

Dr. Miheller Pál
Simmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika
Budapest

Biológiai kezeléssel kapcsolatos újdonságok 2008-ból

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) kórtanával, genetikai hátterével, szerológiai jellegzetességeivel és kezelésével kapcsolatosan ismereteink igen dinamikusán változnak. Jellemző, hogy évek óta nem adtak ki olyan kézikönyvet, mely ezzel a területtel foglalkozik, hiszen a nyomdai munkálatok ideje alatt az ismeretanyag jelentősen megváltozna. A jelentősebb eredmények publikálásával egyre gyakrabban szolgálnak a neves kongresszusok előadásai és poszter-szekciói. Az ezeken a fórumokon közölt adatok sokszor meg sem jelennek teljes publikáció formájában, egy-egy jelentősebb vizsgálat alcsoport-elemzése vagy utánkövetéses eredményei akár még évek múltán is feltűnhetnek a kongresszusi összefoglalókban. Jelen áttekintésben ezért nem a 2008-ban publikált folyóirat cikkek mellett (és főként) a jelentősebb kongresszusok (a lioni ECCO, a san diegoi DDW, a bécsi UEGW, az orlandói AGA és a miamiban megrendezett CCFA) beszámolóit tekintem át.

I. ÚJ BIOLÓGIAI KÉSZÍTMÉNYEK

A múlt évben is megjelentek új hatásmechanizmusú gyógyszerek, ezeket az 1. táblázatban tüntettem fel.

1. Táblázat. Új biológiai szerek és fő indikációik.

Hatóanyag	hatóanyag-csoport	Crohn-betegségben	Colitis ulcerosában
golimumab	anti-TNF α		X
Abatacept	CD28 kostimulatorikus faktor gátlása	X	X
ABT 874	anti IL12/23 p40	X	
ustekinumab	anti IL12/23 p40	X	
CCX282-B (Traficet-EN)	chemokin receptor antagonist		
vedolizumab	anti- α 4 β 7 antitest	X	X
ruMAb β -7	anti β -7	X	
CP-690, 550	anti JAK3	X	
AIN476	anti IL-7 antitest	X	
Basiliximab	anti-IL12	X	X

Ezek közül számos molekula korábbi vizsgálatokból is ismert (pd. a basiliximab vagy a korábban MLN-02, majd MLN-0002 néven ismert vedolizumab). Ezekkel a szerekkel alacsonyabb fázisbeosztású vizsgálatok kapcsán olvashattunk, többnyire a nem megfelelő farmakokinetikai vagy biohasznosulási tulajdonságaik vagy a magas placebo-effektus miatt kellett újabb vizsgálatokba vonni őket.

Klinikaiag értékelhető eredmény az adhézió-gátló hatású, orálisan alkalmazott, Traficet-EN nevű szerrel született 2008-ban (1). A PROTECT-1 vizsgálatban 436 CD beteg esetében vizsgálták a szer hatékonyságát és biztonságosságát. Az indukciós fázisban 81%-os regálási arányt rögzítettek (CDAI csökkenés > 70), a betegek háromnegyedénél a csökkenés a 100 CDAI pontot is meghaladta. A fenntartó kezelés jelenleg is folyik.

Az ebbe a hatóanyagcsoportba tartozó natalizumab az USA-ban már törzskönyvezett CD-ben. Ugyancsak adhézió-gátló a vedolizumab. Előbbi α 4 integrin antitest, utóbbi viszont a gyomor-bélrendszer szempontjából szelektívebb α 4 β 7 integrin ellenes humanizált antitest, mely szintén a szelektív adhéziós molekula ellenes antitestek csoportjába tartozik (2). A szerrel jelenleg klinikai gyógyszervizsgálat folyik.

II. BIOLÓGIAI KÉSZÍTMÉNYEK KLINIKAI ALKALMAZÁSA

Az új, reménybeli készítmények mellett talán még jelentősebb az az információtömeg, amit a már korábban is alkalmazott biológiai szerek – döntően az anti-TNF α készítmények – optimális alkalmazásával kapcsolatosan jelent meg.

Hat fontos kérdés köré csoportosulnak ezek az információk:

- 1. Vannak-e esetlegesen új indikációs területek?
- 2. A kezelés felépítő vagy leépítő legyen?
- 3. Mi a hatékonyság mércéje, és hogyan optimalizáljuk a hatékonyságot?
- 4. Alkalmazzunk-e párhuzamos immunszuppressziót az egyes biológiai készítményekkel párhuzamosan?
- 5. Mikor kell készítményt váltani?
- 6. Hogyan értékeljük a biztonságossággal kapcsolatban megjelent új adatokat?

1. Biológiai kezelés új indikációs területei

Rugeiro és mtsi. prospektív, randomizált vizsgálatban igazolták, hogy a CD-ben sebészileg elért remisszió megtartásában az IFX hatékony kezelés (3). A 24 operált beteg kórtörténetét egy évig követő vizsgálatban az év végén végzett endoscopos vizsgálat tanulsága szerint az IFX csoportban 9.1%, míg a placebo csoportban 84.6% volt az endoscopos visszaesés aránya. A két csoport nem különbözött lényegesen a párhuzamos IMM szedés és a dohányzás tekintetében.

Infliximab a nemzetközi tapasztalat szerint alkalmazható terhesség első két trimeszterében, a kockázat-haszon arány figyelembe vétele mellett. Johnson és mtsi. 30 CD terhest kezelt ADA-val a terhesség első trimeszterében. A szövődmények aránya nem tért el ezekben a betegekben a rheumatoid arthritisben szenvedő terhesekben tapasztalt és az egészség. 10%) (4). A biztonságosság megítéléséhez természetesen sokkal több adat szükséges.

2. Felépítő vagy leépítő kezelés?

A Hommes-féle, 2006-ban ismertett tanulmány eredményei azt sugallták, hogy a korai biológiai kezeléssel kedvezőbb eredményeket érhetünk el, mint a hagyományos, manapság felépítőnek nevezett, szteroid alapú indukciós kezeléssel.

A betegcsoportok további követése során igazolódott, hogy a korai immunszupprimáns kezelésben részesülő betegek nagyobb számban maradnak remisszióban a megfigyelési időszak 2. és 3. évében. Ugyanakkor a remisszióban maradók aránya a 2. és 3. évben már nem változott, azaz a kezdeti különbség fixálódni látszik és a két csoportban ugyanolyan számban alakulnak ki relapszusok. Ugyanolyan számban volt szükség a biológiai kezelésre, az immunszupprimánsokra és a szteroidokra is (5).

Az eredmények ismeretében egyre fontosabbá válnak azok vizsgálatok, melyekben a korai biológiai kezelés szükségességét meghatározó kórházi tényezőket vizsgálják. Beaugerie és mtsi. 2006-os metaanalízise óta ismert adat, hogy a korai (40 éves kor alatti) betegségkezdet (OR:2.1), az első fellángolás alkalmával jelentkező szteroid-igény (OR: 3.1) és a fisztulázó viselkedéstípus (OR:1.8) agresszív lefolyást jelent, ezért ilyen esetekben indokolt a korai biológiai kezelés.

A kiterjedtség prognosztikai értéke colitis ulcerosával (UC) kapcsolatban egyértelmű volt. Baiod és mtsi. tanulmánya szerint a kezdetben vékonybél-lokalizációjú betegség típusban 15 év alatt 30%-ban alakul ki szűkület és 20%-ban penetráció, míg a vékony- és vastagbelet egyaránt érintő betegségforma esetén 15 év alatt szűkület 19%-ban, penetráció pedig 17%-ban alakul ki (6).

A kezdeti lokalizáció jelentőségére hívja fel a figyelmet Chow és mtsi. eredményei is. Beteganyagukban (n=132) meglehetősen nagy arányban voltak felső emésztőrendszerre lokalizálódó betegségformák (L4=22.7%), ebben az alcsoportban kétszer olyan gyakori volt a szűkületek (46.7 vs. 18.6%) és csaknem tízszerese a penetráló szövődmények aránya (30% vs. 3.9%) a non-L4 lokalizációjú betegségformákhoz viszonyítva (7). A felső emésztőrendszeri érintettséggel járó betegségformában szenvedők lényegesen a vizsgálat 3 éve alatt gyakrabban szorultak kórházi kezelésre is (86.9% vs. 49.3%).

A kórjóslat meghatározásában ezidáig a genetikai és szerológiai vizsgálatoknak alig volt szerepe. Egyedül a NOD2/CARD15 mutációról tudtuk, hogy gyakoribb az ileális lokalizáció és a sztenotizáló betegségtípus esetében. Az említett 2008-as kongresszusok anyagából két olyan munka emelhető ki, melyek alapján feltételezhetjük, hogy bizonyos szerológiai és egyéb biomarker vizsgálatoknak szerepe lehet a jövőben a biológiai kezelésre való reakciókészség meghatározásában.

Bourreille és mtsi. (8) 45 CD beteget vizsgálva azt tapasztalták, hogy az aktív betegség-fázisban magas IL-15 koncentrációjú betegek kedvezőbben reagálnak az infliximab kezelésre, mint az alacsony IL-15 szinttel bírók. Ebben a vizsgálatban a szérumban TNF α -val kapcsolatban nem tudtak hasonló összefüggést igazolni.

Weine és mtsi. az inkább a gyermek-gasztroenterológiában differenciáldiagnosztikai szempontból alkalmazott ASCA, pANCA és OmpC szeropozitivitásának és az UC infliximab kezelésre való hajlamának kapcsolatát vizsgálták (9). Azt tapasztalták, hogy az egyébként CD-re jellegzetes szerotípusú (ASCA pozitív, vagy pANCA de OmpC pozitív) UC betegek jobban reagáltak az infliximab kezelésre.

Az első kérdéskörrel kapcsolatban tehát a 2008-as eredmények arra utalnak, hogy a leépítő kezelés bizonyos esetekben hatékonyabb, mint a felépítő. A nagyobb sikerrel kecsegtető anti-TNF α kezelésre alkalmas betegeket nem csak a kor, kezdeti szteroid-igény és a viselkedés, hanem a kiterjedtség és bizonyos biomarkerek pozitivitása alapján választhatjuk ki a jövőben.

3. Mi a hatékonyság mércéje, és hogyan optimalizáljuk a hatékonyságot?

Korábban is igazolódott, hogy a hosszú távú szövődmenymentesség legjobb jósoló tényezője a nyálkahártya-gyógyulás. Azok a gyógyszerek, melyek képesek a nyálkahártya-gyógyulást legalább endoscopos szinten elérni, hosszabb távú szövődmenymentességet biztosítanak. A "konzervatív" kezelés szereit közül egyedül csak az azathioprin volt ilyen hatékony gyógyszer. A közelmúlt eredményei szerint a biológiai kezelés hatékonyan idéz elő nyálkahártya-gyógyulást. Az IBSEN vizsgálatban csaknem 750, frissen diagnosztizált beteg kórlefolyását követték éveken át. Közülük 534 esetben történt a beválogatás után endoscopos vizsgálat (10). A kezelés kezdetétől egy éven belül elért nyálkahártya-gyógyulás esetén UC-ben a műtétek száma harmadára, a CD-ben pedig 40%-ára csökkent a következő 10 évben.

Az újabb, már bevezetett vagy bevezetésre váró biológiai készítményeknek is meg kell felelniük ennek a követelménynek. Colombel és mtsi. a MUSIC vizsgálatban azt vizsgálták, hogy a certolizumab pegol (CZP) milyen mértékben képes nyálkahártya-gyógyulást előidézni (11). A vizsgálatba 89, endoscoposan aktív (CDEIS $\geq$ 8) CD beteget részesítettek 400mg CZP indukciós, majd fenntartó kezelésben egy évig. Egy év után a CDEIS a kezdeti 14.7 $\pm$ 5.3 pontról átlagosan 6.5 ponttal csökkent. Ezek alapján a betegeknek mintegy háromnegyede került endoscopos remisszióba (CDEIS $\leq$ 7). A klinikai remissziót a CDAI változás alapján ugyanakkor csak a betegek 46.1%-a ért el. Ezek alapján egyértelműen fontos a hosszú távú kezelési terv meghatározásában az endoscopos vizsgálat.

Infliximabbal (IFX) kapcsolatban már évek óta ismert, hogy nyálkahártya-gyógyulást képes elérni CD-ben. Papa és mtsi. az ACT-1 és ACT-2 vizsgálatok újabb alcsoport-értékelésével igazolták, hogy UC-ben is hosszú távú nyálkahártya-gyógyulás érhető el a tartós IFX kezeléssel (12).

Az adalimumab nyálkahártya gyógyító hatásával kapcsolatos klinikai vizsgálat jelenleg folyamatban van.

A második kérdéskörben tehát a következő összefogó megállapításokat tehetjük a 2008-as eredmények alapján. A hosszú távú prognózis akkor a legjobb, ha nyálkahártya-gyógyulást érünk el, tehát azokat a szereket kell előnyben részesíteni a fenntartó kezelésnél, amelyek teljesíthetik ezt a követelményt.

4. Alkalmazzunk-e párhuzamos immunszuppressziót az egyes biológiai készítményekkel párhuzamosan?

A biológiai kezelés optimalizálásának talán legfontosabb kérdése 2008-ban az volt, hogy a kombinált immunszuppresszív kezelés fokozza-e az anti TNF szerek hatékonyságát.

Az IFX és az azathioprin (AZA) kombinációjának hatékonyságát a SONIC (13), az IFX és methotrexate (MTX) kombinációjának hatékonyságát pedig a COMMIT study vizsgálata (14).

A SONIC vizsgálatba 508 immunmodulánst azelőtt soha nem szedő CD beteget válogattak be. Harmad-harmad részük monoterápiaként IFX-t vagy AZA-t kapott, harmaduk pedig kombinációs kezelést kapott 6 hónapon át. A kombinált kezelés ebben a betegcsoportban hatékonyabbnak bizonyult a klinikai remisszió és a nyálkahártya-gyógyulás tekintetében is, hiszen szteroid mentes remissziót 56%-ban, nyálkahártyagyógyulást pedig 44%-ban értek el a betegek az IFX és AZA monoterápiához (44% és 30%, illetve 31% és 16%) képest. Meg kell azonban jegyezni, hogy a korábbi ACCENT I, ACTI és ACT II vizsgálatok alcsoport analíziseinek eredménye szerint az IFX kezelés hatékonyságát nem növelte a párhuzamos immunmoduláns kezelés (Baert és mtsi., *New England Journal of Medicine*, 2003). Az IMID vizsgálatban (15) az IFX kezelésben részesülő betegek párhuzamosan szedtek AZA-t, majd hat hónap elteltével két csoportra osztották őket. A betegek egyik fele IFX monoterápiában részesült, másik részük továbbra is kombinációs kezelést kapott. A 104. héten nem volt kimutatható különbség a klinikai remissziós arányban, bár a kombinált kezelésben részesülőknél magasabb IFX koncentráció és alacsonyabb CRP szint volt mérhető.

A COMMIT vizsgálatba 126 CD beteget vizsgáltak. Ezek a betegek szteroid indukciós kezelésben részesültek, majd IFX+MTX (25mg/hét) vagy IFX+placebo kezelésben részesültek. A szteroid leépítés mellett ítélték meg a 14. hétre elért klinikai remissziók arányát és annak tartósságát az 54. hétig. A két csoportban egyforma arányban alakult ki relapsus (30.6% ill. 29.8%), amiből arra következtethetünk, hogy az IFX kombinálása MTX-tal nem előnyösebb az IFX monoterápiánál.

A CARE study az adalimumab szteroid és immunmoduláns kezeléssel való kombinációjának esetleges előnyét vizsgálta (16). A nyílt, amerikai, utánkövetéses vizsgálatban 945 ADA-kezelt beteg adatait dolgozták fel. A remisszióban lévő betegek arányát vizsgálták a 4. és a 20. héten. Minden csoportban 40% körüli remissziós arányt észleltek, ami igazolja, hogy az adalimumab kezelés hatékonyságán a párhuzamos szteroid vagy immunmoduláns kezelés nem javít.

Hasonló célt tűzött ki a WELCOME vizsgálat: a CZP és szteroid, illetve a CZP és immunmoduláns kezelés előnyösségét vizsgálta CD -ben (17).

A három rendelkezésre álló anti-TNF α szer vizsgálatainak eredményéből elsőre azt a következtetést vonhatnánk le, hogy IFX esetén a hatékonyságot fokozza a párhuzamosan alkalmazott immunszuppresszió, míg a másik két hatóanyag (ADA, CZP) esetében a monoterápia hatékonysága nem fokozható. A két évig tartó IMID vizsgálat eredménye szerint bár klinikai különbség nem volt kimutatható az IFX monoterápián és az IFX+AZA kombinált kezelésben lévők között, az IFX szérumszintje alacsonyabb, a medián CRP szint pedig alacsonyabb volt a kombinált kezelésben részesülőknél. Összességében immunmoduláns kezelés szempontjából naiv betegeknél a kombinált kezelés előnyösebbnek látszik, míg IMM előkezeltekben 6 hónapon túl nagy valószínűséggel nem javítja a hatásfokot.

Az egyes szerek eredményeinek összehasonlításakor figyelembe kell venni az eltérő beválogatási kritériumokat, a végpontok különbözőségét, az remisszió és responder status valamint a relapsus definíciójának eltérő voltát, valamint hogy indukciós vagy fenntartó kezelési protokollok eredményével van-e dolgunk.

Mikor kell készítményt váltani?

A terápia optimalizálására több megoldás képzelhető el. Vagy a már alkalmazott, elsődlegesen hatékony, de később hatását veszített készítmény dózísát kell emelni, vagy készítményt is válthatunk. A dózis-optimalizálás hatékonysága korábban is bizonyított volt, hiszen amíg human anti-TNF α készítmény nem állt rendelkezésre, addig csak az intervallum-rövidítés és/vagy a dózisemelés technikáját tudtuk alkalmazni.

Schnitzler és mtsi. 614 CD beteg tartós IFX kezelése során hatásvesztés esetén emelték a dózist vagy csökkentették a kezelések közötti időintervallumot (18). A betegek mintegy harmadrészen részesültek szabályos 8 hetente történő IFX kezelésben, harmaduk eseti kezelést kapott, harmaduk pedig előbb eseti, majd rendszeres, 8 hetenkénti kezelésben részesült. A két dozírozási technikával a betegek 89.1%-a tovább kezelhető volt IFX-el annak ellenére, hogy az alap kezelési stratégia mellett

a gyógyszer hatékonyságát veszítette. A hatékonyságát az IFX 78.4%-ban hosszú távon megtartotta. Sandborn és mtsi. hasonló következtetésre jutottak adalimumabbal kapcsolatban (19). A CHARM vizsgálatban részt vevő betegek közül adalimumab kezelésre randomizált 260 beteg közül 120 betegnél tették nyílttá a vizsgálatot a kezelés hatástalansága vagy hatásvesztése miatt. Közülük 71 betegnél emelték a dózist – ezek a betegek hetente kaptak 40mg adalimumabot. A dózisemelés után a betegek 46%-a újra reagált a kezelésre.

Certolizumab pegolra kielégítő mennyiségű adat még nem áll rendelkezésre a dózis-intenzifikálással kapcsolatban, de szórványos esetismertetések beszámolnak sikeres intenzifikált CZP kezeléssel.

A készítményváltás is ésszerű lépés lehet secunder non-responder betegekben. Ennek iskolapéldája a már korábban ismert GAIN vizsgálat, melyben IFX-re már nem reagál, vagy arra allergiás betegek esetében igazolták az ADA hatékonyságát.

A CHOICE study beteganyagából a fistulázó esetek kórlefolyását dolgozta fel Lichtiger és munkacsoportja (20). Az alcsoport-analízisbe vont 88 beteg 160/80mg indukciós, majd 40mg/2 hét fenntartó ADA kezelésben részesültek. Hatásvesztés esetén a dózist intenzifikálták heti 40mg-ra. Az IFX-re primer non-responderok 33%-ánál, a válaszkészséget elvesztők 42%-ánál értek el remissziót, ráadásul a betegk harmada igen gyorsan, 12 héten belül reagált.

Az IFX kezelés hatástalansága esetén végzett CZP kezelések rövid távú eredményeit dolgozta fel Vermier és munkacsoportja (21). A WELCOME study 26 hetes, nyílt vizsgálatban elemezte a korábban IFX-el kezelt, de arra már nem reagáló betegek CZP kezelésének eredményét. A két hetenti 400mg CZP kezelés 6. hetére a betegek 62%-a reagált (CDAI csökkenés >100) és csaknem 40%-a került remisszióba (CDAI <150).

CZP kezelés hatékonyabbnak tűnik, ha a beteg fiatal, korai a diagnózis, és korábban nem részesült IFX kezelésben (22).

Összefoglalásként elmondható, hogy a kezelés optimalizálása érdekében érdemes az elsőként választott szer által biztosított lehetőségeket maximálisan kihasználni. Ha az IFX kezelés hatástalanná válik, és a beteg szérumban IFX ellenes antitestek (ATI) jelenik meg, akkor a dózismódosítás valószínűleg nem lesz sikeres stratégia. Bár az ADA humán molekula, ellene is képződhet antitest (AAA). Néhány betegnél ki is mutatták ezt az antitestet, de jelenlétének klinikai relevanciája egyelőre kérdéses. Úgy tűnik, hogy az anti-TNF szerre naiv betegekben az anti-TNF szerek hatékonysága nagyobb, azaz ADA vagy CZP kezelés nagyobb sikerrel kecsegtet, ha a beteg IFX naiv. Kérdés persze, hogy ADA vagy CZP hatásvesztése esetén az IFX kezelés milyen fokban hatékony.

A készítményváltás hatékony kezelési stratégiának tűnik. Gyakorlati kérdés azonban a készítményváltás ideális időpontjának megválasztása. A finanszírozási szabályozókat – és ezzel a valós életet – figyelmen kívül hagyva ésszerűnek tűnik, hogy készítményváltást csak nyálkahártya-vizsgálattal megítélt hatástalanság esetén, dózisoptimalizálást követően válasszunk.

5. Biztonságosság

Kétségtelen, hogy a legtöbb biztonságossággal kapcsolatos adat IFX-el kapcsolatban áll rendelkezésre. Lichtenstein és mtsi. ismertették a TREAT registry legújabb adatfeldolgozását, melyben csaknem 25000 betegév biztonságossági paramétereit dolgozták fel (23). A regiszterben rögzített 6723 beteg közül 3396 kapott IFX-t és 2877 más kezelést. Az átlagos követési idő 4.3 év volt. Az IFX-el kezelt és az egyéb kezelésben részesülők között eltérő arányban fordult elő közepesen súlyos (30.7% vs. 10.8%) vagy súlyos CD (2.5% vs. 0.6%). Az IFX kezelésben részesülők a kezelést megelőző évben gyakrabban szorultak kórházi ápolásra (27.3% vs. 18.9%), és többen szedtek szteroidot (26.8% vs. 16%) vagy immunmodulátort (49% vs. 31.7%). A mellékhatások és szövődmények értékelésekor tehát fontos látnunk, hogy az IFX betegcsoport súlyosabb, kombinált immunszuppresszióban részesülő betegekből állt, mint a kontrollcsoport. E mellett hasonló mortalitást (0.62 vs. 0.58/ 100 betegév) tapasztaltak. A mortalitást elsősorban a narkózis, a szteroid használat és a súlyosság befolyásolta. Hasonló arányban fordult elő malignus betegség a két csoportban (0.43 vs 0.56/ 100 betegév), meggyezett a lymphoma gyakoriság is (0.04 vs. 0.05 /100 betegév). Gyakoribb volt az első három hónapban

kialakult súlyos infekciók előfordulása az IFX csoportban (1.6 vs 0.67/ 100 betegév), de ezek kialakulását szintén elsősorban a párhuzamos szteroid igény és a narkózis határozta meg.

A hepatosplenikus T-sejtes lymphoma az egyetlen olyan malignus betegség, mely a biológiai és immunmoduláns kombinációs kezeléshez szorosan köthető (24). Ez a csaknem mindig fatális betegség jórészt csak fiatalokban, kombinált biológiai (IFX ill. ADA) és immunmoduláns (AZT, szteroid, MTX) kezelés mellett fordul csak elő.

Az ADA-hoz köthető mellékhatások előfordulási gyakoriságát Colombel és mtsi. metaanalízise vizsgálta (25). A CHOICE és a CARE vizsgálatban résztvevő betegek anyagát tekintették át biztonságossági szempontból. 2373 betegév adataiból úgy tűnik, hogy az ADA biztonságossági profilja megegyezik más anti-TNF szer biztonságossági mutatóival.

Ugyanez a munkacsoport tekintette át a CZP-vel végzett PRECISE I, PRECISE II, WELCOME és MUSIC vizsgálat eredményeit biztonságossági szempontból (26). A mintegy 2160 betegévet feldolgozó anyagban a más anti-TNF szerek biztonságossági mutatóihoz hasonló értékeket találtak.

A biztonságosság kérdéskörével kapcsolatban le kell szögezni, hogy az IFX-el közel tízszer annyi tapasztalat van, az adatok a valós életben kezelt betegek mellékhatásainak adatait tükrözik, míg a másik két, a piacon később jelentkező anti-TNF készítmény biztonságossági adatait szűrt, klinikai gyógyszervizsgálatban résztvevő beteganyagból nyerték. E körülmények figyelembevételével megállapítható, hogy a biztonságossági mutatók jelentősen nem térnek el egymástól.

Összefoglalás

A 2008-ban lezajlott nagy kongresszusokon megjelent adatok alapján azt mondhatjuk, hogy a kockázati tényezők figyelembe vételével lehet meghatározni azon betegek körét, akik a korai érélyes immunszuppresszióval jobban árnak. A kockázati tényezők közé sortolandó a fiatal életkor, a kezdetben fellépő szteroid-igény, a perianális fisztulák, és úgy tűnik, hogy a lokalizáció is. Az egyes szerológiai, molekulárbiológiai és genetikai markerek prognosztikai szerepe egyre jobban előtérbe kerül, de a rutin klinikai gyakorlat számára egyelőre nem ajánlható.

A hatékony kezelés legjobb mércéje valószínűleg a nyálkahártya gyógyulás. Az endoscopos vizsgálatok új indikációs területe lehet a hatékonynak vélt biológiai kezelés valódi effektusának lemérése. Nem egyértelmű azonban, hogy elegendő-e a makromorfológiai gyógyulás, vagy a szövettani gyógyulás a hatékonyság újabb fokozatát jelöli. Valószínűleg a nyálkahártya-gyógyulás megítélése fontos elágazódási pont lesz a jövőben a kezelés felfüggesztése, folytatása, intenzifikálása, vagy a készítményváltás tekintetében.

A kezelés optimalizálásának lehetséges módja a párhuzamos immunszuppresszió alkalmazása. Az egyes szerekkel eltérő eredmények születtek ebben a tekintetben, ezeket az eltéréseket a magam részéről fenntartásokkal kezelem. A vizsgálatokban ugyanis nagyon eltérő betegpopulációk szerepeltek, eltérő végpontokkal, a végpontok eltérő definíciójával és eltérő protokollokkal. A direkt összehasonlítások ra valószínűleg még sokat kell várunk.

A kezelés optimalizálásának másik útja a dózisintenzifikálás vagy a készítményváltás. Jelen pillanatban úgy tűnik, hogy az elsőként választott szerrel minden lehetőséget ki kell aknáznunk, mielőtt másik készítményre váltunk. Tekintettel arra, hogy minden készítménnyel szemben kialakul előbb-utóbb a hatásvesztés vagy az intolerancia, biológiai szempontból nem előnyös a gyors készítményváltás.

Az egyes anti-TNF szerek esetében az egyforma hatékonyságot igazoló tanulmányok után megjelentek az egyforma mellékhatás-profil és szövődmenyarányt igazoló tanulmányok. Az eredmények el kell fogadnunk, de figyelembe kell vennünk a beteganyag összetételét és a tapasztalati időhosszt is.

Irodalom:

1. P Bekker, D.J., G. Hamilton, S. Keshav, T. Schall: CCX282-B (Traficet-EN), an oral CCR9-specific antagonist, induces high levels of remission in the open-label phase of PROTECT-1 clinical trial in Crohn's disease. ACG 2008, Orlando, P1078., 2008.

2. A. Parikh, E.F., D. Solder, T. Wyant, V. Kadamby, T. Leach, C. Milch, I. Fox: Gastrointestinal selectivity of vedolizumab (MLN0002), a humanized monoclonal antibody to alpha4beta7 integrin. *Inflamm Bowel Disease*, 2008. 14(Suppl.): p. S18 (P-0025).
3. M. Regueiro, W.S., L Baidoo et al.: Infliximab for prevention of Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Am J Gastroenterol*, 2008 p. Abstract 8.
4. D. Johnson, K.J., C. Chambers et al.: Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab: The otis autoimmune disease pregnancy project. *Am J Gastroenterol*, 2008. Suppl. Abstr. 59.
5. D'Haens, G., et al.: Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*, 2008. 371(9613): p. 660-7.
6. N. Baiod, N.B., N. Kaddache, A. Balamane, K. Belhocine, L. Kecili, N. Afredj, K. Layaida, L. Gamar, N. Debzi, T.: Boucekkine Are initial localization and type of intestinal lesions predictors of anatomical long term outcome in Crohn's disease patients? *UEGW 2008, Vienna*, P0147, 2008.
7. D. K. L Chow., J.J.Y.S., J. C. Y. Wu, W. Leung, K. K. F. Tsoi, R. W. L. Leong, F. K. L. Chan: Upper gastrointestinal tract phenotype (L4) of Crohn's disease is associated with early surgery and further hospitalisation. *UEGW 2008, Vienna*, P0149., 2008.
8. A. Bourreille*, G.B., E. Mortier, M. Flamant, A. Plet, J. Galmiche, Y. Jacques: The IL-15/sIL-15Ra system in Crohn's disease, effect of infliximab therapy. . *UEGW 2008, Vienna*, OP181., 2008.
9. D. M. Weine, B.P.B., D. Poppers, E. Scherl: The role of serological markers in identifying infliximab response in ulcerative colitis. *ACG 2008, Orlando*, P1081., 2008.
10. I. C. Solberg, I.L., J. Jahnsen, M. Vatn, B. Moum: Mucosal healing after initial treatment may be a prognostic marker for long-term outcome in inflammatory bowel disease. *UEGW 2008, Vienna*, OP070., 2008.
11. J. Colombel, X.H.: Endoscopic mucosal improvement in patients with active Crohn's disease treated with certolizumab pegol: First results of the MUSIC clinical trial *ACG 2008, Orlando*, P1107., 2008.
12. A. Papa, G.M., I. De Vitis, L. Guidi, G. Brandimarte, A. Tursi, W. Elisei, S. Guglielmo, I. Roberto, S. Ennas, M. Bonizzi, G. Andrisani, C. Felice, A. Gasbarrini, G. Fedeli: Mucosal healing in ulcerative colitis patients in long-term therapy with infliximab. . *UEGW 2008, Vienna*, p0784., 2008.
13. Sandborn W, R.P., Reinisch W, Mantzaris G, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtinger S, D'Haens G, van der Woude C, Diamond R, Broussard D, Hegedus R, Colombel J: A randomized, double-blind, controlled trial comparing IFX and IFX+AZA, to AZA in patients with CD naive to immunomodulators and biologic therapy. *Inflamm Bowel Disease*, 2008. 14(Suppl.): p. S1 (O0001).
14. B. Feagan, J.M., T. Ponich et al.: A Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group, Multi-Centre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Infliximab in Combination with Methotrexate for the Long-term Treatment of Crohn's Disease (CD). *Gastroenterology*. 2008. 134(682c.).
15. Van Assche, G., et al.: Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*, 2008. 134(7): p. 1861-8.
16. W. Reinisch, R.L., E. Louis, M. Kron, A. Camez, P. F. Pollack: Effect of Concomitant Steroid or Immunosuppressant Treatment on Adalimumab Response in Patients with Crohn's Disease: Results from the CARE Study. *ACG 2008, Orlando*, P1068., 2008.
17. S. Vermeire, P.R., G. D'Haens, J. Colombel, K. Mitchev, A. Raedler, R. Fedorak, S. Lee, W. Sandborn, M. Abreu: Impact of concomitant steroid or IMM use on the efficacy of CZP in patients with CD who no longer responded to or who had hypersensitivity to infliximab (WELCOME study). . *UEGW 2008, Vienna*, P807., 2008.
18. F. Schnitzler, H.F., M. Ferrante, M. Noman, G. Van Assche, I. Hoffman, S. Vermeire, and P. Rutgeerts: Flexibility in Interval and Dosing of Infliximab Enables Maintained Response of Patients with Crohn's

Disease. DDW 2008, San Diego. W1220., 2008.

19. *W. Sandborn, J.C., P. Rutgeerts, P. Pollack, J. Chao, P. Mulani:* Benefits of adalimumab dosage adjustment for patients with Crohn's disease: An analysis of the CHARM study. *Inflamm Bowel Disease*, 2008. 14(Suppl.): p. S29 (P-0063).
20. *S. Lichtinger, D.B., D. Wolf et al.:* ADA is effective in patients with fistulizing CD who were primary nonresponders to IFX treatment. *ACG 2008, Orlando*, P1065., 2008.
21. *S Vermeire, M.A., G D'Haens et al.:* Efficacy and safety of CZP in patients with active CD who previously lost response or were intolerant to infliximab: Open-label induction results of the WELCOME study. *Inflamm Bowel Disease*, 2008. 14(Suppl.): p. S30 (P-066).
22. *S. Hanauer, S.S., O. Thomsen, G. Lichtenstein, R. Bloomfield, W. Sandborn:* Analysis of predictors of response maintenance to certolizumab pegol in patients with Crohn's disease: A data from Precise 2. *Journal of Crohn 's and Colitis*, 2008. 2(1): p. 6 (P005).
23. *G Lichtenstein, R.C., B Feagan et al.:* Safety of infliximab and other Crohn's disease therapies: Treat registry data with 24,575-years follow up. . *ACG 2008, Orlando*, P1116., 2008.
24. *Shale, M., et al.:* Hepatosplenic T cell lymphoma in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2008. 57(12): p. 1639-41.
25. *J. Colombel, R.P., W. Sandborn et al.:* Safety of adalimumab in patients with Crohn's disease: analysis of global clinical trials. *Inflamm Bowel Disease*, 2008. 14(Suppl.): p. S25 (P-0049).
26. *J Colombel, S.S., P. Rutgeerts et al.:* Long term safety of certolizumab pegol in Crohn's disease: integrated safety findings on serious adverse events of special interest *ACG 2008, Orlando*, P1101., 2008.