

**Objektív betegség monitorozás, biohasonlók és
szorongás/depresszió szerepe a gyulladásos
bélbetegségekben**

PhD értekezés

dr. Lontai Livia

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Rácz Károly Konzervatív Orvostudományi Tagozat



Témavezető: Dr. Lakatos Péter L., DSc, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Erőss Bálint, PhD egyetemi adjunktus
Dr. Mersich Tamás, PhD oszt. vezető főorvos

Komplex vizsga Bizottság:

Elnök: Dr. Molnár Béla, DSc, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Béres Nóra, PhD. egyetemi tanársegéd
Dr. Kürti Zsuzsanna, PhD

Budapest, 2025

1. Bevezetés

A gyulladásos bélbetegség (IBD) előfordulása és incidenciája az utóbbi évtizedekben jelentős növekedést mutatott. A betegség szoros orvos-páciens kapcsolatot és élethosszig tartó kezelést igényel, mivel a gyakori fellángolások és tartós aktivitás súlyos szövődményekhez vezethet. A kezelés folyamatos optimalizálása elengedhetetlen a hosszú távú prognózis és az életminőség javítása érdekében. A "treat-to-target" stratégia célja az objektív betegségkontroll elérése, amely klinikai, biokémiai, endoszkópos és hisztológiai remissziót foglal magában.

Az IBD kezelésében a biológiai terápiák jelentős előrelépést hoztak, ám ezek globális költségei gyorsan fenntarthatatlan szintre emelkedtek. Az anti-TNF szerek szabadalmainak lejárta lehetőséget biztosított a biohasonló készítmények alkalmazására, ezzel jobb hozzáférést biztosítva a biológiai kezelésekhez.

A pszichológiai tényezők fontos szerepet játszanak az IBD kialakulásában és lefolyásában, ráadásul a gyulladásos bélbetegek körében magasabb a szorongás és depresszió előfordulásának gyakorisága. A személyre szabott gyógyszeres kezelés mellett az IBD multidiszciplináris ellátásának fontos eleme a pszichés támogatás, mely pozitív hatással lehet az érintettek életminőségére.

2. Az objektív monitorozási stratégia jelentősége gyulladásos bélbetegségekben – IBD központunk által végzett obszervációs vizsgálat

2.1 Célkitűzés

Célunk volt, hogy felmérjük teljesülnek-e IBD centrumunkban a rendszeres utánkövetés alatti objektív betegségfelmérés kritériumai a STRIDE II konszenzus ajánlása szerint. Valamint, hogy értékeljük a treat-to-target jelentőségét, meghatározzuk annak terápiára gyakorolt hatását.

2.2 Módszerek

A vizsgálatba 2018-ban tercier centrumunkban megjelent, összesen 161 IBD-s beteget vontunk be konszekutív módon. A betegek betegségfolyását, kezelését, az elérhető biomarkereket, képalkotó és endoszkópos eredményeket gyűjtöttük össze. A monitorizálást negyedéves intervallumban mutatott klinikai betegségaktivitás alapján hasonlítottuk össze egyéves követési idő alatt. A betegeket minden időszakban négy kategóriába soroltuk: remisszió, fellángolás, fellángolás utáni állapot vagy folyamatos aktivitás.

2.3 Eredmények

Összesen 644 negyedéves intervallumot tanulmányoztunk, mely során biomarker vizsgálatra 82,9–83,9%-ban került sor klinikai aktivitástól függetlenül. Kolonoszkópiát gyakrabban végeztünk aktív betegség esetén (fellángolás/folyamatos betegségaktivitás: 21,1% / 18,9%), szemben klinikai remisszióban (10,1%). MR-vizsgálatot Crohn-betegeknél az esetek 7,7–16,7%-ában kértünk

negyedévente, míg a CT alkalmazása alacsony volt (2,4%/időszak) és elsősorban aktív betegség esetén történt. Terápia optimalizálásra aktív betegség esetén gyakrabban került sor (biológiai terápia indítása/dózisoptimalizálás: 31,1% / 33,8%, szteroidkezelés indítása: 13,2%/). A folyamatos aktivitással (2,62), fellángolással (2,45) és fellángolás utáni állapottal (2,05) rendelkező betegek átlagos orvos-beteg találkozóinak száma magasabb volt, mint a remisszióban lévőké (1,68).

3. Nem-terápiás váltás adalimumab originális készítményről biohasonlóra, illetve biohasonlóról biohasonlóra gyulladásos bélbetegségben – multicentrikus vizsgálat

3.1 Célkitűzés

Célunk volt, hogy megvizsgáljuk az adalimumab originális készítményről bioszimilerre és bioszimilerek közötti nem-terápiás váltás rövid- és középtávú klinikai hatékonyságát, biztonságosságát és a gyógyszeren maradáást.

3.2 Módszerek

Tanulmányunkba 276 fenntartó adalimumab terápiában részesülő beteget vontunk be konszekutív módon (n = 205 Crohn-betegség, n = 71 colitis ulcerosa). A klinikai hatékonyságra, biomarkerekre és mellékhatásokra vonatkozó adatokat négy időpontban gyűjtöttük össze: 8–12 héttel a váltás előtt, a váltáskor, 8–12 héttel, valamint 20–24 héttel a váltás után. A gyógyszeren maradáást medián 40 hét követés után értékeltük.

3.3 Eredmények

174 beteg esetében történt az originátor készítményről bioszimilerre, 102 betegnél fordult elő bioszimilerek közötti váltás. Nem találtunk szignifikáns különbséget a klinikai remissziós arányokban a vizsgált időpontokban sem az originátorról bioszimilerre (87,3% / 88,5% / 86,5% / 85,7%), sem a bioszimilerről bioszimilerre történő váltás esetén (74,5% / 78,4% / 85,3% / 79,8%). A C-reaktív protein átlagos szintje egyik csoportban sem változott érdemben ($p = 0,856$, illetve $p = 0,525$). A gyógyszer tolerancia hasonló volt a két csoport között: a gyógyszeren maradás valószínűsége 91,6% (SE:2,3) az originátorról váltók és 87,0% (SE: 3,4) a bioszimilerek közti váltók körében. Összesen öt injekcióval kapcsolatos mellékhatást jelentettek.

4. Gyulladásos bélbetegek mentális egészségének vizsgálata egy magyarországi IBD-központ által végzett keresztmetszeti vizsgálat keretein belül

4.1 Célkitűzés

Tanulmányunk célja volt, hogy felmérjük a szorongás és depresszió előfordulási gyakoriságát tercier IBD centrumunkban, valamint, hogy meghatározzuk e mentális állapotok prediktív faktorait.

4.2 Módszerek

117 beteget vontunk be konszekutív, önkéntes módon 2021. decembere és 2022. februárja között. Kérdőív segítségével

gyűjtöttünk adatokat a demográfiai jellemzőkről, a betegség lefolyásáról, valamint az IBD-specifikus panaszokról. A szorongásos tüneteket a GAD-7, míg a depresszív tüneteket a PHQ-9 kérdőív segítségével mértük fel. A betegségaktivitást a Crohn-betegség aktivitási index és a parciális Mayo pontszámok alapján értékeltük.

4.3 Eredmények

A teljes populáció 15%-ánál közepes–súlyos szorongásos zavart, míg 22%-ánál közepes–súlyos depressziót észleltünk. A résztvevők közül mindössze 6 beteg részesült hangulatzavarra ható gyógyszeres kezelésben, és 38 fő számolt be arról, hogy élete során valaha mentális támogatást vett igénybe.

A GAD-7 és a PHQ-9 kérdőívekkel mért pontszámok szignifikáns korrelációt mutattak több klinikai paraméterrel, különösen a székélések számával, a véres széklet jelenlétével, a hasi fájdalom mértékével, a fellángolások gyakoriságával, valamint a Crohn-betegség aktivitási indexszel.

5. Következtetések

5.1 Az objektív monitorozási stratégia jelentősége gyulladásos bélbetegségekben

- Ambulanciánkon az objektív, szoros betegségkövetési stratégiát alkalmaztunk, mely az aktív betegek nagy részében a terápia gyakori és korai optimalizálását eredményezte.
- Tanulmányunk értékes valós életbeli adatokat szolgáltat a szigorú betegségmonitorozás jelentőségéről gyulladásos bélbetegek körében.
- Eredményeink, hasonlóan a CALM vizsgálathoz, igazolják, hogy a komplex monitorozás jelentősen javítja a klinikai kimeneteket.

5.2 Nem-terápiás váltás adalimumab originális készítményről biohasonlóra, illetve biohasonlóról biohasonlóra gyulladásos bélbetegségben

- Tanulmányunk az elsők között vizsgálta nagy betegpopulációban a biohasonlók közötti nem-orvosi váltás biztonságosságát ADA terápiában.
- Az azonos hatóanyagú készítmények közötti váltás nem befolyásolta a kezelés hatékonyságát vagy biztonságosságát.
- A terápiás fenntarthatóság magas maradt az originális és bioszimiler, valamint bioszimiler-bioszimiler váltások során.

5.3 Gyulladásos bélbetegek mentális egészségének vizsgálata

- Az első magyarországi tanulmány, amely IBD-s betegek körében vizsgálja a szorongás és depresszió előfordulását.
- Azonosítottunk bizonyos tüneteket (gyakoribb széklet, véres széklet, hasi fájdalom), melyek rizikófaktorok lehetnek a pszichés zavarok kialakulásában.
- Eredményeink alapján Magyarországon elsőként vezettük be a kognitív viselkedésterápiát az IBD-s betegek pszichés támogatásába.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. A dolgozathoz kapcsolódó publikációk:

1. Objective Disease Monitoring Strategies from a Tertiary Inflammatory Bowel Disease Center in Hungary.
Lontai L, Kürti Z, Gonczi L, Komlódi N, Balogh F, Iliás Á, Lakatos PL.
Turk J Gastroenterol. 2023 May;34(5):508-515. doi: 10.5152/tjg.2023.22339.
IF: 1,4
2. Non-medical switch from the originator to biosimilar and between biosimilars of adalimumab in inflammatory bowel disease - a prospective, multicentre study.
Lontai L, Gonczi L, Balogh F, Komlodi N, Resal T, Farkas K, Molnar T, Miheller P, Golovics PA, Schafer E, Szamosi T, Ilias A, Lakatos PL.
Dig Liver Dis. 2022 Dec;54(12):1639-1645. doi: 10.1016/j.dld.2022.07.004. Epub 2022 Aug 2.
IF: 4,5
3. Burden of Mental Health among Patients with Inflammatory Bowel Disease-A Cross-Sectional Study from a Tertiary IBD Center in Hungary.
Lontai L, Elek LP, Balogh F, Angyal D, Pajkossy P, Gonczi L, Lakatos PL, Iliás Á. J Clin Med. 2024 Mar 29;13(7):2002. doi: 10.3390/jcm13072002.
IF: 3

6.2. A dolgozathoz nem kapcsolódó publikációk:

1. Treatment Targets in Ulcerative Colitis: Is It Time for All In, including Histology?
Wetwittayakhlang P, Lontai L, Gonczi L, Golovics PA, Hahn GD, Bessissow T, Lakatos PL.
J Clin Med. 2021 Nov 26;10(23):5551. doi: 10.3390/jcm10235551.
IF: 4,964
2. Clinical efficacy, drug sustainability and serum drug levels in Crohn's disease patients treated with ustekinumab - A prospective, multicenter cohort from Hungary.
Gonczi L, Szanto K, Farkas K, Molnar T, Szamosi T, Schafer E, Golovics PA, Barkai L, Lontai L, Lovasz B, Juhasz M, Patai A, Sarang K, Vincze A, Sarlos P, Farkas A, Dubravcsik Z, Toth TG, Miheller P, Ilias A, Lakatos PL.
Dig Liver Dis. 2022 Feb;54(2):207-213. doi: 10.1016/j.dld.2021.07.008. Epub 2021 Jul 31.
IF: 4,5
3. Incidence, Predictive Factors, Clinical Characteristics and Outcome of Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding - A Prospective Population-based Study from Hungary.
Lakatos L, Gonczi L, Lontai L, Izbeki F, Patai A, Racz I, Gasztonyi B, Varga-Szabo L, Ilias A, Lakatos PL.
J Gastrointestin Liver Dis. 2021 Sep 21;30(3):327-333. doi: 10.15403/jgld-3495.
IF: 2,142

4. Anemia classification, prevalence and predictive factors in inflammatory bowel disease.

Balogh F, Angyal D, Ecseki AÁ, Sebeszta ZV, Gönczi L, Lontai L, Miheller P, Lakatos P, Iliás Á.

Orv Hetil. 2025 Jan 12;166(2):60-66. doi:

10.1556/650.2025.33197. Print 2025 Jan

12.PMID: 39799539 Hungarian.

IF:0,8

5. Malignant solid tumor associated with hypereosinophilic syndrome.

Lontai L, Angyal D, Folhoffer A, Istenes I, Szirtes I, Iliás Á.

Orv Hetil. 2022 Oct 30;163(44):1758-1762. doi:

10.1556/650.2022.32606. Print 2022 Oct

30.PMID: 36309891 Hungarian.

IF:0,6

6. Use of Adalimumab Biosimilars in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases.

Lontai L; Iliás, Á.

GYÓGYSZERÉSZ TOVÁBBKÉPZÉS (Pharmacist Continuing Education) 15(7), pp. 260–264. (2021).

Hungarian.

IF:0

ΣIF: 21,906