

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

**A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI ANTI-TNF
KEZELÉS SIKERTELENSÉGÉT KÖVETŐEN**

Ph.D. Thesis

Dr. Bacsur Péter



Témavezető: Prof. Dr. Molnár Tamás Ph.D. D.Sc.

Szeged

2025.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK:

- I. **Bacsur, Péter** ; Matuz, Mária ; Resál, Tamás ; et al. Ustekinumab is associated with superior treatment persistence but not with higher remission rates versus vedolizumab in patients with refractory Crohn's disease: results from a multicentre cohort study. THERAPEUTIC ADVANCES IN GASTROENTEROLOGY 15 : January-December Paper: 17562848221144349 , 18 p. (2022) IF 4.2 Q1 (Scopus – Gastroenterology)
- II. Resál, Tamás* ; **Bacsur, Péter***; Keresztes, Csilla ; et al. Real-Life Efficacy of Tofacitinib in Various Situations in Ulcerative Colitis : A Retrospective Worldwide Multicenter Collaborative Study. INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 30 : 5 pp. 768-779. Paper: izad135 , 12 p. (2024). IF 4.5 Q1 (Scopus – Gastroenterology)
- III. **Bacsur, Péter*** ; Shaham, Daniel* ; Serclova, Zuzana* ; et al. Evaluation of the Effectiveness and Safety of Mesenchymal Stem Cell Treatment in Fistulising Crohn's Disease : An International Real-Life Retrospective Multicentre Cohort Study. ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 61 : 2 pp. 335-345. , 11 p. (2025). IF 6.6 D1 (Scopus – Gastroenterology)

TUDOMÁNYMETRIAI ADATOK:

Teljes értékű közlemények száma: 27; Kumulatív impakt faktor: 101.591

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

ADA – adalimumab

AEs – adverz események

ASUC – akut súlyos colitis ulcerosa

CA – krónikus aktivitás

CCI – Charlson Komorbiditás Index

CDAI – Crohn-betegség aktivitási index

CD – Crohn-betegség

CRP – C-reaktív protein

EMA – Európai Gyógyszerügynökség

FDA – Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala

GGT – gamma-glutamyl transzferáz

HR – hazard ratio, kockázati arány

HLA – humán leukocita antigén

IQR – interkvartilis terjedelem

IFX – infliximab

IPAA – Ileum pouch–anal anasztomózis

IV – intravénás

JAK1/3 – Janus aktivált kináz 1 és 3

LOR – loss of response - másodlagos hatásvesztés

MRI – mágneses rezonancia képalkotás

MSC – mezenchimális őssejt

MAdCAM-1 – mucózális címkézésű sejt-adhéziós molekula-1

OR – odds ratio, esélyhányados

PFC – Perianális fisztulázó Crohn-betegség

PDAI – Perianális betegség aktivitási index

pMayo – részleges Mayo ponszám

PNR – primér hatástalanság

SES-CD – Egyszerűsített Crohn-betegség

endoszkópos pontrendszer

SFR –szteroidmentes remisszió

TFB – tofacitinib

TNF- α – tumor nekrozisfaktor alfa

UST – ustekinumab

VDZ – vedolizumab

BEVEZETÉS

A biológiai terápiák megjelenése forradalmasították a gyulladásos bélbetegségek (IBD, Crohn-betegség [CD] és colitis ulcerosa [UC]) kezelését. A tumornekrózis faktor alfa (TNF- α) ellenes infliximab (IFX) és adalimumab (ADA) kaptak engedélyt IBD indikációban a hazai gyakorlatban. Bár számos klinikai és obszervációs vizsgálat számolt be az IFX és ADA hatékonyságáról IBD-ben, a betegek körülbelül 25-45%-ánál nem lehet hosszú távú terápiás sikert elérni a primer hatástalanság (PNR), vagy másodlagos hatásvesztés (LOR) miatt. Annak ellenére, hogy a biológiai terápiák forradalmasították az IBD kezelést, az akut súlyos colitis ulcerosa (ASUC), a kezelésre refrakter CD és a perianális fisztulizáló Crohn-betegség (PFCD) kezelése továbbra is kihívást jelent.

A tofacitinib (TFB) orális nem szelektív kis molekulájú Janus-kináz 1 és 3 (JAK1/3) gátló gyógyszer, amelyet 2017 óta alkalmaznak UC-ben. ***Rheumatoid arthritiszes populációból származó tanulmányok biztonsági aggályokat vetettek fel a TFB alkalmazásával kapcsolatban, miközben 2021-ben még nem álltak rendelkezésre való életből származó adatok a TFB hatékonyságáról a krónikusan aktív, hagyományos terápiára refrakter UC, valamint az ASUC-ban történő alkalmazásáról.***

A VDZ humán G típusú immunglobulin (IgG), amely az $\alpha 4\beta 7$ integrinhez kapcsolódik, amely az immunsejtek extravazációját gátolja. Az ustekinumab (UST) IgG típusú antitest, amely az IL-12 és IL-23 citokinek p40 alegységéhez kötődve blokkolja azt. Magyarországon, a 2020-as kutatásunk időpontjában mindkét gyógyszer többségében második, vagy harmadik vonalbeli kezelésként volt alkalmazható anti-TNF terápiára refrakter esetben. Bár mindkét gyógyszer elérhetővé vált 2020-ban, ***nem álltak rendelkezésre megbízható klinikai adataink arra vonatkozóan, hogy az integrin gátlás, vagy az IL-12/23 gátlás lenne-e a jobb alternatíva anti-TNF hatásvesztést követően.***

A zsírszöveti eredetű allogén mezenchimális őssejt (MSC) kezelés (darvadstrocel) hatékonyságát és biztonságosságát az ADMIRE-CD placebo-kontrollált klinikai vizsgálat igazolta PFCD kezelésében, habár a darvadstrocel kezelés pontos hatásmechanizmusa nem ismert. ***A 2020-as engedélyeztetés óta kevés klinikai adat jelent meg, amelyek az MSC kezelés hatékonyságát értékelte anti-TNF terápiát követően, és ezek a tanulmányok általában kis esetszámú kohorszok voltak.***

A biológiai kezelések és anti-TNF- α szerek megjelenése ellenére az ASUC, a krónikus, kezelésre rezisztens CD és a PFCD kezelése továbbra is kihívást jelent. Kutatásaink időpontjában nem álltak rendelkezésre kellő bizonyítékok anti-TNF terápia refrakter esetekben

a TFB alkalmazásáról UC-ben, az UST és VDZ alkalmazásáról CD-ben, valamint a darvadstrocel alkalmazásáról PFCD-ben.

CÉLKITŰZÉS

Vizsgálatunk célja az volt, hogy felmérjük a korszerű terápiák hatékonyságát és biztonságosságát, különösen a TFB, UST, VDZ és MSC kezeléseket IBD-ben valós klinikai környezetben anti-TNF hatástalanságot követően.

1. vizsgálat: A *TFB* kezelés hatékonyságának és biztonságosságának felmérése ASUC és krónikus aktivitás (CA) indikációkban valós klinikai, multicentrikus környezetben.

2. vizsgálat: A *VDZ* és *UST* kezelések hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítása CD betegek körében anti-TNF hatásvesztést követően, valós klinikai, multicentrikus környezetben.

3. vizsgálat: Az *MSC (darvadstrocel)* kezelés hosszú távú hatékonyságának és biztonságosságának felmérése PFCD esetén valós klinikai, multicentrikus környezetben.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

1.1 Kutatási elrendezés és résztvevők

1. vizsgálat. Retrospektív, nemzetközi, multicentrikus kohorszvizsgálat, amely 23 tercier IBD központot érintett. Az adatgyűjtést 2022. február 1. és július 31. között végeztük. Az alapvonalat a TFB indukciójának első napjaként határoztuk meg, míg a követési időszak 52 hét volt. A vizsgálatba ≥ 18 éves, TFB-t kapó UC betegek kerültek bevonásra. A TFB indikációját ASUC-ra vagy CA/szteroid-dependenciára osztottuk. Azokat a betegeket, akiknek a követése < 6 hétig tartott, illetve, akik korábban rezekción estek át, kizárásra kerültek.

2. vizsgálat. Retrospektív, multicentrikus, magyarországi kohorszvizsgálat, amelybe a betegeket konszekutív módon vontuk be. Az alapvonalat a VDZ, vagy UST indukciójának napjaként határoztuk meg, míg a betegeket 52. hétig követtük. Az adatokat mindkét szer indukciójakor, 16–20 héttel az indukciót követően és az 52. héten gyűjtöttük. A vizsgálatba ≥ 18 éves, CD-ben szenvedő, VDZ, vagy UST kezelést kapó betegek kerültek bevonásra.

3. vizsgálat. Retrospektív, nemzetközi, multicentrikus kohorszvizsgálat hat tercier IBD centrum részvételével. A vizsgálatba olyan felnőtt (≥ 18 éves) CD betegek kerültek bevonásra, akik 2019. január 1. és 2023. szeptember 30. között MSC kezelésen (darvadstrocel) estek át, refrakter PFCD miatt. Az alapvonalat az MSC kezelés alkalmazásának napjaként határoztuk meg, míg az utánkövetést 6–12 hónapig végeztük. A vizsgálatból kizárásra kerültek azok a

betegek, akik mérsékelt, vagy súlyos lumenális aktivitással, a rectum aktív CD-jével, > 2 cm-es hasúri tályoggal, rectovaginalis fisztulával, vagy deviáló sztómával, rectalis, vagy anális szűkülettel, valamint korábbi rezekcióval rendelkeztek. A darvadstrocel alkalmazása a gyártó előírásainak megfelelően történt.

1.2 Kovariánsok, kimenetek és definíciók

1. vizsgálat. A klinikai és demográfiai adatokat az bevonáskor gyűjtöttük. A klinikai (részleges Mayo pontszám [pMayo]), endoszkópos (Mayo endoszkópos pontszám [eMayo]) és biokémiai aktivitás (C-reaktív fehérje [CRP] és széklet kalprotektin) adatokat a 0., 2–6. héten, 8–14. héten, 22–30. héten, valamint a 48–56. héten elemeztük. A TFB dózist, az AE-eket, a kortikoszteroid- és/vagy immunmodulátor kezelés szükségességét, a kórházi kezelések és a kolektómia arányát a követési időszak alatt rögzítettük. Az elsődleges kimenetként elemeztük a kortikoszteroid-mentes remisszió (SFR) arányát a 12. és 52. héten. Másodlagos kimenetelt jelentett a kolektómia aránya a 12. és 52. héten, a PNR és a LOR aránya és a perzisztencia. A másodlagos kimeneteket a kezelési csoport figyelembevételével is elemeztük. Az SFR, PNR, LOR és kolektómia-mentes túlélési arányok predikcióját is meghatároztuk. Az AE-eket is vizsgáltuk.

2. vizsgálat. A klinikai és demográfiai adatokat rögzítettük bevonáskor. A nem teljes követésű betegeket és az anti-TNF kezelést nem kapó betegeket kizártuk. Bevonáskor rögzítettük továbbá a kezelési vonalakat, a klinikai aktivitást a Crohn-betegség Klinikai Aktivitási Index (CDAI) alapján, a biokémiai aktivitást a CRP alapján, valamint a kísérő kortikoszteroid-, vagy tiopurin terápiát. A klinikai és biokémiai aktivitást, valamint a kísérő gyógyszereket a kezelés indukcióját követő 16–20. héten és a követési időszak végén az 52. héten gyűjtöttük. PNR-t állapítottunk meg, ha a gyógyszert az indukció után közvetlenül leállt. Az elsődleges kimenetelt jelentett az SFR, amelyet az indukciót követően a 16–20. héten és az 52. héten értékeltünk. A remissziót klinikai (CDAI < 150) és biokémiai (CRP < 10 mg/L) aktivitás alapján definiáltuk. Az elsődleges kimeneteket használtuk a hatékonyság lehetséges prediktorainak azonosítására mindkét szer esetében. Másodlagos kimenetként értékeltük a gyógyszer perzisztenciáját az 52. héten. A társbetegségeket a Charlson Társbetegségi Indexet (CCI) segítségével mértük.

3. vizsgálat. A műtéti előkészítés adatait, beleértve a fisztula járatok curettage-át és a seton revízióját a bevonás előtt gyűjtöttük. Az alapvonalnál demográfiai, klinikai és MSC műtéti adatokat rögzítettünk, míg a perianális klinikai aktivitás részleteit bevonáskor, valamint a 12., 26. és 52. héten (ha elérhető) mértük. A fisztulákat a Parks-féle osztályozással értékeltük,

míg a luminalis klinikai aktivitást a CDAI-val, az endoszkópos aktivitást az Egyszerűsített Crohn-betegség Endoszkópos Pontszámmal (SES-CD), a perianalis panaszokat pedig a Perianalis Betegségek Aktivitási Index-szel (PDAI) mértük. Az időfüggő változókat elemeztük. Az adatgyűjtés 2024. február 1. és április 30. között zajlott. Elsődleges kimenetelt jelentett a perianalis klinikai remissziók a 26. és 52. héten. Másodlagos kimenetelként értékeltük a klinikai válasz arányait a 26. és 52. héten. Tercier kimenetel volt a kórházi kezelést igénylő AE-k.

1.3 Statisztikai analízis

A statisztikai analízist az R statisztikai szoftver 4.1.1-es verziójával (R Foundation for Statistical Computing) és az IBM SPSS szoftverrel (IBM SPSS Statistics for Windows, 26.0 verzió, IBM Corp., Armonk, NY, USA) végeztük. Nem végeztünk statisztikai erő számítást, mivel az összes alkalmas beteget szeretnénk volna bevonni a vizsgálatba, továbbá nem alkalmaztunk kontrollcsoportot sem, így az elemszámbecslés nem volt lehetséges. A leíró statisztikai mutatókat a folytonos változók esetében medián és interkvartilis terjedelem (IQR), illetve átlag \pm szórás (SD) értékekkel, a diszkrét változók esetében pedig gyakoriságokkal és százalékokkal interpretáltuk. A normalitást vizuális eszközökkel teszteltük. A hiányzó adatok kezelése során az eredményeket az "intention-to-treat" nézőpontból elemeztük az 1. vizsgálatban, míg a 2. és 3. tanulmányokban „teljes eset” elemzést végeztünk. A folytonos változók változásait ismételt méréses varianciaanalízissel (ANOVA) értékeltük. A diszkrét adatok gyakoriságában mutatkozó különbségek meghatározására Pearson-khi-négyzet tesztet, vagy Fisher-egzakt tesztet alkalmaztunk, míg a folytonos változókat független mintás t-próbával, Welch-teszttel, vagy Mann–Whitney U-teszttel hasonlítottuk össze. Az elsődleges, vagy másodlagos kimenetek esetleges prediktív faktorainak azonosítása után multivariábilis logisztikus regressziós modelleket készítettünk. Az időfüggő változók analízisét Kaplan-Meier analízissel és LogRank teszttel, valamint Cox-regresszióval végeztük. A nem teljes utánkövetésű betegeket cenzorált adatként vontuk be az elemzésbe. A $p < 0,05$ értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

1.4 Etikai megfontolások

Minden vizsgálat etikai jóváhagyását a Szegedi Tudományegyetem Regionális és Intézményi Humán Orvosbiológiai Kutatás-Étikai Bizottsága (39/2022-SZTE RKEB; 5153), vagy az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezésügyi Intézet a Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatás-Étikai Bizottságának javaslata alapján (OGYÉI/49083-1/2021), vagy az Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Intézet a Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatás-Étikai Bizottságának javaslata alapján (NNGYK/GYSZ/12796-

4/2024) adta. A vizsgálatokat a Helsinki Nyilatkozat (1975. évi Helsinki Nyilatkozat, 6. revízió, 2008) elveinek megfelelően végeztük, miközben a protokollokat a részt vevő központok helyi etikai bizottságai minden esetben jóváhagyták.

EREDMÉNYEK

1.1 Betegpopulációs jellemzők

1. vizsgálat. 391 UC beteg (férfi/nő arány: 208/183; medián utánkövetési idő 26 hét [IQR: 14-52]) vett részt a vizsgálatban. A medián életkor 38 év (IQR: 28-47), a medián betegségfennállás pedig 7 év (IQR: 4-12) volt. A TFB indikációi CA (70,1%) és ASUC (27,1%) voltak. A TFB-t az esetek 11,8%-ában biológiai naiv betegek kapták. A kezdeti medián pMayo 7 (IQR: 5-8) és eMayo 3 (IQR: 2-3) voltak.

2. vizsgálat. Az UST és VDZ kohorszokban 161, illetve 65 beteg került elemzésre (medián életkor: 36 és 35 év, férfi/nő arány: 57/104 és 21/44, medián betegségfennállás 13,3 és 12,0 év). A kezdeti demográfiai adatok között nem voltak különbségek az UST és a VDZ kohorszok között. A betegek klinikai jellemzői közül a perianális betegség fenotípus gyakrabban fordult elő az UST csoportban, mint a VDZ csoportban ($p < 0,001$). A kezelés szintjében, a betegség lokalizációjában és viselkedésében, a betegség aktivitásának paramétereiben, a megelőző bélrezekciókban és a konkomitáns gyógyszerekben nem volt különbségek a két csoport között.

3. vizsgálat. 223 CD beteg adatai (férfi/nő arány: 0,48) kerültek elemzésre, a medián életkor 39 év volt (IQR 33–49), és a betegek medián betegségfennállása 13 év (IQR 7–21). A leggyakoribb lokalizáció ileocolon volt (43,5%), míg a betegek 40,7%-a esett át korábbi rezekción. A kohorsz többsége (91,5%) klinikai remisszióban volt bevonáskor. Ezen kívül immunmodulátort a betegek 41,7%-a kapott, míg a betegek több, mint háromnegyede anti-TNF kezelést alkalmazott. Továbbá, a betegek 57,4%-a csak egy fisztulajáráttal rendelkezett, amelyek többsége transsphinctericus volt. A betegek 13,9%-ánál került leírásra elágazó járat.

1.2 Hatékonysági adatok

1. vizsgálat. 81 beteg (23,7%) ért el SFR-t a 12. héten, míg 117 beteg (41,1%) az 52. héten. A 12. heti SFR az ASUC csoportban 26,0%, a CA csoportban pedig 22,8% volt, és nem volt különbség a csoportok között. Az 52. heti SFR az ASUC csoportban 34,2%, a CA csoportban pedig 43,5% volt szignifikáns különbség nélkül. A fenntartott SFR aránya 17,9% volt. A teljes betegpopuláción a magasabb kezdeti pMayo pontszám negatívan hatott a 12. heti SFR-re (OR = 0,850; $p = 0,006$), hasonlóan az ASUC csoporthoz (OR = 0,765; $p = 0,012$). A

CA kohorszban a férfi nem (OR = 0,503; p = 0,04) és a kiindulási CRP (OR = 0,962; p = 0,031) csökkentette a 12. heti SFR esélyét. Az ASUC csoportban (OR = 5,378; p = 0,004) és a teljes kohorszban (OR = 2,078; p = 0,04) a biológiai naiv betegek nagyobb valószínűséggel érték el az 52. heti SFR-t, míg a CA csoportban az idősebb életkor (OR = 1,026; p = 0,016) tűnt kedvezőnek. A TFB-t alacsonyabb vonalban alkalmazó betegek nagyobb arányban érték el az 52. heti SFR-t, közel a szignifikanciához (p = 0,061). Az 52. heti kolektómia aránya 8,0% volt a teljes kohorszban (ASUC vs. CA 17,6% vs 5,7%, p = 0,005). A teljes kohorszban az ASUC indikáció (OR: 4,829; p < 0,001) növelte a kolektómia arányát az 52. héten, míg az idősebb életkor csökkentette azt (OR: 0,946; p = 0,013). A CA és ASUC csoportokban nem azonosítottunk prediktív tényezőket. A CA indikációval rendelkező betegek hosszabb ideig maradtak TFB terápián (p = 0,07).

2. vizsgálat. 226 beteg adatait elemeztük. 19 beteg (8,4%) rendelkezett legalább egy társbetegséggel, amelyek közül 11 (57,9%) UST, míg 8 (42,1%) VDZ kezelést kapott (p = 0,179). Több betegnek volt ≥ 1 magasabb CCI pontszáma a VDZ kohorszban, mint az UST kohorszban (p = 0,046). A CCI pontszám nem volt összefüggésben a gyógyszeres kezelés folytatásával (CCI HR = 0,977, p = 0,874). A klinikai SFR aránya az 52. héten magasabb volt az UST csoportban, mint a VDZ csoportban (59,46 vs. 39,68, p = 0,008); azonban a biokémiai SFR arányok az 52. héten (40,13 vs. 34,92, p = 0,48), valamint az indukciós időszak utáni SFR arányok nem mutattak szignifikáns különbséget a két csoport között. Az UST kezelést kapó betegek nagyobb valószínűséggel maradtak a kezelésen, mint a VDZ kezelést kapó betegek (p < 0,0001). A gyógyszertípus prediktálta a klinikai SFR-t (UST OR = 2,385, p = 0,011), míg a biokémiai SFR esetében nem volt igazolható (OR = 1,337, p = 0,403). A kezelési vonal alapján az SFR elérésének valószínűsége csökkent a harmadik vonalon túli kezeléseknél. A modelljeinkben az idősebb életkor prediktálta a CRP alapú SFR elérését (OR = 1,034, p = 0,037). A kezelés bármilyen okból történő megszakítása gyakoribb volt a VDZ csoportban, mint az UST csoportban (41,54% vs. 13,04%, p < 0,001). A PNR aránya gyakoribb volt a VDZ csoportban, mint az UST csoportban (21,54% vs. 4,97%; p < 0,001). A gyógyszertípus és a kiindulási CRP előrejelzője volt a PNR-nak (UST: OR 8,267, p = 0,001; kiindulási CRP: OR 1,012, p = 0,062). A LOR gyakoribb volt az UST csoportban, mint a VDZ csoportban (61,5% vs. 36,9%, p < 0,001). A kezelés eskalációja gyakrabban volt szükséges az UST kezelt betegeknél, mint a VDZ kezelt betegeknél (n = 97 [64,2%] vs. 15 [23,1%]; p < 0,001).

3. vizsgálat. A perianális klinikai remissziót a betegek 72,2%-a (161/223) érte el a 26. héten, és 62,3%-a (114/183) az 52. héten. A klinikai válasz arányai a 26. héten 84,8% (189/223), míg az 52. héten 79,8% (146/183) voltak. Sem a klinikai remisszió, sem a klinikai válasz

arányai nem változtak jelentősen az 52. hétig. Az 52. heti klinikai remisszióra negatívan hatott az antibiotikum használat (OR 0,159, 95% CI 0,066–0,382), a kiindulási magasabb PDAI pontszám (OR 0,753, 95% CI 0,659–0,859), és az elágazó fisztula jelenléte (OR 0,417, 95% CI 0,172–1,011). A 26. heti remisszió összefüggött a transzplantációig eltelt rövidebb időtartammal (OR 0,976, 95% CI 0,965–0,986) és a fisztulák alacsonyabb számával (OR 0,278, 95% CI 0,127–0,609). A 26. heti klinikai válasz arányait prediktálta a megelőző bélrezekció (OR 2,998, 95% CI 1,123–8,006), a külső nyílások magasabb száma (OR 7,997, 95% CI 2,223–28,767), és a megelőző biológiai terápia (OR 0,140, 95% CI 0,052–0,378). Az 52. heti sikertelenség összefüggött a női nemmel (OR 0,392, 95% CI 0,157–0,980) és a transzplantáció elhúzódásával (OR 0,992, 95% CI 0,984–0,999).

1.3 Biztonsági adatok

1. vizsgálat. Összesen 67 mellékhatást jelentettek a vizsgálat során (17,1%), amelyek közül 17,9% (12 eset) súlyos mellékhatás volt (a teljes kohorsz 3,1%-a).

2. vizsgálat. A VDZ kohorszban a 20. héten egyetlen infúzióval kapcsolatos reakció történt, amely a kezelés megszakítását eredményezte. Az UST kohorszban nem rögzítettünk gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatást. Súlyos fertőzéseket nem került regisztrálásra.

3. vizsgálat. Összesen 204 betegév adatát rögzítettük, a betegek 13,5%-a (14,7/100 beteg-év) szenvedett olyan mellékhatástól, amelyek kórházi kezelést igényeltek. A mellékhatások előfordulása összefüggött a magasabb kiindulási PDAI pontszámmal (HR 1,148, 95% CI 1,021–1,290).

MEGBESZÉLÉS

Bár az elmúlt években számos új terápiás célpontot azonosítottak, a kezelési eszköztár bővült, azonban még mindig sok kérdőjel van az optimális kezelési stratégiákat illetően sikertelen anti-TNF kezelést követően a különböző viselkedésű betegcsoportokban. Emiatt szükség volt/van olyan klinikai adatokra, amelyek segíthetnek a legoptimálisabb kezelés megválasztásában. A multicentrikus, valós körülmények között végzett vizsgálatok, nagyszámú beteg bevonásával megbízható adatokat eredményezhetnek, míg a nemzetközi kollaborációk elősegítik a szakmai minőség elérését.

A **TFB vizsgálatunk** alapján a TFB kiemelkedően hatékonynak bizonyult ASUC esetén, mivel a 12. heti colectomia arány 7,5%, míg az 52. héten 17,6% volt. Nemzetközi adatokkal összehasonlítva mind az IFX, mind a ciklosporin gyengébb rövid- és hosszú távú eredményeket mutat. Laharie és mtsai. vizsgálata alapján a 98 napos colectomia arány 17% volt a ciklosporin, míg 21% az IFX csoportban, míg Williams és mtsai. a 3 hónapos colectomia arányát IFX esetén

29%-nak, míg ciklosporin esetén 30%-nak mérte. Vizsgálatukban a 12 hónapos eredmény magasabb volt, mint amit jelen vizsgálatunkban tapasztaltunk (IFX esetén 35%, ciklosporin esetén 41%). Ezen eredményeket egy dél-koreai kohorszból származó adatok is megerősítik. Tanulmányunk emellett arra is rámutatott, hogy a biológiai naiv betegek nagyobb valószínűséggel érik el az SFR-t, különösen ASUC indikáció esetében. A TFB alkalmazása minél korábbi terápiás vonalon hatékonyabbnak tűnik az 52. heti SFR elérésében. Ezen eredményeket egy meta-analízis is megerősíti. A teljes kohorszban az 52. heti colectomia aránya 8,0%, ami csaknem megegyezik a meta-analízis eredményeivel. Tanulmányunk megerősítette Sandborn és mtsai. megállapításait, miszerint az idősebb életkor növeli a remisszió esélyét, hiszen tanulmányunkban protektív faktorként azonosítottuk mind a colectomia, mind az SFR végpontjaiban (a CA csoportban); ugyanakkor szeretnénk kiemelni Lichtenstein és mtsai. megfigyeléseit, miszerint az idősebb betegek körében gyakoribbak a súlyos nem várt események (SAEs), opportunistá fertőzések, herpes zoster, malignus betegségek és súlyos szív- és érrendszeri események. Mind az AE, mind az SAE arányok összehasonlíthatók a nemzetközi adatokkal.

Az anti-TNF kezelések forradalmasították a luminalis CD kezelését; azonban a betegek többsége elveszíti a választ a fenntartó fázisban. A komparatív *VDZ vs. UST* valós életbeli, multicentrikus, nemzeti vizsgálat elemzése az UST- és VDZ-kezelésben részesülő betegek adatait tartalmazza, és azt igazolta, hogy az UST kezelés klinikai SFR arányai magasabbak voltak, mint a VDZ kezelésnél az 52. héten; ugyanakkor a biokémiai SFR arányok és az indukciót követő SFR arányok nem különböztek a két csoport között. Egy meta-analízis, amely az UST és VDZ hatékonyságát hasonlította össze CD-ben, adatokat gyűjtött a klinikai SFR-ről és a kezelés perzisztenciájáról, és jelentős előnyt talált az UST-nél mind az 52. héten mért klinikai SFR-ben, mind a perzisztenciában. Tanulmányunk azt találta, hogy az 1 éves perzisztencia aránya 86,5% volt UST esetén és 57,9% VDZ esetén, ami magasabb, mint Ylisaukko-Oja és mtsai. által mért eredmények. A regressziós elemzések azt mutatták, hogy az az UST kezelés és az alacsonyabb vonalbeli használata jelentős prediktora a sikeres kezelésnek, ami a PANIC vizsgálatban is megfigyelhető volt. Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a társbetegségek előfordulása előre jelezheti a hosszú távú kezelési sikertelenségét IBD-ben, a gyógyszerinterakciók, csökkent adherencia és a kezeléssel szembeni rosszabb válasz révén. Az UST és a VDZ biztonsági profilja megnyugtató, mivel egy IBD-s betegeken végzett meta-analízis 16,7%-os mellékhatás előfordulási arányt, 8%-os fertőzési arányt és 3,9%-os súlyos fertőzés előfordulást mutatott. A VDZ kezelés során a mellékhatás gyakorisága tanulmányok

alapján 1%-67% között, a fertőzések és a súlyos fertőzések aránya pedig 5%-24%, illetve 4%-10% között mozogtak.

A *darvadstrocel PFCD-ben* vizsgálatban az MSC kezelés hatékonyságát és biztonságosságát értékeltük retrospektív elrendezésben egy nagy, multicentrikus kohorszvizsgálatban, amely 223 PFCD beteget involvált tercier IBD centrumokból, amely ezidáig a legnagyobb elemszámú valós tanulmány. Meta-analízisek és szisztematikus áttekintések értékelték a darvadstrocel kezelés hatékonyságát, amely a placebohoz képest a fisztulák gyógyulásában mutatott előnyt. Bár vizsgálatunkban a klinikai válasz aránya a 26. héten 84,8% volt, ami magasabb, mint az ADMIRE populációban (69% vs. 55%), a végpont enyhébb volt. Fontos kiemelni, hogy az ADMIRE-II randomizált kontrollált vizsgálat a MSC kezelés superioritását nem tudta igazolni a placeboval szemben. Ugyanakkor, bár a klinikai remisszió arányai alacsonyabbak voltak az ADMIRE-II vizsgálatban, a valóélet adatok magasabb hatékonyságot mutatnak. Ez összhangban van a post-marketing INSPIRE regiszter adataival és az ADMIRE CD betegek retrospektív elemzésével (INSPECT). Ennek ellenére a klinikai vizsgálatok és a valóélet adataink közötti eltérések tisztázása érdekében több kovariánst és lehetséges zavaró tényezőt értékeltünk egy-és többváltozós regressziós elemzésekkel a kezelés sikerének előrejelzésére. Továbbá, kohorszunkban a biztonsági profil megnyugtatónak bizonyult, az AE előfordulási aránya összesen 14,7/100 betegév volt. Tályogot és és proctalgiát jelentettek a legtöbb esetben, ami összhangban van a meghatározó ADMIRE CD vizsgálatl. Ezen megállapítások azt sugallják, hogy az MSC kezelés jól tolerálható.

Ki kell emelni, hogy a retrospektív vizsgálatok miatt nem volt lehetséges pontos következtetések levonása, azonban a nagy betegszámok és a multicentrikus elrendezések lehetővé tették, hogy csökkentsük a potenciális torzítást az adatok extrapolálásakor. A *TFB UC* vizsgálat esetében a követési időszak nem érte el az összes esetben az 52 hetet, így az adatok extrapolálása korlátozott lehetett. A *VDZ és UST* összehasonlító vizsgálat esetében az eredmények torzíthatnak, mivel a betegek többsége második, vagy harmadik vonalban kapta a kezelést. A *darvadstrocel PFCD* vizsgálat esetében, annak ellenére, hogy a bevont betegek száma magas volt, az érintett központok száma viszonylag alacsony volt, és a kezelési volumen eltért. Továbbá, nem volt lehetséges külön elemezni a központok tapasztalatai közötti különbségeket, amelyek egyértelműen hatással voltak a kezelés hatékonyságára és biztonságosságára. A pragmatikus elrendezés miatt nem volt lehetőség kontroll csoport alkalmazására, amely pontosíthatta volna a kezeléshez kapcsolódó változók, mint például a spontán fisztula záródás szerepét. Továbbá, nem állt rendelkezésre elegendő számú keresztmetszeti képalkotási eredmény, emiatt az MRI-eredményeket is tartalmazó elemzés nem

készült, ami korlátozza a meglévő adatok összehasonlíthatóságát. Ugyanakkor vizsgálataink több erőssége is kiemelhető. A potenciális kovariánsok és zavaró tényezők kezelésére regressziós elemzéseket végeztünk az elsődleges kimenetek esetében. Továbbá, viszonylag hosszú követési időszakokat és szigorú betegkiválasztási kritériumokat alkalmaztunk a megbízható adatok szerzése érdekében, miközben a pragmatikus végpontok segítettek a valóéletből származó következtetések levonásában.

KÖVETKEZTETÉS

Összefoglalva, a TFB hatékony a krónikusan aktív UC, valamint az ASUC betegek számára is. Eredményeink alapján a kezelést minél korábbi vonalban célszerű alkalmazni. Az UST és VDZ hatékony és biztonságos alternatívák anti-TNF refrakter, vagy intoleráns CD betegek számára, bár alkalmazásuk alacsonyabb vonalban javasolt. Végül, a darvadstrocel hatékonysága magasabbnak bizonyult, mint a klinikai vizsgálatokban. A terápia hatékonyságát az alacsonyabb perianális klinikai aktivitás és kevesebb fisztulajárat prediktálhatja.

ÚJ EREDMÉNYEK

1. A TFB hatékony bélmentő kezelésként, valamint krónikus aktivitás esetén UC-ban, míg a terápiás siker előre jelzi az alacsonyabb kezdeti klinikai aktivitás, az életkor és a nem.
2. Az UST magasabb perzisztencia arányt mutat a VDZ-hoz képest luminális CD-ben, azonban hatékonysági eredményekben nem mutatkozott különbség.
3. A megfelelő betegválasztás, fisztula preparáció és sebészeti szakértelem segíthet a darvadstrocel kezelés sikeres alkalmazásában PFCD esetén.
4. Mind a négy gyógyszer biztonságos alternatívát jelent anti-TNF kezelés kudarca után.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Először is, szeretném kifejezni őszinte hálámat témavezetőmnek, **Prof. Dr. Molnár Tamás** professzor úrnak, az ő felbecsülhetetlen támogatásáért, iránymutatásáért és mentorálásáért, amelyeket doktori kutatásom során nyújtott. Nagyon hálás vagyok **Dr. Farkas Klaudiának** is, folyamatos támogatásáért, együttműködéséért és hajlandóságáért, hogy megossa velem szakértelmét. Az elkötelezettségük és az a jelentős időráfordítás, amit a fejlődésemre szántak, elengedhetetlenek voltak a disszertációm elkészítéséhez. Külön köszönet illeti barátomat és kollégámat, **Dr. Resál Tamást**, aki mindvégig kitartóan támogatta, inspirálta, és fáradhatatlanul segítette szakmai munkámat. Mély hálával tartozom a Colorectalis Kutatócsoport tagjainak. Szeretném kifejezni hálás köszönetemet családomnak az ő feltétel nélküli támogatásukért, megértésükért és türelmükért.