

Ph.D. Tézis

A TERÁPIA OPTIMALIZÁLÁSÁT ÉS A DÖNTÉSHOZATALT BEFOLYÁSOLÓ  
TÉNYEZŐK A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK KEZELÉSE SORÁN

Dr. Szántó Kata Judit

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. habil. Farkas Klaudia Ph.D.



Belgyógyászati Klinika

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar

Szegedi Tudományegyetem

2022

## AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

- I. **Szántó, Kata** ; Nyári, Tibor ; Bálint, Anita ; Bor, Renáta ; Milassin, Ágnes ; Rutka, Mariann ; Fábián, Anna ; Szepes, Zoltán ; Nagy, Ferenc ; Molnár, Tamás et al. Biological therapy and surgery rates in inflammatory bowel diseases - Data analysis of almost 1000 patients from a Hungarian tertiary IBD center PLOS ONE 13: 7 Paper: e0200824 , 8 p. (2018) *Q1, IF: 2.776*
- II. Kunovszki, Péter\* ; **Szántó, Kata Judit\*** ; Gimesi-Ország, Judit ; Takács, Péter ; Borsi, András ; Bálint, Anita ; Farkas, Klaudia ; Milassin, Ágnes ; Lakatos, Péter L. ; Szamosi, Tamás et al. Epidemiological data and utilization patterns of anti-TNF alpha therapy in the Hungarian ulcerative colitis population between 2012-2016 EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY 20 : 4 pp. 443-449. , 7 p. (2020) *Q1, IF: 4.388* (authors contributed equally to this work)
- III. **Szántó, Kata Judit\*** ; Madácsy, Tamara\* ; Kata, Diána ; Ferenci, Tamás ; Rutka, Mariann ; Bálint, Anita ; Bor, Renáta ; Fábián, Anna ; Milassin, Ágnes ; Jójárt, Boldizsár et al. Advances in the optimisation of therapeutic drug monitoring using serum, tissue and faecal anti-tumour necrosis factor concentration in patients with inflammatory bowel disease treated with TNF- $\alpha$  antagonists EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY 21 : 4 pp. 539-548. , 10 p. (2021) *Q1, IF: 5.589* (authors contributed equally to this work)

## AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KÖZVETLENÜL NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

- I. Gönczi, Lóránt ; **Szántó, Kata** ; Farkas, Klaudia ; Molnár, Tamás ; Szamosi, Tamás ; Schafer, Eszter ; Golovics, Petra A. ; Barkai, László ; Lontai, Livia ; Lovász, Barbara et al. Clinical efficacy, drug sustainability and serum drug levels in Crohn's disease patients treated with ustekinumab – A prospective, multicenter cohort from Hungary DIGESTIVE AND LIVER DISEASE 54 : 2 pp. 207-213. , 7 p. (2022) *Q2, IF: 5.156*
- II. Resál, Tamás ; Lupas, Dániel ; Szűcs, Mónika ; **Szántó, Kata Judit** ; Rutka, Mariann ; Farkas, Klaudia ; Varga, Márta ; Molnár, Tamás. A vashiányos anémia gyakorisága gyulladásoos bélbetegségben [Frequency of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease] CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY / GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZEMLE 7 : 1 pp. 2-6. , 5 p. (2021)

- III. **Szántó, Kata Judit** ; Mezei, Zoltán András ; Kata, Diána ; Földesi, Imre ; Nyári, Tibor ; Fábíán, Anna ; Rutka, Mariann ; Bor, Renáta ; Bálint, Anita ; Milassin, Ágnes et al. Combination therapy with anti-TNFs and thiopurines does affect drug metabolite levels but it is not associated with body composition in inflammatory bowel disease patients: A cross-sectional study. CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY / GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZEMLE 7 : 4 pp. 164-170. , 7 p. (2021)
- IV. **Szántó, Kata Judit** ; Balázs, Tamás ; Schrempf, Dóra Mihonné ; Farkas, Klaudia ; Molnár, Tamás. Does inflammatory bowel disease have different characteristics according to stage of adolescence? THERAPEUTIC ADVANCES IN GASTROENTEROLOGY 14 p. 1756284820986670 , 10 p. (2021) *Q1, IF: 4.802*
- V. Resál, Tamás ; Bor, Renáta ; **Szántó, Kata** ; Fábíán, Anna ; Rutka, Mariann ; Sacco, Marco ; Ribaldone, Davide Guisepe ; Molander, Pauliina ; Nancey, Stephane ; Kopylov, Uri et al. Effect of COVID-19 pandemic on the workflow of endoscopy units: an international survey. THERAPEUTIC ADVANCES IN GASTROENTEROLOGY 14 Paper: 17562848211006678 , 9 p. (2021) *Q1, IF: 4.802*
- VI. Bor, Renáta ; **Szántó, Kata Judit** ; Fábíán, Anna ; Farkas, Klaudia ; Szűcs, Mónika ; Rutka, Mariann ; Tóth, Tibor ; Bálint, Anita ; Milassin, Ágnes ; Dubravcsik, Zsolt et al. Effect of COVID-19 pandemic on workflows and infection prevention strategies of endoscopy units in Hungary: a cross-sectional survey BMC GASTROENTEROLOGY 21 : 1 Paper: 98 , 9 p. (2021) *Q2, IF: 2.847*
- VII. Bor, Renáta ; Matuz, Mária ; Fábíán, Anna ; Szepes, Zoltán ; **Szántó, Kata** ; Farkas, Klaudia ; Rutka, Mariann ; Milassin, Ágnes ; Pigniczki, Daniella ; Bálint, Anita et al. Efficacy, tolerability and safety of split-dose bowel cleansing regimen of magnesium citrate with sodium picosulfate - a phase IV clinical observational study REVISTA ESPANOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS 113 : 9 pp. 635-642. , 8 p. (2021) *Q3, IF: 2.389*
- VIII. Fábíán, Anna ; Bor, Renáta ; Szabó, Ella ; Kardos, Viktor ; Bálint, Anita ; Farkas, Klaudia ; Milassin, Ágnes ; Rutka, Mariann ; **Szántó, Kata** ; Molnár, Tamás et al. Endoscopic treatment of gastric antral vascular ectasia in real-life settings: argon plasma coagulation or endoscopic band ligation? JOURNAL OF DIGESTIVE DISEASES 22 : 1 pp. 23-30. , 8 p. (2021) *Q3, IF: 3.366*
- IX. Milassin, Ágnes ; Rutka, Mariann ; Szűcs, Mónika ; Farkas, Klaudia ; Marcus, Mark ; Bor, Renáta ; **Szántó, Kata Judit** ; Nagy, Ferenc ; Szepes, Zoltán ; Lakatos, László et

- al. IBD-related malignancies observed in 2015–2019 CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY / GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZEMLE 7 : 4 pp. 171-178. , 8 p. (2021)
- X. Pauwels, Renske W.M. ; van, der Woude C.Janneke ; Nieboer, Daan ; Steyerberg, Ewout W. ; Casanova, Maria J. ; Gisbert, Javier P. ; Kennedy, Nick A. ; Lees, Charlie W. ; Louis, Edouard ; Molnár, Tamás ; **Szántó, Kata** et al. Prediction of Relapse After Anti-Tumor Necrosis Factor Cessation in Crohn's Disease: Individual Participant Data Meta-analysis of 1317 Patients From 14 Studies CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY (2021) *Q1, IF: 13.576*
- XI. Farkas, Klaudia ; Pigniczki, Daniella\* ; Rutka, Mariann ; **Szántó, Kata Judit** ; Resál, Tamás ; Bor, Renáta ; Fábíán, Anna ; Szepes, Zoltán ; Lázár, György ; Molnár, Tamás. The complex relationship between viruses and inflammatory bowel disease - review and practical advices for the daily clinical decision-making during the SARS-CoV-2 pandemic THERAPEUTIC ADVANCES IN GASTROENTEROLOGY 14 Paper: 1756284820988198 , 13 p. (2021) *Q1, IF: 4.802*
- XII. Resál, Tamás ; Rutka, Mariann ; **Szántó, Kata** ; Farkas, Klaudia ; Molnár, Tamás. A gyulladós bélbetegségek kezelése a SARS-CoV-2-járvány idején - gyakorlati javaslatok [The treatment of inflammatory bowel disease during the SARS-CoV-2 epidemic - practical advices]: (A COVID-19-pandémia orvosszakmai kérdései) ORVOSI HETILAP 161 : 25 pp. 1022-1027. , 6 p. (2020) *Q4, IF: 0.54*
- XIII. Bacsur, Péter ; Skribanek, Soma ; Milassin, Ágnes ; Farkas, Klaudia ; Bor, Renáta ; Fábíán, Anna ; Rutka, Mariann ; Bálint, Anita ; **Szántó, Kata Judit** ; Tóth, Tibor et al. Anti-TNF $\alpha$ -terápiában részesülő gyulladós bélbetegek hosszú távú utánkövetése [Longterm follow-up of inflammatory bowel disease patients receiving anti-tumor necrosis factor alpha therapy] ORVOSI HETILAP 161 : 47 pp. 1989-1996. , 8 p. (2020) *Q4, IF: 0.54*
- XIV. Pigniczki, Daniella ; **Szántó, Kata** ; Rutka, Mariann ; Farkas, Klaudia ; Zsilák-Urbán, Mihály ; Szepes, Zoltán ; Molnár, Tamás. A tápláltsági állapot jelentősége gyulladós bélbetegségekben [The importance of nutritional status in inflammatory bowel disease] CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY / GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZEMLE 6 : 2 pp. 55-61. , 7 p. (2020)

- XV. Sánta, Anett ; **Szántó, Kata Judit** ; Miheller, Pál ; Sarlós, Patrícia ; Juhász, Anita ; Hamvas, Edina ; Szegedi-Hallgató, Emese ; Farkas, Klaudia ; Rafael, Beatrix ; Molnár, Tamás. Depresszív tüneteket és öngyilkossági gondolatokat befolyásoló tényezők gyulladásoos bélbetegségben szenvedők körében: Multicentrikus tanulmány [Influencing factors on depressive symptoms and suicidal ideation among inflammatory bowel disease patients: multicenter study] *ORVOSI HETILAP* 161 : 42 pp. 1797-1805. , 9 p. (2020) *Q4, IF: 0.54*
- XVI. Kunovszki, Péter ; Milassin, Ágnes\* ; Gimesi-Országh, Judit ; Takács, Péter ; **Szántó, Kata** ; Bálint, Anita ; Farkas, Klaudia ; Borsi, András ; Lakatos, Péter L. ; Szamosi, Tamás et al. Epidemiology, mortality and prevalence of colorectal cancer in ulcerative colitis patients between 2010-2016 in Hungary – a population-based study *PLOS ONE* 15 : 5 Paper: e0233238 , 13 p. (2020) *D1, IF: 3.24*
- XVII. Bálint, Anita ; Farkas, Klaudia ; Méhi, Orsolya ; Kintses, Bálint ; Vásárhelyi, Bálint Márk ; Ari, Eszter ; Pál, Csaba ; Madácsy, Tamara ; Maléth, József ; **Szántó, Kata Judit** et al. Functional anatomical changes in ulcerative colitis patients determine their gut microbiota composition and consequently the possible treatment outcome. *PHARMACEUTICALS* 13 : 11 Paper: 346 , 16 p. (2020) *Q2, IF: 5.863*
- XVIII. Bor, Renáta ; Fábíán, Anna ; Matuz, Mária ; Szepes, Zoltán ; Farkas, Klaudia ; Miheller, Pál ; Szamosi, Tamás ; Vincze, Áron ; Rutka, Mariann ; **Szántó, Kata** et al. Real-life efficacy of vedolizumab on endoscopic healing in inflammatory bowel disease - A nationwide Hungarian cohort study *EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY* 20 : 2 pp. 205-213. , 9 p. (2020) *Q1, IF: 4.388*
- XIX. **Szántó, Kata Judit** ; Rutka, Mariann ; Pigniczki, Daniella ; Farkas, Klaudia ; Burián, Katalin ; Terhes, Gabriella ; Molnár, Tamás. Serological Status of Inflammatory Bowel Disease Patients Before Starting Biological Therapy - Data From a Tertiary Centre of the Best Vaccinated Country. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 26 : 4 Paper: e28 , 1 p. (2020) *Q1, IF: 5.325*
- XX. Bor, Renáta ; Vasas, Béla ; Fábíán, Anna ; Szűcs, Mónika ; Füredi, Árpád ; Czakó, László ; Rutka, Mariann ; Farkas, Klaudia ; Molnár, Tamás ; Milassin, Ágnes et al. Slow-pull technique yields better quality smears: prospective comparison of slow-pull and standard suction techniques of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration *SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 55 : 11 pp. 1369-1376. , 8 p. (2020) *Q2, IF: 2.423*

- XXI. Bor, Renáta; Fábíán, Anna ; Farkas, Klaudia ; Bálint, Anita ; Szántó, Kata ; Rutka, Mariann ; Milassin, Ágnes ; Nagy, Ferenc ; Tóth, Tibor ; Molnár, Tamás et al. A mesenchymalis őssejt-transzplantáció hatásmechanizmusa és alkalmazása perianalis Crohn betegség kezelésében [Mechanism of action and application of mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of perianal Crohn's disease] CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY / GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZEMLE 5 : 3 pp. 861-867. , 7 p. (2019)
- XXII. Iliás, Ákos ; **Szántó, Kata\*** ; Gönczi, Lóránt ; Kürti, Zsuzsanna ; Golovics, Petra Anna ; Farkas, Klaudia ; Schafer, Eszter ; Szepes, Zoltán ; Szalay, Balázs ; Vincze, Áron et al. Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases Switched from Maintenance Therapy with a Biosimilar to Remicade CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 17 : 12 pp. 2506-2513.e2. , 6 p. (2019) *Q1, IF: 8.549*
- XXIII. **Szántó, Kata** ; Molnár, Tamás ; Farkas, Klaudia. A gyulladásoos bélbetegségek bélrendszeren kívüli tüneteinek kezelési lehetőségei [Treatment options for the extraintestinal symptoms of inflammatory bowel diseases] MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 71 : 3 pp. 142-146. , 5 p. (2018)
- XXIV. **Szántó, Kata** ; Szűcs, Dániel ; Vass, Noémi ; Várkonyi, Ágnes ; Bálint, Anita ; Bor, Renáta ; Fábíán, Anna ; Milassin, Ágnes ; Rutka, Mariann ; Szepes, Zoltán et al. Gyulladásoos bélbetegségben szenvedő gyermekek kezelésének átadása felnőtt szakrendelésre. 10 éves tapasztalataink összegzése [Transfer of care of adolescent inflammatory bowel disease patients without longitudinal transition. Lesson from 10 years experience] ORVOSI HETILAP 159 : 44 pp. 1789-1793. , 5 p. (2018) *Q3, IF: 0.564*
- XXV. **Szántó, Kata** ; Rutka, Mariann\* ; Milassin, Ágnes ; Farkas, Klaudia ; Fábíán, Anna ; Bor, Renáta ; Szepes, Zoltán ; Nyári, Tibor ; Sziártó, András Lajos ; Rác, István et al. How do you like the pen? Patients' opinion about switching adalimumab from prefilled syringe to pen in inflammatory bowel disease CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY / GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZEMLE 4 : 1 pp. 22-26. , 5 p. (2018)
- XXVI. Bálint, Anita ; Rutka, Mariann ; Kolar, Martin ; Bortlik, Martin ; Duricova, Dana ; Hrubá, Veronika ; Lukas, Martin ; Mitrova, Katarina ; Malickova, Karin ; Lukas, Milan et al. Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective in maintaining endoscopic

remission in ulcerative colitis - results from multicenter observational cohort EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY 18 : 11 pp. 1181-1187. , 7 p. (2018) *Q1, IF: 3.585*

- XXVII. **Szántó, Kata** ; Palatka, Károly ; Molnár, Tamás. Influximab dózisemelés colitis ulcerosában. Influximab dose escalation - contradiction between financing protocol and real life data CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY / GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZEMLE 4 : 2 pp. 82-84. , 3 p. (2018)
- XXVIII. Rutka, Mariann; Farkas, Klaudia ; Bor, Renáta ; Szepes, Zoltán ; Bálint, Anita ; Milassin, Ágnes ; Fábíán, Anna ; Szántó, Kata ; Matúz, Mária ; Nyári, Tibor et al. Szérum és endoszkópos markerek diagnosztikus és prognosztikus szerepe gyulladásoos bélbetegségekben [Diagnostic and prognostic role of serum and endoscopic markers in inflammatory bowel diseases] CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY / GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZEMLE 4 : 2 pp. 109-115. , 7 p. (2018)
- XXIX. Fábíán, Anna ; Rutka, Mariann ; Ferenci, Tamás ; Bor, Renáta ; Bálint, Anita ; Farkas, Klaudia ; Milassin, Ágnes ; Szántó, Kata ; Lénárt, Zsuzsanna ; Nagy, Ferenc et al. The Use of Complementary and Alternative Medicine Is Less Frequent in Patients with Inflammatory Bowel Disease Than in Patients with Other Chronic Gastrointestinal Disorders GASTROENTEROLOGY RESEARCH & PRACTICE 2018 Paper: 9137805 , 8 p. (2018) *Q3, IF: 1.825*
- XXX. Farkas, Klaudia ; Rutka, Mariann ; Ferenci, Tamás ; Nagy, Ferenc ; Bálint, Anita ; Bor, Renáta ; Milassin, Ágnes ; Fábíán, Anna ; **Szántó, Kata** ; Végh, Zsuzsanna et al. Influximab biosimilar CT-P13 therapy is effective and safe in maintaining remission in Crohn's disease and ulcerative colitis – experiences from a single center EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY 17 : 11 pp. 1325-1332. , 8 p. (2017) *Q2, IF: 3.974*

#### TUDOMÁNYMETRIAI ADATOK:

Közlemények száma: 33

Kumulatív impakt faktor: 77,1

## **RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK**

ADA: adalimumab

anti-TNF- $\alpha$ : anti-tumor nekrozis alfa

ATC: Anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszer

CD: Crohn betegség

CDAI: Crohn betegség aktivitási index

CI: konfidencia intervallum

CRP: C-reaktív protein

DE: dózisemelés

ECCO: Európa Crohn és Colitis Társaság

EDTA: etiléndiamintetraacetát sav

EGTA: egtazik sav

ELISA: enzimhez kötött immunoassay

GI: gyomor-, bélrendszer (gastrointestinal)

IBD: gyulladássos bélbetegség (inflammatory bowel disease)

IFX: infliximab

LOD: detektációs limit

LOR: másodlagos hatásvesztés

NEAK: Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő

PFA-PBS: paraformaldehid foszfát puffer

PNR: elsődleges hatásvesztés

RCT: randomizált kontrollált vizsgálat

SES-CD: egyszerű endoszkópos pontrendszer Crohn betegségben (simple endoscopic score for Crohn's disease)

TDM: terápiás gyógyszerszint monitorozás

UC: colitis ulcerosa



## **BEVEZETÉS**

A gyulladásoos bélbetegségek, (inflammatory bowel disease [IBD]; Crohn betegség [CD], colitis ulcerosa [CU], inflammatory bowel disease unclassified [IBD-U]) a gyomor-, bélrendszer gyulladásoos, immunmediálta kórképei, melyek pontos etiológiai háttere nem ismert. A kórkép kialakulásában komplex mechanizmusok játszanak szerepet a genetikai háttér, az immunrendszer működése, valamint környezeti és mikrobiális tényezők között.

Mind az IBD incidenciája, mind a prevalenciája növekszik világszerte. Ez a betegség relapszusokból és remissziós periódusokból áll, ezért élethosszig tartó gyógyszeres terápiára van szükség a betegek kezelése során, mely jelentős terhelést okoz az egészségügyi és a gazdasági rendszernek. A gyógyszeres terápia azonban az elmúlt évtizedekben hatalmasat fejlődött az új terápiás lehetőségeknek köszönhetően, így a kezelési célok is módosultak. A biológiai kezelés előtti időben a terápiás célunk a tünetmentesség elérése, valamint a klinikai és a kortikoszteroid-mentes remisszió fenntartása volt. A magas kockázatu betegek esetében az időben, tehát minél hamarabb elkezdett immunszuppresszív és biológiai terápiával célunk elérni a klinika remissziót és a nyálkahártya gyógyulását. Az IBD-s betegek kezelése során célunk továbbá a kortikoszteroid terápia alkalmazási gyakoriságának és a hospitalizációk számának csökkentése, valamint a betegek életminőségének javítása. Az első törzskönyvezett biológiai terápiás hatóanyag az anti-TNF- $\alpha$  infliximab (IFX) volt, melyet 1999-ben engedélyezett az Európai Gyógyszerügynökség CD kezelésében, majd 7 évvel később CU kezelésében. Egy másik anti-TNF- $\alpha$  szer, az adalimumab (ADA) 2007-ben lett törzskönyve CD kezelésében és 5 évvel később CU kezelésében. A hosszú távú hatékonyságot mutató adatok az IFX és ADA alkalmazásával kapcsolatban a mai napig hiányosak. Magyarországon 2012-ben indult el egy adatbázis, melyben a biológiai kezeléssekkel kapcsolatos adatokat gyűjtjük (Páciens Regiszter). Az adatbázisban a kezelésekek során alkalmazott adagolási információk is megtalálhatók, így a dózisemelések és hatóanyag váltások is. Az anti-TNF- $\alpha$  terápiák legfontosabb korlátja a rövid és hosszú távú alkalmazás során fellépő elsődleges és másodlagos hatásvesztés jelensége, melyek esetében hatóanyag váltásra vagy dózisemelésre lehet szükség. Az elsődleges hatásvesztéskor (primary non-response [PNR]) az indukciós terápia során nem tapasztalunk javulást a klinikai tünetekben. Míg a másodlagos hatásvesztés (secondary loss of response [LOR]) alatt azt értjük, ha a korábban hatékony kezelés ellenére a betegség tünetei kiújulnak, a szer a fenntartó szakban hatástalanná válik. Irodalmi adatok alapján az anti-TNF- $\alpha$ -val kezelt betegek körében a PNR előfordulási gyakorisága 10-40%, míg az éves kockázat a LOR kialakulására 13-20,3% között változik. A LOR kialakulásában szerepet játszó tényezők

a semlegesítő antitestek megjelenése és az alacsony szérumszintű gyógyszer koncentráció a legfontosabb prediszponáló tényezők a terápia hatástalanságára nézve, azonban a pontos mechanizmusa még vitatott. Prospektív tanulmányok eredményei alapján sok beteg esetében következik be relapszus megfelelő szérumszintű gyógyszer koncentráció mellett és a semlegesítő antitestek hiányában is. Ezzel szemben sok beteg remisszióban van alacsony szérumszintű gyógyszer koncentráció ellenére. A terápiás hatékonyságot előre jelző biomarkerek kifejlesztésére nagy az igény, mivel így elkerülhető lenne az anti-TNF- $\alpha$  terápiára refrakter betegeknek ezen hatóanyagok felesleges alkalmazása. A beteg szoros utánkövetése, a gyógyszer szintek monitorizálása és a célzott terápiás lehetőségek egyre inkább előtérbe kerülnek az IBD-s betegek mindennapi ellátása során. A terápiás gyógyszer szint monitorozás (therapeutic drug monitoring [TDM]) definíció szerint egy gyógyszer vagy annak metabolit szintjének laboratóriumi meghatározása, melyet a klinikusok felhasználhatnak a betegek kezelése során. Megkülönböztetünk reaktív és proaktív gyógyszer szint monitorizálást. A reaktív TDM során a kezelésre nem reagáló vagy a kezelés során relabáló betegeknél történik a gyógyszer szint, illetve a gyógyszer ellenes antitestek mérése. Így eldönthetjük, hogy a dóziszemelés vagy a más hatóanyagú szerre történő váltás volna a hatékonyabb kezelési lehetőség. Ezzel szemben a proaktív TDM során a remisszióban lévő betegeknél történik a gyógyszer szint vagy gyógyszer ellenes antitestek mérése, ezáltal a dózisok optimalizálhatók és a kezelés hatékonysága növelhető. Mindemellett, a TDM révén az egyes hatóanyagok dózisa személyre szabhatóvá válik. Irodalmi adatok is alátámasztják a TDM szerepét a terápia optimalizálásban, a LOR kezelésében és a fenntartó terápia minél további alkalmazásában. Munkacsoportunk egy korábbi vizsgálatában a szérumszintű TNF- $\alpha$ , IFX és a gyógyszerellenes antitestek mérése során nem tudtuk előre jelezni a terápiás hatékonyságot, mely felvetette annak lehetőségét, hogy a gastrointesztinális rendszer nyálkahártyai gyógyszer koncentrációja is jelentős hatással bír a terápiás kimenetel szempontjából. Továbbá, az sem egyértelmű, hogy biológiai terápiás szerek mely szintjei korrelálnak legjobban a nyálkahártya gyógyulással. A terápiás válaszkészség előrejelzése megfelelő biomarkerek hiányában jelentős klinikai problémát jelent jelenleg is. A szérumban, a bélrendszer nyálkahártyájában és a székletben mérhető anti-TNF- $\alpha$  szintek egyidejű meghatározása, valamint ezen szintek testösszetétel paraméterekkel való korrelálása segítséget nyújthat a terápiás döntésekben, valamint a gyógyszerek biohasznosulásáról és eloszlásáról is fontos információt adhat.

## **CÉLKITŰZÉSEK**

Az összefoglaló dolgozat célkitűzései a következők voltak:

1. Tercier IBD centrumban a demográfiai és klinikai tényezők, az orvosi és sebészi kezelés elemzése által megállapítani olyan tényezőket, melyek előre jelezhetik a műtétek és a biológiai terápia szükségességét, ezáltal a rosszabb betegség kimenetelt.
2. Országos szinten elemezni az epidemiológiai és terápiás jellemzőit az anti-TNF- $\alpha$  terápiában részesülő CU-s betegpopulációnak, főként a terápiák hosszára, dózisémelésekre, hatóanyag váltásokra és a konkomittáns kortikoszteroid használatra vonatkozóan.
3. A terápiás gyógyszerszint monitorizálás lehetőségeinek szélesítése az egyidejű szérum, szöveti és széklet anti-TNF- $\alpha$  koncentráció és a nyálkahártyai TNF- $\alpha$  szintek mérésével, továbbá ezen gyógyszerszintek klinikai és endoszkópos aktivitási indexekkel, testösszetétel paraméterekkel történő vizsgálata fenntartó anti-TNF- $\alpha$  terápiában részesülő IBD-s betegek körében.

## MÓDSZEREK

### 1.1. Adatgyűjtés

Az **első vizsgálatban** egy prospektív, IBD-s betegeket után követő adatbázist elemeztünk 2007-2015 közötti időszakban, melyet a Szegedi Tudományegyetem I.sz. Belgyógyászati Klinikán vezettek. Az egyes vizitek során regisztrált adatok: életkor a diagnóziskor és az adatbázisba bekerüléskor, betegség fennállás, dohányzási szokások, sebészeti kórelőzmény, családi anamnézis az IBD irányába, extraintesztinális érintettség, betegség aktivitás, laboratóriumi paraméterek és gyógyszeres terápia. A betegség aktivitásának meghatározása a Crohn betegség aktivitási index (CDAI) és CU-ban a Mayo pontrendszer alapján történt. Inaktív, enyhén, közepesen és súlyosan aktív csoportokba soroltuk a betegeket a betegség aktivitási pontszámok alapján. Amennyiben a CRP értéke meghaladta az 5 mg/l-es szintet, az mind CD, mind CU esetén betegség aktivitásra utalt. A betegek többségénél az adatbázisban történő első megjelenés a diagnózis időpontját jelöli. A regiszter incidens és prevalens eseteket is tartalmazott. A demográfiai és klinikai jellemzők, az extraintesztinális érintettség, a sebészeti beavatkozások száma, a gyógyszeres terápia (kortikoszteroid, immunszuppresszív, biológiai terápia) és a kimenetelt előre jelző tényezőket elemeztük.

A **második vizsgálat** egy retrospektív, epidemiológiai vizsgálat, melyben a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisát elemeztük, melyben járó-, és fekvőbetegellátással, gyógyszerfelírással és a speciális gyógyszerek finanszírozásával kapcsolatos információk találhatóak. 2012 és 2016 között azon CU-s betegek kerültek bevonásra, akiknél a BNO (Betegségek Nemzetközi Osztályozása) kód a K51 volt. A diagnózis dátuma az a dátum volt, mikor az adott betegnél elsőként alkalmazva volt a K51-es BNO kód. A biológiai terápia kezdő dátuma az első alkalom mikor a beteg adatai megjelentek a biológiai terápiás regiszterben. A diagnózis dátuma és az első biológiai terápiás kezelés dátumának különbsége adja a diagnózistól eltelt időt. A kortikoszteroid terápia felírását ATC (Anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszer) kódok révén gyűjtöttük össze. A biológiai kezelések időtartamát kezelési epizódokra tagoltuk. Egy kezelési epizód során ugyanaz a hatóanyag került alkalmazásra (a kezelések számától függetlenül), úgyhogy, hogy két kezelés között 180 napnál kevesebb idő telt el. Minden kezelési epizód egy indukciós szakasszal indult, mely az ADA és az IFX eltérő alkalmazási protokollja miatt eltérő hosszú. Az indukciós szakaszt követő kezeléseket fenntartó terápiának neveztük. Egy kezelési epizód véget érhetett akkor, ha a beteg nem kapott több biológiai kezelést vagy, ha két biológiai kezelés között 180 napnál hosszabb idő telt el vagy, ha a beteg kezelése során eltérő hatóanyagú biológiai terápiára

váltak. A terápia hosszát az első indukciós terápia dátuma és az utolsó kezelési adatlap dátumának különbségéből számítottuk ki. Amennyiben egy kezelés dózisa másfélszer nagyobb volt, mint az összes betegnél számított medián érték, akkor dózisemelés történt. Ez alapján dózisemelt és nem dózisemelt kezeléseket különböztettünk meg. A dózisemelt időszak magába foglalja az összes emelt dózisú kezelést, míg az első emelt dózisú kezelés jelöli a dózisemelés kezdetét. Hatóanyag váltás akkor történt, ha az egyik típusú hatóanyaggal történő kezelés befejezése után 180 napon belül másik hatóanyagú kezelés indult. Amennyiben egy beteg kezelése során csak indukciós terápia történt PNR következett be. A LOR akkor állt fenn, ha a kezelés befejeződött, a dózist emelték vagy hatóanyag váltás történt az indukciós terápiát követően, de egy éven belül. A konkommittáns kortikoszteroid terápia alkalmazási gyakoriságát is elemeztük azon betegek körében, akik legalább hat hónapig részesültek az első biológiai terápiás kezelésükben és legalább két éves után követési idővel rendelkeztek. Összehasonlítottuk a kortikoszteroid terápia felírások számát az adott biológiai terápiát megelőző és az azt követő két évben.

A **harmadik vizsgálatba** olyan refrakter, luminális CD-s és CU-s betegek kerültek bevonásra, akik fenntartó ADA vagy IFX terápiában részesültek a Szegedi Tudományegyetem, I.sz. Belgyógyászati Klinikán és 2017. január és 2018. március között endoszkópos vizsgálaton estek át. Klinikailag aktív betegséget jelentett, ha a CDAI > 150 vagy a részleges Mayo pontszám > 2. Az endoszkópos aktivitást CD-ben a SES-CD pontszámmal ( $\geq 3$ ), míg CU-ban az endoszkópos Mayo pontszámmal ( $\geq 2$ ) határoztuk meg. A betegség aktivitási indexek kiszámolása, a szérum és székletminták gyűjtése, a kolonoszkópia elvégzése egy héten belül történt. Az IFX terápiában részesülőknél a minták a soron következő infúziót megelőzően két héttel kerültek levételre. A szérum mintákból rutin gyulladásos paraméterek, anti-TNF- $\alpha$  és gyógyszer ellenes antitest szintméréseket végeztünk. A székletmintákból széklet kalprotektin szintet és anti-TNF- $\alpha$  szintet határoztunk meg. Az endoszkópia során a szöveti mintákat a vastagbél területéről vettünk, a gyulladt (a fekélyek széléből vagy ha fekély nem volt, akkor a gyulladt területről) és a nem gyulladt szakaszokból. Amennyiben endoszkópos aktivitást nem észleltünk, azon nem gyulladt vastagbél szakaszból vettünk biopsziát, amely korábban érintett volt. A bevont betegeknél testösszetétel mérést végeztünk InBody 770 géppel az endoszkópiát megelőzően. A betegek írásos beleegyezést követően vettek részt a vizsgálatban.

## 1.2. A módszerek leírása

### Szérum anti-TNF- $\alpha$ koncentráció mérése

A szérumból IFX (#ref: TR-Q-INFLIXIv2) és ADA (#ref: TR-ADAv1) koncentrációk meghatározása enzimhez kötött immunoassay-vel történt (ELISA) a gyártói utasításoknak megfelelően (Matriks Biotek Laboratories, Ankara, Turkey). Az IFX és ADA tesztek érzékenysége 30 ng/mL and 10 ng/ml. Az intra-, és inter-assay koefficiensek különbsége < 20%. Szubterápiás szérumból vettük IFX esetében a < 3 µg/ml-es értéket, míg ADA esetén 5 µg/ml-nél kisebb koncentrációt.

#### Szérumból gyógyszer ellenes antitest mérés

Az IFX elleni (#ref: TR-ATIv5) és ADA elleni (#ref: TR-AADAv2) antitestek szérumból történő meghatározása is ELISA módszerrel történt a gyártói utasításoknak megfelelően (Matriks Biotek Laboratories, Ankara, Turkey). Az anti-IFX és anti-ADA tesztek érzékenysége 5 ng/ml és < 30 ng/ml. Az intra-, és inter-assay koefficiensek különbsége < 15%.

#### Szöveti anti-TNF-α koncentráció mérés

Minden szöveti mintát biopsziás fogóval vettünk, majd a mintavételt követően hideg Tris-Triton puffer oldatba helyeztük. A homogenizálást és szonikálást követően a fehérje felülúszót -80°C-on tároltuk. A nyálkahártyai anti-TNF-α szintek meghatározása ELISA módszerrel történt (Matriks Biotek Laboratories, Ankara, Turkey), és a gyógyszer koncentrációt µg/mg mértékegységben adtuk meg. A teljes fehérje mennyisége a szövetmintáknak Bradford fehérje assay-vel került meghatározásra.

#### Székletről anti-TNF-α koncentráció mérés

A székletről mintákból 1g/ml koncentrációjú homogenizátumot készítettünk Tris/triton-X100 lízis pufferrel (melynek összetétel mM: 10 Tris pH: 7.4, 100 NaCl, 1 EDTA, 1 EGTA, 1% Triton X-100, 10% glycerol, 0.1% SDS, 0.5% deoxycholate). A mintákat egy percre vortexszel homogenizáltuk, majd lecentrifugáltuk 10 percre 3000 g sebességgel. Az így nyert felülúszót kinyerve újra lecentrifugáltuk 10 percre 10000 g sebességgel. Ezt követően a felülúszót -20°C-on tároltuk a mérésig. Az IFX és ADA koncentrációkat ELISA kittel határoztuk meg (Matriks Biotek Laboratories, Ankara, Turkey).

#### A szérumból és székletről anti-TNF-α koncentrációk mérésének validálása

Munkacsoportunk elsőként alkalmazta a forgalomban kapható ELISA kitet (Matriks Biotek Laboratories, Ankara, Turkey) szöveti és székletről anti-TNF-α szintek mérésére. Ezáltal egy validációs mérés során ellenőriztük, hogy a szöveti és székletről mátrix befolyásolja-e az anti-TNF-α szint meghatározást, illetve, hogy a Matriks Biotek Laboratories kitjei alkalmasak-e szövetből és székletről történő anti-TNF-α szint mérésre. Kontroll szöveti és székletről mintákat, melyek potenciálisan TNF-α-át nem tartalmaztak, a fentiekben leírtak szerint készítettük elő. Aktív, human IFX fehérjét adtuk az előkészített mintákhoz úgy, hogy 2,0 µg/ml

koncentrációjú széklet és szövet törzsoldatokat kaptunk. Az így elkészült törzsoldatokból az eredeti anti-TNF- $\alpha$ -át nem tartalmazó széklet és szövet homogenizátumok segítségével felező hígítással 1; 0,5; 0,25; 0,125; 0,0626; 0,0312 és 0  $\mu\text{g/ml}$  IFX koncentrációjú oldatokat hoztunk létre. Végül az összes minta a negatív kontrollokkal együtt (melyek egészséges, nem kezelt betegetől származtak) le lett mérve a fent említett ELISA kitékkel.

#### A nyálkahártya TNF- $\alpha$ expresszió vizsgálata immunfluoreszcens jelöléssel és konfokális mikroszkóppal

A szöveti minták az immunfluoreszcens jelöléshez és a TNF- $\alpha$ , anti-TNF- $\alpha$  szintek mérésére egy időben lettek véve. A mintákat Shandon Cryomatrixban (ThermoFisher Scientific, Cat. No.: 6769006) tároltuk  $-20^{\circ}\text{C}$ -on a feldolgozásig; amikor kriosztáttal (Leica CM 1860 UV)  $7\mu\text{m}$  vastagságú szeletekre vágtuk fel  $-20^{\circ}\text{C}$ -on. A szeleteket 15 percig fixáltuk 4%-os paraformaldehid-foszfát puffer oldatban (PFA-PBS), ezt követően Tris puffer oldatban (TBS) mostuk  $3\times 5$  percig. Az antigén feltárást követően a metszeteket 2 órán át blokkoltuk 0,1%-os kecske szérumot és 10 %-os BSA-t (borjú szérum albumint) tartalmazó PBS-sel. A metszeteket egy éjszakán át  $4^{\circ}\text{C}$ -on inkubáltuk anti-TNF- $\alpha$  antitesttel (Abcam, Cat No.: ab6671), mely a membránhoz kötött és szolubilis TNF- $\alpha$  molekulákat is felismeri. Másodlagos antitest jelölésre a metszeteket Goat anti-Rabbit másodlagos antitesttel konjugált Alexa Fluor-488 oldatban inkubáltuk (ThermoFisher Scientific; Cat. No.: A11034). A sejtmagfestéshez  $1\text{-}\mu\text{g/ml}$  Hoechst33342 reagenst (ThermoFisher Scientific; Cat. No.: 62249) alkalmaztunk 15 percig, majd a metszeteket fedő médiumba helyeztük (Sigma-Aldrich; Cat. No.: F4680), majd száradni hagytuk. Az izotípus kontrollhoz poliklonális nyúl eredetű IgG-t (ab37415) alkalmaztunk ugyanolyan körülmények között, mint az elsődleges antitest felvitelénél. Felvételek készítéséhez Zeiss LSM880 konfokális mikroszkópot használtunk 40-szeres olaj immerziós objektívvel (Zeiss, NA: 1.4). Mintánként négy darab, random helyről készült felvételt készítettünk megegyező beállításokkal (zoom: 1X, lézerteljesítmény, detektorerősítés) és a TNF- $\alpha$  pozitív sejtek számát egymástól függetlenül, két vizsgáló állapította meg manuális módszerrel. A nyálkahártyai TNF- $\alpha$  pozitív sejtek számát a jel-zaj arány erősítésével értük el a legmegfelelőbb és konstans küszöbértékek kiválasztásával. Az adatok normalizálásért az eredményeket TNF- $\alpha$  pozitív sejtszám/összes sejtszámként adtuk meg.

#### 1.3. Statisztikai elemzés

Az **első vizsgálatban** STATA 9.0 statisztikai szoftverrel történt az elemzés khi-négyzet próba, Pearson-féle phi-koefficiens, Wilcoxon-féle rangösszeg teszt és a Kruskal-Wallis teszt

alkalmazásával. A prediktív tényezők vizsgálata egyszerű logisztikus regressziós modellel történt. A  $p < 0.05$  értéket tekintettük szignifikánsnak.

A **második vizsgálatban** a biológiai terápiában részesülő betegek számát számszerűen adtuk meg. A demográfiai adatokat hisztogramokkal és medián életkorral adtuk meg. A vizsgálatban résztvevő összes beteg biológiai kezelésben részesült, így a biológiai kezelés időpontjára vonatkozóan az adatokat nem cenzoráltuk, hisztogramként jelenítettük meg az adatokat. A kezelés időtartamának, a dózisemelés időpontjának és időtartamának megállapítása túlélési analízissel, a túlélés valószínűségének kiszámítása Kaplan-Meier módszerrel történt. A kortikoszteroid terápia felírások számszerűsítésére nem folytonos változót használtunk, hanem egy ordinális skálát. A nemparaméteres Mann-Whitney teszttel hasonlítottuk össze a biológiai terápia alkalmazása előtti és utáni kortikoszteroid terápiák számát.

A **harmadik vizsgálatban** a folytonos változókat átlag értéként (minimum–maximum), a kategórikus változókat számszerűen (százalékos arány) adtuk meg. A folytonos változók csoportjait Wilcoxon-féle előjeles rang teszttel vizsgáltuk, míg a folytonos változók közötti korreláció vizsgálata Kendall-féle rang korrelációval történt.

#### 1.4. Etikai engedélyek

A fenti vizsgálatokat a Szegedi Tudományegyetem Regionális és Intézményi Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottsága (2640; 36/2016-SZTE; 3735), valamint az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (12288-3/2018/EKU) engedélyezte.

## **EREDMÉNYEK**

**Vizsgálat 1. Tercier IBD centrumban a demográfiai és klinikai tényezők, az orvosi és sebészi kezelés elemzése által megállapítani olyan tényezőket, melyek előre jelezhetik a műtétek és a biológiai terápia szükségességét, ezáltal a rosszabb betegség kimenetelt.**

#### 1.1. A demográfiai és klinikai adatok

2007. január és 2015. április között 911 IBD-s beteget (CD: 428, UC: 483) vontunk be az adatbázisba. A női/férfi arány 422/489 volt. Az átlag életkor a tünetek kezdetén  $26,6 \pm 11,3$  év volt, a diagnóziskor  $27,9 \pm 11,4$  év volt a CD-s betegek esetében. CU-s betegek átlag életkora a tünetek kezdetén  $30,3 \pm 12,4$  év volt, míg a diagnózis időpontjában  $30,9 \pm 12,5$  év volt. Az



adatbázisban való első megjelenéskor a CU-s betegek 41,6%-ánál enyhe, 41,6%-ánál közepesen és 12,2%-ánál súlyosan aktív betegség állt fenn.

### 1.2. Gyógyszeres és sebészi terápia CD-ben

A vizsgálat időtartama alatt a CD-s betegek 60,5%-a részesült tiopurin, 23,6%-a metilprednizolon, 45,6%-a biológiai és 28%-uk kombinált tiopurin és biológiai kezelésben. A biológiai terápia szükségessége nem mutatott összefüggést a betegség lokalizációval, betegség típusával vagy az extraintesztinális érintettséggel. Kétszáz-huszonnyolc (53,27%) betegnél volt szükség sebészeti beavatkozásra, a hasi és perianális régiót érintő sebészeti beavatkozások száma összesen 440 volt. Azon betegek körében gyakoribb volt a sebészeti beavatkozások aránya, akinél vékonybél érintettség állt fenn, szemben a csak a vastagbelet és a vékony-, és vastagbelet is érintő betegségekkel ( $p=0,06$ ). A sipolyozó betegség esetén magasabb volt a műtétek aránya, mint a nem sipolyozó, nem strikturáló és a strikturáló betegség típusok esetében ( $p\leq 0,001$ ).

### 1.3. Gyógyszeres és sebészi terápia CU-ban

A vizsgálat időtartama alatt a CU-s betegek 43,5%-a részesült tiopurin, 34,2%-a metilprednizolon, 26,3%-a biológiai és 14,8%-a kombinált tiopurin és biológiai kezelésben. Colectomia 77 betegnél történt. A sebészeti beavatkozások száma nem különbözött szignifikánsan a biológiai kezelésben nem részesülő és biológiai kezelésben részesülő betegek között, azonban alacsonyabbnak bizonyult tiopurin terápia mellett ( $p=0,045$ ). Azon betegeknél, akiknél az első megjelenés alkalmával súlyos betegség aktivitás állt fenn, gyakrabban volt szükség biológiai és/vagy sebészi terápiára ( $p\leq 0,001$ ).

### 1.4. A demográfiai és klinikai jellemzők összehasonlítása a két betegség csoportban

A női/férfi arány nem különbözött szignifikánsan a két betegség csoport között ( $p=0,435$ ). CU-ban a tünetek megjelenése és a diagnózis időpontja közötti idő jelentősen hosszabb volt, mint CD esetén (4,6 év vs. 2,1 év,  $p=0,01$ ). A dohányzás és a kórelőzményben szereplő appendektómia gyakoribb volt CD-ben, mint CU-ban ( $p\leq 0,001$  és  $p=0,003$ ). A sebészeti beavatkozások száma CD-s betegek esetében magasabb volt ( $p\leq 0,001$ ). Mindkét betegség típus esetében az orális fogamzásgátlók szedése protektív tényezőnek bizonyult a sebészeti beavatkozásokkal és a biológiai terápiával szemben. Mind CD, mind CU esetén, amennyiben a tünetek megjelenésétől számítva több, mint 1 év után diagnosztizálták a betegséget, nagyobb

arányban volt szükség sebészeti beavatkozásokra és biológiai terápia indítására ( $p=0,012$  és  $p=0,002$ ).

**Vizsgálat 2. Országos szinten elemezni az epidemiológiai és terápiás jellemzőit az anti-TNF- $\alpha$  terápiában részesülő CU-s betegpopulációnak, főként a terápiák hosszára, dózisemelésekre, hatóanyag váltásokra és a konkomittáns kortikoszteroid használatra vonatkozóan.**

### 2.1. Demográfiai adatok

A megfigyelési idő alatt, 568 anti-TNF- $\alpha$  terápiában részesülő CU-s beteget vontunk be, akik közül 172-en (30%) ADA, míg 396-an (70%) IFX terápiával kezdték az első biológiai terápiás kezelésüket. A betegek átlag életkora 30-39 év volt.

### 2.2. Biológiai terápiás epizódok hossza

Az első kezelési epizód során 70-80%-a a betegeknek elérte a fenntartó terápiát. A kezelési időszak 10-12. hónapjánál egy jelentős csökkenés látható a biológiai terápiában részesülő betegek számában. Ennek oka részben a NEAK finanszírozási protokollja által előírt kötelező kezelési leállítás. Azonban a finanszírozási protokoll előírásától függetlenül a betegek 45%-a tovább kapta a biológiai kezelést.

### 2.3. A CU diagnózisától a biológiai terápia indításáig eltelt idő

A CU-s betegek 35%-a a diagnózist követő 3 éven belül részesült először anti-TNF- $\alpha$  terápiában, harmaduk a diagnózist követő egy éven belül. A CU-s betegek 33,3%-a a diagnózist követő 10 évet követően részesült először anti-TNF- $\alpha$  terápiában.

### 2.4. Dózisemelés és terápiaváltás

A betegek 13,6%-ánál ( $n=77$ ) volt szükség dózisemelésre. Az ADA terápia során magasabb (19,8%) volt a dózisemelések aránya, mint az IFX terápia (10,9%) során. Az ADA terápia első két hónapja alatt történt a dózisemelések többsége, míg az IFX terápiában részesülők között a dózisemelések többsége egy év után következett be. Terápiaváltásra a betegek 15,7%-ánál volt szükség ( $n=89$ ), és korábban ezen betegek 19,5%-ánál dózisemelés is történt.

### 2.5. Másodlagos hatásvesztés

Az összes résztvevő közül 112 betegnél nem látható fenntartó terápiás szakasz az első biológiai terápiás kezelési epizód során, ennek oka a terápia leállítása, a terápiaváltás vagy a nem megfelelő után követés. Ezen belül 52 betegnél nem volt megállapítható a kezelés leállítása, így az 516 betegből 60-nál (11,6%) PNR következett be. A 112 fent említett betegen kívül a többi 456 főnél fenn állt a veszélye a LOR kialakulásának. Ötvenhárom betegnél nem volt megfelelő után követési idő, így a LOR esetleges kialakulása nem volt elemezhető. A fennmaradó betegek közül 147 esetben (36,5%) alakult ki LOR.

## 2.6. Az anti-TNF- $\alpha$ terápia hatása a kortikoszteroid felírások számára

Az anti-TNF- $\alpha$  terápiában részesülő betegeknek a biológiai terápia megkezdését követő 2 éven belül kevesebb kortikoszteroid terápiára volt szükség, mint a terápia kezdete előtti 2 évben ( $p < 0,001$ ).

**Vizsgálat 3. A terápiás gyógyszer szint monitorizálás lehetőségeinek szélesítése az egyidejű szérumból, szöveti és széklet anti-TNF- $\alpha$  koncentráció és nyálkahártyai TNF- $\alpha$  szintek mérésével, továbbá ezen gyógyszer szintek klinikai és endoszkópos aktivitási indexekkel, testösszetétel paraméterekkel történő vizsgálata fenntartó anti-TNF- $\alpha$  terápiában részesülő IBD-s betegek körében.**

### 3.1. Betegpopuláció

A vizsgálatba 50 IBD-s beteg került bevonásra (29 CD, 21 CU). A résztvevők 52%-a ( $n=26$ ) ADA fenntartó terápiában, 48%-a ( $n=24$ ) IFX fenntartó terápiában részesült. A bevonáskori átlag CDAI 126,5 volt, az átlag részleges Mayo pontszám 2,5 volt. A bevonáskor 21 betegnél klinikailag aktív volt a betegség, míg 38 betegnél endoszkóposan is aktív volt.

### 3.2. A nyálkahártyában mérhető TNF- $\alpha$ és anti-TNF- $\alpha$ szintek a vastagbél gyulladt és nem gyulladt szakaszaiban

A TNF- $\alpha$  pozitív/összes sejt aránya szignifikánsan magasabb volt a vastagbél gyulladt szakaszaiból származó mintákban ( $p=0,01$ ). A szöveti anti-TNF- $\alpha$  szintek azonban nem különböztek a vastagbél gyulladt, illetve nem gyulladt területeiről származó mintákban (0,08 vs. 0,007  $\mu\text{g}/\text{mg}$ ,  $p = 0,106$ ).

### 3.3. A szérumból, szöveti és széklet anti-TNF- $\alpha$ szintek mérése

Nem találtunk összefüggést a szérumban anti-TNF- $\alpha$  szintek és a gyulladt ( $p = 0,988$ ,  $\tau = 0,0036$ ), illetve a nem gyulladt ( $p = 0,155$ ,  $\tau = 0,156$ ) vastagbél területekről származó szövetmintákban mérhető anti-TNF- $\alpha$  szintek között. Azon betegeknél, akiknél gyógyszer ellenes antitestek mutathatók ki alacsonyabb szérumban gyógyszer szintet mértünk, ez szignifikánsnak bizonyult az IFX-al kezelt betegek esetén (szérumban IFX szint  $14,02$  vs.  $0,62$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p = 0,002$  vs. szérumban ADA szint  $15,06$  vs.  $8,6$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p = 0,07$ ). A székletben kimutatható anti-TNF- $\alpha$  esetén alacsonyabb szöveti anti-TNF- $\alpha$  szintet mértünk, azonban a különbség nem volt szignifikáns ( $p = 0,124$ ), csak az IFX kezelés esetén. Szignifikáns különbség volt a szöveti gyógyszer szintben a nem kimutatható széklet IFX és a kimutatható széklet IFX szintekkel rendelkező betegek esetében ( $0,002$   $\mu\text{g/ml}$  vs.  $0,02$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p = 0,001$ ).

#### 3.4. Az anti-TNF- $\alpha$ szintek és az endoszkópos aktivitás, a testösszetétel paraméterek, a gyulladási laboratóriumi paraméterek és a széklet kalprotektin szintek közötti összefüggés vizsgálata

Az endoszkópos aktivitás és a szérumban anti-TNF- $\alpha$  szintek között nem tudunk összefüggést kimutatni ( $p = 0,993$ ). Azonban a remisszióban lévő betegek nem gyulladt vastagbél területeiről származó minták szöveti anti-TNF- $\alpha$  szintje magasabb volt, mint az aktív betegséggel rendelkező betegek nem gyulladt vastagbél területeiről vett mintákban ( $p = 0,035$ ). Nem volt különbség a szöveti anti-TNF- $\alpha$  szintekben, melyeket a gyulladt vastagbél területekről vettünk a betegség aktivitását tekintve ( $p = 0,217$ ). A széklet anti-TNF- $\alpha$  szintek jelentősen különböztek a betegség aktivitásától függően ( $p = 0,002$ ). Amennyiben a betegeknél detektálható mennyiségű széklet anti-TNF- $\alpha$  volt kimutatható, akkor endoszkóposan is aktív volt a betegségük, míg a remisszióban lévő betegeknél nem volt kimutatható széklet anti-TNF- $\alpha$  szint. A testösszetétel paraméterek és a szérumban és szöveti anti-TNF- $\alpha$  szintek között nem volt összefüggés. A CRP szintje és endoszkópos aktivitás között volt összefüggés ( $p < 0,001$ ). Továbbá, a széklet kalprotektin szint korrelált a széklet anti-TNF- $\alpha$  szinttel, ( $p = 0,016$ ), a klinikai és az endoszkópos aktivitással ( $p < 0,001$ ). Azonban nem korrelált a szérumban és szöveti anti-TNF- $\alpha$  szintekkel ( $p = 0,981$ ,  $\tau = 0,004$ ;  $p = 0,06$ ,  $\tau = 0,232$ ).

## **MEGBESZÉLÉS**

Az IBD krónikus, potenciálisan progresszív lefolyással bíró betegség, mely világszerte jelentős hatást fejt ki az egészségügyi és gazdasági rendszerekre. A biológiai terápiás készítmények bevezetését követően az IBD kezelése során alkalmazott kezelési célok jelentősen megváltoztak. Azonban az elsődleges-, és másodlagos hatásvesztés jelensége, mely a betegek

30-40%-át is érintheti, továbbra is óriási kihívást jelent. Nagy áttörést jelentene az IBD-s betegek kezelése során olyan biomarkerek kifejlesztése, melyek a terápia személyre szabhatóságához járulnának hozzá. A jelen dolgozatban elemeztük országos és helyi szinten az IBD-s betegek demográfiai és klinikai adatait, továbbá megvizsgáltuk a fenntartó anti-TNF- $\alpha$  terápiában részesülő betegeknél a szimultán szérum, széklet és szöveti anti-TNF- $\alpha$  szintek mérésének lehetőségeit.

Világszerte növekvő tendencia figyelhető meg mind a CD, mind a CU incidenciájában és prevalenciájában. Irodalmi adatok szerint az IBD-s betegek 2-14%-ánál előfordul a családban az IBD valamely típusa. Az általunk vizsgált betegpopulációban magasabbnak bizonyult a pozitív családi anamnézisű betegek aránya. A dohányzás az egyik leginkább vizsgált rizikótényező IBD-ben, mely CD esetében igazoltan agresszívabb betegségfolyást eredményez. Vizsgálatunkban nem tudtunk negatív hatást kimutatni a dohányzással kapcsolatban, azonban azt meg kell jegyeznünk, hogy a dohányzó Crohn betegek száma magasabb volt, mint a CU-s betegeké. Az appendectomia, mint rizikó-, vagy protektív tényező tekintetében ellentmondásosak a nemzetközi adatok. Jelen vizsgálatban nem tudtuk igazolni, hogy CD esetén növelné a sebészeti beavatkozás és/vagy biológiai terápia indításának esélyét, továbbá CU-ban sem fedeztünk fel protektív szerepet a betegség lefolyására. Niewiadomski és munkatársai létrehoztak egy adatbázist, melyben az IBD betegség lefolyását követik nyomon. A vizsgálatuk eredményei alapján immunszuppresszív terápia CD-ben a betegek 57%-nál, CU-ban 19%-nál lett indítva, kortikoszteroid terápia a Crohn betegek 74%-ánál, míg a CU-s betegek 63%-ánál volt alkalmazva. Biológiai terápiában a Crohn betegek 13%-a részesült. Vizsgálatunkban a bevont betegek több, mint fele részesült immunszuppresszív kezelésben és több, mint egyharmaduk részesült biológiai terápiában a vizsgált időszak során. A tiopurinok alkalmazása gyakoribb volt a vastagbél és vékony-, és vastagbél érintettségű CD fennállása esetén. A kortikoszteroid terápia száma alacsonyabbnak bizonyult a vizsgálatunkban, azonban ez más vizsgálatok eredményei alapján is eltérést mutat, pl. az IBSEN vizsgálat öt éves időtartama alatt a CU-s betegek 43%-a és a Crohn betegek 72%-a részesült kortikoszteroid terápiában. A Niewiadomski és munkatársai által készített vizsgálatban Crohn betegek körében a biológiai terápia indításának rizikótényezői voltak a 25 évnél fiatalabb életkorban diagnosztizált betegség, a vékony-, és vastagbél területének, valamint a perianalis régió érintettsége. Nem találtunk összefüggést a betegség lokalizációja és viselkedése, a CU kiterjedtsége és a biológiai kezelés indításának szükségessége között. A 40 évnél fiatalabb betegek körében és azon CU-s betegeknél, akiknél a kezdeti betegség aktivitás súlyos volt, gyakrabban volt szükség a biológiai terápia elindítására. A tiopurin terápiát szedő betegeink

körében alacsonyabb volt a műtéti beavatkozások száma. Az IBD diagnosztizálásban történő késlekedés hozzájárul a sebészeti beavatkozások magasabb számához, a csökkent kezelési hatékonysághoz, a rosszabb életminőséghez és a kiterjedt betegséghez. Eredményeink alapján is úgy tűnik, hogy az egy éven túli diagnosztikai késlekedés növeli mind CD, mind CU esetén a műtéti beavatkozások és a biológiai kezelések számát.

Az általunk bemutatott második vizsgálat eredményei és az irodalmi adatok egybehangzóan mutatják, hogy hazánkban is magas az IBD incidenciája és prevalenciája. Vizsgálatunkban 568 CU-s betegnél indult anti-TNF- $\alpha$  kezelés a vizsgált időszak, 2012-2016 között. Bár a nemzetközi adatok is azt mutatják, hogy CD-ben magasabb a biológiai terápiás kezelések száma, mint CU-ban, a magyarországi adataink az anti-TNF- $\alpha$  terápiában részesülő CU-s betegek számáról alacsonyabb, mint a nemzetközi adatok alapján várt érték. Kanadában 6%, Nyugat-, és Kelet-Európában 0-6,4% közötti. Vizsgálatunkban a betegek többségénél IFX volt az első választott biológiai terápiás szer, míg 30%-uknál az ADA. A betegek 35%-a a CU diagnózisától számított 3 éven belül részesült először biológiai terápiás kezelésben, egyharmaduk egy éven belül. A finanszírozási protokoll előírása miatt egy éves kezelési időnél egy jelentős csökkenés látható a biológiai kezelésben részesülő betegek számában, 55%-a a betegeknek kevesebb, mint egy évig kapta a terápiát. Két hazai, prospektív vizsgálat készült a remisszióban lévő Crohn betegek és CU-s betegeknél az egy évnél történő terápia leállításának a betegség kimenetelre gyakorolt hatásáról. A CU-s betegek 35%-ánál medián 4 hónapot követően, a Crohn betegek 45%-ánál medián 6 hónapot követően a biológiai terápia újraindítására volt szükség. Az immunszuppresszív és biológiai terápia hatása a kortikoszteroid igény csökkenésére több vizsgálatban is igazolva volt, azonban a vizsgálatokon kívüli eredmények továbbra is hiánypótlóak. Vizsgálatunkban jelentősen csökkent a kortikoszteroidok alkalmazási igénye a megfelelő hosszúságú biológiai terápiát követően. A vizsgálatban résztvevők körében 11,6%-nál PNR alakult ki, míg a LOR 36,5%-nál. A nemzetközi adatokat tekintve a PNR aránya 10-30% közötti, mely eredményeinkkel megegyező, a LOR aránya IFX terápia esetén 13% körüli, míg ADA terápia esetén 20,3% körüli. Vizsgálatunkban az egy éves kezelést követő terápia leállítási szabály miatt a LOR arány lehetséges, hogy alábecsült érték. Azon betegek, akik a biológiai kezelés mellett nem kerülnek remisszióba vagy betegségük újra fellángol dóziszemelésre vagy hatóanyagváltásra lehet szükségük. Az egy éves kezelési időszakot követő dóziszemelések aránya mindkét hatóanyag esetén hasonló, a betegek 30%-ában volt rá szükség. ADA terápia során a dóziszemelésre általában 1-2 hónappal a kezelés megkezdését követően volt szükség, míg IFX terápia során egy éven túl történt a dóziszemelések többsége. Azáltal, hogy a betegszám egy éven túl

alacsonyabb, mint a kezelési időszak második hónapjában, a dózisemelt ADA terápián lévők száma (19,8%) magasabb, mint ezen betegek száma IFX kezelésnél (10,9%). Egy metaanalízis eredményei alapján az összesített incidencia a Crohn betegek körében végzett dózisemelések tekintetében IFX terápiánál 38% (95% CI 28-50) és ADA terápiánál 36% (95% CI 30-43). Munkacsoportunk egy retrospektív vizsgálat során elemezte az anti-TNF- $\alpha$  terápiával kezelt IBD-s betegek adatait. Betegeink körében az első anti-TNF- $\alpha$  terápiás epizód alatt 22%-volt IFX-nál a dózisemelés aránya, míg ADA-nál 35%. Jelen vizsgálatunkban terápiaváltásra kisebb arányban (15,7%) volt szükség, mint dózisemelésre, a korábban dózisemeléssel átesett betegek körében 19,5%-ban volt szükség a terápia váltására. Biológiai terápiáknál a terápia hatástalanságának legfontosabb okának a semlegesítő antitestek és az alacsony szérumszintet tartják. A harmadik vizsgálatunk célja volt, hogy több információt kapjunk az anti-TNF- $\alpha$  szerek eloszlásáról és eliminációjáról, emiatt vizsgáltuk szimultán a szérumban, a szövetben és a székletben mérhető anti-TNF- $\alpha$  szintek közötti összefüggést, valamint ezek kapcsolatát az endoszkópos és klinikai aktivitással. Atreya és munkatársai konfokális lézer mikroszkóp alkalmazásával fedeztek fel Crohn betegek vékonybélhámsejtjein antitesttel jelölt, membránhoz-kötött TNF pozitív sejteket. Azon betegek, akiknél magas volt a membránhoz-kötött TNF- $\alpha$ -t expresszáló sejtek száma, náluk szignifikánsan alacsonyabb volt a kezelés 12. hetében mért terápiás hatékonyság, összehasonlítva azon betegekkel, akiknél alacsony volt ezen sejtek száma. Vizsgálatunkban bizonyították az anti-TNF- $\alpha$  terápiára adott válaszkészség és a bélrendszerben található TNF- $\alpha$ -t expresszáló sejtek száma közötti összefüggést.

Olsen és munkatársai által végzett vizsgálatban az IFX terápia leállításakor a bélrendszerben található normális számú TNF- $\alpha$ -t expresszáló sejtek előre jelezték a hosszútávú remissziót. Így a TNF- $\alpha$  expresszió mértéke fontos tényező lehet annak eldöntésében, hogy mikor érdemes leállítani az IFX kezelést CU-s betegeknél. Vizsgálatunkban a vastagbél gyulladt területeiről származó mintákban magasabb volt a TNF- $\alpha$  pozitív sejtek száma, mint a nem gyulladt területekről származó mintákban. Ez az eredmény összhangban van Yarur és munkatársainak felvetésével, miszerint a gyulladt bélterületek magas TNF- $\alpha$  szintje megköti az anti-TNF- $\alpha$  molekulákat, azonban ezt a feltevést vizsgálatunkban nem tudtuk igazolni a szöveti anti-TNF- $\alpha$  szintek közötti különbséggel. Ezért a további vizsgálatokban az átlagos szöveti gyógyszer szint koncentrációt használtuk az elemzések során. A szöveti és széklet gyógyszer szintek nem mutattak összefüggést a szérumszinttel, valamint vizsgálatunkban nem sikerült összefüggést kimutatni a szérumszintek és az endoszkópos aktivitás között sem. Azonban nagy elemszámú vizsgálatokban már bebizonyították, hogy a szérumszint, a terápiára adott tartós klinikai válasz és a

nyálkahártya gyógyulás közötti kapcsolatot. A különböző vizsgálatokban a nyálkahártya gyógyulására alkalmazott eltérő definíciók is hozzájárulhatnak ahhoz, hogy a szérumból mért gyógyszerek szintje és a betegség kimenetelek között többféle összefüggést mutattak ki. A jelen vizsgálatban az alacsony elemszám limitálta az anti-TNF- $\alpha$  szintek és klinikai, endoszkópos aktivitás közötti összefüggések vizsgálatát. Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a nyálkahártyában mérhető anti-TNF- $\alpha$  szint magasabb a remisszióban lévő betegeknél, ellenben azon betegeknél, akiknél mérhető mennyiségű a széklet anti-TNF- $\alpha$  szint, náluk alacsonyabb a szöveti anti-TNF- $\alpha$  szint. Ez a megfigyelés, azonban csak az IFX-al kezelt betegek esetében volt szignifikáns. Így feltételeztük, hogy a széklettel történő IFX vesztés alacsonyabb szöveti gyógyszertartalmat okoz, ezáltal hozzájárul a LOR kialakulásához. Ezt a hipotézisünket támogatta a széklet gyógyszertartalmát és az endoszkópos aktivitás közötti összefüggés vizsgálata is. A gyógyszer ellenes antitestek szintje nem befolyásolta a szöveti és széklet gyógyszertartalmakat. A széklet kalprotektin szint összefüggést mutatott a széklet gyógyszertartalmakkal. Yarur és munkatársai által folytatott vizsgálatban a szöveti anti-TNF- $\alpha$  szint korrelált az endoszkópos gyógyulás mértékével. Megállapításaikkal egyezően az általunk vizsgált populációban azt találtuk, hogy a magas szérumból mért gyógyszertartalmak nem feltétlenül eredményeznek magas szöveti gyógyszertartalmat, az alacsony szöveti gyógyszertartalmat más tényezőknek is tulajdoníthatók, mint például az anti-TNF- $\alpha$  szerek gyors ürülése a gyógyult szövetekből. A széklettel történő IFX vesztést CU-s betegeknél Brandse és munkatársai is igazolták, mint a LOR egy feltételezhető mechanizmusát. Azonban a széklet gyógyszertartalmának monitorozása jelenleg még nem alkalmazott módszer a mindennapi gyakorlatban. A jelenleg alkalmazott, új típusú biológiai terápiák esetén a LOR jelentős problémát jelent, ezért olyan biomarkerek kifejlesztése, melyek előre jelezhetik a terápiás válaszkészséget, kivédhetik, hogy az anti-TNF- $\alpha$  terápiára refrakter betegek ilyen típusú kezelést kapjanak, ezáltal növelne a kezelések biztonságosságát és (költség)hatékonyaságát, forradalmasítaná az IBD kezelését.

## **ÖSSZEGZÉS**

- A diagnózis felállításában az egy évnél hosszabb késlekedés, a diagnóziskor fennálló súlyos betegség aktivitás összefüggést mutatott a rosszabb betegség kimenetellel CU esetén, míg CD esetén az ileális lokalizáció, a penetráló típus voltak összefüggésben a rossz betegség kimenetellel,
- sebészeti beavatkozások gyakoribbak a 40 év feletti CU-s és CD-s betegek körében,
- eredményeink alapján a tiopurin kezelés protektív tényezőnek bizonyult CU-ban,



- az anti-TNF- $\alpha$  terápiában részesülők aránya alacsony a magyar CU-s betegek között,
- a betegek kevesebb, mint egy harmadánál a diagnózist követő egy éven belül lett elindítva az anti-TNF- $\alpha$  terápia, pedig az időben elkezdett kezelés jobb prognózissal járhat,
- eredményeink alapján a PNR és LOR aránya a biológiai kezelt CU-s populációban megegyezik az irodalmi adatokkal,
- az anti-TNF- $\alpha$  terápia elindítását követően szignifikánsan kevesebb alkalommal volt szükség kortikoszteroid terápiára,
- eredményeink alapján a szérum anti-TNF- $\alpha$  szint nem korrelált az endoszkópos aktivitással, azonban a bélnyálkahártyában mérhető anti-TNF- $\alpha$  szintek magasabbnak bizonyultak a remisszióban lévő betegek körében,
- kimutatható mennyiségű széklet anti-TNF- $\alpha$  szint esetén a bélnyálkahártyában alacsonyabb az anti-TNF- $\alpha$  szint, mely szignifikánsan különbözőnek bizonyult az IFX-al kezelték körében,
- eredményeink alapján a széklet gyógyszer szint meghatározás hozzájárulhat az endoszkópos aktivitás és LOR előrejelzésében.

(A téziszüzetben található tudományos állítások referenciái a disszertációban megtalálhatóak.)

## **KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Farkas Klaudiának támogatásáért, iránymutatásáért, ötleteiért és javaslataiért, melyek nélkül ez a dolgozat nem születhetett volna meg. Köszönetemet fejezem ki Prof. Dr. Molnár Tamásnak azokért a lehetőségekért, amelyeket kaptam és a támogatásáért, gyakorlati tanácsaiért. Külön köszönettel tartozom a Colorectalis Munkacsoport többi tagjának, akikkel együtt dolgoztam és hozzájárultak a dolgozat megszületéséhez: Prof. Dr. Nagy Ferencnek, Dr. Szepes Zoltánnak, Dr. Bor Renátának, Dr. Fábíán Annának, Dr. Milassin Ágnesnek, Dr. Bálint Anitának, Dr. Rutka Mariannak, Dr. Resál Tamásnak, Dr. Bacsur Péternek, Tóth-Káli Csillának és Pócsik Gabriellának. Valamint, hálásan köszönöm a kutatások során együttműködő kollégáink – MTA-SZTE Momentum Eritél Sejt Szipnalizációs és Szekréciós Kutatócsoport, Dr. Nyári Tibor, Dr. Földesi Imre, Dr. Kata Diána - segítségét. Köszönettel tartozom ezen felül a Szegedi Tudományegyetem Begyógyászati Klinika korábbi és jelenlegi intézetvezetőinek, Prof. Dr. Ábrahám Györgynek és Prof. Dr. Lengyel Csabának, amiért lehetővé tették, hogy az általuk vezetett intézetben dolgozzak. Végül,

de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani családomnak és barátaimnak a végtelen szeretetükért, türelmükért és támogatásukért. Nekik ajánlom ezt a dolgozatot.