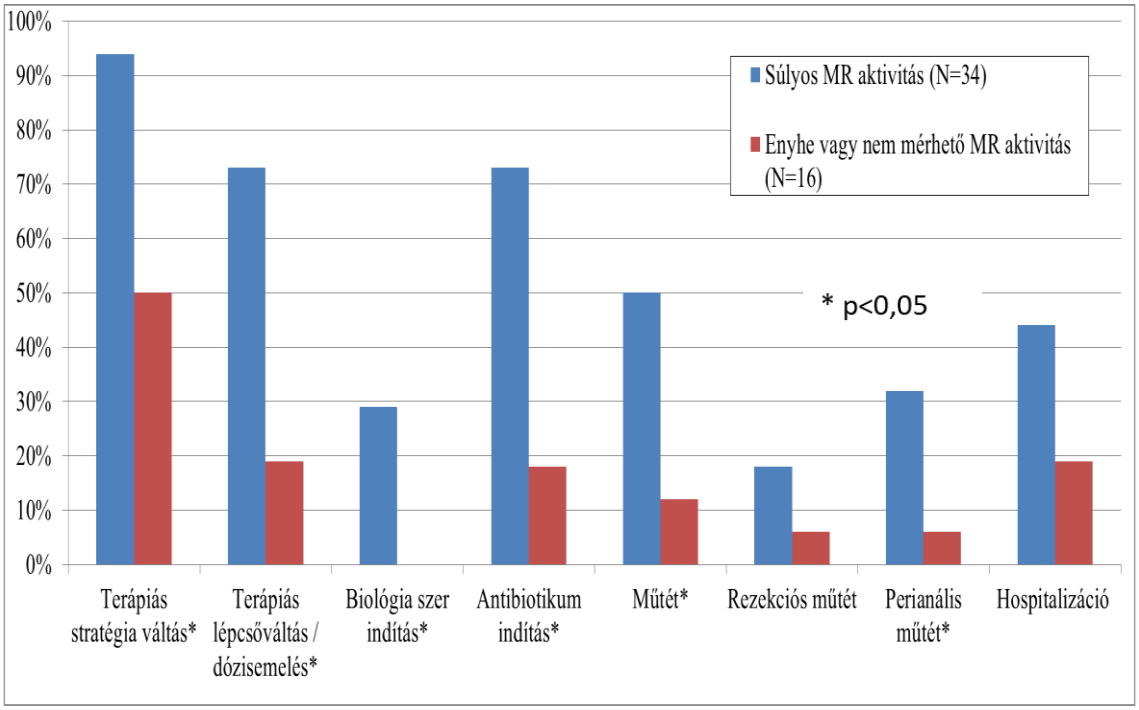
A klinikai vagy biokémiai aktivitást mutató betegek 38,0% -a az MR vizsgálatot követő 3 hónapon belül **sebészi beavatkozást** igényelt. A műtétet igénylő betegek körében az MR vizsgálat alapján véleményezett súlyos radiológiai aktivitás gyakoribb volt a műtétet nem igénylő betegekhez képest (50%, illetve műtét nélküli csoportban: 12,5%; p=0,013). **Kórházi felvételre** összességében a betegek 36%-ában volt szükség, ezen betegek körében is magasabb százalékban fordult elő az MR alapján súlyos radiológiai aktivitás (44,1% illetve 18,8%; p=0,057). Klinikai aktivitást mutató betegek esetén az MR vizsgálatot követő terápiás módosítás, kórházi felvétel és sebészeti beavatkozás szükségességének arányszámait a 10. ábrán mutatjuk. A 11. ábrán ugyanezen mutatók alakulását szemléltetjük klinikai aktivitást nem mutató betegek esetén.

12. táblázat MR eltérések alakulása aktivitást mutató és remisszióban lévő Crohn-betegek esetén

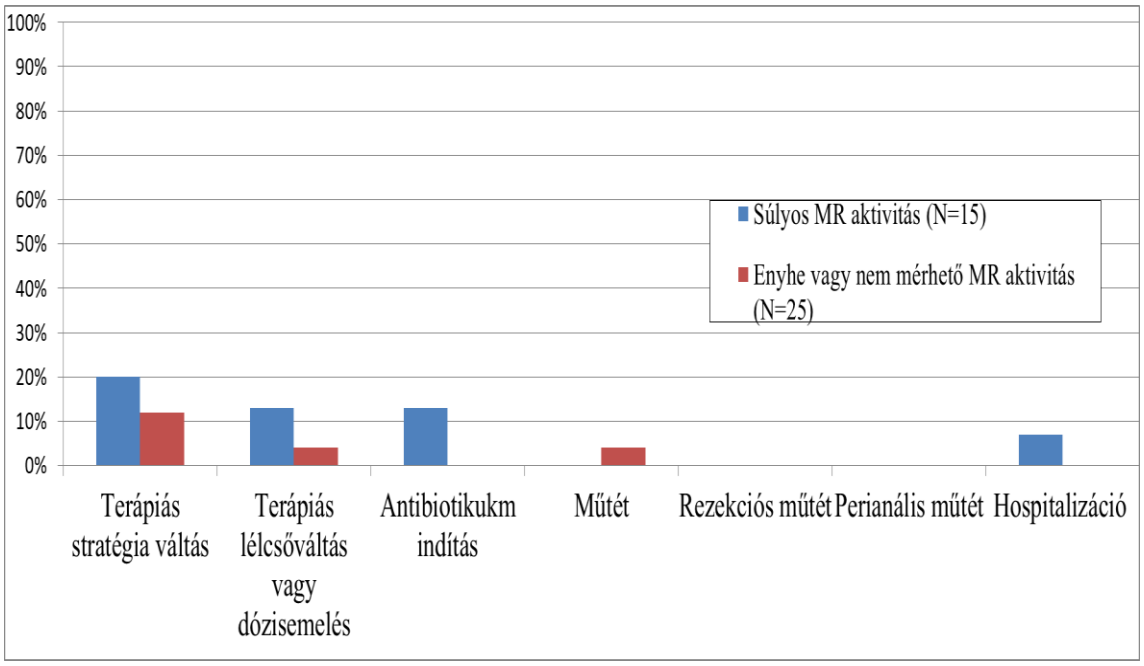
	Összes MR vizsgálat (n=90)	Klinikai vagy biokémiai aktivitást mutató betegek* (n=50)	Klinikai és biokémiai remisszióban lévő betegek** (n=40)	P érték
Radiológiai aktivitás (%)	68.9	94.0 +	37.5 +	<0.001
Súlyos radiológiai aktivitás (%)	40.0	68.0 +	5.0 +	<0.001
Luminális aktivitás (%)	43.3	58.0 +	25.0 +	0.002
Sipoly (%)	35.6	54.0 +	12.5 +	0.001
Tályog (%)	22.2	38.8 +	2.5 +	0.001
Szűkület (%)	12.2	18.0	5.0	0.058

* CDAI>150 vagy drenáló fisztula vagy CRP>10mg/L

** CDAI≤150, nincs drenáló fisztula vagy CRP < 10mg/L



10. ábra Klinikai aktivitást mutató betegek terápiás módosításai és a kórházi felvételek alakulás az MR aktivitás függvényében



11. ábra Klinikai aktivitást nem mutató betegek terápiás módosításai és a kórházi felvételek alakulás az MR aktivitás függvényében.

Az érzékenységi vizsgálat során, a klinikailag aktív betegség és ismert perianális fisztula esetén (n=34) azon betegek körében, akiket **súlyos radiológiai aktivitás jellemzett, szignifikánsan magasabb volt a terápiás módosítás** (92,9%, illetve 50,0%, p=0,029), antibiotikum indítás (78,6%, illetve 16,7%, p=0,008) és sebészeti beavatkozások aránya (50,0%, valamint 0,0%, p=0,031) azon betegekhez képest, akik az MR alapján nem mutattak súlyos radiológiai aktivitást. Hasonlóképpen a B2 és B3 fenotípusú csoportban és/vagy perianális betegség esetén (n=43) azoknál a betegnél, akiknél az MR vizsgálat alapján súlyos radiológiai aktivitás volt véleményezhető, szignifikánsan gyakrabban fordult elő terápiás módosítás (93,8 vs. 54,5%, p=0,008), antibiotikum indítás (75,0% vs. 27,3%, p=0,01), terápiás lépcsőváltás vagy a meglévő biológiai kezelés dózisoptimalizációja (50,0% vs. 18,2%, p=0,086), műtét (53,1% vs. 9,1%, p=0,014) és kórházi felvétel (43,8% vs. 9,1%, p=0,037), azon betegekhez képest, akiknél az MR vizsgálat alapján radiológiai aktvitás nem volt véleményezhető.

4.2.2. Az MR szerepe klinikai aktivitást nem mutató betegek esetén

Súlyos MR aktivitás mindössze 5 %-ban észleltünk a klinikai és biokémiai remisszió esetén, míg nem súlyos radiológiai aktivitás 37,5 %-ban volt észlelhető (döntően diszkrét radiológiai eltérések).

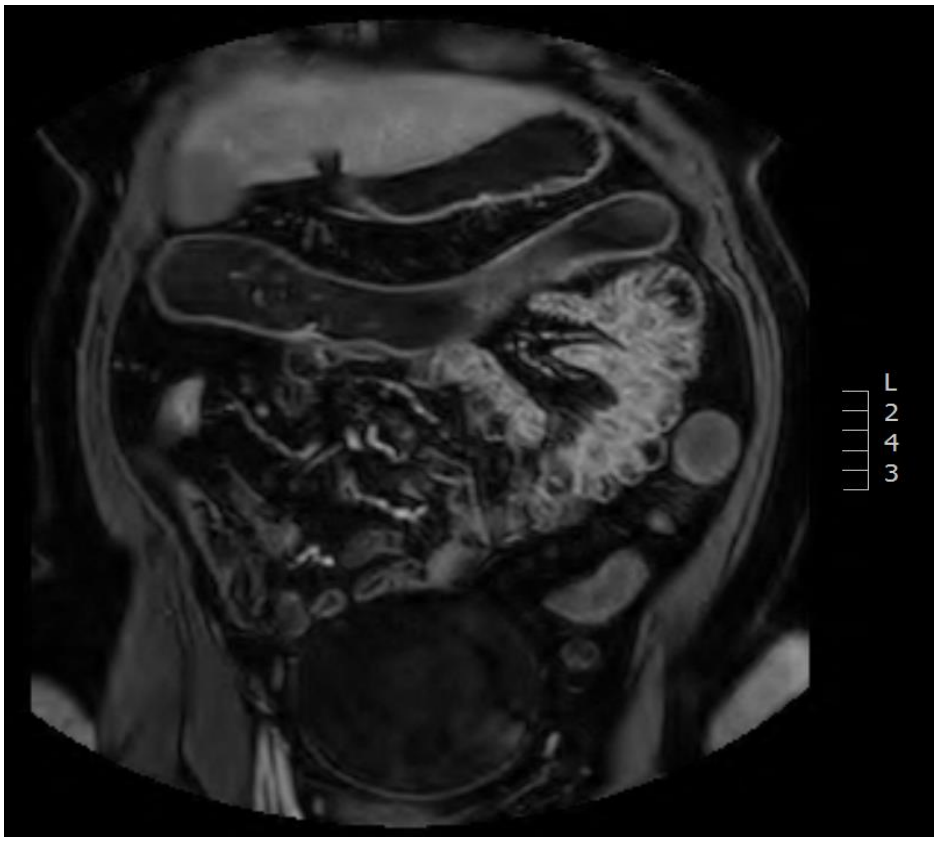
Gyógyszeres terápiamódosítás a radiológiai aktivitással rendelkező betegek körében 20 %-ban történt, míg azon betegek esetén, akiknél az MR vizsgálat alapján nem volt radiológiai aktivitás véleményezhető, mindössze 8%-ban (p=0,098). Két beteg esetén a gyógyszeres kezelés kiegészítése történt az MR vizsgálat alapján véleményezett radiológiai aktivitás alapján, míg egy betegnél a biológiai terápia dóziscsökkentésére volt lehetőség a hiányzó radiológiai aktivitás megállapítását követően.

A klinikai és biokémiai remisszióban lévő beteg esetén az MR lelet alapján egy betegnél sem volt szükség műtéti beavatkozásra, és mindössze egy betegnél történt kórházi felvétel.

4.2.4. A radiológiai aktivitás, klinikai betegségaktivitás, biomarkerek

MR alapján mért súlyos **radiológiai aktivitás közepes egyezést mutatott a klinikai aktivitással és a biomarker pozitivitással** (CRP> 10mg/L) (kappa: 0,654 and 0,591). Az összefüggés szinte azonos volt az MR aktivitás és klinikai aktivitás valamint az MR aktivitás és a biomarker pozitivitás között, valamint mindkét mutató együttes fennállása (klinikai és biokémiai aktivitás) esetén is (kappa: 0,609 and 0,638).

Kolonoszkópos lelet az MR-t követő 3 hónapból 27 beteg esetében állt rendelkezésre, míg hasi UH és CT vizsgálat 17 beteg esetén készült. **A kolonoszkópia során tapasztalt és az MR vizsgálat alapján mért luminális radiológiai aktivitás között közepes erősségű összefüggés mutatkozott** (kappa: 0,652). A képalkotók (hasi UH, hasi CT) és az MR alapján mért luminális aktivitás egyezése nagyon jónak mutatkozott (kappa: 0,717), de sajnos az esetszám kevés volt.

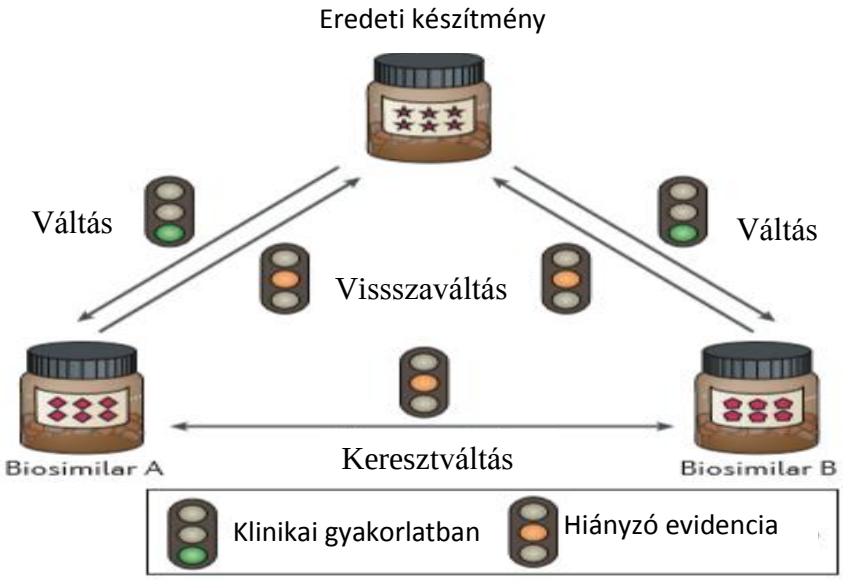


12. ábra Crohn-betegség MR-képe (Rudas Gábor docens úr képanyagából)

5. Megbeszélés

5.1. A visszaváltás kimenetele a biohasonló készítményről az eredeti készítményre fenntartó terápián lévő gyulladásos bélbetegség esetén

A TNFα ellenes monoklonális antitest infliximab (gyári eredeti neve: Remicade) effektivitása mind UC, mind Crohn-betegek esetén bizonyított[106,108]. 2017 januárjában az ECCO kiadott egy a biohasonló készítményekkel foglalkozó állásfoglalást, miszerint hatékonyság és biztonságosság szempontjából nincs érdemi különbség a CT-P13 és az eredeti készítmény között, valamint a váltás az eredeti készítményről a biohasonló készítményre megengedett[160]. Azonban a közeli jövőben a klinikusoknak valószínűleg szembe kell nézniük a visszaváltás (váltás a biohasonló készítményről az eredeti készítményre), a keresztváltás (váltás két biohasonló készítmény között) és többszörös váltás klinikai döntéshelyzeteivel is. Ezek a tendenciák vélhetőleg folyamatos változást fognak hozni a TNFα ellenes biológiai szerek felírási szokásaiban, rávilágítva ezzel a gyógyszerbiztonságosság fontosságára. Jelenleg a visszaváltás, keresztváltás és többszörös váltás biztonságosságáról nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű evidenciákon alapuló adat IBD betegek körében.



13. ábra Az eredeti és a biohasonló biológiai szerek közötti lehetséges váltások.[123]

A CTP-13 megjelenése óta számos vizsgálat történt a gyógyszerrel nem IBD-s betegpopulációban, így az elmúlt években jelentős mennyiségű adat gyűlt össze biohasonló szer használatával kapcsolatban. A valós kezelésekből származó megfigyeléses vizsgálatok és RCT-k bizonyították az IFX naiv betegek és váltáson átesett betegek esetén is a biohasonló IFX CTP-13 hatásosságát és biztonságosságát mind UC, mind Crohn betegek körében.

A CTP-13 immunogenitása és farmakokinetikus profilja megegyezik az eredeti készítménnyel. Mindezidáig semmilyen adat nincs arra vonatkozóan, hogy az eredeti készítményről a biohasonló készítményre történő váltás lényegi változást eredményezne a gyógyszerbiztonságosság vagy -hatásosság terén[8516021].

A leginkább meggyőző adatokat Kim és munkatársai által lefolytatott fázis III RCT szolgáltatta, melyben a CTP-13-at hasonlította össze az eredeti készítménnyel aktív Crohn-betegek esetén[161]. A 220 beteget összesen 4 csoportba randomizálták; változatlan terápiában részesülő csoportokat (CT-P13, illetve eredeti IFX) és gyógyszerváltáson átesett csoportokat (CT-P13 –ról eredeti IFX-ra, illetve eredeti IFX-ról CT-P13-ra; a gyógyszerváltás a 30. héten történt) alakítottak ki a vizsgálatban. A CDAI 70 pontos csökkenésével járó klinikai válasz aránya és a CDAI 100 pontos csökkenésével járó klinikai válasz aránya megegyezett a CTP-13-mal és az eredeti készítménnyel kezelt betegek csoportjában a 30. héten. A váltást követően, az 50. héten a CDAI 70 pontos csökkenésével járó klinikai választ adók aránya megtartott volt, a négy csoport között lényegi különbség nem mutatkozott. ADA-pozitivitás tekintetében sem volt szignifikáns különbség a 4 csoport között. A biztonságosságot vizsgáló egyéves utánkövetés alatt a 4 csoport között nem volt lényeges különbség, beleértve az infúziós reakciók, súlyos nemkívánatos események és fertőzések gyakoriságát is.

A NOR-SWITCH vizsgálat igazolta a biohasonló IFX hatékonyságát és biztonságosságát a gyógyszerváltást követő 52 hétben egy különböző immunmediált betegségek, köztük IBD-ben szenvedő betegcsoport esetén. Megjegyzendő, hogy mivel nagyon heterogén volt a betegek köre, így a vizsgálat alapján különállóan az egyes betegségcsoportokra vonatkozó következtetéseket nem lehetett levonni[162]. A fenti vizsgálat további 26 hetes nyílt beválasztású kiterjesztése (NOR-SWITCH EXTENSION) a kezelés eredményességét, biztonságosságát és az immunogenitást elemezte[163]. Az első csoportban azok a betegek szerepeltek, akik a vizsgálat 78 hetes

időszaka alatt végig a biohasonló CT-P13 kezelésben részesültek (fenntartó csoport), míg a második csoportban az 52. héten történt váltás az eredeti készítményről a biohasonló készítményre (gyógyszerváltó csoport). Az elsődleges végpont a betegség aktvitás emelkedése volt a vizsgálati időszak alatt. Az IBD alcsoportot vizsgáló analízis alapján (n=124/n=74 CD/UC betegek) betegségaktivitás emelkedését tapasztalták a Crohn-betegek esetében 20,6%-ban a fenntartó csoportban, illetve 13,1%-ban a gyógyszerváltó csoportban,UC esetén 15,4%-ban a fenntartó csoportban, illetve 2,9%-ban a gyógyszerváltó csoportban. A fenti eredmények megfeleltek a 15%-os nem alsóbbrendű kritériumnak. A nemkívánatos események száma és az ADA jelenléte nem tért el az alcsoportok között.

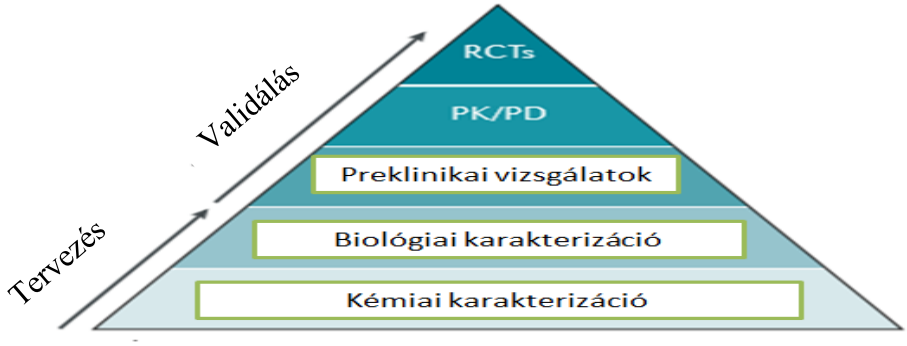
Egy másik prospektív vizsgálat, a **SECURE kutatás** célja az volt, hogy bebizonyítsa, a biohasonló IFX szérumszintje nem tér el az originális készítményétől a biohasonló IFX CT-P13 (Remsima) és az eredeti készítmény (Remicade) összehasonlításakor. Szignifikáns különbség nem mutatkozott az IFX gyógyszerszintek között [az IFX gyógyszerszintjeinek aránya: biohasonló/eredeti IFX szérum koncentráció: 107,6% (90% CI 97,44–118.81) és 110,1% (90% CI 95,99–126,29) CD és UC estén][164].

Az SB2 biohasonló IFX nemrégiben lett befogadva az EMA és az amerikai FDA által minden olyan indikációban, ahol korábban az eredeti készítményt elfogadták [165],[166]. Fischer és munkatársai tanulmányukban a klinikai kimeneteleket és az immunogenitást vizsgálták az eredeti IFX–ról (Remicade) a biohasonló IFX SB2-re (Flixabi) váltást követően[167]. A betegségaktivitást Crohn-betegség esetén HBI alapján míg UC esetén a klinikai Mayo-pontérték alapján számították. A betegségaktivitás átlagos változása a 16 héten 0 (–0,8–1,8), a 24. héten pedig 1 (0,0–2,0) volt Crohn-betegek esetén; míg UC-s betegek körében a 16. héten 0 (−1,0–0,0) és a 24. héten szintén 0 (−1,0–0,0) volt. A TL és az ADA vonatkozásában sem volt szignifikáns különbség kimutatható a gyógyszerváltást követően.

Az összegyűlt adatok alapján az **ECCO biohasonló gyógyszerekről szóló állásfoglalása** alapján IBD-s betegek esetén a váltás az eredeti készítményről egy elfogadott biohasonló készítményre biztonságos és elfogadható a beteggel történő megbeszélést követően[160]. Hangsúlyozandó azonban, hogy minden biohasonló

készítmény esetén, alátámasztandó a biztonságosságot és a gyógyszer nyomon követhetőségét a szervezetben, jelentős gyógyszer-biztonságossági program szükséges. Nem utolsósorban a biohasonló készítmények növekvő számának és a különböző szerekre kiírt tendermegállapodásoknak köszönhetően a klinikusoknak a jövőben szembe kell nézniük nem csak az egyirányú gyógyszerváltás (eredeti készítményről biohasonló készítményre), hanem a visszaváltás és a biohasonló gyógyszerek közötti többszörös keresztváltás nehézségeivel is. Ez a tendencia vélhetőleg folyamatos változást fog hozni a gyógyszerfelírási szokásokban, és elvezet majd a **TNFα ellenes szerek felcserélhetőségének** kérdéséhez. Jelenleg az evidenciákon alapuló bizonyítékok még hiányoznak, melyek támogatnák a tényleges felcserélhetőséget az eredeti és a biohasonló gyógyszer, valamint a különböző biohasonló gyógyszerek között.

A legfőbb aggodalom a felcserélhetőséggel és helyettesíthetőséggel kapcsolatban az, hogy ez a tendencia a jövőben a terápiás kudarcok számának növekedéséhez, valamint a gyógyszeren maradó betegek számának csökkenésével fog járni. Feltehetőleg a fenti dilemmák és a klinikusok kétkedő hozzáállása befolyásolni fogja a **gyógyszeren maradás** kérdését is, figyelembe véve az egyre nagyobb számban hozzáférhető különböző támadáspontú biológiai szereket és a klinikusok ellenállását, hogy harcoljanak egy meglévő molekulával kapcsolatos terápiáért, ami tovább bonyolítja majd a témával kapcsolatos adatok elemzését is. Ez idáig nagyon kevés az olyan vizsgálat, amely célul tűzte volna ki az eredményesség, biztonságosság és immunogenitás vizsgálatát visszaváltás, többszörös vagy ismételt váltások, illetve biohasonló gyógyszerek közötti keresztváltások esetén.



14. ábra Biohasonló szerek fejlesztésének, befogadásának folyamata[123]

A biohasonló gyógyszerek alkalmazása kapcsán még érdemes megemlíteni egy érdekes teóriát. Az irodalomban több tanulmány foglalkozik az úgynevezett **nocebo hatás**sal. Ez azt a döntően nem orvosi döntésen alapuló gyógyszerváltás kapcsán bekövetkező jelenséget írja le, hogy bár a biohasonló szerek biztonságossága és hatásossága – mint azt fentebb részleteztem – kellőképpen bizonyított, ha az eredeti szerről váltunk a biohasonló készítményre néhány beteg esetén kizárólag a kognitív negatív prediszponáció miatt, mely szerint az új szer egy olcsóbb utánzata a réginek, hatásvesztés vagy allergiás reakció következik be. A szerzők a fenti jelenség kivédése érdekében mindenképpen javasolják a betegek megfelelő hosszúságú és tényekkel alátámasztott felvilágosítását, hogy a biohasonló szerrel kapcsolatos kételyeket és félelmeket lehetőség szerint eloszlassuk még az új szerrel történő kezelés megkezdése előtt[168].

Habár a biohasonló gyógyszerek elfogadása és használata egyre nagyobb, az **immunogenitás** változatlanul döntő fontosságú kérdés, melyet mindenképpen szem előtt kell tartani a többszörös váltás esetén. A biohasonló antitestek felépítése nem teljesen azonos az eredeti molekuláéval, mely növeli az aggodalmat a váltással kapcsolatban, mert elméleti síkon felmerülhet, hogy a váltáskor azon betegek, akiknek immunrendszere korábban tolerálta az eredeti molekulával történő kezelést, a váltást követően a biohasonló szerrel szemben azonban klinikailag is releváns semlegesítő ellenanyagokat fog termelni, ez pedig hatásvesztéshez vezethet. A rendelkezésre álló adatok azonban ezt a lehetőséget legalábbis a CT-P13 esetén nem támasztják alá[169]. A NOR-SWITCH vizsgálat eredményei alapján nem volt szignifikáns különbség a ADA képzésben a CT-P13-ra történt váltást követően[162]. Ben-Horin és munkatársai kutatásukban szinte megegyező immunogenitást és közös immun-domináns antigén determináns csoportokat találtak CT-P13 és az eredeti IFX szekvenciák elemzésekor[170]. Más új vizsgálatok szerint az antitestek az eredeti és a biohasonló IFX-al kezelt betegek esetén megegyező antigén determináns csoportotokat ismernek fel és aktiválnak a biohasonló CT-P13 és SB2 esetén, mint ahogy a vizsgált TDM-et meghatározó eljárások is ugyanúgy képesek mérni az eredeti IFX vagy a biohasonló CT-P13-at és SB2-t[171]. A jövőben is nagy beteganyagú a hosszú távú gyógyszer-biztonságosságot vizsgáló többszörös gyógyszerváltáson alapuló átfogó kutatások szükségesek, hogy

minél több adattal tudjunk szolgálni a gyógyszerváltás követően kialakuló esetleges immunológiai és klinikai változásokról, segítve ezáltal a klinikusokat és a betegeket a gyógyszer-felcserélhetőség kapcsán kialakuló dilemmák esetén.

A **jelen vizsgálatunk eredményei** alapján kijelenthető, hogy nem találtunk arra utaló adatot, miszerint a biohasonló készítményről az eredeti IFX-re történő váltást követően változna a hatékonyság, a biztonságosság vagy az immunogenitás.
Mind UC-s, mind Crohn-betegek esetén a **klinikai remisszióban lévő betegek aránya változatlan maradt** a vizsgált 24 hetes periódusban csakúgy, mint a rövid távú gyógyszeren maradás aránya is.
Nem észleltünk statisztikailag szignifikáns különbséget a **szérum gyógyszerszintek** esetén a visszaváltást követő 16. héten és gyógyszer ellenes antitestek esetén sem lehetett különbséget kimutatni a visszaváltás után.

A betegeink közül 18-an részesültek már korábban az eredeti IFX kezelésben, és így átestek a váltáson és a visszaváltáson is. Esetünkben sem volt szignifikáns változás megfigyelhető sem a TL és ADA szintek, sem pedig a klinikai kimenetel esetén.
A **nemkívánatos események** előfordulási gyakorisága alacsony volt, összesen 4 beteg esetén fordult elő **infúziós reakció** a 24. hétig. Az infúziós reakciót elszenvedő betegek mindegyikénél már a visszaváltás idején volt detektálható ADA szint.

Bár nem képezte kutatásunk fő irányvonalát mindenképpen megjegyzendő, hogy a betegek 31%-a subterápiás és 37%-a supraterápiás gyógyszerszinttel rendelkezett mind a váltást megelőzően, mind a váltást követően. Ez azt jelenti, hogy a betegek közel 2/3-a mindenképpen profitálna a rutinszerű TL mérésből, mivel a **dózis optimalizációjával** vélhetőleg javulna a hatékonyság is. Bizonyos betegek esetén pedig a dózis csökkentése mellett még mindig terápiás gyógyszerszint lenne biztosítható, ami további költséghatékonyságot eredményezne.

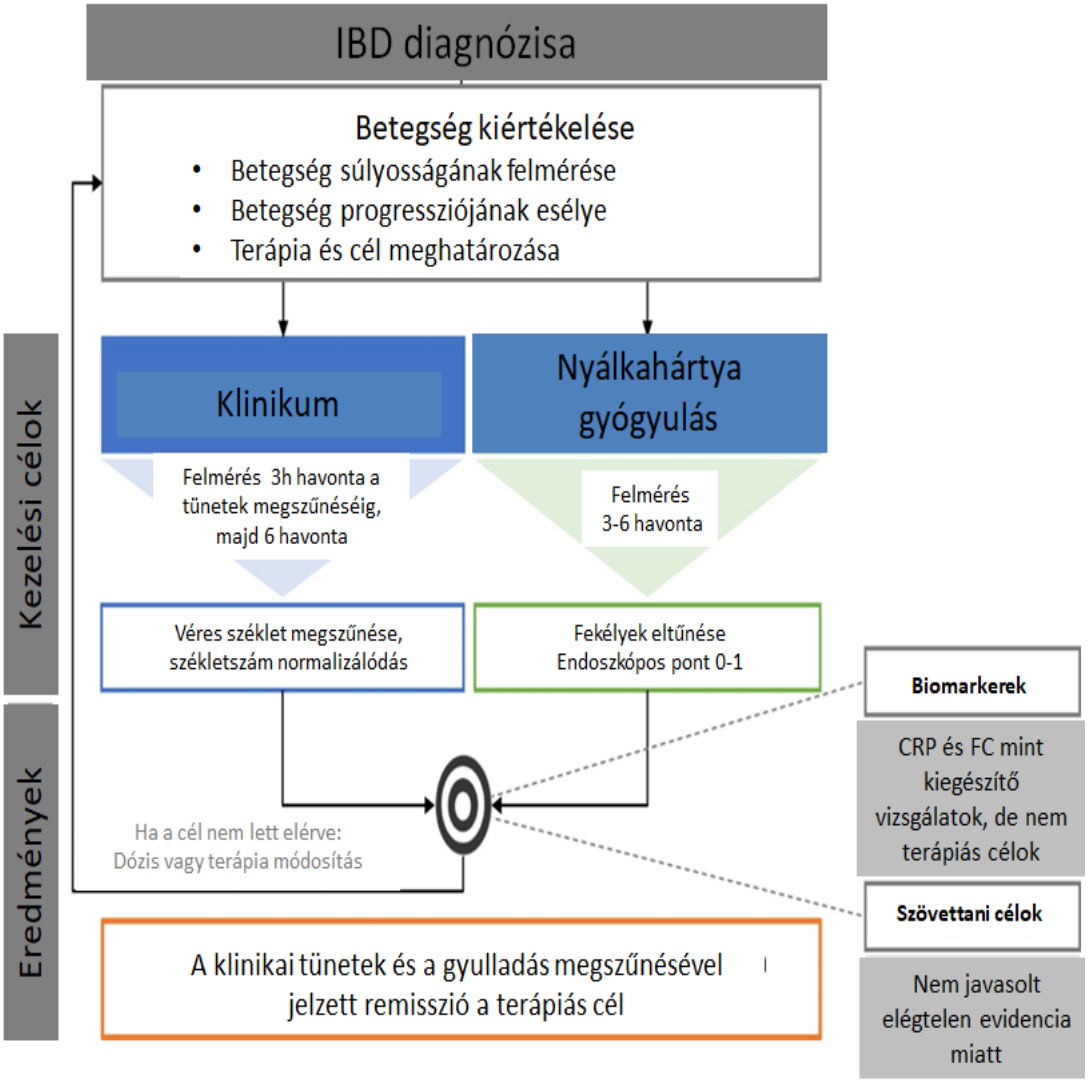
Tudomásunk szerint ez az **első vizsgálat, mely megfigyelte a visszaváltást a biohasonló IFX készítményről az eredeti készítményre**. A vizsgálatunk erőssége többek között a nagyszámú, válogatás nélkül IBD-s betegcsoport létrahozása és a

harmonizált betegkövetési és betegség felmérési stratégia minden centrum esetén. A kutatás további előnye, hogy számos beteg korábban már részesült a biohasonló szerrel történő kezelésben, mielőtt az eredeti IFX-ra állították volna, így a vizsgálatban már többszörös váltáson átesett betegek megfigyelése is megvalósulhatott.
A vizsgálat gyengesége, hogy a teljes beteganyag esetén a betegkövetés relatív rövid ideig tartott (24 hét).

5.2. A Crohn-betegek ellátásnak optimalizálása egy biológiai centrumban: a gyorsan hozzáférhető MR hatása a betegellátásra és a betegség kimenetelére

A Crohn-betegek ellátása összetett terápiás stratégiát követel meg mind a diagnózis felállításakor, mind a betegség későbbi kezelése folyamán, Ez magába foglalja a betegség aktivitásának és progressziójának folyamatos követését. Az elmúlt évtizedben a különböző klinikai gyógyszeripari vizsgálatok rámutattak arra, hogy Crohn-betegek esetén nem támaszkodhatunk kizárólag a tünetek meglétére vagy hiányára, ha a betegség aktivitását vagy a kezelésre adott választ szeretnénk felmérni. A korábban elfogadott elképzelés, miszerint tünetek hiánya esetén nincs bélrendszeri aktív gyulladás, így terápiás módosítás nem szükséges, mára már idejétmúlt. Nemrégiben publikált két nagy klinikai vizsgálatban, ahol a Crohn-betegek közepes, illetve súlyos klinikai tünetekről számoltak be, a betegek 18%-ában nem voltak endoszkóposan fekélyek igazolhatóak[172]. Továbbá igazolt Crohn-betegek esetén sokszor endoszkóposan súlyos nyálkahártyaeltérések mellett sem tapasztalunk klinikai aktivitást, de ettől függetlenül a jelen lévő folyamatos transzmurális gyulladás gyakoribb hospitalizációt és sebészi beavatkozást tesz szükségessé az évek folyamán[173]. Az algoritmusok, ajánlások, alapján a kezelés gyors optimalizálása érdekében elengedhetetlen objektív betegségaktivitási mutatók használata. Ilyenek például az ismert klinikai aktivitási indexek: CDAI, perianális betegség aktivitási index (PDAI), Harvey–Bradshaw Index (HBI), amelyek azonban a **„treat to target”** szemlélet térhódítása óta önmagukban nem minden esetben elégségesek a kitűzött terápiás cél elérése érdekében[174].
A kutatások alapján az is nyilvánvalóvá vált, hogy a klinikai aktivitási indexek nem minden esetben felelnek meg a valós betegségaktivitásnak, valamint az is egyértelmű,

hogy a nyálkahártya gyógyulással való összefüggésük még inkább csekély[175]. A nemrégiben elfogadott terápiás konszenzus, a korábban már említett **STRIDE** ajánlása szerint a betegség aktivitását a klinikai indexek, a beteg által rögzített klinikai paraméterek, az endoszkópia és hisztológiai vizsgálat mellett a biomarkerek megfelelő használatával célszerű monitorozni[67]. Bár a képalkotó vizsgálatokon leírt fekélyek javulása, illetve eltűnése nem szerepel a terápiás célok között, mégis a képalkotó vizsgálatok, mint kiegészítő modalitások nagyban hozzájárulnak a megfelelő terápiás döntés meghozásában.



15. ábra STRIDE konszenzus ajánlás és „treat to target" megközelítés az IBD kezelésében[176,177,67].

A teljes bélfalat és környezetét érintő **Crohn-betegség diagnosztikájában** és követésében azonban a képalkotó vizsgálatok vezető helyet foglalnak el. Mivel a bélfal környezetét is involváló betegségviselkedés (striktura, fisztula, tályog) mindig súlyosabb betegséglefolyást jelez előre, időben történő felismerésük és megfelelő kezelésük fontossága nem hangsúlyozható eléggé.
A legújabb európai kezelési iránymutatás alapján a keresztmetszeti képalkotó vizsgálatok (MRI, MR enterográfia, CT, hasi UH) az endoszkópos vizsgálattal egyenértékű alternatív lehetőségek, melyek diagnosztikai pontossága meghaladja a 80%-ot[178]. **A képalkotó vizsgálatok** közül az MR vizsgálat szerepe megkérdőjelezhetetlen. Előnye a CT-vel szemben a magas lágyszöveti kontrasztadás ionizáló sugárzás alkalmazása nélkül, mely különösen alkalmassá teszi a vizsgáló modalitást a Crohn-betegek követésére a gondozás során[28]. A jelenlegi adatok alapján az MR és MR enterográfia a kolonoszkópiával összevethető diagnosztikus modalitás, mely jelentősen befolyásolhatja a terápiás döntéseket Crohn-betegek esetén[179].

A hasi UH vizsgálat vékonybél érintettségű Crohn-betegek esetén az MR-rel megegyező szenzitivitással és specificitással rendelkezik (85% és 95 %), de vastagbél érintettség, valamint fisztulák, tályogok esetén szenzitivitása már jelentősen gyengébb az MR-hez viszonyítva[180]. Jelentős hasfali zsírszövettel rendelkező betegek esetén a hasi UH vizsgálat szenzitivitása és specificitása szintén jelentősen csökken. A hasi UH és a transrectalis UH napjainkban klinikai tünet orientált használata a diagnosztikában és az eltérések követésében egyre nagyobb szerepet kap Crohn-betegek ellátásában, de sajnos Magyarországon ezen modalitások széles körű elterjedése még várat magára. Ebben bizonyára szerepet játszik az a tény is, hogy az UH képeken a bélrendszerre vonatkozó adatok kiértékelése sok szubjektív elemet tartalmaz, és reprodukálhatóságuk nem mindig megoldott[181].

Gyermekek esetében egyértelműen az MR a választandó keresztmetszeti vizsgáló metódus a CT-vel szemben, mivel ebben az életszakaszban a CT-által okozott káros sugárzás mindenképpen kerülendő. Lokalizált betegség esetén gyermekeknél is használható a hasi UH, mint kiegészítő vizsgálat, azonban ez jóval nagyobb jártasságot igényel a vizsgáló orvostól[182].

Nemrégiben számos vizsgálat beszámolt róla hogy az MRI/MRE eredményesen használható nem invazív, keresztmetszeti képalkotó vizsgálat az IBD diagnózisakor, és alkalmas az extraintesztinális komplikációk egyidejű feltérképezésére is[183]. Összehasonlító vizsgálatok és a metaanalízisek eredménye alapján az **MR vizsgálat szenzitivitása az IBD diagnózisát tekintve** nem különbözik lényegesen a CT vagy hasi UH vizsgálattól[184].

A tanulmányok korábban már beszámoltak róla, hogy a MR/MRE vizsgálatok döntően befolyásolhatják a terápián döntéseket Crohn-betegek gondozása során. Saját vizsgálatunkkal megegyezően a spanyol munkacsoport is arra a megállapításra jutott, hogy az **MR/MRE vizsgálatnak jobb diagnosztikus pontossága van az endoszkópiával összevetve a szűkületes vagy penetráló betegcsoportban** és nagyobb arányban befolyásolja a terápiás döntéseket (sebészet vagy TNFα ellenes biológiai kezelés indítása) közepes vagy súlyos Crohn-betegek esetén[18080.] A szerzők megfontolásra javasolják a MRE vizsgálatot, mint választandó vizsgálóeljárást, különösen olyan centrumokban, ahol expert radiológus dolgozik. Egy japán tanulmány szintén igazolta az MR vizsgálat jobb szenzitivitását az endoszkópiával szemben a bélrendszeri fibrózis felismerésében, valamint azon betegek megfelelő kiválasztásban, akik vélhetőleg a biológiai terápiára kedvező választ fognak adni[185].

Összefoglalva az **MR vizsgálat pontossága összevethető az endoszkópia során mért aktivitással**,így javasolható a mindennapi klinikai gyakorlatban történő használatra, abban az esetben természetesen, ha gyorsan hozzáférhető, és a gyomor-bélrendszeri radiológiában jártas radiológus kolléga is rendelkezésre áll.

Szintén számos tanulmány készült az **MRI és más diagnosztikus modalitások összehasonlításáról**. Szignifikáns összefüggést találtak az összesített MaRIA pontrendszer és a HBI (r=0,56, p<0,001) és CRP (r = 0,53, p<0,001) között[60]. Bár megjegyzendő, hogy a betegkövetés kapcsán a MaRIA pontrendszer valilidálását célzó későbbi vizsgálatok hasonló betegpopulációban csak gyenge összefüggést találtak a MaRIA pontok és a CDAI között (r=0.14; P=0.32)[Hiba! A könyvjelző nem létezik.81]. Ezek az eredmények azonban nem meglepőek, mert a lehetséges nagyarányú variabilitás az endoszkópos, biokémiai és klinikai aktivitások között jól ismertek[186],[187].

A fenti kutatások, tanulmányok alátámasztják az MR vizsgálat fontosságát Crohn-betegség kezelése, követése kapcsán, rávilágítanak a modalitás sokrétű felhasználására és megbízhatóságára. Centrumunk – a Stride ajánlást szem előtt tartva – objektív betegkivizsgálási és -követési stratégiát alkalmaz, beleértve a nyílt ambuláns ellátást és gyors hozzáférést a szakorvosi konzultációhoz, endoszkópiához és keresztmetszeti képalkotó vizsgálatokhoz, amennyiben lehetséges minden beteg esetén, így lehetőségünk volt a gyorsan hozzáférhető MR vizsgálat szerepét is tanulmányozni [159].

Jelen vizsgálatunkkal meghatároztuk a gyorsan hozzáférhető MR szerepét a Crohn-betegek gondozásában és a klinikai döntéshozatalban egy speciális IBD centrumban. Rámutattunk, hogy a gyorsan hozzáférhető **MR szignifikánsan hozzájárul a klinikai vagy biokémiai aktivitást mutató Crohn-betegek klinikai döntéshozatalához**, elősegíti a betegség pontosabb felmérését, megteremtve ezzel a gyorsabb és eredményesebb terápia optimalizáció (gyógyszeres és sebészi) lehetőségét egy döntően komplikált betegeket tartalmazó betegpopulációban.

Ezen felül megállapítható, hogy a **gyorsan hozzáférhető MR rutinszerű használata nem javasolt klinikai és biokémiai remisszióban lévő betegek esetén**, mert kicsi azon betegek aránya, ahol olyan lényegi új információval is szolgálna, mely a klinikai döntést befolyásolja.

Hasonlóan a saját vizsgálatunk eredményeihez egy kis esetszámú **izlandi vizsgálat** vékonybél érintettségű Crohn-betegek esetén igazolta az MRE terápiás döntéshozatalban betöltött fontos szerepét[188]. Az MRE-n átesett betegek nagy részénél terápiás stratégiaváltás történt (74%), de azoknál a betegeknél, akiknél pozitív MRE lelet született, még ennél is nagyobb arányban módosítottak a terápián (82%). Az MRE-t követően a betegek 47%-ánál történt sebészeti beavatkozás, 53%-ban gyógyszeres terápiás módosítás. Mindazonáltal az eredmények kiértékelése, mely nem csupán MR, hanem az MR és biomarkerek kombinációján alapul, a klinikai aktivitás jelenléte vagy hiánya esetén pontosabb képpel szolgált volna, jobban tükrözné a tényleges aktivitást, valamint a vizsgálat mindennapi gyakorlatban betöltött szerepét, ahogy az saját vizsgálatunk esetében is megtörtént.

Jelen vizsgálatunkban az MR szerepét különválasztva vizsgáltuk a klinikai vagy biokémiai aktivitás jelenléte vagy hiánya esetén. Azon betegek esetén, **akiknél a klinikai betegségaktivitás mellett az MR vizsgálat alapján számított szignifikáns radiológiai aktivitás is jelen volt, meghatározóan nagyobb arányban történt gyógyszeres terápiás módosítás, vagy sebészeti beavatkozás**. Az adatok alátámasztották, hogy a klinikai és biomarker aktivitást mutató betegek megfelelő, objektív kivizsgálása elengedhetetlen, beleértve a keresztmetszeti képalkotó vizsgálatokat is, valamint kihangsúlyozták a gyorsan hozzáférhető MR additív szerepét a kivizsgálásban.

Klang és munkatársai ehhez nagyban hasonlóan vizsgálatukban bizonyította, hogy az MR-en észlelt diffúziógátlás és az emelkedett széklet kalprotektin érték kombinációja jó előrejelzője a bélrendszeri aktív gyulladásnak[189]. Eredményeik alapján felvetik, hogy a DWI MRI technika megfelelő vizsgálómódszer lenne subklinikus gyulladást mutató, komplikációkat tekintve magas kockázatú csoportba tartozó betegek felderítésében. Saját kutatásunk erőssége, hogy magába foglalja az objektív betegkövetésre vonatkozó állásfoglalást az IBD központunkban. A gyorsan hozzáférhető MR vizsgálatot integráltuk az objektív betegkövetési algoritmusunkba, valamint egyes esetekben az MR képeket multidiszciplináris megbeszélések alkalmával sebészek és radiológus kolléga jelenlétében ismételten kiértékeljük. Az összes MR vizsgálatot ugyanaz a szakértő radiológus kolléga készítette el és elemezte.

Vizsgálatunk gyengesége, hogy hivatalos MR pontozási rendszert nem használtunk. Ezen felül, mivel retrospektív vizsgálatot végeztünk, ezért olyan összehasonlító elemzés, mely a klinikai döntések pontosságát, helyességét vizsgálná MR vizsgálattal vagy a nélkül, nem állt rendelkezésre.

6. Következtetések

A biohasonló IFX-nek az eredeti készítményre történő visszaváltását vizsgáló multicentrikus prospektív kutatásunkban az alábbi következtetésekre jutottunk.

1, Az általunk vizsgált IBD-s populációban a visszaváltás a biohasonló IFX-ról az eredeti készítményre biztonságos volt.

2, A visszaváltás során a biológiai kezelés hatékonysága megtartott volt.

3, A visszaváltás során nem tapasztaltunk megnövekedett számú allergiás reakciót.

4, A visszaváltás során nem alakult ki gyógyszerellenes antitest, a gyógyszerszintekben sem volt változás.

5, A korábban már IFX kezelt betegek esetén is megtartott volt a hatékonyság, visszaváltást követően nem tapasztaltunk sem allergiás reakciót, sem új gyógyszerellenes antitest jelenlétét, így ezen alcsoport elemzése alapján kijelenthető, hogy a többszörös váltás a biohasonló és eredeti IFX gyógyszerek között is biztonságos.

A Crohn-betegek körében végzett, a gyorsan hozzáférhető MR szerepét vizsgáló retrospektív kutatásunk alapján a következő megállapításokat teszem.

1, Javasolt a gyorsan hozzáférhető MRE használata, mint átfogó képalkotó vizsgálat klinikai vagy biokémiai aktivitással rendelkező kiterjedt érintettségű, vagy komplikációval járó, vagy perianális Crohn-betegek esetén.

2, A gyorsan hozzáférhető MRE segítségével lehetővé válik a betegek pontosabb, objektívebb felmérése, mely nagyban hozzájárul a gyorsabb terápiás döntéseinkhez.

3, Azon Crohn-betegek esetén, akiknél sem biokémiai, sem klinikai aktivitás nem tapasztalható, nem javasolt a gyorsan hozzáférhető MRE használata a betegség gondozása során, mert érdemi új információt, mely a további terápiás döntést befolyásolná, nem szolgáltat.

7. Összefoglalás

A biológiai, majd biohasonló készítmények elterjedése alapjaiban változtatta meg az IBD-s betegek kezelését. Ez az első, valós betegek adatit feldolgozó vizsgálat, a kötelező nem orvosi döntésen alapuló, biohasonló készítményről történő visszaváltásról IBD-s betegek körében. Nem volt szignifikáns különbség megfigyelhető sem a remissziós arányokban, sem a gyógyszerszintben, valamint a gyógyszerellenes antitest szintjében a visszaváltást követő 24 hetes periódus alatt. A rövid távú gyógyszeren maradás szintén változatlan volt a vizsgálat alatt. Gyógyszer-biztonságossági problémát nem tapasztaltunk. A korábbi TNFα ellenes kezelés nem befolyásolta sem a hatékonyságot, sem a gyógyszerellenes antitestek kifejlődését. A 174 beteg adatait elemző vizsgálatunk alapján a visszaváltás a bioszimiler CTP-13-as IFX-ről az eredeti készítményre biztonságos és a rövid távú hatékonyság fenntartott.

A modern képalkotó vizsgálatok, mint az MR és MRE, fontos részét képezik az IBD-s betegek kivizsgálásának, gondozásának. A gyorsan hozzáférhető MR vizsgálat jelentősen befolyásolja klinikai vagy biomarker aktivitással rendelkező Crohn-betegekkel kapcsolatos klinikai döntéseket. A gyorsan hozzáférhető MR segítségével lehetővé válik a betegek szakszerűbb felmérése, és gyorsabb terápiás optimalizációt tesz lehetővé (gyógyszeres vagy sebészi). Amennyiben egy gasztrointesztinális radiológiában jártas expert értékeli ki a vizsgálatokat, akkor az MRE vizsgálat a választandó keresztmetszeti radiológiai metódus klinikai vagy biokémiai aktivitással rendelkező, kiterjedt érintettségű, vagy komplikációval járó (beleértve a perianális szövődményeket is) Crohn-betegek esetén. Különösen előnyös, mivel sugárterhelés nélkül képes meghatározni a bélrendszeri aktivitást és a bélen kívüli Crohn asszociált eltéréseket is. Ezzel ellentétben a sem klinikai, sem biomarker aktivitással nem rendelkező Crohn-betegek esetén csak elvétve szolgáltat lényeges új információt az MR vizsgálat, így ezen betegek esetén rutinszerű használata nem javasolt. Jelen vizsgálatunk eredményei alapján javasoljuk a gyorsan hozzáférhető MR vizsgálat használatát az objektív kivizsgálás részeként, hozzájárulva ezzel a gyorsabb és precízebb betegségfelméréshez és optimálisabb terápiás döntésekhez.

8. Summary

The introduction of biological drugs and subsequently biosimilar agents have fundamentally changed the treatment of patients with IBD. To our knowledge, this is the first real-life prospective study of mandatory, non-medical reverse switching from the biosimilar IFX to its originator. There was no significant difference in remission rates, serum drug levels, or anti-drug antibody positivity rates over the 24-week study period. Short-term drug sustainability was also unchanged during the study. No drug safety issue or adverse event was encountered. There was no significant difference in clinical outcomes, serum drug or antidrug antibody levels between patients with or without previous exposure to original IFX. Based on our study of 174 IBD patients, the use of biosimilar IFX CTP-13 is effective and reverse switching from the biosimilar to its originator is safe in patients with remission.

Modern imaging procedures including MRI and MRE play an important role in the management of IBD patients. Fast-track MRI significantly influences clinical decision making by Crohn's disease patients with clinical or biomarker disease activity. Fast-track MRI allows a more comprehensive assessment of patients with possible complications and faster optimization of the therapy (medical or surgical). If evaluation by an expert in gastrointestinal radiology is available, the MRE is the cross-sectional method of choice in CD patients with extensive disease activity or complications (including perianal disease) with clinical or biochemical activity. It is advantageous because it is suitable for recognizing intestinal activity and associated intestinal and extraintestinal Crohn's complications without radiation exposure. The findings of MRI often helps to reduce the number of endoscopic examinations, thus protecting patients from further invasive procedures. In contrast, MRI rarely provides significant new information in Crohn's patients without clinical or biomarker activity and so its routine use is not recommended in these patients. Based on our results, we recommend the use of fast-track MRI as part of the objective evaluation, lead to a faster and more accurate disease assessment and to optimized therapeutic decisions.

9. Irodalomjegyzék

[1] Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, Fedorak R, Isreal D, Blanchard JF. (2006) The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. Am J Gastroenterol, 101:1559–1568. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00603.x

[2] Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. (2013) The burden of inflammatory bowel disease in Europe. J. Crohn's Colitis, 7: 322–37. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.010

[3] Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. (2018) Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet,390 :2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448

[4] Vegh Zs. Kurti Z, Lakatos PL. (2017) Epidemiology of inflammatory bowel diseases from west to east. J Dig Dis, 18: 92-98. doi: 10.1111/17512980.12449.

[5] Nagy G, Minik K, Ujszaszy L, Juhasz L. (1994) A gyulladásos bélbetegségek epidemiológiája Borsod-Abaúj-Zemplén megyében 1963-1992. LAM, 4: 424-430

[6] Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Kamaras G, Lakatos PL. (2004) Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. World J Gastroenterol, 10 :404-9.

[7] Kurti Z, Vegh Z, Golovics PA, Fadgyas-Freyler P, Gecse KB, Gonczi L, Gimesi-Orszagh J, Lovasz BD, Lakatos PL. (2016) Nationwide prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Hungary: a population-based study based on the National Health Insurance Fund database. Dig Liver Dis, 48:1302–1307. doi: 10.1016/j.dld.2016.07.012.

[8] Lakatos PL. (2006) Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? World J Gastroenterol, 12:6102-6108.

[9] Nguyen GC, Chong CA, Chong RY. (2013) National estimates of the burden of inflammatory bowel disease among racial and ethnic groups in the united states. J. Crohrane Colitis, 8:288–295. doi: 10.1016/j.crohns..09.001.

[10] Moum B, Vatn MH, Ekbom A, Aadland E, Fausa O, Lygren I, Stray N, Sauar J, Schulz T. (1996) Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990–93. A prospective population-based study. Scand J Gastroenterol, 31: 355–361.

[11] Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T. (2016) Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: evidence based literature review. World J. Gastroenterol, 22: 6296–6317. doi: 10.3748/wjg.v22.i27.6296

[12] de Souza HSP, Fiocchi C. (2018) Network medicine: a mandatory next step for inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis, 24:671–9. doi:10.1093/ibd/izx111

[13] Santos MPC, Gomes C, Torres J. (2018) Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. Ann Gastroenterol,31:14-23. doi: 10.20524/aog.2017.0208.

[14] Satsangi J, Morecroft J, Shah NB, Nimmo E. (2003) Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 17:3-18

[15] Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S, Thanigachalam S. (2012) Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. World J Gastroenterol, 18(5):412-24.

[16] Ye BD, McGovern DP. (2016) Genetic variation in IBD: progress, clues to pathogenesis and possible clinical utility.Expert Rev Clin Immunol, 12:1091-107. doi: 10.1080/1744666X.2016.1184972.

[17] Neurath MF. (2014) Cytokines in inflammatory bowel disease. Nature Reviews Immunology, 14: 329–342. doi:10.1038/nri3661

[18] Gerhard R, Luc B, Michael S. (2018) New Insights Into the Pathophysiology of inflammatory Bowel Disease: Microbiota, Epigenetics and Common Signalling Pathways, Swiss Med Wkly, 22:1-8, eCollection DOI: 10.4414/smw.2018.14599

[19] Cosnes J. (2016) Smoking and diet: impact on disease course? Dig. Dis, 34: 72–77. doi: 10.1159/000442930

[20] Shouval DS, Rufo PA. (2017) The role of environmental factors in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases: a review. JAMA Pediatr, 171:999-1005

[21] Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold MM, Nguyen DL. (2017) Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies.Eur J Gastroenterol Hepatol, 29:1064-1070. doi: 10.1097/MEG.0000000000000915.

[22] Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, Shaw S, Van Kruiningen H, Colombel JF, Atreja A. (2014) Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol, 109:1728-38. doi: 10.1038/ajg.2014.246.

[23] Shen J, Zuo ZX, Mao AP. (2014) Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn’s disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. Inflamm Bowel Dis, 20:21–35.

[24] Miller T, Suskind DL. (2018) Exclusive enteral nutrition in pediatric inflammatory bowel disease.Curr Opin Pediatr. 30:671-676. doi: 10.1097/MOP.0000000000000660.

[25] Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. (2018) Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Clin J Gastroenterol, 11:1-10. doi: 10.1007/s12328-017-0813-5.

[26] Ramos GP, Papadakis KA. (2019) Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. Mayo Clin Proc, 94 : 155-165. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013.

[27] Thurgate LE, Lemberg DA, Day AS, Leach ST. (2019) An Overview of Inflammatory Bowel Disease Unclassified in Children. Inflamm Intest Dis, 4:97-103. doi: 10.1159/000501519.

[28] Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. (2017) 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis,11: 3-25.

[29] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S. 2006. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications.
Gut, 55:749–753.

[30] E Louis, A Collard, A Oger, E Degroote, F A. N. El Yafi, J Belaiche. (2001) Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. Gut, 49: 777–782. doi: 10.1136/gut.49.6.777

[31] Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. (2017) 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, 11:649-670.

[32] Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. (2010) The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. Am J Gastroenterol, 105 :289-297.

[33] Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I; IBSEN Study Group. (2007) Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. Clin Gastroenterol Hepatol, 5:1430-1438

[34] Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, Salupere R, Pedersen N, Kjeldsen J, D'Incà R, Valpiani D, Schwartz D, Odes S, Olsen J, Nielsen KR, Vegh Z, Lakatos PL, Toca A, Turcan S, Katsanos KH, Christodoulou DK, Fumery M, Gower-Rousseau C, Zammit SC, Ellul P, Eriksson C, Halfvarson J, Magro FJ, Duricova D, Bortlik M, Fernandez A, Hernández V, Myers S, Sebastian S, Oksanen P, Collin P, Goldis A, Misra R, Arebi N, Kaimakliotis IP, Nikuina I, Belousova E, Brinar M, Cukovic-Cavka S, Langholz E, Munkholm P; Epi-IBD group. (2019) Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. Gut, 68:423-433

[35] Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, Bernklev T, Henriksen M, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. (2009) Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). Scand J Gastroenterol, 44:431-440

[36] Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. (2015) Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease.Inflamm Bowel Dis, 21:1982-92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.

[37] Hindryckx P, Novak G, Costanzo A, Danese S. (2017) Disease-related and drug-induced skin manifestations in inflammatory bowel disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 11:203–14.

[38] Deckers IE, Benhadou F, Koldijk MJ, Del Marmol V, Horvath B, Boer J. (2017) Inflammatory bowel disease is associated with hidradenitis suppurativa: results from a multicenter cross-sectional study. J Am Acad Dermatol, 76: 49–53. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.031

[39] Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes HV, Zaltman C. (2017) Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a review. World J Gastroenterol, 23:5836–48

[40] Ricciuto A, Kamath BM, Griffiths AM. (2018) The IBD and PSC Phenotypes of PSC-IBD. Curr Gastroenterol Rep, 20:1-12.

[41] Annese VA. (2019) Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease.Saudi J Med Med Sci, 7:66-73. doi: 10.4103/sjmms.sjmms_81_18.

[42] Axelrad JE, Lichtiger S, Yajnik. (2016) Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment.V World J Gastroenterol, 22:4794-801. doi: 10.3748/wjg.v22.i20.4794.

[43] Har-Noy O, Katz L, Avni T, Battat R, Bessissow T, Yung DE, Engel T, Koulaouzidis A, Eliakim R, Ben-Horin S. (2017) Chromoendoscopy, Narrow-Band Imaging or White Light Endoscopy for Neoplasia Detection in Inflammatory Bowel Diseases. Dig Dis Sci, 62:2982–2990.

[44] Chang M, Chang L, Chang HM, Chang F. (2018) Intestinal and Extraintestinal Cancers Associated With Inflammatory Bowel Disease. Clin Colorectal Cancer, 17:e29–e37.

[45] Gecse KB, Vermeire S. (2018) Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. Lancet Gastroenterol Hepatol. 3:644-653. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30159-6.

[46] Best WR, Becktel JM, Singleton JW. (1979) Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's disease activity index [CDAI]. Gastroenterology,77:843–846

[47] Patel D, Trivedi C, Khan N. Management of Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Diseas. Curr Treat Options Gastroenterol.. Epub 2018/02/07. 10.1007/s11938-018-0174-2

[48] Chang S, Malter L, Hudesman D. (2018) Disease monitoring in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 21:11246-59. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11246.

[49] Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, Sandborn WJ, Feagan BG. (2015) C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol,110:802–19

[50] Jimenez KM, Gasche C. (2019) Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Disease. Acta Haematol, 142:30-36. doi: 10.1159/000496728.

[51] Weisman RI, Orsay CP, Pearl RK, Abcarian H. (1991) The role of fistulography in fistula-in-ano. Report of five cases. Dis Colon Rectum, 34:181–4.

[52] Kucharzik T, Kannengiesser K, Petersen F. (2017) The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. Ann Gastroenterol, 30:135–144.

[53] Terracciano F, Scalisi G, Bossa F, Scimeca D, Biscaglia G, Mangiacotti M, Valvano MR, Perri F, Simeone A, Andriulli A. (2016) Transperineal ultrasonography: first level exam in IBD patients with perianal disease. Dig Liver Dis, 48:874–879

[54] Chwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM. (2001) A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. Gastroenterology,121:1064–72.

[55] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, Burisch J, Castiglione F, Eliakim R, Ellul P, González-Lama Y, Gordon H, Halligan S, Katsanos K, Kopylov U, Kotze PG, Krustinš E, Laghi A, Limdi JK, Rieder F, Rimola J, Taylor SA, Tolan D, van Rheenen P, Verstockt B, Stoker J; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. (2019) ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. J Crohns Colitis,13:144-164.

[56] Camera L, Pezzullo F, Acampora A, Liuzzi R, Rispo A, Nardone OM, Luglio G, Bucci L, Castiglione F, Brunetti A. (2019) Multi-detector CT enterography in active inflammatory bowel disease: Image quality and diagnostic efficacy of a low-radiation high contrast protocol. Clin. Imagine, 58:27-33. doi: 10.1016/j.clinimag..06.007.

[57] Makanyanga JC, Pendsé D, Dikaios N, Bloom S, McCartney S, Helbren E, Atkins E, Cuthbertson T, Punwani S, Forbes A, Halligan S, Taylor SA. (2014) Evaluation of Crohn's disease activity: initial validation of a magnetic resonance enterography global score (MEGS) against faecal calprotectin. Eur Radiol, 24:277-287. doi:10.1007/s00330-013-3010-z

[58] Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, Paredes JM, Martínez-Pérez MJ, Blanc E, Arévalo JA, Aduna M, Andreu M, Radosevic A, Ramírez-Morros AM, Pinó S, Gallego M, Jauregui-Amezaga A, Ricart E, Panés J. (2014) Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. Gastroenterology, 146:374-382. doi:10.1053/j.gastro.2013.10.055

[59] Grand DJ, Kampalath V, Harris A, Patel A, Resnick MB, Machan J, Beland M, Chen WT, Shah SA. (2012) MR enterography correlates highly with colonoscopy and histology for both distal ileal and colonic Crohn's disease in 310 patients. Eur J Radiol, 81:e763-e739. doi:10.1016/j.ejrad.2012.02.011

[60] Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O, Ordás I, Ayala E, Aceituno M, Pellisé M, Ayuso C, Ricart E, Donoso L, Panés J. (2009) Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. Gut, 58:1113-1120. doi:10.1136/gut..167957

[61] Dinter DJ, Chakraborty A, Brade J, Back W, Neff KW, Singer MV, Böcker U. (2008) Endoscopy and magnetic resonance imaging in patients with Crohn's disease: a retrospective single-centre comparative study. Scand J Gastroenterol, 43:207–216. doi:10.1080/00365520701676021

[62] Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, Vermeire S, Glover SC, Rimola J, Siegelman J, Jones S, Bornstein JD, Feagan BG. (2019) Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn's Disease. Gastroenterology. 157:1007-1018.e7. doi: 10.1053/j.gastro..06.038.

[63] Tielbeek JA, Löwenberg M, Bipat S, Horsthuis K, Ponsioen CY, D'Haens GR, Stoker J. (2013) Serial magnetic resonance imaging for monitoring medical therapy effects in Crohn's disease.Inflamm Bowel Dis. 19:1943-50. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182905536.

[64] Stoppino LP, Valle ND, Rizzi S, Cleopazzo E, Centola A, Iamele D, Bristogiannis C, Stoppino G, Vinci R, Macarini L. (2016) Magnetic resonance enterography changes after antibody to tumor necrosis factor (anti-TNF) alpha therapy in Crohn's disease: correlation with SES-CD and clinical-biological markers, BMC Med Imaging, 16: 37. doi: 10.1186/s12880-016-0139-7

[65]Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, Sostegni R, Rocca R, Pera A, Gevers A, Mary JY, Colombel JF, Rutgeerts P. (2004) Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease:the SES-CD. Gastrointest Endosc, 60:505–512.

[66] Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. (1987) Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. New England Journal of Medicine, 317:1625-9.

[67] Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Gearry R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF. (2015) Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. Am J Gastroenterol, 110: 1324–1338.

[68] Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, Stokkers P, Hommes D, Rutgeerts P, Vermeire S, D'Haens G. (2010) Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn’s disease. Gastroenterology,138:463-8

[69] Hoekman DR, Stibbe JA, Baert FJ, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, Hommes DW, Benninga MA, Vermeire SA, D'Haens GR, BIRD (Belgian Inflammatory Bowel Disease Research and Development) Group; North-Holland Gut Club. (2018) Long-term Outcome of Early Combined Immunosuppression Versus Conventional Management in Newly Diagnosed Crohn's Disease.J Crohns Colitis,12:517-524. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy014.

[70] Ou G, Enns R. (2019) Capsule Endoscopy and Small Bowel Enteroscopy: Have They Rendered the Radiologist Obsolete? Gastrointest Endosc Clin N Am, 29:471-485. doi: 10.1016/j.giec.2019.02.007.

[71] Naismith G D, Smith LA, Barry SJ, Munro JI, Laird S, Rankin K, Morris AJ, Winter JW, Gaya DR. (2013) A prospective singlecentre evaluation of the intra-individual variability of faecal calprotectin in quiescent Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther, 37: 613–621.

[72] Caviglia GP, Ribaldone DG, Rosso C, Saracco GM, Astegiano M, Pellicano R. (2018) Fecal calprotectin: beyond intestinal organic diseases. Panminerva Med, 60: 29–34. DOI: 10.23736/S0031-0808.18.03405-5

[73] Røseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. (1999) Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol, 34: 50–54.

[74] Fu Y, Wang L, Xie C, Zou K, Tu L, Yan W, Hou X. (2017) Comparison of non-invasive biomarkers faecal BAFF, calprotectin and FOBT in discriminating IBS from IBD and evaluation of intestinal inflammation. epub Sci Rep, 7: 1-10

[75] Schoepfer A, Trummler M, Seeholzer P, Seibold-Schmid B, Seibold F. (2008) Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. Inflamm Bowel Dis,14: 32–39.

[76] Von Roon A, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, Paraskeva P, Tekkis PP. (2007) Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. Am J Gastroenterol, 102: 803–813.

[77] Josué V, Chaparro M, Gisbert JP. (2018) Accuracy of fecal calprotectin for the prediction of endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis, 50: 353–359.

[78] D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, Geens P, Iwens D, Aerden I, Van Assche G, Van Olmen G, Rutgeerts P. (2012) Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis, 18: 2218–2224.

[79] Lin J, Chen J, Zuo J, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, Nie B, Jiang B. (2014) Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. Inflamm Bowel Dis, 20: 1407–1415.

[80] Arai T, Takeuchi K, Miyamura M, Ishikawa R, Yamada A, Katsumata M, Igarashi Y, Suzuki Y. (2017) Level of fecal calprotectin correlates with severity of small bowel Crohn's disease, measured by balloon-assisted enteroscopy and computed tomography enterography. Clin Gastroenterol Hepatol, 15: 56–62.

[81] Kristensen V, Røseth A, Ahmad T, Skar V, Moum B. (2017)Fecal calprotectin: a reliable predictor of mucosal healing after treatment for active ulcerative colitis. Gastroenterol Res Pract, 2017: 2098293.

[82] European Crohn's and Colitis Organisation, Published ECCO Guidelines. (2017) Vienna,. Available from: https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-guidelines-science/published-ecco-guidelines.html

[83] Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. (2012) Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. Inflamm Bowel Dis,18:1340–1355.

[84] Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. (2004) Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's

disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. Am J Gastroenterol, 99:2235–41.

[85] Papp M, Lakatos PL. (2014) Serological studies in inflammatory bowel disease: how important are they? Curr Opin Gastroenterol. 30:359-64. doi:10.1097/MOG.0000000000000076.

[86] Bryant RV, Winer S, Travis SP, Riddell RH. (2014) Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is ‘complete’ remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. J Crohns Colitis, 8:1582–97.

[87] Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, Danalioglu A, Novacek G, Armuzzi A, Hébuterne X, Travis S, Danese S, Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Hommes D, Schreiber S, Neimark E, Huang B, Zhou Q, Mendez P, Petersson J, Wallace K, Robinson AM, Thakkar RB, D'Haens G. (2018) Effect of tight control management on Crohn’s disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet, 390: 2779– 2789.

[88] Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO, Van Assche G. (2012) Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. J Crohns Colitis, 6:965-990.

[89] Waljee AK, Wiitala WL, Govani S, Stidham R, Saini S, Hou J, Feagins LA, Khan N, Good CB, Vijan S, Higgins PD. (2016) Corticosteroid Use and Complications in a US Inflammatory Bowel Disease Cohort.PLoS One, 11:e0158017.

[90] Salice M, Rizzello F, Calabrese C, Privitera Hrustemovic H, Gionchetti P. (2019) Budesonide MMX: efficacy and safety profile in the treatment of ulcerative colitis.Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 13:607-613. doi: 10.1080/17474124.2019.1621745.

[91] Meier J, Sturm A. (2011) Current treatment of ulcerative colitis. World J. Gastroenterol, 17:3204–3212. doi: 10.3748/wjg.v17.i27.3204.

[92] Feagan BG, Macdonald JK. (2012) Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis.Cochrane Database Syst Rev. 10:CD000543. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000543.pub3

[93] Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. (2016) Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev, 9:CD003715. doi: 10.1002/14651858.CD003715.pub3.

[94] Qiu X, Ma J, Wang K, Zhang H. (2017) Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: a systematic review with meta-analysis.Oncotarget, 8:1031-1045. doi: 10.18632/oncotarget.13715

[95] http://www.neak.gov.hu/data/cms989735/ 0626_a_felnottkori_crohn_betegseg_diagnosztikajanak_es_kezelesenek_finanszirozasi_protokollja.pdf

[96] Axelrad JE, Roy A, Lawlor G, Korelitz B, Lichtiger S. (2016) Thiopurines and inflammatory bowel disease: Current evidence and a historical perspective.World J Gastroenterol, 22:10103-10117. doi: 10.3748/wjg.v22.i46.10103.

[97] Qiu Y, Mao R, Chen BL, Zhang SH, Guo J, He Y, Zeng ZR, Ben-Horin S, Chen MH. (2017) Effects of Combination Therapy With Immunomodulators on Trough Levels and Antibodies Against Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol, 15:1359-1372.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2017.02.005.

[98] Miheller P, Kiss LS, Mandel M, Lakatos PL. (2013) Methotrexate: should we start using it in clinical practice? Curr Drug Targets, 14:1480-9.

[99] Abreu C, Sarmento A, Magro F. (2017) Screening, prophylaxis and counselling before the start of biological therapies: A practical approach focused on IBD patients. Dig Liver Dis, 49:1289-1297. doi: 10.1016/j.dld.2017.09.002.

[100] Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. (2007) Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. Gut, 56:1232–1239.

[101] Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. (2007) Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology, 132:52–65

[102] Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, Reinisch W, Robinson AM, Lazar A, Kron M, Huang B, Skup M, Thakkar RB. (2014) Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2 and 3. Am J Gastroenterol, 109:1771-1780

[103] Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, Lula S, Hawes C, Kola B, Marshall L. (2017) Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. BioDrugs, 31:299-316. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8.

[104] Motoya S, Watanabe M, Wallace K, Lazar A, Nishimura Y, Ozawa M, Thakkar R, Robinson AM, Singh RSP, Mostafa NM, Suzuki Y, Hibi T. (2018) Efficacy and Safety of Dose Escalation to Adalimumab 80 mg Every Other Week in Japanese Patients with Crohn's Disease Who Lost Response to Maintenance Therapy. Inflamm Intest Dis, 2:228-235. doi: 10.1159/000486786.

[105] Wong U, Cross RK. (2017) Primary and secondary nonresponse to infliximab: mechanisms and countermeasures. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 13:1039-1046. doi: 10.1080/17425255.2017.1377180.

[106] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P, ACCENT I Study Group. (2002) Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet, 359:1541–1549.

[107] Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. (2004) Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. N Engl J Med, 350:876-885.

[108] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJS, Present D, Sands BE, Colombel JF. (2005) Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med, 353:2462-2476.

[109] OSchenkühn T, Sackmann M, Göke B. (2004) Infliximab for acute moderate or severe ulcerative colitis as first line therapy: a randomized pilot study. Eur J Gastroenterol Hepatol, 16:1167-71

[110] Engel T, Ungar B, Yung DE, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U. (2018) Vedolizumab in IBD - Lessons from real-world experience; A systematic review and pooled analysis. J. Crohns. Colitis, 12: 245–257. 10.1093/ecco-jcc/jjx143

[111] Lam MC, Bressler B. (2014) Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. Immunotherapy, 6:963-71. doi: 10.2217/imt.14.66.

[112] Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, Jonaitis L, Abhyankar B, Chen J, Rogers R, Lirio RA, Bornstein JD, Schreiber S; VARSITY Study Group. (2019) Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis.N Engl J Med, 381:1215-1226. doi: 10.1056/NEJMoa1905725.

[113] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180130140005/anx_140005_hu.pdf

[114] Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, Mascelli MA. (2011) Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. mAbs, 3:535–545

[115] Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao L-L, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel J-F, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P, (2016) UNITI–IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn’s Disease. N Engl J Med, 75:1946–1960

[116] Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, Adedokun OJ, Li K, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Danese S, Targan S, Abreu MT, Hisamatsu T, Szapary P, Marano C. (2019) UNIFI Study Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. GroupN Engl J Med, 381:1201-1214. doi: 10.1056/NEJMoa1900750.

[117] Duijvestein M, Battat R, Vande CN, D’Haens GR, Sandborn WJ, Khanna R, Jairath V, Feagan BG. (2018) Novel Therapies and Treatment Strategies for Patients with Inflammatory Bowel Disease. Current Treatment Options in Gastroenterology, 16:129–146.

[118] Biosimilars in the EU – Information guide for healthcare professionals; European Medicines Agency, 2017 April, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf

[119] van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, de Jong DJ, Pierik M, van der Woude CJ, Romberg-Camps MJ, Clemens CH, Jansen JM, Mahmmod N, van de Meeberg PC, van der Meulen-de Jong AE, Ponsioen CY, Bolwerk CJ, Vermeijden JR, Siersema PD, van Oijen MG, Oldenburg B; COIN study group and the Dutch Initiative on Crohn and Colitis. (2014) Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNFα therapy: results from the COIN study. Gut, 63:72-9.

[120] FDA Approved Drug Products-prescribing information. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125544s000lbl.pdf. Accessed: January 1, 2018.

[121] Gonczi L, Gecse KB, Vegh Z, Rutka M, Farkas K, Golovics PA, Lovasz BD, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Kristof T, Lakatos L, Miheller P, Nagy F, Palatka K, Papp M, Patai A, Salamon A, Szamosi T, Szepes Z, Toth GT, Vincze A, Szalay B, Molnar T, Lakatos PL. (2017) Long-term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Biosimilar Infliximab After One Year in a Prospective Nationwide Cohort. Inflamm Bowel Dis, 23:1908-1915.

[122] Ilias, A ; Gonczi, L ; Kurti, Z ; Lakatos, PL, (2018) Biosimilars in ulcerative colitis: When and for who? Best Pract Clin Res Clin Gastroenterol. 1:35-42

[123] Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. (2016) Biosimilars in IBD: from theory to practice. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 14 :22-31. doi: 10.1038/nrgastro..155.

[124] Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernolle G, Van Steen K, Simoens S, Rutgeerts P, Gils A, Vermeire S. (2015) Trough concentrations of

infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology, 148:1320-9.e3. 10.1053/j.gastro.2015.02.031

[125] Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, Czul F, Quintero MA, Agrawal D, Patel A, Best K, Fox C, Idstein K, Abreu MT (2017) Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease Aliment Pharmacol Ther. 45:933-940. doi: 10.1111/apt.13970.

[126] Ungar B, Ben-Shatach Z, Ben-Haim G, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Kopylov U, Veyrard P, Del Tedesco É, Paul S, Eliakim R, Ben-Horin S, Roblin X. (2019) Infliximab therapy intensification upon loss of response: Is there an optimal trough level? Dig Liver Dis, 51:1106-1111. doi: 10.1016/j.dld.2019.02.013. .

[127] Feuerstein JD, Nguyen GC2, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S. (2017) American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee Gastroenterology, 153:827-834. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.032.

[128] Christopher AL, Nicholas AK, Tim R, Philip AH, Philip JS, Jimmy KL, Bu'Hussain H, Miranda CE, Gareth CP, Christian S, Kevin JB, R Justin D, Cathy B, Stuart G, Malcolm GD, Omar F, Aileen F, Vikki G, Paul DJ, Miles P, Jeremy S, Helen T, IBD guidelines eDelphi consensus group, Daniel RG, Tariq HI, Stuart AT, Melissa S, Matthew B, Richard H, Barney H. (2019) British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults Gut, 68: 1–106..

[129] Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, Pedersen G, Kjeldsen J, Jacobsen BA, Oxholm AS, Kjellberg J, Bendtzen K, Ainsworth MA. (2014) Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial.Gut, 63:919-27. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305279.

[130] Papamichael K, Vogelzang EH, Lambert J, Wolbink G, Cheifetz AS. (2019) Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. Expert Rev Clin Immunol, 15:837-848. doi:10.1080/1744666X.2019.1630273.

[131] Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez JB. (2016) JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: A hub for multiple inflammatory cytokines. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 310:G155–62.

[132] Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panés J, OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. (2017) Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. Engl J Med, 4:1723-1736. doi: 10.1056/NEJMoa1606910.

[133] Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W (2016) Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol, 22:1078-87.

[134] Gionchetti P, Rizzello F, Lammers KM, Morselli C, Tambasco R, Campieri M. (2006) Antimicrobials in the management of inflammatory bowel disease. Digestion, 73 :77-85.

[135] Buisson A, Chevaux JB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. (2012) Diagnosis, prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence. Dig Liver Dis, 44:453-60. doi: 10.1016/j.dld.2011.12.018.

[136] Abraham BP, Quigley EMM. (2017) Probiotics in Inflammatory Bowel disease. Gastroenterol Clin North Am, 46:769-782. doi: 10.1016/j.gtc.2017.08.003.

[137] Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. (1994) Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med, 330: 1841–5.

[138] Mocciaro F, Renna S, Orlando A, Rizzuto G, Sinagra E, Orlando E, Cottone M. (2012) Cyclosporine or infliximab as rescue therapy in severe refractory ulcerative colitis: early and long-term data from a retrospective observational study. J Crohns Colitis, 6:681-6 io. doi: 10.1016/j.crohns.2011.11.021.

[139] Wong DJ, Roth EM, Feuerstein JD, Poylin VY. (2019) Surgery in the age of biologics. Gastroenterol Rep, 7:77–90.

[140] Bezzio C, Festa S, Zerboni G, Papi C, Manes G, Saibeni S. (2018) A safety evaluation of budesonide MMX for the treatment of ulcerative colitis. Expert Opin Drug Saf, 17:437-444. doi: 10.1080/14740338.2018.1442432.

[141] Sehgal P, Colombel JF, Aboubakr A, Narula N. (2018) Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther, 47:1597-1609. doi: 10.1111/apt.14688.

[142] Lichtenstein GR., Abreu MT, Cohen R, Tremaine W; American Gastroenterological Association. (2006) Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterology, 130: 935-9.

[143] T oruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. (2008) Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology, 134: 929-36.

[144] Ford AC, L. Peyrin-Biroulet pportunistic infections with anti-tumor necrosis factoralpha therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. (2013) Am J Gastroenterol 108: 1268-76.

[145] Picoraro J, Winberry G, Siegel CA, El-Matary W, Moses J, Grossman A, Park KT. (2017) Premedication Use Before Infliximab Administration: A Cross-sectional Analysis. Inflamm Bowel Dis, 23:174-180. doi: 10.1097/MIB.0000000000001002.

[146] Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, Plevy S. (2003) The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. Am J Gastroenterol, 98:1315-24.

[147] Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Duclos B, Louis E, Papay P, Allez M, Cosnes J, Cortot A, Laharie D, Reimund JM, Lémann M, Delaporte E, Colombel JF; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID) Clin. (2010) Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy.Clin Gastroenterol Hepatol, 8:1048-55. doi: 10.1016/j.cgh.2010.07.022.

[148] Chen Y, Friedman M, Liu G, Deodhar A, Chu CQ. (2018) Do tumor necrosis factor inhibitors increase cancer risk in patients with chronic immune-mediated inflammatory disorders? Cytokine, 101:78-88. doi: 10.1016/j.cyto.2016.09.013.

[149] Magali L, Julien K, Annie R, Fabrice C, Mahmoud Z,Franck C, Rosemary DS. (2017) Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. JAMA, 318: 1679–1686.

[150] Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L Hather G, Demuth D, Mosli M, Curtis R, Khalid JM, Loftus EV Jr. (2018) Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. J Gastroenterol,53:1048–1064

[151] Siegmund B, Högenauer C, Novacek G, Petritsch W, Reinisch W, Schoepfer A, Schreiber S, Vavricka S, Bokemeyer B; für die IBD-Dach-Gruppe. (2018) Ustekinumab - Current position Z Gastroenterol, 56:1077-1086. doi: 10.1055/a-0655-2425.

[152] Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Moscariello M, Jones T, Pedersen R, Friedman GS, Lawendy N, Chan G. (2018) Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials.Clin Gastroenterol Hepatol, 23: 31278-3. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.035.

[153] EMA. Restrictions in use of Xeljanz while EMA reviews risk of blood clots in lungs: EMA; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/restrictions-use-xeljanz-while-ema-reviews-risk-blood-clots-lungs.

[154] Siegel CA, Bernstein CN. (2019) Identifying Patients With Inflammatory Bowel Diseases at High vs Low Risk of Complications. Clin Gastroenterol Hepatol, 25:31322-9. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.034.

[155] Gonczi L, Bessissow T, Lakatos PL (2019) Disease monitoring strategies in inflammatory bowel diseases: What do we mean by "tight control"? World J Gastroenterol, 25:6172-6189. doi: 10.3748/wjg.v25.i41.6172.

[156] http://www.neak.gov.hu/felso_menu/rolunk/kozerdeku_adatok/ kozbeszerzesi_informaciok/kozbeszerzesi_eljarasok/2014_unios_eljarasrend/infliximab_ inflectra.html.

[157]http://www.neak.gov.hu/felso_menu/rolunk/kozerdeku_adatok/kozbeszerzesi_ informaciok/kozbeszerzesi_eljarasok/2017_unios/infliximab.html.

[158] Strohl M, Gonczi L, Kurt Z, Bessissow T, Lakatos PL. (2018) Quality of care in inflammatory bowel diseases: What is the best way to better outcomes? World J Gastroenterol, 24:2363-2372. doi:10.3748/wjg.v24.i22.2363

[159] Gonczi L, Kurti Z, Golovics PA, Lovasz BD, Menyhart O, Seres A, Sumegi LD, Gal A, Ilias A, Janos P, Gecse KB, Bessisow T, Afif W, Bitton A, Vegh Z, Lakatos PL. (2018) Quality of care indicators in inflammatory bowel disease in a tertiary referral

center with open access and objective assessment policies. Dig Liver Dis, 50:37-41.doi:10.1016/j.dld.2017.09.137

[160] Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J, Lakatos PL, Mantzaris G, van der Woude J, Panes J, Peyrin-Biroulet L. (2017) ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-an update. J Crohns Colitis,11:26–34.

[161] Kim YH, Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A, Salamon A, Fishman S, Levchenko O, Cheon JH, Scribano ML, Mateescu RB, Lee KM, Eun CS, Lee SJ, (2017) Phase III randomized, double-blind, controlled trial to compare biosimilar infliximab (CT-P13) with innovator infliximab (INX) in patients with active Crohn's disease: 1-year maintenance and switching results. United Eur Gastroenterol J, 5: 65.Asctract.

[162] Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, Lundin KEA, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK; NOR-SWITCH study group. (2017) Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet, 389:2304–2316.

[163] Joergensen KK, Goll GL, Sexton J, Olsen IC, Bolstad N, Lundin KE, Berset IP, Haavardsholm EA, Mørk C, Kvien TK, Jahnsenet J. (2018) Long-term efficacy and safety of CT-P13 after switching from originator infliximab: exploratory subgroup analyses in IBD in the Nor-Switch extension trial. Gastroenterology, 154:s168.Abstrct

[164] Strik AS, van de Vrie W, Bloemsaat-Minekus JPJ, Strik AS, van de Vrie W, Bloemsaat-Minekus JPJ, Nurmohamed M, Bossuyt PJJ, Bodelier A, Rispens T, van Megen YJB, D'Haens GR; SECURE study group. (2018). Serum concentrations after switching from originator infliximab to the biosimilar CT-P13 in patients with quiescent inflammatory bowel disease (SECURE): an open-label, multicentre, phase 4 noninferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol, 3:404–412.

[165] European Medicines Agency. Assessment Report: Flixabi, 2016.Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl¼pages/medicines/human/medicines/004020/human_med_001980.jsp&mid¼WC0b01ac058001d124. Accessed January 1, 2018.

[166] FDA Approved Drug Products-prescribing information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event¼overview.process&ApplNo¼761054. Accessed January 1, 2018.

[167] Fischer S, Klenske E, Schmitt H, Vitali F, Hirschmann S, Koch F, Ramming A, Zundler S, Nagore D, Uter W, Neurath MF, Atreya R. (2018) Clinical outcomes and immunogenicity analysis over 6 months following a switch from originator infliximab (Remicade ®) to the biosimilar SB2 (Flixabi®) in inflammatory bowel disease patients. J Crohn's Colitis, 12:S416.Abstract

[168] D'Amico F, Pouillon L, Argollo M, Hart A, Fiorino G, Vegni E, Radice S, Gilardi D, Fazio M, Leone S, Bonovas S, Magro F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. (2020) Multidisciplinary management of the nocebo effect in biosimilar-treated IBD patients: Results of a workshop from the NOCE-BIO consensus group.Dig Liver Dis, 52:138-142. doi: 10.1016/j.dld.2019.11.004.

[169] Kolar M, Duricová D, Brotlik M, (2016). Switching of patients with inflammatory bowel disease from original infliximab [Remicade ®] to biosimilar infliximab [RemsimaTM] is effective and safe. J Crohns Colitis,10:45–46.

[170] Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I, Fudim E, Picard O, Ungar B, Lee S, Kim S, Eliakim R, Chowers Y. (2016) Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. Gut, 65:1132–1138.

[171] Fiorino G, Ruiz-Agüello MB, Maguregui A, Nagore D, Radice S, Gilardi D, Correale C, Allocca M, Furfaro F, Alfieri MF, Martínez A, Daneseet S. (2017)

Antibodies to infliximab in patients treated with either the reference biologic or the biosimilar CT-P13 show identical reactivity toward biosimilars CT-P13 and SB2 in inflammatory bowel disease. J Crohn's Colitis,11:403–404.

[172] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Groupet (2010) Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. NEngl J Med, 362: 1383–95.

[173] Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Modigliani R, Bouhnik Y; Groupe D'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. (2005) A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. Gastroenterology, 128: 1812–8.

[174] Colombel JF, D'haens G, Lee WJ, Petersson J, Panaccione RJ (2019) Outcomes and Strategies to Support a Treat-to-target Approach in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review.Crohns Colitis. 12:131. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz131.

[175] Jharap B, Sandborn WJ, Reinisch W, D'Haens G, Robinson AM, Wang W, Huang B, Lazar A, Thakkar RB, Colombel JF (2015) Randomised clinical study: discrepancies between patient-reported outcomes and endoscopic appearance in moderate to severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther, 42:1082-92.

[176] R. Ungaro, J.F. Colombel, T. Lissoos, L. Peyrin-Biroulet. (2019) A treat-to-target update in ulcerative colitis: a systematic review. Am J Gastroenterol, 114 : 874-883, 10.14309/ajg.0000000000000183

[177] Drescher H, Lissoos T, Hajisafari E, Evans ER. (2019) Treat-to-Target Approach in Inflammatory Bowel Disease: The Role of Advanced Practice Providers.The Journal for Nurse Practitioners, 9: 676-681 doi:10.1016/j.nurpra.2019.07.015

[178]Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, Danese S, Halligan S, Marincek B, Matos C, Peyrin-Biroulet L, Rimola J, Rogler G, van Assche G, Ardizzone S, Ba-Ssalamah A, Bali MA, Bellini D, Biancone L, Castiglione F, Ehehalt R, Grassi R, Kucharzik T, Maccioni F, Maconi G, Magro F, Martín-Comín J, Morana G, Pendsé D, Sebastian S, Signore A, Tolan D, Tielbeek JA, Weishaupt D, Wiarda B, Laghi A. (2013) Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. J Crohns Colitis, 7:556-585. doi:10.1016/j.crohns.2013.02.020

[179] García-Bosch O, Ordás I, Aceituno M, Rodríguez S, Ramírez AM, Gallego M, Ricart E, Rimola J, Panes J. (2016) Comparison of Diagnostic Accuracy and Impact of Magnetic Resonance Imaging and Colonoscopy for the Management of Crohn's Disease. J Crohns Colitis, 10:663- 669. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw015

[180] Panes J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, Mendoza JL, Paredes JM, Quiroga S, Ripollés T, Rimola J. (2011) Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther, 34:125– 145. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04710.x

[181] Novak K, Tanyingoh D, Petersen F, Kucharzik T, Panaccione R, Ghosh S, Kaplan GG, Wilson A, Kannengiesser K, Maaser C. (2015) Clinic-based Point of Care Transabdominal Ultrasound for Monitoring Crohn's Disease: Impact on Clinical Decision Making. J Crohns Colitis, 9:795-801.

[182] Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, Kolho KL, Veres G, Russell RK, Paerregaard A, Buderus S, Greer ML, Dias JA, Veereman-Wauters G, Lionetti P, Sladek M, Martin de Carpi J, Staiano A, Ruemmele FM, Wilson DC; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. (2014). ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 58:795-806.

[183] Lee SS, Kim AY, Yang SK, Chung JW, Kim SY, Park SH, Ha HK. (2009) Crohn disease of the small bowel: comparison of CT enterography, MR enterography, and small-bowel follow-through as diagnostic techniques. Radiology, 251:751–761. doi:10.1148/radiol.2513081184

[184] Hordonneau C, Buisson A, Scanzi J, Goutorbe F, Pereira B, Borderon C, Da Ines D, Montoriol PF, Garcier JM6, Boyer L, Bommelaer G, Petitcolin V. (2014) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in ileocolonic Crohn's disease: validation of quantitative index of activity. Am J Gastroenterol,109:89-98. doi:10.1038/ajg.2013.385

[185] Naganuma M, Okuda S, Hisamatsu T, Matsuoka K, Mori K, Hosoe N, Nakazato Y, Ogata H, Kanai T (2017) Findings of ulceration and severe stricture on MRE can predict prognosis of Crohn's disease in patients treated with anti-TNF treatment. Abdom Radiol, 42:141– 151. doi:10.1007/s00261-016-0878-5

[186] Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, Baudhuin L, Hanson K, Feagan BG, Harmsen SW, Zinsmeister AR, Helou E, Sandborn WJ. (2008) Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol;6:1218–1241. doi:10.1016/j.cgh.2008.06.010

[187] Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE, Seibold F. (2010) Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. Am J Gastroenterol, 105:162-169. doi:10.1038/ajg.2009.545

[188] Cheriyan DG, Slattery E, McDermott S, Kilcoyne A, Kingston C, Keegan D, Mulcahy HE, Doherty GA, Malone DE, Murphy SJ. (2013) Impact of magnetic resonance enterography in the management of small bowel Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol, 25:550-555. doi:10.1097/ MEG.0b013e32835d4e9c

[189] Klang E, Kopylov U, Eliakim R, Rozendorn N, Yablecovitch D, Lahat A, Ben-Horin S, Amitai MM. (2017) Diffusion-weighted imaging in quiescent Crohn's disease: correlation with inflammatory biomarkers and video capsule endoscopy. Clin Radiol, 72:798-798 doi:10.1016/j.crad.2017.04.006.

10. Saját publikációk jegyzéke

A PhD tézis alapjául szolgáló publikációk:

1, Ilias Akos*,Szanto Kata*,Gonczi Lorant,Kurti Zsuzsanna,Golovics Petra Anna, Farkas Klaudia, Schafer Eszter, Szepes Zoltan, Szalay Balázs, Vincze Aron, Szamosi Tamas, Molnar Tamas, Lakatos Peter Laszlo Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases Switched from Maintenance Therapy with a Biosimilar to Remicade. CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY. 17: 12 pp. 2506-2513.e2. (2019) IF:8,549

2, Ilias A* ,Lovasz B D*,Gonczi L,Kurti Zs,Vegh Zs, Sumegi L D, Golovics P A, Rudas G, Lakatos PL. Optimizing patient management in Crohn's disease in a tertiary referral center: the impact of fast-track MRI on patient management and outcomes. JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES 27: 4 pp. 391-397. (2018). IF:2,063

3, Iliás Ákos, Rózsa Fióna Petra,Gönczi Lóránt,Lovász Barbara Dorottya, Kürti Zsuzsanna, Lakatos Péter László.A székletkalprotektin meghatározásának szerepe a bélbetegségek diagnosztikájában és kezelésében.ORVOSI HETILAP. 160: 9 pp. 322-328. (2019).IF:0,4972

* Megosztott első szerzők

A PhD-hoz kapcsolódó egyébb publikációim:

1, Kósa Fruzsina, Kunovszki Péter, Borsi András, Iliás Ákos, Palatka Károly, Szamosi Tamás, Vincze Áron, Molnár Tamás, Lakatos Peter Laszlo.Anti-TNF dose escalation and drug sustainability in Crohn's disease : Data from the nationwide administrative database in Hungary.DIGESTIVE AND LIVER DISEASE, 52: 3 pp. 274-280. (2020) IF: 3,57

2, Gonczi L, Kurti Zs, Golovics P A, Lovasz B L, Menyhart O, Seres A, Sumegi L D, Gal A, Ilias A, Papp J, Gecse K B, Talat B, Waqqas A, Alain B, Vegh Zs, Lakatos P L, Quality of care indicators in inflammatory bowel disease in a tertiary referral center with open access and objective assessment policies. DIGESTIVE AND LIVER DISEASE, 50: 1 pp. 37-41. (2018).IF:3,037

3, Ilias A, Gonczi L, Kurti Zs, Lakatos P L. Biosimilars in ulcerative colitis: When and for who? BEST PRACTICE & RESEARCH IN CLINICAL GASTROENTEROLOGY, 32: 33 pp. 35-42. (2018).IF:3,583

4, Kurti Zsuzsanna, Ilias Akos, Gonczi Lorant,Vegh Zsuzsanna, Fadgyas-Freyler Petra, Korponay Gyula, Golovics Petra A, Lovasz Barbara D, Lakatos Peter L.Therapeutic preferences and outcomes in newly diagnosed patients with Crohn’s diseases in the biological era in Hungary: a nationwide study based on the National Health Insurance Fund database. BMC GASTROENTEROLOGY18 Paper: 23, 9 p. (2018). IF:2,252

5, Gönczi Lorant, Ilias Akos, Kurti Zsuzsanna, Lakatos Peter L. Biosimilars in IBD: Will it benefit to patients, physicians or the health care system? CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN. 25: 1 pp. 13-18. (2019),IF:2,208

A Központi Könyvtár igazolása:

A megjelölt folyóiratok összesített impaktfaktora: 25,75

11. Köszönetnyilvánítás

Disszertációm végén szeretném hálás köszönetemet kifejezni mindazoknak, akik segítették munkámat, támogattak, lehetővé tették számomra a dolgozat elkészítését.

Legelőször témavezetőmnek, Prof. Dr. Lakatos Péter Lászlónak szeretnék köszönetet mondani, aki a kezdetektől támogatott, megismertette, megszeretette velem az IBD-t. Az IBD betegek gondozása során szakmai és emberi oldalról is példát mutatott, majd a későbbiekben folyamatos támogatást nyújtott az önálló munka során. A PhD dolgozat megírását, létrejöttét szakmailag felügyelte, bátorított.

Köszönöm az SE I. sz. Belgyógyászati Klinika igazgatójának, Prof. Dr. Takács Istvánnak, hogy megfelelő, irányított szabadidő segítségével biztosította a kutatásomat, a speciális klinikai munkát, kongresszusokon való részvételt. Külön köszönetet mondok azért, hogy mindezt munka mellett volt lehetőségem véghezvinni.

Baráti köszönet illeti a PhD fokozatot azóta sikeresen megszerző hallgató társaimat, Dr Kürti Zsuzsannát, Dr. Végh Zsuzsannát, Dr. Golovics Petrát és Dr. Lovász Barbarát, akik segítségére mindig számíthattam, mind a kutatás, mind pedig a mindennapi munka terén. Közülük is kiemelve szeretném megköszönni Dr. Gönczi Lóránt segítségét, aki a hétköznapi munka és kutatások során mindvégig mellettem állt.

Munkatársaimnak, Prof. Dr. Papp Jánosnak és Folhoffer Anikónak is szeretnék köszönetet mondani. Támogattak, elviselték gyengeségéimet, és ha kellett, helyettem dolgoztak. Szakmai tanácsaik sok nehéz helyzeten segítettek át. Minden szerzőtársamnak köszönettel tartozom az eredményes közös munka után. Köszönöm Dr. Rudas Gábor docens úrnak az MR kutatásban nyújtott pótolhatatlan segítségét.

Köszönöm endoszkópos laborunk (Kecse Éva, Gáspár Szilvia) és Klinikánk dolgozóinak a közös munkát.

Végül hálás köszönetemet fejezem ki édesanyámnak, édesapámnak és testvéremnek, hogy támogattak, bíztattak az orvosi pályán, bármikor, bárhogy döntöttem. Kezdetben ők biztosították azt a hátteret, amely elengedhetetlen ebben a szakmában. Köszönöm Ambrus Vilmosnak a nyelvi lektorálást.

Köszönöm feleségemnek és társamnak, Pál Krisztinának a támogatást, hitet, szeretetet és önfeláldozást, segítsége munkám során mindenvégig elkísért.