

Ph.D. TÉZIS

**SZÉKLET, SZÉRUM ÉS ENDOSZKÓPOS MARKEREK DIAGNOSZTIKUS ÉS
PROGNOSZTIKUS SZEREPE GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN ÉS
COLORECTÁLIS CARCINOMÁBAN**

DR. RUTKA MARIANN

Témavezető: Prof. Dr. Molnár Tamás



**I.sz. Belgyógyászati Klinika
Szegedi Tudományegyetem
Szeged
2018**

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK.....	1
A TÉZIS TÉMÁJÁT ALKOTÓ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA	2
A TÉZIS TÉMÁJÁHOZ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA.....	2
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
1. BEVEZETÉS	6
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	8
3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	9
3.1. A klinikai remisszió és a nyálkahártya-gyógyulás közötti korreláció colitis ulcerosában.....	9
3.2. A nyálkahártya-gyógyulás vizsgálata CT-P13 indukciós kezelés után colitis ulcerosában.....	9
3.3. IFX kezelésre adott klinikai válasz összefüggése a szérum IFX koncentráció és ATI szinttel, valamint a szérum gyógyszer szint koncentráció mérésének prediktív szerepe hosszan tartó klinikai válasz esetén.	10
3.4. Öt különböző székletmarker diagnosztikus pontosságának értékelése a vastagbelet és végbelet érintő premalignus és malignus kórállapotokban	11
4. EREDMÉNYEK.....	12
4.1. A klinikai remisszió és a nyálkahártya-gyógyulás közötti korreláció colitis ulcerosában.....	12
4.2. A nyálkahártya-gyógyulás vizsgálata CT-P13 indukciós kezelés után colitis ulcerosában.....	13
4.3. IFX kezelésre adott klinikai válasz összefüggését a szérum IFX koncentráció és ATI szinttel, valamint a szérum gyógyszer szint koncentráció mérés prediktív szerepét hosszan tartó klinikai válasz esetén.	14
4.4. Székletmarkerek diagnosztikus pontossága vastagbelet és végbelet érintő premalignus és malignus kórállapotokban.....	16
5. MEGBESZÉLÉS	18
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	25

A TÉZIS TÉMÁJÁT ALKOTÓ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

- I. **Rutka M**, Milassin Á, Szepes Z, Szűcs M, Nyári T, Bálint A, Bor R, Molnár T, Farkas K Is mucosal healing more common than clinical remission in ulcerative colitis? - Is it the truth or only a myth coming from the studies? *Scand J Gastroenterol.* 2015 Aug;50(8):985-90. **IF: 2,199**
- II. Farkas K, **Rutka M**, Golovics PA, Végh Z, Lovász BD, Nyári T, Gecse KB, Kolar M, Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Hrubá V, Lukás M, Mitrova K, Malickova K, Bálint A, Nagy F, Bor R, Milassin Á, Szepes Z, Palatka K, Lakatos PL, Lukás M, Molnár T. Efficacy of Infliximab Biosimilar CT-P13 Induction Therapy on Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis.* 2016 Nov;10(11):1273-1278. **IF: 5,813**
- III. Bor R, Farkas K, Fábíán A, Bálint A, Milassin Á, **Rutka M**, Matuz M, Nagy F, Szepes Z, Molnár T. Clinical role, optimal timing and frequency of serum infliximab and anti-infliximab antibody level measurements in patients with inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2017 Mar 31;12(3):e0172916. **IF: 2,806**
- IV. **Rutka M**, Bor R, Bálint A, Fábíán A, Milassin Á, Nagy F, Szepes Z, Szűcs M, Tiszlavicz L, Farkas K, Molnár T. Diagnostic Accuracy of Five Different Fecal Markers for the Detection of Precancerous and Cancerous Lesions of the Colorectum. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:2492081. **IF: 3,232**

A TÉZIS TÉMÁJÁHOZ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

- I. Bálint A, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szűcs M, Tiszlavicz L, Bor R, Milassin Á, **Rutka M**, Fábíán A, Molnár T. How disease extent can be included in the endoscopic activity index of ulcerative colitis: the panMayo score, a promising scoring system. *BMC Gastroenterol.* 2018 Jan 8;18(1):7. **IF: 2,212***
- II. **Rutka M**, Molnár T, Bor R, Farkas K, Fábíán A, Gyórfi M, Bálint A, Milassin Á, Szűcs M, Tiszlavicz L, Nagy F, Szepes Z. Efficacy of the population-based pilot colorectal screening program. Hungary, Csongrád county, 2015. *Orv Hetil.* 2017 Oct;158(42):1658-1667. Hungarian **IF: 0,349***
- III. Bor R, Fábíán A, Bálint A, Farkas K, Szűcs M, Milassin Á, Czákó L, **Rutka M**, Molnár T, Szepes Z. Endoscopic management of complications of self-expandable metal stents for treatment of malignant esophageal stenosis and tracheoesophageal fistulas. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017 Aug;10(8):599-607. **IF: 3,648***
- IV. Milassin Á, Sejbén A, Tiszlavicz L, Reisz Z, Lázár G, Szűcs M, Bor R, Bálint A, **Rutka M**, Szepes Z, Nagy F, Farkas K, Molnár T. Analysis of risk factors - especially different types of proctitis - for postoperative relapse in Crohn's disease. *World J Gastrointest Surg.* 2017 Jul 27;9(7):167-173. **IF: -**
- V. Gonczi L, Kurti Z, **Rutka M**, Vegh Z, Farkas K, Lovász BD, Golovics PA, Gecse KB, Szalay B, Molnár T, Lakatos PL. Drug persistence and need for dose intensification to adalimumab therapy; the importance of therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel diseases. *BMC Gastroenterol.* 2017 Aug 8;17(1):97. **IF: 2,212***
- VI. Bálint A, **Rutka M**, Végh Z, Kürti Z, Gecse KB, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Kristóf T, Lakatos L, Miheller P, Palatka K, Patai Á, Salamon Á, Szamosi T, Szepes Z, Tóth GT, Vincze

- Á, Bor R, Milassin Á, Fábíán A, Nagy F, Kolar M, Bortlik M, Duricova D, Hrubá V, Lukás M, Mitrova K, Malickova K, Lukás M, Lakatos PL, Molnár T, Farkas K. Frequency and characteristics of infusion reactions during biosimilar infliximab treatment in inflammatory bowel diseases: results from Central European nationwide cohort. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Aug;16(8):885-890. Epub 2017 May 26. IF: 3,439*
- VII. Bor R, Farkas K, Bálint A, Szűcs M, Ábrahám S, Milassin Á, **Rutka M**, Nagy F, Milassin P, Szepes Z, Molnár T. Prospective Comparison of Magnetic Resonance Imaging, Transrectal and Transperineal Sonography, and Surgical Findings in Complicated Perianal Crohn Disease. *J Ultrasound Medicine* 2016 35(11): 2367-2372. IF: 1,547
- VIII. Fábíán A, Bor R, Bálint A, Farkas K, Milassin Á, **Rutka M**, Tiszlavicz L, Nagy F, Molnár T, Szepes Z. Neoadjuvant treatment as a limiting factor to rectal ultrasonography. *Orv Hetil.* 2016 Jul;157(30):1193-7.Hungarian. IF: 0,349
- IX. Farkas K, Chan H, **Rutka M**, Szepes Z, Nagy F, Tiszlavicz L, Nyári T, Tang W, Wong G, Tang R, Lo A, Cheung C, Wong S, Lui R, Molnár T, Ng SC . Gastroduodenal Involvement in Asymptomatic Crohn's Disease Patients in Two Areas of Emerging Disease: Asia and Eastern Europe.. *J Crohns Colitis.* 2016 Dec;10(12):1401-1406. Epub 2016 Jun 9. IF: 5,813
- X. **Rutka M**, Bálint A, Farkas K, Palatka K, Lakner L, Miheller P, Rácz I, Hegede G, Vincze Á, Horváth G, Szabó A, Nagy F, Szepes Z, Gábor Z, Zsigmond F, Zsóri Á, Juhász M, Csontos Á, Szűcs M, Bor R, Milassin Á, Molnár T. [Long-term adalimumab therapy in ulcerative colitis in clinical practice: result of the Hungarian multicenter prospective study]. *Orv Hetil.* 2016 May 1;157(18):706-11. Hungarian. IF: 0,349
- XI. Fábíán A, Bor R, Farkas K, Bálint A, Milassin Á, **Rutka M**, Tiszlavicz L, Wittmann T, Nagy F, Molnár T, Szepes Z. Rectal Tumour Staging with Endorectal Ultrasound: Is There Any Difference between Western and Eastern European Countries? *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:8631381. Epub 2015 Dec 24. IF: 1,863
- XII. Gönczi L, Gecse KB, Vegh Z, Kurti Z, **Rutka M**, Farkas K, Golovics PA, Lovasz BD, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Kristóf T, Lakatos L, Miheller P, Nagy F, Palatka K, Papp M, Patai A, Salamon A, Szamosi T, Szepes Z, Tóth GT, Vincze A, Szalay B, Molnar T, Lakatos PL. Long-term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Biosimilar Infliximab After One Year in a Prospective Nationwide Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Nov;23(11):1908-1915. IF: 4,525*
- XIII. Farkas K, **Rutka M**, Ferenci T, Nagy F, Bálint A, Bor R, Milassin Á, Fábíán A, Szántó K, Végh Z, Kürti Z, Lakatos PL, Szepes Z, Molnár T. Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective and safe in maintaining remission in Crohn's disease and ulcerative colitis - experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther.* 2017 Nov;17(11):1325-1332. Epub 2017 Aug 18. IF: 3,684
- XIV. Gönczi L, Vegh Z, Golovics PA, **Rutka M**, Gecse KB, Bor R, Farkas K, Szamosi T, Bene L, Gasztonyi B, Kristóf T, Lakatos L, Miheller P, Palatka K, Papp M, Patai Á, Salamon Á, Tóth GT, Vincze Á, Biro E, Lovasz BD, Kurti Z, Szepes Z, Molnár T, Lakatos PL. Prediction of Short- and Medium-term Efficacy of Biosimilar Infliximab Therapy. Do Trough Levels and

Antidrug Antibody Levels or Clinical And Biochemical Markers Play the More Important Role?

J Crohns Colitis. 2017 Jun 1;11(6):697-705. IF: 5,813*

- XV. Annaházi A, Ábrahám S, Farkas K, Rosztóczy A, Inczefi O, Földesi I, Szűcs M, **Rutka M**, Theodorou V, Eutamene H, Bueno L, Lázár G, Wittmann T, Molnár T, Róka R. A pilot study on faecal MMP-9: a new noninvasive diagnostic marker of colorectal cancer.

Br J Cancer. 2016 Mar 29;114(7):787-92. Epub 2016 Feb 23. IF: 6,176

- XVI. Farkas K, **Rutka M**, Bálint A, Nagy F, Bor R, Milassin Á, Szepes Z, Molnár T. Efficacy of the new infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis - experiences from a single center.

Expert Opin Biol Ther. 2015;15(9):1257-62. Epub 2015 Jul 2. IF: 3,438

Publikációk száma:	23
Kumulatív impakt faktor:	65,920

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

5-ASA: 5-aminoszalicilát

ANOVA: (analysis of variance) varianciaanalízis

anti-TNF- α : anti tumor nekrozis faktor alpha

ATI: (antibody-to-IFX) IFX ellenes antitest

AUC: (area under the ROC curve) ROC görbe alatti terület

CAI: Rachmilewitz Aktivitási Index

CB: Crohn betegség

CDAI: Crohn betegség aktivitási index

CRC: Colorectális carcinoma

CRP: C-reaktív protein

EI: Rachmilewitz Activity Index

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

eMayo: endoszkópos Mayo alpontozási rendszer

FC: széklet calprotectin

gFOBT: guaiac fecal occult blood test

Hb/Hp: hemoglobin/haptoglobin

IBD: Gyulladásos bélbetegségek

iFOBT: immune fecal occult blood test

IFX: infliximab

LOR: (lost of response) hatásvesztés

M2PK: M2 piruvát kináz

MMP: Matrix metalloproteináz

NYGY: Nyálkahártyagyógyulás

PDAI: Perianalis Crohn betegség aktivitási index

pMayo: részleges Mayo score

ROC: receiver operating characteristic

TL: (trough level) völgykoncentráció

CU: colitis ulcerosa

W2aTL: 2. héten mért koncentráció

W6aTL: 6. héten mért koncentráció

WHO: (World Health Organization) Egészségügyi világszervezet

1. BEVEZETÉS

A gyulladássos bélbetegségek (IBD - Crohn betegség és a colitis ulcerosa) ismeretlen etiológiájú élethosszig tartó megbetegedések. A kórlefolyást fellángolások (relapszusok) és hosszabb-rövidebb ideig tartó tünetmentes időszakok (remissziók) váltakozása jellemezi. A pontos etiológia ismeretének hiányában csupán a tüneti kezelés lehetősége adott, mégis az IBD immun-patomechanizmusának egyre részletesebb megismerése révén a terápiás célok megváltoztak és egyre ambiciózusabbá váltak. A modern kezelési szemlélet szerint a klinikai tünetmentességen túl a bélnyálkahártya komplett makroszkópos és szövettani gyógyulásának elérése a kívánatos eredmény. A TNF- α antagonisták, az infliximab (IFX), mint kiméra monoklonális ellenanyag és az adalimumab (ADA), mint human monoclonális ellenanyag bevezetésével drámaian megváltozott a hagyományos kezelésre refrakter IBD terápiás stratégiája. Ezek a készítmények képesek klinikai remisszió és nyálkahártya-gyógyulás (NYGY) elérésére és fenntartására is, mely jelenleg a legkívánatosabb terápiás céljaink között szerepel. Evidenciák azt mutatják, hogy a NYGY hosszú távú remissziót és alacsonyabb karcinogén rizikót hordoz, mely felhívja a figyelmet a NYGY elérésének klinikai fontosságára is. Mit is nevezünk NYGY-nak? A NYGY alapvetően „a gyulladás teljes hiányát és fekélymentességet” jelenti, mégis a klinikai tanulmányokban „a nyálkahártya fekély- és erózió-mentessége melletti hyperaemiája, sérülékenysége és vizenyőssége” gyakran beletartozik ebbe a fogalomba. A NYGY az Aktív Colitis Ulcerosa Tanulmányokban (Active Ulcerative Colitis Trials: ACT 1 és 2) szignifikánsan magasabbnak bizonyult a 8. és a 30. héten az IFX-bal kezelt csoportban a placebo csoportéhoz képest, és az ACT 1 and ACT 2 “post hoc analysis”-ében a 8. héten értékelve előrevetítette a 30. heti klinikai remissziót. Az ADA hosszú távú hatékonyságát vizsgáló ULTRA tanulmányban (Ulcerative colitis Long-Term Remission and maintenance with Adalimumab: ULTRA) a 8 héten az ADA-bal kezelt betegek 18,5%-a és a 52. héten a betegek 17,3%-a mutatott klinikai remissziót, míg a NYGY aránya a 8 héten 41,1% és az 52. héten 25% volt. Hasonló eredményeket közölt a “PURSUIT” tanulmány (Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment: PURSUIT), amelyben a klinikai remisszió aránya a 6. héten 18,7% (200/100mg dózis mellett) és 17,8% (400/200 mg dózis mellett) volt. A NYGY aránya viszont 43,2% és 45,3% volt ugyanebben az időpontban értékelve a két megadott dózisban. A fenntartó kezelés során a betegek 23,5%-a és 28,6%-a maradt klinikai remisszióban, ezzel párhuzamosan értékelve a 30. és az 52. héten a NYGY aránya 41,8% és 43,5% volt. Felmerül a kérdés, hogy mi állhat a klinikai tanulmányokban látott eltérő eredmények hátterében? Hiszen a klinikai gyakorlat alapján azt várnánk, hogy a NYGY magasabb klinikai remissziós aránnyal jár, ennek ellenére klinikai tünetmentesség jelentősen elmarad a NYGY arányától.

Az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency) két elérhető IFX biosimilar hatóanyag alkalmazását engedélyezte az eredeti készítmény összes indikációjában. A CT-P13 biosimilar monoklonális ellenanyag, az IFX biohasonló készítményeként az Európai Unióban 2013-ben, majd Magyarországon 2014-ben került jóváhagyásra. A CT-P13 és az eredeti IFX molekula monomer és trimer formája hasonló kötődést mutat az emberi tumor nekrozis faktor (TNF)- α -hoz, valamint hasonló TNF- α neutralizáló (semlegesítő) és cytotoxikus aktivitással rendelkezik. Az engedélyezés kiterjesztett indikációk alapján történt, olyan randomizált klinikai vizsgálatokra építve, melyeket rheumatoid arthritisben vagy spondylitis ankylopoetica-ban szenvedő betegek bevonásával végeztek. CT-P13 hatékonyságát illetően egyre több IBD területtől származó kedvező retrospektív klinikai adat is rendelkezésre áll, viszont NYGY-ra gyakorolt hatását egyik vizsgálat sem értékelte az eMayo alpontozási rendszer 0 vagy 1 pontszámával külön meghatározva.

Az IBD gondozása során kiemelkedő szerepet kap a nyálkahártya endoszkópos értékelése, hiszen a klinikai tünetek nem mindig állnak egyenes arányosságban az endoszkópos lelettel. Az endoszkópia mellett számos kevésbé invazív eljárás segíthet a gyulladás becslésére. Alkalmazásuk a klinikai gyakorlatban megkönnyíthetik a terápiás döntést, különösen olyan esetekben, amikor biológiai kezelés nem mutat kellő hatékonyságot. A szérum IFX és infliximab ellenes ellenanyag (ATI) olyan objektív mérési paraméter, mely prediktív markerként megkönnyítheti terápiás döntéshozatalunkat. A klinikai vizsgálatok eredményei szerint a szérum IFX szint előrejelíti a hosszú távú klinikai választ. Továbbá CU-ban a mérhető IFX völgykoncentráció (trough level, TL) összefüggést mutatott magasabb klinikai remissziós aránnyal, endoszkópos javulással és alacsonyabb colectomia rizikóval. A fenntartó kezelés alatt a betegek több, mint 60%-ában alakul ki ATI. Az ATI jelenlétében viszont alacsonyabb szérum IFX szinttel, az allergiás reakciók magasabb arányával, valamint az infúziók közötti rövidebb hatékonysági idővel számolhatunk. Az IFX szint és ATI mérés jelentősége a klinikai válasz előrejelítésében fontos, azonban az, hogy a klinikai gyakorlatban mikor és hogyan mérjük, nem kellően tisztázott.

A széklet biomarkerek különböző colorectális megbetegedések jelenlétét és súlyosságát jelezhetik a vastagbél gyulladással, premalignus és malignus állapotokban egyaránt. Munkacsoportunk korábban megvizsgálta a széklet biomarkerek szerepét IBD-ben. Jelenleg a vastag- és végbél premalignus és malignus elváltozásaiban szerettük volna felmérni öt különböző székletmarker diagnosztikus pontosságát. A felmérés fő mozgatórugója a közeledő Csongrád megyei colorectális pilot szűrés volt, mely már régóta váratott magára. A hazai mortalitási adatok ugyanis rendkívül kedvezőtlenek még a többi európai országhoz képest is. A vastagbéltükrözés a legbiztosabb módja az adenomák felismerésére, mégis a vizsgálat elfogadottsága igen alacsony a szűrendő célcsoportban, a

meglehetősen kellemetlen jellege miatt. A leggyakrabban használt nem invazív típusú szűrési eljárás a guaiac széklet okkult vér teszt (gFOBT), mely a székletben lévő hemoglobin molekula peroxidáz aktivitását mutatja ki. Ez a típusú vizsgálat ugyanakkor nem mutat kellő szenzitivitást és specificitást a colon adenomák és karcinómák jelenlétére. Éppen ezért van szükség olyan biomarkerek vizsgálatára, melyek kellő pontossággal jelzik a rákelőző állapotokat a vastagbélben. Például a hemoglobin/haptoglobin (Hb/Hp) komplex székletből történő meghatározása nagyobb diagnosztikus pontossággal bírhat a orálisabban elhelyezkedő malignus elváltozások esetében, mint a Hemoglobin (Hb) molekula önmagában. A Hb/Hp komplex ugyanis ellenálló szerkezetet képezve hosszabb tranzitidő után is kimutatható marad, míg a Hb könnyebben lebomlik keresztülhaladva a tápcsatornán. Az M2 típusú piruvát kináz (M2PK) a piruvát kináz enzim egyik formája, mely a daganatsejtek metabolizmusában játszik fő szerepet. Szintje a vastagbél adenocarcinoma esetén megemelkedhet. A calprotectin egy kalcium- és cink-kötő fehérje komplex, melyet a gyulladásosejtek cytosolja tartalmazza. A széklet calprotectint (FC) elsősorban IBD-ben használjuk és bélrendszeri gyulladásose állapot kimutatására és aktivitás jelzésére szolgál, azonban a FC megemelkedhet CRC fennállása esetén is. Éppen ezért magas kockázatú betegcsoportban CRC szűrésére ígéretes diagnosztikus lehetőségként is szóba jöhet. A mátrix metalloproteinázok (MMP) a kalcium dependens, cink tartalmú endopeptidázok nagy családjába tartoznak, melyek a szöveti remodellációért és az extracelluláris matrix alkotók (kollagén, elastin, zselatin, matrix glikoproteinek, proteoglikánok) lebomlásáért felelősek különböző betegségekben, köztük malignus állapotokban. A MMP-9 alcsoportok feltehetőleg kulcsszerepet játszanak a tumorok, mint például CRC-ban helyi terjedésében és az áttétképződésben is. Az előbb említett tesztek nagy része nem szerepel CRC szűrési protokolljában és a klinikai alkalmazásba is csak néhány került be közülük.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. A klinikai remisszió és nyálkahártya-gyógyulás közötti összefüggés erősségének vizsgálata.
2. A nyálkahártya-gyógyulás vizsgálata CT-P13 indukciós kezelés után colitis ulcerosában.
3. IFX kezelésre adott klinikai válasz összefüggése a szérumban IFX koncentrációval és ATI szinttel, valamint a szérumban gyógyszer szint koncentráció mérésének prediktív szerepe hosszan tartó klinikai válasz előrevetítésére.
4. Öt különböző székletmarker diagnosztikus pontosságának értékelése a vastagbél és végbél érintő premalignus és malignus kórállapotokban

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. A klinikai remisszió és a nyálkahártya-gyógyulás közötti korreláció colitis ulcerosában

Tanulmányunkba 100, a vizsgálatot megelőző évben colonoscopián átesett colitis ulcerosás beteget vontunk be. A vastagbéltükrözés indikációját aktivitási tünetek, valamint kontrollvizsgálat képezte. A colonoscopiát és a betegbeválasztást két tapasztalt gasztroenterológus végezte, akik a betegek klinikai aktivitását is meghatározták a vastagbéltükrözés idején. A felmérésbe 49 férfit és 51 nőt vontunk be. Az CU diagnózisának időpontjában az átlagéletkor 32,5 év (10-76) volt, és az átlagos betegségfennállás 9,6 évnek (0,6-47) bizonyult. A betegség kiterjedése a diagnózis idejében 34 betegnél kiterjedt, 47 betegnél bal oldali colitis, 19 betegnél proctitis volt. A colonoscopia idejében 54 beteg kapott 5-aminoszalicilát (5-ASA), 17 kortikoszteroid, 24 immunmoduláns, 20 IFX és 24 lokális (5-ASA, szteroid kúp vagy instilláció) kezelést. Összesen 20 beteg nem részesült gyógyszeres kezelésben a vizsgálat idejében. A CU klinikai aktivitását 2 pontrendszerrel, a Colitis Aktivitási Index-szel (CAI) és a parciális Mayo (pMayo) Pontrendszerrel jellemeztük. A CAI objektív (vérsüllyedés, testhőmérséklet, hemoglobin) és szubjektív elemek (endoszkópos értékelés, hasi fájdalom, székletben észlelt vér mennyisége és az orvos megítélése) összesítéséből áll, valamint az egy hét alatt ürített székletek számát és az extraintesztinális megjelenést is figyelembe veszi. A teljes pontrendszer 0 és 29 pont között értékel. A pMayo 3 komponensből tevődik össze, mely a széklet gyakorisága és a per anum vérzés foka mellett a kezelőorvos szubjektív véleményét is számításba veszi. Minden összetevő 0 és 3 közötti részpontszámot kaphat, a pontrendszer 0 és 9 pont között értékel. A teljes Mayo Pontrendszer a pMayo score mellett az endoszkópos Mayo-t (eMayo) is tartalmazza. Az CU endoszkópos aktivitását a Rachmilewitz pontrendszer endoszkópos index (EI) és az eMayo alpontszámának meghatározásával ítéltük meg. Az EI pontrendszer 4 elemből tevődik össze, melybe beletartozik az érmintázat, nyálkahártya granuláltsága, nyálkahártya kontakt vérzékenysége és sérülékenysége. A pontrendszer 0 és 12 pont között változik, az inaktív betegséget 0-4 pont, az enyhe aktivitást 4-6 pont, a mérsékelt aktivitást 7-9 pont, a súlyos aktivitást 10-12 pont jellemezi. Az eMayo 0-3 pont között változhat, 0 jelzi az inaktív betegséget ép nyálkahártyával, 1 pont az enyhe, 2 pont a mérsékelt, 3 pont a súlyos aktivitást jelöli. Ebben a tanulmányunkban a NYGY-t az eMayo 0 és az EI 4 pont alatti értékével definiáltuk. A szövettani aktivitást a Riley pontrendszer alapján értékeltük.

3.2. A nyálkahártya-gyógyulás vizsgálata CT-P13 indukciós kezelés után colitis ulcerosában

Prospektív, multicentrikus vizsgálatunkban három hazai és egy csehországi gasztroenterológiai és gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegségekkel foglalkozó terciár centrum vett részt. Vizsgálatunkba olyan colitis ulcerosás betegeket vontunk be, akik 18. életévüket betöltötték és három CT-P13 indukciós infúziós

kezelésben részesültek 2014 június és 2015 április között. Az intézmények egészségügyi dokumentációjának elemzése magában foglalta a betegek demográfiai és klinikai adatait, dohányzási szokásait, megelőző műtéti beavatkozásait, korábbi IFX alkalmazását, konkomitáló gyógyszeres kezeléseket, a jelenlegi CT-P13 indikációját, valamint a klinikai és endoszkópos válasz értékelését. A betegség fenotípusát a Montreáli Klasszifikáció alapján határoztuk meg. A CT-P13 biológiai kezelést 5 mg/ttkg dózisban alkalmaztunk a 0., 2., és a 6. héten, majd ezt követően kéthavonta. A betegségaktivitás súlyosságát a klinikai tüneteken és endoszkópos leleten alapuló pontozási alrendszereket összesítve a Mayo pontrendszer szerint értékeltük a biológiai kezelés kezdetén és a 14. héten. A vizsgálatba bevont valamennyi betegnél teljes colonosopia történt a biológiai kezelés elbírálása során az első infúzió beadása előtt. A betegek az endoszkópos Mayo rendszert legalább 2 pont értékével kerültek be vizsgálatunkba. Az ellenőrző sigmoideosopia a kezelés kezdetétől számított 14. héten került elvégzésre. A NYGY-t az endoszkópos Mayo pontrendszer 0 és 1 értékével definiáltuk. A komplett NYGY-t szigorúbban értékeltük és az endoszkópos Mayo pontrendszer 0 értékével határoztuk meg. A klinikai választ a teljes Mayo pontrendszer legfeljebb 30%-os csökkenésével fogadtuk el az induló értékéhez viszonyítva, valamint legalább 3 pontos csökkenés mellett a rektális vérzés alpontszám legalább 1 pontos csökkenésével határoztuk meg úgy, hogy a rektális vérzés alpontszám értéke 0 vagy 1 lehetett. A remissziót a Mayo pontrendszer ≤ 2 értékével definiáltuk, úgy, hogy az utóbbi esetén egyik önálló alpont sem haladta meg az 1-et. A gyulladásos laboratóriumi paramétereket, az IFX szérumszintet és az ellenanyag szintet a 14. héten értékeltük.

3.3. IFX kezelésre adott klinikai válasz összefüggése a szérum IFX koncentráció és ATI szinttel, valamint a szérum gyógyszer szint koncentráció mérésének prediktív szerepe hosszan tartó klinikai válasz előrevetítésére.

Vizsgálatunkba 48 felnőtt beteget vontuk be, akik IFX fenntartó kezelésben részesültek 2014 március és 2015 októbere között. Az összes beteg részletes írásos és szóbeli felvilágosítást kapott a tanulmányban való részvételről. A betegek fenntartó IFX kezelést intravénás módon 5 vagy 10 mg/ttkg dózisban kapták minden 8. héten monoterápiaként, illetve kombinációban alkalmazva azathioprinnel, 5-ASA és/vagy kortikoszteroid készítménnyel. Nem tettünk különbséget az IFX készítmény eredeti vagy biosimilar hatóanyaga között, mert megelőző vizsgálatok nem találtak különbséget hatékonyság, biztonságosság és immunogenitás tekintetében. A betegeket két csoportra osztottuk a bevonáskor értékelt biológiai kezelésre adott klinikai válaszkészségük alapján, melyet pMayo és CDAI aktivitási indexekkel határoztuk meg. A egyik csoport az adekvát klinikai választ adó, a másik csoport a nem adekvát klinikai választ adó csoport volt. Adekvát válasznak tekintettük azt, ha az adott beteg a vizsgálatot megelőző fél éven át fenntartó biológiai kezelés mellett komplett klinikai remisszióban

volt, mely számszerűen azt jelenti, hogy a pMayo score értéke 2 alatt vagy CDAI pontrendszer pontértéke 150 alatt mozgott. Inadekvát választ adó csoportba azok a betegek kerültek, akik 1.) részlegesen reagáltak 5 mg/ttkg dózisú IFX kezelésre (vagyis azok a betegek, akiknél a pMayo pontrendszer 3 pontos csökkenése vagy a CDAI pontrendszer 100 pontos csökkenése volt megfigyelhető a kezelés megkezdéséhez képest); 2.) dózis-eszkaláció vált szükségessé (10 mg/ttkg) az elmúlt 6 hónap alatt; 3) hatásvesztés lépett fel a vizsgálatunkba való bevonás idején. A kiindulási (baseline) pont az az időpont volt, amikor a beteg megkapta az első IFX infúziós kezelést, így a klinikai válasz a biológiai kezelés során adott aktivitási pontokszámoknak felel meg. Szérum IFX és ATI mérés céljából vérmintákat vettünk az összes bevont betegtől. Az első mintát az éppen aktuálisan alkalmazott fenntartó kezelés beadása előtti völgykoncentrációban (TL) vettük le, majd ezt követően visszarendeltük a betegeket 2 (W2aTL) illetve 6 (W6aTL) hét múlva újabb vérvétel céljából. Az eltelt 6 hónapos követési idő után újraértékeljük az IFX kezelésre adott választ a pMayo és a CDAI indexek alapján. A betegek demográfiai és klinikai adatait, megelőző műtétekre, illetve konkommittáló kezelésre vonatkozó adatokat az elektronikus egészségügyi adatbázis segítségével gyűjtöttünk.

3.4. Öt különböző székletmarker diagnosztikus pontosságának értékelése a vastagbél és végbél érintő premalignus és malignus kórállapotokban

Prospektív vizsgálatunkba 95, 2014 szeptembere óta vastagbél daganat gyanúja miatt colonoscopiára előjegyzett beteget vontunk be. A vastagbéltükrözés indikációját hasi panaszok, véres széklet, korábbi polypectomia utáni ellenőrzés, és valamilyen rizikófaktor megléte jelentette. Klinikai adatokat gyűjtöttünk dohányzási szokásra, családi anamézisre, és gyógyszeres kezelésre vonatkozólag. A betegeknek nem írtunk elő speciális diétát, és a szokásos gyógyszereiket sem hagyták el. A vizsgálati csoportok válogatását az endoszkópos és szövettani leletek értékelése alapján végeztük. Az egyik csoportban az 1 cm alatti, a második csoportba az 1 cm feletti adenomák és a harmadik csoportba a szövettani vizsgálattal igazolt colorecális carcinomák kerültek mérettől függetlenül. A székletmintákon M2PK, iFOBT, HB/HP komplex, FC, and MMP-9 vizsgálatokat végeztük el. A székletvizsgálatokat egy személy végezte, akinek nem volt tudomása az endoszkópos leletek eredményeiről. A diagnózis alapját az endoszkópos és szövettani értékelések adták. A vastagbéltükrözéseket három olyan tapasztalt gasztroenterológus végezte, akiknek nem volt tudomásuk a székletvizsgálatok eredményéről. A rosszindulatú vastagbél daganatokat Dukes szerinti besorolás és a lokalizáció alapján osztályoztuk. Az adenomaszerű polypokat hisztopatológiai jellemzők, méret (nagy polyp: ≥ 1 cm; kis polyps: < 1 cm) és elhelyezkedés szerint soroltuk be. Az összes biopsziás minta értékelését tapasztalt patológus végezte. Vastagbél és végbél daganatok diagnózisát WHO klasszifikáció alapján végeztük el. Összességében a polypoid elváltozásokat méret

alapján osztottuk be. Az adenomákat további hisztológiai mintázat szerint tubuláris, tubulovillosus vagy fogazott adenomáknak soroltuk.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A klinikai remisszió és a nyálkahártya-gyógyulás közötti korreláció colitis ulcerosában

4.1.1. A betegség aktivitás és kiterjedés megoszlása.

A klinikai tünetek alapján értékelve a betegség 63 esetben volt inaktív (átlagos CAI 1,49). Huszonhárom esetben mutatkozott enyhe (átlagos CAI 6,57), 13 esetben közepes (átlagos CAI 9,6) és csupán 1 esetben súlyos aktivitás (CAI 15). A pMayo pontrendszer alapján a betegek aktivitás szerinti megoszlása a következő volt: inaktív volt 48 esetben (átlag pMayo 0,71), enyhe aktivitás mutatkozott 16 esetben (átlagos pMayo 3,25), közepes aktivitás volt 22 esetben (átlagos pMayo 5,5) és súlyos aktivitás volt észlelhető 14 esetben (pMayo 7,93). A betegség kiterjedése a következő volt: proctitis 19 esetben (átlagos CAI 2,95; átlagos pMayo 2,32), bal oldali CU 47 betegben (átlagos CAI 3,57; átlagos pMayo 3,09) és kiterjedt colitis 34 esetben (átlagos CAI 4,91; átlagos pMayo 3,79). Bár egyértelműnek tűnt a tendencia kiterjedt betegség és a magasabb aktivitás között, statisztikailag szignifikáns eltérés nem volt bizonyítható.

4.1.2. Endoszkópos és szövettani aktivitás.

Az EI alapján mérsékelt aktivitást 29 betegben (átlagos EI 5,24), közepeset 23 esetben (átlagos EI 8,09), míg súlyos betegségaktivitást 11 vizsgálatnál (EI 10,73) észleltünk. NYGY 37 betegnél volt észlelhető, közöttük az átlagos EI értéke 1,59 volt. A Mayo endoszkópos (eMayo) pontrendszert használva a következő csoportokat azonosítottuk: NYGY 16 (eMayo 0), enyhe aktivitás 19 (eMayo 1), közepes aktivitás 25 (eMayo 2), míg súlyos aktivitás 40 betegben (eMayo 3). A klinikai és endoszkópos indexek szignifikáns korrelációt mutattak (CAI és EI; $p=0,029$), (pMayo és eMayo; $p=0,0001$). A szövettani vizsgálat során inaktív állapotot 14 esetben (átlagos Riley érték 1,93), enyhe aktivitást 10 betegnél (átlagos Riley érték 7,5), közepeset 15 esetben (átlagos Riley érték 11,93), míg súlyos gyulladást (átlagos Riley érték 14,68) 28 esetben állapítottunk meg. A szövettani aktivitás statisztikailag szorosabb korrelációt mutatott az eMayo értékekkel, mint az EI-vel ($p<0,001$ és $p=0,026$).

4.1.3. A nyálkahártya-gyógyulás és a klinikai aktivitás összefüggése.

Amikor a klinikai és endoszkópos aktivitás jellemzésére a CAI-t és az EI-t használtuk, 33 esetben észleltünk NYGY-t a 63 klinikailag inaktív betegből. Húsz esetben enyhe, 9 esetben közepes, 1 esetben

súlyos aktivitás volt észlelhető klinikai tünetmentesség mellett. Négy betegnél a NYGY endoszkópos képe mellett klinikailag aktív volt a betegség, az aktivitás valamennyi esetben enyhe fokú volt. A Mayo indexek használatakor a 48 remisszióban lévő beteg közül 15 esetben észleltünk komplett NYGY-t, 13 esetben enyhe, 10 esetben közepes és 10 esetben súlyos endoszkópos aktivitást. A 16 beteg közül, akik komplett NYGY-t mutattak, 15 beteg volt klinikailag inaktív, míg egy beteg közepes súlyosságú klinikai aktivitást mutatott.

4.2. A nyálkahártya-gyógyulás vizsgálata CT-P13 indukciós kezelés után colitis ulcerosában

Tanulmányunkba 63, CT-P13 kezelésben részesülő beteget vontunk be. A vizsgálatba bevont betegek közül 32 férfi, 31 nő volt. Az CU diagnózisának időpontjában az átlagéletkor 30,5 év (14-65) volt. Az átlagos betegségfennállás 5,7 évnek (0,6-22) bizonyult. A betegség kiterjedése a diagnózis idejében 35 (55,6%) betegnél kiterjedt, 23 (36,5%) betegnél bal oldali colitis, és 5 (7,9%) betegnél proctitis volt. A CT-P13 kezelés indikációját 24 esetben akut súlyos fellángolás, 39 esetben krónikus hagyományos kezelésre refrakter állapot jelentette. A teljes Mayo pontrendszer átlagos értéke 9,2 pont volt, az endoszkópos Mayo pontrendszer átlagos értéke 2,7 pont volt a CT-P13 kezelés indításakor (21 betegnél az eMayo pontértéke 2, míg 42 betegnél eMayo pontértéke 3 volt). Kummulatív klinikai választ a 14. hétre 52 beteg (82,5%) ért el. Szteroidmentes klinikai remissziót 30 beteg ért el (47,6%). A 14 részlegesen reagáló betegből 11 beteg részesült konkomitáló kortikoszteroid kezelésben a vizsgálatba való bevonás idején. A 14. hétre 4 betegnél le lehetett állítani a szteroid kezelést. Tizenegy (17,5%) beteg nem mutatott klinikai választ a kezelésre. Az elsődlegesen nem reagáló betegek közül hárman megelőzőleg részesültek anti-TNF- α kezelésben. Két beteg eredeti IFX-ot, egy beteg ADA-ot kapott. Egyik betegnél sem volt antitestképződés az elsődleges nem reagáló csoportban. Egy betegnél colectomia vált szükségessé, 3 betegnél dózis intenzifikálást kellett alkalmazni a CT-P13 indukció idején. A sigmoidoscopia 38 (60,3%) beteg esetén mutatott NYGY-t. Szteroid-mentes NYGY-t 30 (47,6%) betegnél észleltünk. Komplett NYGY-t 17 (27%) betegnél találtunk a 14. héten. A teljes Mayo átlagosan 3,4 pontértéket, az eMayo átlagosan 1,1 pontértéket mutatott. Mind a tMayo mind a eMayo pontrendszer szignifikáns csökkenést mutatott a 14. hétre az induló értékekhez viszonyítva ($p < 0,001$ and $p < 0,001$). Az al csoport analízis nem mutatott szignifikáns különbséget az akut szteroid refrakter és a krónikusan aktív betegek között a 14. heti kimenetel tekintetében, melyet a szteroid mentes remisszió (48% vs. 51%, pMayo score: 0,44 vs. 0,45; $p = 0,49$), és a kummulatív klinikai válasz (83% vs. 82,1%, tMayo pontozás: 3,54 vs. 3,28; $p = 0,38$) tükrében értékeltünk. Habár az akut fellángolást mutató szteroid refrakter betegeknél magasabbnak bizonyult a szteroid- mentes NYGY aránya a krónikusan aktív betegekhez képest (41,7% vs. 51,3%; eMayo: 0,3 vs. 0,65; $p = 0,04$). A bevonás idején sem vizsgált, demográfiai sem klinikai adatok, sem a laboratóriumi paraméterek nem prediktálták a

indukciós kezelés kimeneteleként vizsgált NYGY-t a 14. héten. A CT-P13 völgykoncentráció szignifikánsan magasabbnak mutatkozott azoknál a betegeknél, akik NYGY-t értek el, összehasonlítva azokkal a betegekkal, akik nem kerültek endoszkópos remisszióba az indukciós kezelés hatására (átlag érték: 5,72; 6,35 and 2,85 $\mu\text{g/ml}$; $p=0,02$ and $p=0,008$). A CT-P13 völgykoncentráció átlagos értéke 3,18 $\mu\text{g/ml}$ volt a klinikai választ mutató betegeknél és 6,15 $\mu\text{g/ml}$ volt azoknál a betegeknél, akik szteroid-mentes remisszióba kerültek a 14. hétre ($p=0,02$). Összehasonlítottuk a magyar és cseh betegeknél meghatározott a szérum IFX szintek közötti különbséget. Szignifikáns különbség nem mutatkozott a két csoport között (szérum CT-P13 szint 6,01 $\mu\text{g/ml}$ és 7,21 $\mu\text{g/ml}$ ($p=0,35$) a szteroid-mentes NYGY-t elérő magyar és cseh betegeknél). ATI volt detektálható 7 esetben a 14. héten. ATI pozitív mellett CT-P13 völgykoncentráció nem volt mérhető. Egyik ilyen beteg sem kapott megelőzőleg anti-TNF- α kezelést. Összesen 5 beteg kapott anti-TNF- α kezelést a CT-P13 terápia megkezdése előtt – két beteg ADA-ot, 3 beteg IFX eredeti készítményt. Megjegyzendő, hogy Magyarországon akkor indulhatott IFX biohasonló készítmény, ha eredeti IFX kezelés legalább egy éve leállításra került. Magyarországon finanszírozási szempontokat figyelembe véve központi rendelet alapján le kell állítani a biológiai kezelést azoknál a colitis ulcerosás betegeknél, akik egy éves biológiai kezelés után klinikai és endoszkópos remisszióba kerültek. Ennek ellenére a megelőző anti-TNF- α kezelés statisztikailag nem mutatott prediktív értéket hatásvesztés kialakulására ebben a beteganyagban. Vizsgálatunkban 2 beteg ért el NYGY-t (eMayo 0 vagy 1). Három beteg annak ellenére, hogy klinikai választ mutattak CT-P13 kezelésre az ellenőrző sigmoidoscopy során közepes aktivitás volt látható. ROC analysis 3,15 $\mu\text{g/ml}$ szérum IFX szint elvágó pont mellett 71%-os szenzitivitással és 64% specificitással jelezte a szteroid-mentes klinikai remissziót, valamint 71%-os érzékenységgel és 64%-os fajlagossággal a NYGY-t ($AUC=0,65$; $AUC=0,69$) is.

4.3. IFX kezelésre adott klinikai válasz összefüggését a szérum IFX koncentráció és ATI szinttel, valamint a szérum gyógyszer szint koncentráció mérés prediktív szerepét hosszan tartó klinikai válasz előrevetítésében.

Az adekvát választ adó csoportba 20 beteget vontunk be. Ezek a betegek folyamatos klinikai választ mutattak IFX fenntartó kezelés alatt. Az inadekvát választ adó csoport ($n=28$) nagyon változatos összetételűnek bizonyult: 8 beteg a 6 hónap alatt krónikus betegségaktivitást mutatott, mely enyhe ($n=7$) vagy közepes ($n=1$) betegségaktivitással manifesztálódott. Dózis-eszkalációra (10 mg/ttkg) 14 betegnél volt szükség, közülük 3 beteg volt remisszióban az emelt dózis mellett. Tíz beteg enyhe és egy beteg közepes betegségaktivitást mutatott a bevonás idején. Hat betegnél relapszus következett be az első mintaadás idején. Negyvenkét beteg originális készítményt, 6 beteg biosimilar IFX-ot kapott. IFX monoterápiát csak a betegek egyharmadában alkalmaztunk ($n=16$). A többi esetben kiegészítettük

a kezelést azathioprinnel (n=26), 5-ASA (n=10), lokális (n=3) és/vagy szisztémás kortikoszteroid készítménnyel (n=6). Nem volt szignifikáns különbség a két csoport között a nemet, a diagnóziskori átlagos életkort és a betegségkiterjedést tekintve. A Crohn betegek aránya magasabb volt az inadekvát csoportban, de statisztikailag szignifikáns különbség nem igazolódott a Crohn betegek és a CU-ások között. Nem mutatkozott szignifikáns különbség sem a demográfiai sem a klinikai adatok tekintetében.

4.3.1. Szérum IFX szintek

Szérum IFX szintet 3 különböző időpontban mértünk valamelyik fenntartó infúzió beadása alkalmával közvetlenül az infúzió előtt (völgykoncentráció), majd 2 héttel és 6 héttel azután (TL, W2aTL, W6aTL). A völgykoncentráció szignifikánsan magasabbnak bizonyult az adekvát választ adó csoportban az inadekvát választ adó csoporthoz képest ($3,11 \pm 1,64$ vs. $1,19 \pm 1,11$; $p < 0,001$). Az infúziót követő 2. héten ($18,87 \pm 39,05$ vs. $16,99 \pm 27,65$; $p = 0,854$) és 6. héten ($3,69 \pm 3,96$ vs. $1,74 \pm 2,15$; $p = 0,055$) mért IFX szérumszintek nem mutattak szignifikáns különbséget a két csoport között. Ennélfogva úgy tűnik, hogy a W2aTL és a W6aTL szérumszint mérés nem alkalmas a terápiás válasz megbecsülésére. ROC analízis során a völgykoncentráció 85%-os érzékenységgel és 74,1% fajlagossággal jelezte a terápiás választ $2,0 \mu\text{g/ml}$ elvágó pont mellett. A görbe alatti terület (AUC) 84,7%-os volt. Az inadekvát választ mutató csoportban 8 esetben mértünk $\geq 2,0 \mu\text{g/ml}$ völgykoncentrációt: 6 betegnél megelőzőleg dózisemelést alkalmaztunk (8 hetente 10mg/kg), melyre közülük 5 beteg jól reagált. Az adekvát választ adó csoportban három betegből egy betegnél alacsony IFX szintet mértünk, mely antitestképződéssel társult. Ebben az esetben allergiás reakciót észleltünk. A fennmaradó két betegnél alacsony IFX szint mellett nem mértünk antitestképződést, ők klinikailag remisszióban voltak. Többváltozós logisztikus regresszió 85,4%-os predikciós aránnyal hasonló eredményt mutatott, mint a ROC analízis, amely csak a völgykoncentrációt vizsgálta. Arra következtetésre jutottunk, hogy az infúzió beadása után 2 héttel, illetve 6 héttel mért szérum IFX szint nem javította a terápiás válasz predikcióját.

A biológiai kezelésre adott választ újraértékeljük 6 hónappal később. Öt inadekvát választ mutató beteget áthelyeztünk az adekvátan válaszoló csoportba. Közülük egy betegnél optimális szérum IFX szintet mértünk ellenanyagképződés nélkül. A klinikai adatok elemzése alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a beteg panaszait a bevonás idejére eső fertőzés okozta, melyek antibiotikum kezelésre megszűntek. Két emelt dózist kapó betegnél a 2. héten mért szérum IFX koncentráció $2 \mu\text{g/ml}$ -nél magasabb volt, mely a 6. hétre mérhetetlen szintre lecsökkent. Ezekben az esetekben antitestképződés volt megfigyelhető, mely magyarázhatja a vérkeringésből való fokozott eliminációt. Két beteg mégis komplett klinikai remissziót mutatott, annak ellenére, hogy a völgykoncentráció ($1,71 \mu\text{g/ml}$ és $0,83 \mu\text{g/ml}$) nem érte el az elvágó pont értékét. Ezekben az esetekben antitestképződés sem volt

megfigyelhető. Hosszú távú terápiás válasz előrejelzésére ROC vizsgálatot végeztük a völgykoncentráció korábban meghatározott 2,0 µg/ml elvágó pontjával számolva, mely szerint a szérumban IFX szint szorosabb korrelációt mutatott az adott aktuális állapottal, mint a hosszú távú hatékonysággal. Ugyanis a hosszú távú terápiás választ 70,8%-os szenzitivitással és 75,0% specificitással (AUC: 76,5%) jelezte előre. A predikciós arány logisztikus regresszióval számolva 77,1% volt, mely egybevág a ROC analízis eredményével.

4.3.2. ATI pozitívitas

ATI jelenlétét 11 betegnél határoztuk meg alacsony IFX szint (<1 µg/ml) mellett. Kilenc betegnél viszont nem lehetett mind az egymást követő három szérummintából kimutatni, ami arra enged következtetni, hogy antitestképződés csupán átmeneti volt. Antitestmeghatározás céljából vett egyszeri alkalommal történő mintavétel nem szignifikáns szintű tendenciát mutatott a terápiás válasszal. Látható, hogy az ATI pozitívitas aránya az adekvát választ mutató csoportban 5,0%, míg az inadekvát választ mutató csoportban 28,5% (p=0,060) volt az infúzió beadása előtt közvetlenül vett vérmintákban. Ezek az arányok az infúzió után 2 héttel vett minták esetén 5,0%-ot és 7,1%-ot (p=0,684), míg 6 héttel vett minták esetén 5,0%-ot és 21,0%-ot (p=0,089) mutattak. Hárompontos mérés esetén viszont az antitestképződés szignifikáns különbséget igazolt az adekvát választ mutató és a nem adekvát választ mutató csoport között (5,0% vs 35,7%; p=0,016). Annál az egy betegnél, akinél antitestképződés volt jelen, és mégis adekvát választ mutatott, a soron következő IFX infúzió alkalmával allergiás reakció alakult ki. Hat hónap követési idő elteltével klinikai remissziót ért el 3 beteg, abban az esetben, amikor 5 mg/kg dózisú IFX kezelést perianális műtéttel (szeton drainage) párosítottuk. Öt beteg részleges klinikai választ mutatott biológiai kezelésre. Három esetben heveny súlyos fellángolás volt megfigyelhető, melyek vagy sebészeti beavatkozást vagy másik biológiai készítményre való váltást tettek indokolttá.

4.4. Székletmarkerek diagnosztikus pontossága vastagbelet és végbelet érintő premalignus és malignus kórállapotokban

2014 szeptembere és 2015 áprilisa között 95, colonoscopiára előjegyzett beteget vontunk be vizsgálatunkba. A vastagbéltükrözés indikációját hasi panaszok, anamnesztikus véres széklet, családi anamnézisben szereplő colorectális carcinoma, megelőző colorectális adenoma jelentette. Kizártuk azokat a betegeket, akiknél vizsgálat idején aktív tápcsatornai vérzés, menstruáció zajlott, vagy a kórelőzményben vastagbél eltávolítás szerepelt. A vizsgálati csoportokat a vastagbél tükrözés és szövettani értékelés alapján határoztuk meg. Az átlagos életkor a vizsgálat idején 67 év (21-92) volt. Vizsgálatunkban 57 nő és 38 férfi beteg szerepelt. Aspirint vagy clopidogrelt 26 beteg szedett és 4

beteg részesült acenocumarol vagy heparin kezelésben a vizsgálat idején. Huszonhat beteg számolt be családban előforduló CRC meglétéről.

4.4.1. Vastagbéltükrözés és szövettani vizsgálat eredményei.

A kontroll csoportba 40 beteget vontuk be. Náluk nem igazolódott sem rákelőző állapot sem colorectális carcinoma. Gyulladásos jeleket nem mutató diverticulosist 9 kontroll betegnél találtunk a colonoscopia során. A többi kontrollbeteg colonoscopiája nem mutatott eltérést. Összesen 36 betegnél igazolódott adenoma (adenoma csoport). Ebben a csoportban 16 betegnél 1 cm alatti és 20 betegnél 1 cm feletti adenomát találtunk. Az 1 cm alatti adenomák egyenlő arányban helyezkedtek el a vastagbél proximális és distális részén. Az 1 cm feletti adenomák 65%-a a vastagbél proximális részén voltak. Szövettani eredmény 23 esetben állt rendelkezésre. A többi 13 esetben a polypok 1 cm-nél kisebbek voltak, és malignus elváltozásra nem mutattak jelet. A szövettani vizsgálat alapján (n=23) 18 betegnél (78,3%) low grade dysplasia, 3 betegnél (13%) high grade dysplasia és 2 betegnél hyperplastikus polyp igazolódott. A betegek 56,5%-ban az adenomák tubuláris, 4,3%-ban villosus, 30,4%-ban tubulovillosus típusúak voltak. Malignus elváltozást 19 esetben találtunk, ezekben az esetekben szövettanilag is igazolódott a CRC. A betegek 89 %-ában a CRC a vastagbél distális részére lokalizálódott (10 betegnél a rectumban, 7 betegnél sigmabélben), a fennmaradó 2 esetben a rosszindulatú daganatok a colon transversum területén helyezkedtek el. A betegek 28,8%-ában szerepelt CRC a családi anamézisben.

4.4.2. Székletmarkerek diagnosztikus pontossága adenomák esetén és CRC-ben.

M2PK pozitivitás mellett a betegek 32,5%-nál a colonoscopia nem igazolt rákelőző állapotot vagy rosszindulatú daganatot, 43,7%-uknál <1 cm adenomát, 60 %-uknál ≥ 1 cm adenomát, 94,7%-uknál CRC-t igazolt. Az >1 cm adenomák esetén M2PK szenzitivitása 60%, specificitása 67,5% volt, CRC esetén az érzékenység 94,7% míg a fajlagosság 67,5%-nak bizonyult. iFOBT szenzitivitása ≥ 1 cm adenomák esetén 80%, specificitása 72,5% volt, CRC esetén a szenzitivitás 94,7% és fajlagosság 72,5%-nak bizonyult. The Hb/Hp (Hb és Hb/Hp ColonView Biohit teszt) komplex teszt pozitivitást mutatott a betegek 47,1%-ban eltérés nélküli colonoscopus lelet mellett, 50%-ban hyperplasticus polyp esetén, 54%-ban <1 cm adenomák esetén, 80%-ban ≥ 1 cm adenomák esetén, és 100%-ban CRC esetén. Így a Hb/Hp komplex ≥ 1 cm adenomák esetén 80%-os szenzitivitást és 52,9% specificitást mutatott, CRC esetén a szenzitivitás 100%, a specificitás 52,9% volt. FC és MMP-9 szignifikáns különbséget mutatott a kontroll csoport és a CRC csoport között ($p = 0,022$; $p < 0,001$); azonban nem igazolódott különbség a FC és a MMP-9 koncentráció tekintetében a kontroll csoport és az adenoma csoportok között. Habár a FC szignifikánsan alacsonyabb volt egy cm alatti adenomák esetén összehasonlítva

CRC csoporttal, nem volt szignifikáns különbség az 1 cm feletti adenomák és CRC csoport között ($p = 0,022$, $p = 0,089$). Az MMP-9 szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult <1 cm adenomák esetén és ≥ 1 cm adenomák esetén is CRC csoportban mért értékekkel összehasonlítva ($p \leq 0,001$ és $p \leq 0,001$). Az FC CRC-re mutatott érzékenysége 77,8%-os, míg specificitása 70%-os volt 128,5 $\mu\text{g/g}$ (AUC = 0,77; $p = 0,001$) elvágó pont mellett. MMP-9 szenzitivitása CRC-ra 72,2%, míg specificitása 95% volt 1,12 ng/g (AUC = 0,77; $p < 0,001$) elvágó pont mellett. Székletmarkerek kombinációjával magasabb szenzitivitást lehetett elérni, a legelőnyösebb kombinációt M2PK, iFOBT, and FC jelentett, mely így 95%-os szenzitivitást és 47,5% specificitást mutatott az 1 cm feletti adenomák esetén. Nem találtunk kapcsolatot a thrombocytá aggregáció gátlók és a pozitív haemoglobin tesztek eredményei között (logisztikus regresszió: HbScheBo $p = 0,4$; Hb/HpBiohit $p = 0,609$).

5. MEGBESZÉLÉS

A biológiai terápia bevezetése alapvető szemléletváltást eredményezett a IBD kezelésében. A klinikai tünetek javulásán túl lefőbb terápiás célunkká vált a NYGY elérésére. Az anti-TNF- α kezelések javítják a betegség kimenetelét azáltal, hogy csökkentik a fellángolások gyakoriságát és megelőzik a szövődmények kialakulását. Azonban számolnunk kell a kezelés korlátaival is, ugyanis nem minden betegnél jelent hatékony megoldást. Számottevő azon betegek aránya, akik kezdetben jól reagálnak, később mégis hatásvesztést tapasztalnak. Vannak olyan betegek is, akik egyáltalán nem tolerálják a készítményt. Éppen ezért fontos a betegek folyamatos követése, mely magába foglalja a klinikai tünetek, laboratóriumi eredmények, biomarkerek és az endoszkópia komplex értékelését. Az anti-TNF- α kezeléssel szerzett több éves tapasztalat birtokában a megfelelő betegválogatás növelheti a kezelésre adott kedvező klinikai választ mutató betegek számát. Ezenfelül az anti-TNF- α kezelés korai alkalmazása megváltoztathatja a betegség természetes lefolyását. Nem szabad elfelejteni, hogy az anti-TNF- α terápia volt az első olyan kezelés IBD-ben, amely lehetőséget adott a betegek felében hosszútávú klinikai remisszió fenntartására és NYGY elérésére.

Az utóbbi idők tanulmányaiban magas NYGY arány mellett jóval elmaradt a klinikai remisszió gyakorisága. Felmerült a kérdés, hogy a valós klinikai tapasztalat is ezeket a számokat igazolja, vagy ez csak a tanulmányok sajátossága? Eredményeink azt mutatták, hogy betegeinkben a klinikai remisszió aránya volt magasabb, habár a pontos értékelést nagymértékben befolyásolta az, hogy milyen klinikai és endoszkópos aktivitási indexeket alkalmaztunk. A CAI és EI használata esetén a klinikai és endoszkópos remisszió gyakorisága 63% és 37% volt, míg ugyanebben a betegcsoportban a Mayo pontrendszer szerint 48% volt a klinikai remisszió és 16% a teljes NYGY aránya. A klinikai és endoszkópos aktivitási pontszámok között szignifikáns összefüggést mutattunk ki mindkét

pontrendszer alkalmazása esetén. Adataink alapján megkérdőjelezhető az ULTRA és PURSUIT tanulmány indukciót követő eredményei, hiszen mindkét vizsgálatban a NYGY aránya több, mint kétszerese volt a klinikai remisszió gyakoriságának. Megjegyzendő, hogy az endoszkópos aktivitás megítélésére egyik tanulmány esetében sem történt központi értékelés, valamint a NYGY definícióját a Mayo index 0 és 1 pontértékeivel határozták meg. Ez viszont azt jelenti, hogy megengedőbb értékelést használtak, hiszen a két pontszám különböző állapotot jelölt. Míg a Mayo index 0 pontértéke nyálkahártya teljes gyógyulását jelenti, addig a Mayo 1 csupán fekélymentességet jelöl, ebben az esetben viszont a nyálkahártya hyperemiája, sérülékenysége, vizenyőssége, valamint az érrajzolat mérsékelt eltérései, enyhe aktivitása megengedett. A NYGY nem egységes és nem kellő pontosságú meghatározásán túl a remisszióban lévő CU-ás betegeknél viszonylag gyakran fordulnak elő irritábilis bél szindróma-szerű tünetek, melyek a két-háromszor gyakoribbak lehetnek remisszióban lévő CU-ás betegek esetén a kontroll csoporthoz viszonyítva. Tanulmányunkban a klinikai remisszió gyakorisága nagyjából a kétszerese volt a NYGY arányának. A NYGY-t mutató esetekben a klinikai tünetmentesség gyakorisága mintegy 90% volt, míg a klinikailag panaszmentes betegek 30-50%-ában volt észlelhető NYGY. Bár adataink értékét csökkenti, hogy csak a saját centrumunk vett részt a vizsgálatban, eredményeink a klinikai gyakorlatot erősítik, miszerint a NYGY magasabb terápiás célként szigorúbb kritérium, mint a klinikai tünetmentesség. Így tartuk szem előtt azt, hogy betegség állapotának megfelelő felméréséhez hozzátartozik az időszakos endoszkópos ellenőrzés.

A CT-P13 volt az első biohasonló monoclonalis antitest készítmény, amely alkalmazása az eredeti IFX hatóanyag összes indikációs körében engedélyezésre került. A CT-P13-nak klinikai vizsgálati program keretén belül kellett bizonyítania, hogy kellő hasonlóságot mutat az eredeti biológiai készítményhez képest hatékonyság és klinikai biztonságosság tekintetében. Az Európai Gyógyszerügynökség álláspontja szerint, amennyiben a főbb indikációs körökben az eredeti és biohasonló készítmény klinikai hasonlósága bebizonyosodik, akkor a hatékonysági és biztonságossági adatok extrapolációja bizonyos körülmények között lehetővé teszi a biohasonló készítmények más indikációs területen történő alkalmazását is. Mostanában egyre több kedvező retrospektív klinikai adat áll rendelkezésre IBD területéről. Például egy nemrégiben közölt koreai tanulmányban a CT-P13 az eredeti IFX készítményhez hasonló eredményességet és biztonságosságot mutatott közepesen súlyos Crohn betegek és CU-ok körében. Ez a vizsgálat retrospektíven értékelte a CT-P13 hatásosságát, biztonságosságát és helyettesíthetőségét IBD-s betegeknél, bár NYGY felmérésére szolgáló eredményeik korlátozottak voltak. Egy másik vizsgálatban Kang és mtsai a bevont 9 betegből csupán 2 betegnél végeztek ellenőrző vastagbéltükrözést a CT-P13 kezelés 8 hetén. Multicentrikus vizsgálatunkban aktív colitis ulcerosások körében mértük fel CT-P13 indukciós kezelés kimenetelét,

különös tekintettel az endoszkópos értékelésre. CT-P13 indukciós kezelés a betegek 82,5%-ában eredményezett klinikai választ és 47,6%-ban szteroidmentes remissziót. A vizsgálatba való bevonáskor alkalmazott szteroid kezelés a betegek 60%-ában csökkenthető vagy elhagyható volt. NYGY-t a betegek 60,3%-a ért el a 14. hétre. A szteroidmentes NYGY 47,6%-ban következett be. Ezenkívül a betegek majdnem fele mutatott komplett NYGY-t szigorúan a Mayo pontrendszer 0 értékével definiálva az ellenőrző endoszkópia idején. Eredményeink alapján összefüggést mutatkozott a magasabb IFX szint és a szteroidmentes NYGY, valamint a klinikai remisszió között. Megjegyzendő, hogy szignifikáns különbség mutatkozott az akut szteroid refrakter betegek és a krónikus aktivitást mutató betegek között a szteroidmentes NYGY tekintetében. Ezt az eredményt megerősítik olyan vizsgálatok is, amelyeket nem klinikai betegellátás körülményei között végeztek. Manapság a NYGY-t az IBD kezelésének fő céljaként kell tekintenünk. A CU-s betegeknél ajánlatos az indukciós kezelés végén ellenőrizni a nyálkahártya állapotát és ha nem értünk el NYGY-t, akkor érdemes dózisémelést eszközölni.

Az IFX fenntartó kezelésben részesülő IBD betegek körében végzett prospektív tanulmányunkban célul tűztük ki, hogy meghatározzuk a szérum IFX szint és ATI mérés optimális időpontját és gyakoriságát, mely alapján megjósolhatjuk a betegek IFX kezelés során mutatott terápiás választ. Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a rendszeresen alkalmazott fenntartó kezelés előtt közvetlenül meghatározott szérum IFX szint és ATI pozitivitás erős korrelációt mutatott a betegség aktuális aktivitásával és legalább 6 hónapig tartó remissziót vetített előre. Az IFX kezelés infúzióját követő 2. héten és 6. héten mért szérum szint nem járt fokozott előnnyel a kezelés kimenetelének becslésében. A legtöbb klinikai vizsgálat azt javasolja, hogy közvetlenül az indukciós kezelés után, azaz közvetlenül a 4. kezelés előtt, majd valamikor a fenntartókezelés alatt határozzuk meg a szérum IFX völgyszintet, mely segítségünkre lehet a biológiai kezelés optimalizálásában. Az ACCENT I vizsgálatban Cornillie és munkatársai a 14. héten magasabb median IFX völgykoncentrációt (4,0 vs 1,9 $\mu\text{g/ml}$) mért azokban a betegekben, akik folyamatos klinikai választ mutattak IFX fenntartókezelés alatt 5 mg/ttkg dózis mellett (dózisémelés szükségessége nélkül), összehasonlítva azokkal a betegekkel, akiknél hatásvesztés lépett fel az 54 hetes utánkövetési idő alatt. A terápiás válasz előrevetítésére $\geq 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ elvágó pontot határoztak meg. Moore és munkatársai 22 klinikai vizsgálat adatait összesítették 2016-ban, és azt találták, hogy a szérum IFX völgykoncentráció $2\mu\text{g/ml}$ koncentrációja fellett a betegek nagyobb eséllyel mutattak klinikai remissziót (risk ratio RR 2,9; 95% CI 1,8-4,7; $p < 0,001$) és NYGY-t (RR 3,0; 95% CI 1,4-6,5; $p = 0,004$). Saját vizsgáltunkban a szérum IFX szint megjósolta a terápiás választ, de csak abban az esetben, amikor azt az adott kezelés előtti völgykoncentrációban vettük. Az infúzió utáni többszöri időpontban mért szérumszintértékek nem

mutattak fokozott előnyt a kezelés kimenetelének megbecslésében. Az IFX szint 2,0 µg/ml elvágó pont mellett enyhén jobb korrelációt mutatott az éppen aktuális klinikai állapottal (szenzitivitás:71,4%, specificitás:85%), mint a hosszú távú klinikai válasszal (szenzitivitás 70,8%, specificitás 75,0%). Fontos kiemelni, hogy a fenntartó kezelés alatt 5 vagy 10 mg/ttkg dózisa mellett csak három beteg mutatott részleges választ vagy hatásvesztést 2,0 µg/ml feletti völgykoncentráció esetén. Ez arra enged következtetni, hogy a szérumban IFX szint mérés jó prediktor a terápiás válasz előrejelzésében szimpla dózist alkalmazása mellett és dózisévelés esetén is. IFX ellenes antitest képződés a betegek 60%-ában figyelhető meg alkalomszerű adagolás mellett és nagyjából az esetek 6-25%-ában rendszeresen alkalmazott biológiai kezelés mellett. A kiegészítő immunszuppresszív kezelés, mint például azathioprine vagy methotrexate alkalmazása akár 50%-kal csökkentheti az ellenanyagképződés kockázatát ($p < 0,00001$). ATI képződés összefüggésben áll alacsony szérumban IFX szinttel. A csoportok közötti IFX szintek völgykoncentrációjának standardizált átlagos különbsége $-0,8$ (95% CI: $-1,2; -0,4$; $p < 0,00001$) volt. Továbbá antitest jelenléte növeli az allergiás reakciók arányát. Vizsgálatunkban 11 betegnél figyeltünk meg ATI képződést, mely alacsonyabb szérumban IFX szinttel társult az összes esetben. Az antitestképződés aránya magasabb volt a nem adekvát választ mutató csoportban, de csak a 3 időpontos mérés esetén tudtunk kimutatni szignifikáns különbséget a két csoport között. Az ATI képződés megnövelheti a hatásvesztés kockázatát, de nem lehet kizárni a klinikai remisszió lehetőségét főleg dózisévelést követően vagy kombinált sebészeti vagy gyógyszeres kezelés esetén. Ennélfogva ATI pozitív esetén a tünetek értékelése, szérumban IFX szint koncentráció és a kezelésre adott klinikai válasz szubjektív elbírálása együttesen szükséges.

A CRC világméretű egészségügyi problémát jelentő megbetegedés. Egy korai felismerést eredményező, noninvazív, költséghatékony és nem utolsó sorban egyszerű szűrési eljárás kidolgozása kiemelt fontosságú az epidemiológiai adatok javítása érdekében. Az endoszkópos szűrésen való részvételt azonban korlátozhatja a vizsgálatról való félelem, és az ezzel járó szégyenérzet. Mindezekre tekintettel nagy szükség lenne egy noninvazív biomarkerre, amely alkalmas lehet a CRC szűrésére. Prospektív, colonoscopia kontrollált vizsgálatunkban különböző széklet biomarkerek szenzitivitását, specificitását, pozitív és negatív prediktív értékét elemeztük vastagbél premalignus és malignus elváltozások esetén. Az 1 cm-nél nagyobb adenomáknál az iFOBT-nek volt a legmagasabb szenzitivitása, míg a legjobb specificitást az M2PK teszt mutatott. A CRC esetében a M2PK és a Hb/Hp komplex igazolta a legmagasabb szenzitivitást, míg a széklet MMP-9 a legmagasabb specificitást. Tanulmányunkban a FC és a széklet MMP-9 koncentráció alapján nem tudtuk elkülöníteni az adenoma csoportot a kontroll csoporttól, annak ellenére, hogy az irodalomban igazoltan hasznosabbak az 1 cm fölötti adenomák és a CRC detektálásában. CRC-ban a FC és az MMP-9

szenzitivitása 78% és 72% volt, specificitása 70%-nak és 95%-nak bizonyult. Az M2PK, iFOBT és a FC kombinációja 95%-ra emelte a szenzitivitást az 1 cm fölötti adenomák csoportjában. A guaiac peroxidáz alapú FOBT (gFOBT) a legrégebbi és leginkább használatos noninvazív teszt a CRC detektálásában. Bár a vizsgálat viszonylag olcsó és könnyen elvégezhető, az álpozitív és álnegatív esetek aránya miatt alacsony szenzitivitással rendelkezik az előrehaladott adenomáknál és a CRC-nél. A Hb/Hp komplex jobban ellenáll a lebomlásnak, mint a Hb meghatározás önmagában. Sieg és mtsai igazolták, hogy a Hb/Hp komplex szenzitivitása CRC esetében hasonló, sőt az adenomák csoportjában magasabb (76% vs. 54%), mint a széklet Hb. Utóbbi tesztek az adenomák vérző tulajdonságát használják ki. Mivel a korai stádiumú rosszindulatú alváltozások és az adenomák viszonylag ritkán véreznek, utóbbi tesztektől 100%-os szenzitivitási eredmény nem várható. Éppen ezért fontos új széklet biomarkerek azonosítása. Az M2PK-t az gyorsan osztódó sejtek - különösen az onkoproteinek közvetlen célpontjának számító tumorsejtek - expresszálják. Shastri és mtsai M2PK teszt diagnosztikus pontosságát vizsgálták. E kezdeti tanulmány adatai szerint CRC-ban az M2PK teszt érzékenysége 4 U/ml elvágó pont mellett 81,1%, míg fajlagossága 71,1 % volt. Az FOBT CRC-ban mutatott szenzitivitása 36,5%-nak, specificitása 92,2%-nak bizonyult. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az M2PK alacsony specificitás miatt szűrésre nem alkalmas. Ezzel szemben egy, 2006 és 2010 között publikált, 17 tanulmányt összegző metaanalízisben CRC esetében az M2PK szenzitivitása 80,3 %, specificitása 95,2 % volt, míg az 1 cm-nél nagyobb adenomáknál 44%-os szenzitivitást mutatott. Saját eredményeink alapján az M2PK, Hb és a Hb/Hp tesztek jobb szenzitivitást mutatnak CRC-ben, mint az előrehaladott adenomák csoportjában. Kimet és mtsai vizsgálatában a kvalitatív immunkromatographiás eljárás alapján alapuló iM2PK teszt CRC-ban mutatott szenzitivitása 92,8 % volt, valamint adenomatosus elváltozások esetén 69,4 %-nak bizonyult.

A FC meghatározás a funkcionális és organikus bélbetegségek differenciálásában értékes. Az FC szenzitívebb (79%), viszont kevésbé specifikus (72%) CRC-ban és adenomatosus polypoknál, mint a gFOBT meghatározás. MMP-9 fontos tagja a gelatinase-oknak, mely a legtöbb malignus betegség kialakulásában érintett. Yang és munkacsoportja rávilágított arra, hogy a vastagbél tumor szöveti MMP-9 expressziója jóval meghaladja az identikus egészséges nyálkahártya sejtjeiét, bár a székletből kimutatott MMP-9 szenzitivitását korábban nem vizsgálták. CRC szűrésben végzett széklet MMP-9 eredményeink mérsékelt szenzitivitás (72%) mellett jó specificitást (95%) mutatnak. Sajnos az adenomák kimutatásában sem a FC, sem a MMP-9 teszt nem szolgáltat értékelhető információval. Ebben a tanulmányban összehasonlítottuk a különböző széklet biomarkerek szenzitivitását és specificitását a colorectális carcinoma szűrésében. A vizsgálat kialakítása jelentette annak legnagyobb erősségét. Felmérésünkben minden beteg a székletmintát követően endoscopos vizsgálatban és mintavételben

részesült, így közvetlenül elemezhetjük a tesztek szenzitivitását és specificitását. Tudomásunk szerint 5 különböző széklet biomarker együttes tanulmányozására az irodalomban korábban nem volt példa. Széklet M2PK azzal az előnnyel rendelkezik, hogy vérző és nem vérző tumort/adenomát képes detektálni, ugyanakkor a különböző vérző, de nem neoplasticus elváltozások nem okoznak álpozitív eredményt. A FC, az MMP-9 és az M2PK hasonlóan szenzitív IBD-ben, ezáltal emeli az álpozitív arányt. Vizsgálatunkban gasztrointesztinális tünetekkel rendelkező betegeknél végeztük vastagbéltükrözést, annak érdekében, hogy felfedjük az álpozitív eseteket is, és ezáltal pontosabb specificitást határozhatunk meg. Felmérésünkben a kombinált M2PK, iFOBT teszt igazolta a legmagasabb szenzitivitást és specificitást a CRC felismerésében. A FC hasznos kiegészítő eszköz a magas kockázatú csoportban, míg a széklet MMP-9 ígéretes alternatíva lehet a CRC kiszűrésében. Bár CRC-ben az M2PK, iFOBT és a Hb/Hp komplex szenzitivitása magas, az 1 cm-nél nagyobb adenomák kimutatásában a specificitás romlik. Mindezek miatt az előbb felsoroltak egyike sem alkalmas a colorectum rákelőző állapotainak kiszűrésére. A saját kutatási eredményeink igazolták az M2PK, az iFOBT és a FC előnyös kombinációját nagy adenomák felismerésében. Az előbb említett noninvazív széklet tesztek az alacsony kockázatú és társbetegségek mentes populációban javasoltak. A sporadikus CRC beteg csoport korai kiemelése miatt további vizsgálatok szükségesek a leghatékonyabb biomarker megtalálásához és költséghatékony szűrési módszerek kifejlesztéséhez.

Összefoglalás

Az IBD gondozása során a betegség állapotának adekvát felméréséhez hozzátartozik az időszakos endoszkópos kontroll, és a nyálkahártya gyógyulás valóban szigorúbb kritérium, mint a klinikai tünetmentesség.

Az infliximab CT-P13 kezelés mellett vizsgálatunkban a betegek kétharmada ért el a 14. hétre nyálkahártyagyógyulást, mindezt a betegek fele szteroidmentesen. Igazoltuk, hogy az infliximab CT-P13 ígéretes terápiás lehetőséget nyújt, nem csak a klinikai tünetek javításában, hanem a nyálkahártyagyógyulás elérésében is.

Mind az original, mind a biosimiler infliximab fenntartó kezelés során értékelt völgykoncentráció és ellenanyagszint egyidejű mérése javította a klinikai döntéshozatal pontosságát azon betegeknél, akik bizonytalan terápiás választ mutattak. A fenntartó kezelés infúzióját követő 2 héttel és 6 héttel mért szérumszint és ellenanyagszint nem járt fokozott előnnyel a kezelés hatékonyságának előrevetítésében.

Az alsó tápcsatornai premalignus és malignus elváltozások esetén székletmarkerek diagnosztikus pontosságának vizsgálata során azt találtuk, hogy a colorectális carcinomák kimutatására az M2PK és iFOBT kombinált alkalmazása mutatta a legmagasabb szenzitivitást és specificitást. A széklet MMP-9 ígéretes markernek ítéltük a CRC jelzésére, míg a széklet calprotectin úgy tűnik, hogy kiegészítő székletmarkerként találta meg helyét ebben a betegcsoportban. A CRC-ben az M2PK, az iFOBT és a Hb / Hp komplex megfelelő érzékenységet mutatott, mégis szenzitivitásuk jelentősen csökkent az ≥ 1 cm méretű adenomák esetében. Ennélfogva ezek a markerek egyenként nem alkalmasak a colorectális adenomák kimutatására. Eredményeink szerint azonban az M2PK, az iFOBT és az FC együttes alkalmazása előnyös kombinációt jelenthet nagyobb méretű adenomák azonosításában.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani a PhD dolgozatomhoz szükséges munkában közreműködő és segítséget nyújtó személyeknek.

Köszönöm témavezetőim, **Prof. Dr. Molnár Tamás** folyamatos támogatását és értékes javaslatait, melyek alapvető mértékben hozzájárultak a dolgozat, illetve a tudományos közlemények megszületéséhez.

Hálámat fejezem ki továbbá **Prof. Dr. Nagy Ferencnek** és **Dr. Szepes Zoltán**, iránymutató tanácsaikért, és hogy a munkám során felmerülő kérdéseimmel hozzájuk is mindig fordulhattam.

Külön köszönet illeti **Dr. Farkas Klaudiát** és **Dr. Bor Renátát**, hogy értékes idejükből gyakran áldoztak rám. A segítségnyújtás fogalmát teljes mértékben kimerítve, végtelen türelemmel, nélkülözhetetlen tanácsokkal láttak el, doktori értekezésem megszületéséhez szakmai útmutatást és lelki támogatást nyújtottak. Továbbá munkacsoportunk összes tagjának, **Dr. Bálint Anitának**, **Dr. Fábrián Annának**, **Dr. Milassin Ágnesnek**, **Dr. Szántó Katának**, **Tóth-Káli Csillának**, **Pócsik Gabriellának** hálával tartozom.

Nélkülük ez a disszertáció sosem jöhetett volna létre.

Hálával tartozom **Prof. Dr. Ábrahám Györgynek**, az I.sz. Belgyógyászati Klinika jelenlegi és korábbi tanszékvezetőinek, hogy lehetőséget kaptam arra, hogy az általuk igazgatott intézetben dolgozhassak.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm **családom** odaadó szeretetét és folyamatos támogatását.