

# TNF-alfa-ellenes antitest-terápia Crohn-betegségben

Lakatos Péter László, Lakatos László

## ANTI-TNF- $\alpha$ ANTIBODY THERAPY IN CROHN'S DISEASE

A Crohn-betegség krónikus gyulladós kórkép, amely a gastrointestinalis traktus bármely területét érintheti. A betegség patogenezise csak részben ismert, különböző környezeti és egyéni (például genetikai, epithelialis, immun- és nem immun-) tényezők együttesen vezetnek a krónikus gyulladós folyamat elindításához, amelyben egyaránt jelentős szerepe van a pro- és antiinflammatorikus citokineknek és a lamina propria T-sejtjei defektív apoptózisának. A proinflammatorikus citokinek közül Crohn-betegségben a TNF- $\alpha$  játssza az egyik legfontosabb szerepet. Az utóbbi években a Crohn-betegség patogenezisének pontosabb megismerése számos új, specifikus (köztük TNF- $\alpha$  és TNF- $\alpha$ -receptor-ellenes) biológiai szer kifejlesztéséhez vezetett. A szerzők az anti-TNF- $\alpha$ -kezeléssel kapcsolatos eredményeket foglalják össze.

Crohn's disease is a chronic inflammatory disorder which may affect any part of the gastrointestinal tract. Its pathogenesis is only partially understood; various environmental and host (e.g., genetic, epithelial, immune and non-immune) factors are involved, together initiating a chronic uncontrolled inflammation, which is partly due to an imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines, and a defective apoptosis of lamina propria T cells. Among pro-inflammatory cytokines, tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) seems to play a central role in Crohn's disease. Over the past years, the increasing knowledge on the pathogenesis of Crohn's disease has led to the development of a number of biological agents targeting specific molecules involved in gut inflammation, including TNF- $\alpha$  and its receptors. This paper reviews the rationale for the use of TNF- $\alpha$  inhibitors in the treatment of Crohn's disease.

**gyulladós bélbetegség, kezelés,  
infiximab, adalimumab, certolizumab**

**inflammatory bowel disease, treatment,  
infiximab, adalimumab, certolizumab**

dr. Lakatos Péter László (levelező szerző/correspondent): Semmelweis Egyetem,  
I. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University, 1st Department of Internal Medicine;  
H-1083 Budapest, Korányi S. u. 2/A. E-mail: kislakpet@bel1.sote.hu  
dr. Lakatos László: I. Sz. Belgyógyászati Osztály, Csolnoky Ferenc Megyei Kórház/  
Csolnoky Ferenc County Hospital, 1st Department of Internal Medicine; Veszprém

Érkezett: 2007. április 10. Elfogadva: 2007. július 3.

**A** Crohn-betegség krónikus gyulladós kórkép, amely a gastrointestinalis traktus bármely területét érintheti. A betegség patogenezise csak részben ismert, különböző környezeti és egyéni (például genetikai, epithelialis, immunológiai és nem immunológiai) tényezők együttesen vezetnek a krónikus gyulladós folyamat elindításához (1, 2). A betegségre a bél transmurális gyulladása jellemző, gyakori a lefolyás során az intestinalis – köztük szűkület és fisztula –, valamint extraintestinalis szövődmények megjelenése (3, 4).

A konvencionális terápiás lehetőségek (mesalazin, antibiotikumok, szteroidok és immunmodulánsok)

hosszú távú klinikai eredménye a betegek jelentős részében nem megfelelő, a betegség egyes esetekben csak erőteljes szteroidkezelésre reagál, annak minden ismert mellékhatásával. A hatás időtartama azonban rövid, és már egy év elteltével is körülbelül a betegek harmadában szteroidrezisztenciával, illetve -dependenciával kell számolni (5, 6). Mindez természetesen gyakori kórházi felvételhez vezet. Az elmúlt években számos tanulmány igazolta a TNF- $\alpha$ -ellenes kezelés kedvező hatását Crohn-betegségben, mind annak aktív szakaszában, mind a remisszió fenntartásában. Az alábbiakban ezeket a lehetőségeket és a lehetséges hatásmechanizmust mutatjuk be.

## A TNF- $\alpha$ és gátlásának funkcionális következményei Crohn-betegségben

Ismert, hogy Crohn-betegségben a megfigyelhető immunválasz elsősorban T-helper-1 (Th-1) természetű. Emellett szól a magasabb interleukin-12 (IL-12), tumornekrózis-faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) és interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) -termelés (7), illetve a nukleáris faktor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) magasabb produkciója (8). Újabban egy másik, hasonló Th17 sejtpopulációnak és az IL-17 és -23-nak is fontos szerepet tulajdonítanak (9).

A Crohn-betegség patogenezisében igen fontos szerepet játszik a TNF- $\alpha$  (10). A monocyta-macrophag rendszer alapvető a termelésében, bár a T- és a B-lymphocyták, a természetes ölő- (NK) sejtek és epithelialis sejtek is hozzájárulnak. A bakteriális lipopoliszacharidok (LPS), az interleukin-2 (IL-2), a granulocyta-macrophag kolóniastimuláló faktor (GM-CSF), továbbá a toll-like receptorokon keresztül számos Gram-pozitív és Gram-negatív baktérium fokozza a TNF- $\alpha$  termelődését (11, 12). A TNF- $\alpha$  a membrán-asszociált prekurzormolekulából (pro-TNF) képződik a TNF- $\alpha$ -konvertáló (TACE) enzim segítségével (13). Ez után a képződő TNF-molekula a mucosába, majd a keringésbe kerül, és specifikus receptorokhoz kötődés során az NF- $\kappa$ B aktivációjához vezet. A hatást a TNF-receptorok (TNFR) közvetítik. Funkcionálisan két típust különböztethetünk meg: a TNFR1-et (p55), amelyet számos sejttípus expresszál, illetve a TNFR2-t (p75), amit leginkább leukocytákon és epithelialis sejteken figyeltek meg.

A TNF- $\alpha$  gyulladásban betöltött fontos szerepét számos kísérletes és humán adat alátámasztja Crohn-betegségben. Így a TNF- $\alpha$  magas koncentrációban mutatható ki a vérplazmából, a székletből, az egészséges és gyulladt bélszövetből (14), továbbá transzgenikus, a TNF- $\alpha$ -t fokozottan expresszáló állatokban a terminális ileum spontán gyulladása figyelhető meg, ami

kivédhető, illetve meggyógyítható a TNF- $\alpha$ -antitest adásával (15).

Mindezek alapján a TNF- $\alpha$  blokkolása logikus lehetőségnek tűnt a humán Crohn-betegség terápiájában is. A lehetséges gátlómechanizmusokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Számos különböző antitest került kipróbálásra. Közülük elsősorban az infliximabról rendelkezünk viszonylag hosszú távú klinikai tapasztalattal, de gyógyszervizsgálatokban (és hamarosan a mindennapi gyakorlatban is) hatékonynak bizonyult az adalimumab és egyes betegcsoportokban a certolizumab pegol és a CDP 571 is.

Az infliximab (Remicade) egy intravénásan adható IgG1 típusú egér-humán kiméramolekula (75%-ban humán, 25%-ban egér). Mind a szolúbilis, mind a membránhoz kötött TNF- $\alpha$  molekulához képes kötődni, azt neutralizálni, amely végül komplement-aktiváció és apoptózis útján a sejtek líziséhez vezet (10).

A különböző, gyakorlatban kipróbált anti-TNF- $\alpha$ -antitestek alkalmazásának funkcionális következményeit a 2. táblázatban foglaltuk össze.

Az infliximab terápiás hatásának közvetítésében a membránhoz kötött és szolúbilis TNF- $\alpha$  molekula semlegesítése nem magyarázza meg kizárólagosan a szer hatékonyságát Crohn-betegségben (7). Ezt az is támogatja, hogy a szintén TNF- $\alpha$ -ellenes hatású pentoxifyllin hatástalannak bizonyult a Crohn-betegség kezelésében (16), valamint hogy az infliximab jóval a keringési féléletidejét meghaladóan is hatékonyan mutatkozott (17). A hatás szempontjából az egyik legfontosabb mechanizmus valószínűleg a monocyták és lamina propria T-sejtjei apoptózisának indukciója (18). Ezt támasztja alá, hogy a kezelésre reagáló betegekben a T-sejtek apoptózisa figyelhető meg a lamina propria-ban (19).

Az adatok alapján elmondható, hogy az infliximab specifikusan a lamina propria aktivált T-sejtjeinek apoptózisát fokozza, míg a keringő, illetve a nem aktív sejtekre nem hat (18). A mechanizmus pontos részletei nem ismertek, de úgy tűnik, hogy a kaszpázrendszer aktivációja szükséges és független a Fas-dependens mechanizmusoktól (19, 20), ugyanis a Fas-Fas dimerek specifikus gátlása nem befolyásolta az infliximab által előidézett apoptózist, míg a kaszpázrendszer blokkolása igen. A TNF- $\alpha$ -blokkoláson és apoptózisindukción felül az infliximab számos további antiinflammatorikus hatással rendelkezik, így például csökkenti a Crohn-betegségben fokozottan expresszálódó, keringő fibroblastnövekedési faktor (bFGF) és vascularis endothelialis növekedési faktor szintjét (21). Új adatok szerint a mucosában a CD40/CD40 ligand út gátlásához is vezet (20), gátolja az endothel felületén kötött CD40-et, csökkenti annak T-sejtek általi termelését és a szolúbilis CD40L-szinteket.

Számos további anti-TNF- $\alpha$ -antitest került kipróbálásra Crohn-betegségben, de a pontos hatásmechanizmusuk nem tisztázott.

A potenciálisan kevésbé immunogén CDP571 iv. ad-

### 1. TÁBLÁZAT

#### A TNF- $\alpha$ -gátlás lehetséges módjai

##### A TNF- $\alpha$ -termelés gátlása:

- nem specifikus gátlás (szteroidok, cyclosporin),
- pentoxyphyllin (az intracelluláris cAMP növelésével a TNF- $\alpha$ -expresszió gátlása),
- thalidomid (a TNF- $\alpha$  mRNS-ének a degradációját fokozza),
- TACE gátlása (metalloproteinázinhibitorokkal),
- NF $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B) gátlása oligosense nukleotidokkal.

##### TNF- $\alpha$ -ellenes monoklonális antitestek:

- infliximab,
- CDP571.

##### TNF-receptor-fúziós protein (etanercept, onercept):

- rekombináns humán TNFR p75-Fc,
- rekombináns humán TNFR p55-Fc.

TNF: tumornekrózis-faktor; cAMP: ciklikus adenzin-monofoszfát; TACE: TNF- $\alpha$ -konvertáló enzim

## 2. TÁBLÁZAT

A különböző anti-TNF- $\alpha$ -antitestek hatásmechanizmusa

Gyógyszer	Szolúbilis és membránhoz kötött TNF- $\alpha$ -kötés	CDC	ADCC	Apoptózisindukció
Infliximab (Remicade)*	igen	igen	igen	igen
CDP571	igen	nem	nem	?
CDP870	igen	nem	nem	nem
Adalimumab (Humira)*	igen	igen	igen	igen
Etanercept	igen	nem	nem	nem
Onercept	igen	nem	nem	nem

\*Magyarországon Crohn-betegség indikációjában elérhető, az infliximab colitis ulcerosa indikációjában is.  
CDC: komplementdependens citotoxicitás; ADCC: antitestdependens citotoxicitás

ható, humanizált, IgG<sub>4</sub> monoklonális anti-TNF- $\alpha$ -antitest 95%-ban humán molekula, míg a certolizumab pegol (CDP870) humanizált anti-TNF- $\alpha$ -antitest pegilált Fab fragmentje. A polietilén-glikollal történt pegiláció útján a molekula féléletidejét jelentősen növelni lehetett, érdekes módon azonban az így képződött molekula nem képes az apoptózis indukciójára, nem indukál komplement- és antigén-dependens citotoxicitást sem.

Egy további lehetőség a teljesen humanizált, rekombináns géntechnológiával előállított TNF- $\alpha$ -gátló adása (etanercept, onercept). Az etanercept két azonos rekombináns humán szolúbilis p75 fehérjéből áll, amit a humán IgG<sub>1</sub> molekula Fc-régiójához kötöttek. Az onercept hasonló fúziós fehérje, amely szolúbilis p55 és a humán IgG<sub>1</sub> molekula Fc-régiójából áll. Egyikük sem képes az apoptózis indukciójára. Az adalimumab szintén teljesen humanizált anti-TNF- $\alpha$  monoklonális IgG<sub>1</sub>-antitest, amely subcutan adható. Az infliximabhoz hasonlóan képes a szolúbilis és membránhoz kötött TNF- $\alpha$  semlegesítésére, komplementfixációra, ezenfelül antigén indukálta citotoxikus hatása is van (22). Képes továbbá kaszpázdependens módon az apoptózis indukciójára is (23), az immunogenitása ennek ellenére kisebb.

## Klinikai tapasztalatok

### Infliximab

Az infliximab hatékonynak bizonyult mind a luminális, mind a fisztulával szövődött Crohn-betegség terápiájában, továbbá a remisszió indukciójában és fenntartásában.

Az első multicentrikus, kettős vak, randomizált, kontrollált (RCT) vizsgálatban (24) az infliximab rövid távú hatékonyságát vizsgálták 108, közepes-súlyos aktivitást mutató luminális kórfolyamattól szenvedő Crohn-betegben. A betegek 5, 10, illetve 20

mg/ttkg adagú, egyszeri infúziós kezelésben részesültek. Az elsődleges végpont a negyedik héten mért klinikai válasz volt. A válaszadás aránya 81, 50 és 64%-nak bizonyult az előbb említett dózissorrendnek megfelelően, ami szignifikánsan jobb volt a placebo csoportban tapasztaltnál (17%). A 12. héten az infliximabinfúzióval kezelt csoportban a válaszadás még mindig szignifikánsan jobbnak adódott (infliximab 41% vs. placebo 12%). Egy következő tanulmányban (25) 94 fisztulázó (perianalis és abdominalis) betegen vizsgálták a három egymást követő alkalommal adott infúziós kezelés hatását (0., második és hatodik hét). Harmincegy beteg 5 mg/ttkg, 32 beteg 10 mg/ttkg dózisu infliximab-, míg 31 beteg placebokezelésben részesült. A váladékozó fisztulák számának (és hozamának) 50%-os csökkenése 5, illetve 10 mg/ttkg infliximab adása esetén itt is szignifikánsan gyakoribb volt (68%, 56%,  $p=0,002$  és  $p=0,02$ ), mint placebo esetén (26%). A fisztulák teljes bezáródása, legalábbis ideiglenesen, a betegek 55, 38, illetve 13%-ánál volt megfigyelhető.

Ezt követően vizsgálták az infliximabkezelés hatékonyságát és mellékhatásait fenntartó kezelésként is. Az ACCENT 1 (A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long Term Treatment Regimen) tanulmányban 573 Crohn-beteg részesült fenntartó, nyolchetenként adott infliximabkezelésben az indukciót (0, két- és hathetes infúziók) követően. A fenntartó infliximabkezelés mind a 30., mind az 54. héten szignifikánsan jobbnak bizonyult, mint a placebo. A 30. héten a betegek 42%-a, illetve 21%-a volt remisszióban ( $p=0,0001$ ; OR=2,71, 95%-os CI 1,6–4,6), és nem volt különbség az 5 és 10 mg/ttkg-ot kapó csoportok között. A hatékonyság idővel csökkent, de az infliximabkezelésben részesülő betegeknek még az 54. héten is 33%-a volt remisszióban, szemben a place-

Az elmúlt években számos tanulmány igazolta a TNF- $\alpha$ -ellenes kezelés kedvező hatását Crohn-betegségben.

bocsoportban elért 14%-kal ( $p=0,0001$ ;  $OR=3,17$ , 95%-os CI 1,7–5,8) (26).

A perianalis és enterocutan fisztuláktól szenvedők csoportjában (ACCENT2) hasonló séma szerint részesültek a betegek ( $n=306$ ) 5 mg/ttkg infliximab- vagy placebokezelésben az indukciót követően. A betegek 69%-a érte el az elsődleges végpontot, azaz a drenáló fisztulák számának (illetve hozamának) 50%-os csökkenését, ők kerültek randomizálásra. Az 54. héten az infliximabkezelésben részesülő betegek 36%-ánál észlelték az összes fisztula záródását, szemben a placebo csoport betegeinek 19%-ával ( $p=0,009$ ;  $OR=2,37$ , 95%-os CI 1,2–4,6). A klinikai válasz is hasonló arányban különbözött (46% vs. 19%,  $p=0,001$ ;  $OR=2,8$ , 95%-os CI 1,5–5,2) (27).

A fenti adatok alapján az infliximabot az Egyesült Államokban, valamint Európában és hazánkban is törzskönyvezték a közepes-súlyos, lüminális és fisztulázó betegségben a remisszió indukciójára és fenntartására, a konzervatív terápiára nem reagáló esetekben. Érdemes megjegyezni, hogy a korábban egyértelműen kontraindikációt jelentő szűkületes betegség az újabb adatok alapján nem jelent ellenjavallatot a TREAT regiszter adatai alapján [lásd részletesen később (28)].

## CDP571, etanercept és onercept

A CDP571 iv. adható, IgG<sub>4</sub> típusú, humanizált, monoklonális anti-TNF- $\alpha$ -antitest, 95%-ban humán eredetű, az infliximabnál kevésbé immunogén.

Kettős vak, II. fázisú vizsgálatban 31 Crohn-beteg tanulmányozták az egyszeri, 5 mg/ttkg-nyi CDP571- (n=21) kezelés hatékonyságát a placebohoz képest (n=10). Az elsődleges végpont a Best-index (Crohn's Disease Activity Index: CDAI) változása volt a második héten, ami a CDP571-infúzió hatására szignifikánsan csökkent ( $p=0,0003$ ), míg placebo esetén nem. A hatás azonban a nyolcadik hétre megszűnt (29). Egy ezt követő 24 hetes tanulmányban 169 közepes-súlyos

Crohn-beteget randomizáltak 10, 20 mg/ttkg dózisú CDP571-ből vagy placebóból álló indukciós kezelésre, illetve a nyolcadik és 12. héten adott, 10 mg/ttkg adagot vagy placebót tartalmazó fenntartó kezelésre. A második héten a klinikai válasz ugyan jobb volt a 10 mg/ttkg CPD571-kezelés esetén, a 24 hetes követés során azonban nem mutatkozott szignifikáns különbség a kezelt és nem kezelt csoport között, sem a klinikai válasz, sem a remisszió vonatkozásában (30).

Egy további, nagy, III. fázisú vizsgálatban 296 Crohn-beteget kezeltek nyolchetenként adott, 10 mg/ttkg CPD571-et (n=263) vagy placebót tartalmazó (n=132) infúzióval 24 héten keresztül. Az elsődleges végpont (a 24. héten mért klinikai válasz) nem különbözött a két csoportban (30,4% vs. 23,5%,  $p=NS$ ). Post-hoc analízis során a 10 mg/dl-nél magasabb C-

reaktív protein (CRP) -szint (n=159) esetén a klinikai válasz a 28. héten is szignifikánsan jobb volt az aktív kezelésben részesült betegek körében (28,7% vs. 12,1%,  $p=0,018$ ) (31).

Egy következő III. fázisú RCT-vizsgálatban 271, szteroiddependens beteget randomizáltak 32 héten keresztül, nyolchetenként adott 10 mg/ttkg (n=181) CPD571- vagy placebo- (n=90) kezelésre. A 36. héten a szteroidot a betegektől a két csoportban hasonló arányban lehetett megvonni (29,3% vs. 36,7%), így szteroidspóroló („steroid sparing”) hatást sem sikerült igazolni (32). A fenti adatok alapján a gyógyszer fejlesztését a gyártó beszüntette.

A kezdeti kedvező eredmények ellenére Crohn-betegségben a rheumatoid arthritisben hatékony, humanizált etanercept és onercept is hatástalannak bizonyult a klinikai vizsgálatokban (33, 34).

## CDP870

A certolizumab pegol (CDP870) subcutan adható, humanizált monoklonális anti-TNF- $\alpha$ -antitest pegilált Fab fragmentje, amely képes a szolubilis és membránhoz kötött TNF-molekula kötésére, ugyanakkor apoptózis indukciójára nem.

Egy II. fázisú vizsgálatban 292, mérsékelt-súlyos, lüminális Crohn-betegségben szenvedőt kezeltek 100, 200 vagy 400 mg certolizumab pegollal, illetve placebóval a 0., negyedik és nyolcadik héten. A második héten az aktív kezelésben részesülő betegek mindhárom csoportjában magasabb volt a klinikai választ mutató betegek aránya. A legmagasabb dózis esetén a hatékonyság a 10. héten is szignifikánsan jobb volt (53% vs. placebo 30%;  $p=0,006$ ;  $OR=2,59$ , 95%-os CI 1,3–5,2), de a hatás a 12. hétre megszűnt (44% vs. 36%;  $p=0,278$ ). Ismét csak egy post-hoc analízis során a magasabb CRP-szintek esetén (n=119, >10 mg/dl a vizsgálat kezdetén) az aktív kezelés mindhárom dózisban hatékonyabbnak tűnt a placebohoz képest a 12. héten (certolizumab pegol 400 mg 42% vs. placebo 11%;  $p=0,005$ ;  $OR=5,8$ , 95%-os CI 2,4–13,9) (35).

Ezt követően két, III. fázisú vizsgálatban (PRECISE 1-2: Pegylated antibody fRagment Evaluation in Crohn's Disease: Safety and Efficacy) vizsgálták a certolizumab pegol hatékonyságát a remisszió indukciójára és fenntartására.

A PRECISE 1 vizsgálatban 662, közepes-súlyos aktivitást mutató Crohn-beteget randomizáltak 400 mg certolizumab pegol vagy placebokezelésre (a 0., második és negyedik héten, majd ezt követően négyhetente 24 héten keresztül). Az elsődleges végpont a 6. és a 6&26. héten bekövetkező klinikai javulás (CDAI  $\geq 100$  pontos csökkenés) volt a magas ( $\geq 10$  mg/dl) CRP-szintű betegek esetében. A klinikai válasz aránya a hatodik héten 37% vs. 26% volt, míg a 6&26. héten 22% vs. 12%, ami mindkét esetben statisztikailag szignifikánsnak bizonyult. A teljes csoportot tekintve (magas és nem magas CRP) a különbség hasonló volt (hatodik héten 35% vs. 27%, míg a 6&26. héten 23% vs. 16%) (36).

**A infliximab-kezelésben részesülő betegek 36%-ánál észlelték az összes fisztula záródását.**

A PRECISE 2 tanulmányban szintén közepes-súlyos állapotú Crohn-betegeket vizsgáltak (n=668) az előbbihez hasonló indukciós séma szerint. A hatodik héten azonban csak a klinikai választ mutató betegeket (64%, 428/668) kezelték tovább négyhetente, 24 héten keresztül adott, 40 mg certolizumab pegollal, illetve placebóval. Az elsődleges végpont a 26. héten mért klinikai válasz és remisszió volt a bevonáskor magas CRP-szintű ( $\geq 10$  mg/l, n=213) betegek esetében, illetve a teljes betegpopulációban. A klinikai válasz megmaradása szignifikánsan gyakoribb volt az aktív kezelés esetén a bevonáskor magas CRP-szintű betegek között (62% vs. 34%,  $p < 0,001$ ; OR=3,16, 95%-os CI 1,8–5,5). Az összes beteg körében, tehát az alacsony CRP-szintű betegeket is értékelve, a klinikai válasz tekintetében hasonló arányokat figyeltek meg (63% vs. 36%) (37). Post-hoc analízis során a 278 (42%), hatodik héten remisszióba került beteg közül is nagyobb arányban maradtak a betegek remisszióban a 26. héten (61% vs. 34%;  $p < 0,001$ ; OR=2,95, 95%-os CI 1,8–4,8). Érdekes megfigyelés továbbá, hogy a szer hasonlóan hatékonynak bizonyult infliximab naiv és korábban infliximabkezelésben már részesült betegeken. A PRECISE 2 vizsgálatban ugyanis 193/668 beteg már kapott korábban infliximabkezelést. A nem naiv és a naiv betegek válaszadási arányában ugyanakkor nem volt különbség. Az infliximabintoleráns, illetve az arra rezisztenciát mutató betegek körében azonban nem ismert a certolizumab pegol hatékonysága. Az is érdekes, hogy a klinikai válasz jobb volt azoknál a betegeknél, akiknél rövidebb ideje állt fenn a betegség.

Mindezek alapján a certolizumab pegol hatékony kezelési alternatívát jelent a Crohn-betegek remissziójának indukciójában és fenntartásában, elsősorban a magas CRP-szintű betegek esetében. Öröndetes továbbá, hogy a szer, a korábban infliximabkezelésben részesült betegeken is hatékonyan bizonyult. A gyógyszer regisztrációja folyamatban van.

## Adalimumab

Az adalimumab már elfogadott kezelési lehetőségként rendelkezésre áll rheumatoid arthritisben. A klinikai gyakorlatban körülbelül 2500 beteg kezelését végezték el (38). Gyulladásos bélbetegségekben az amerikai (FDA) és európai (EMA) hatóságok Crohn-betegségben 2007. június elején szintén engedélyezték a gyógyszer adását.

A kezdeti tapasztalatok a gyulladásos bélbetegségben való alkalmazásról esetközlések formájában jelentek meg. Először nyolc, infliximabra allergiás, illetve intoleráns betegen, aktív luminális szakaszban próbálták ki. A kezdeti 80 mg-os sc. dózist 40 mg-os, kéthetenként adott injekciós kezelés formájában folytatták, és egy kivétellel a betegek kedvezően reagáltak a kezelésre (39). A bőrpírtól eltekintve nem észleltek mellékhatást. A következő vizsgálatba 24, szintén infliximabra már nem reagáló vagy intoleráns betegnek adták a gyógyszert hasonló dozírozásban, 12 héten keresztül.

Klinikai hatás a betegek 59%-ánál volt megfigyelhető, a betegek közel harmada került remisszióba (40). Fisztulazáródás is megfigyelhető volt 33%-ban.

A kezdeti kedvező tapasztalatok után nagy esetszámú, III. fázisú RCT-ben vizsgálták a szer hatékonyságát. A CLASSIC 1 (Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease) vizsgálatba 299, közepes-súlyos, aktív luminális állapotú beteget vontak be, akik korábban nem részesültek anti-TNF- $\alpha$ -kezelésben. Három különböző indukciós kezelés hatékonyságát vizsgálták [adalimumab 160 mg/80 mg (n=76), 80 mg/40 mg (n=75), 40 mg/20 mg (n=74) a 0. és második héten] a placeboinjekcióhoz hasonlítva (n=74). A negyedik héten a két nagyobb dózisú indukciós kezelésben részesült csoportban szignifikánsan nagyobb volt a remisszióba került betegek aránya [adalimumab 40/20 mg 18% (p=0,36), 80/40 mg 24% (p=0,06), 160/80 mg 36% (p=0,001)] a placebokezeléshez képest (12%). A remisszió előidézéséhez meghatározták a szerzők a szükséges esetszámot is (number needed to treat, NNT), ami adalimumab 160/80 mg esetén négy (95%-os CI: 3–10) volt (41).

A társvizsgálatban (CLASSIC 2) a CLASSIC 1 vizsgálatba bevont 299 betegből 275 vett részt. A vizsgálat célja a remisszió fenntartása volt. A betegek a CLASSIC 1 vizsgálat végén 40 mg adalimumabot kaptak subcutan injekció formájában, majd a második héten. A vizsgálat elején és a negyedik héten is remisszióban lévő betegeket (n=55) randomizálták tovább három csoportba. Tizenkilenc beteg egy éven keresztül minden második héten kapott 40 mg adalimumabot, 18 hetente, míg 19 beteg placeboinjekciókat kapott. Az 56. héten a betegek 74, illetve 83%-a volt továbbra is remisszióban, szemben a placebo csoportban talált 44%-kal (adalimumab fenntartó kezelés vs. placebo p=0,012; OR=5,18, 95%-os CI 1,5–17,9) (42). Az életminőség is hasonló mértékben változott, azaz a remisszióban lévő betegeké nem változott, míg a placebo csoportban romlott. A negyedik héten a nem remisszióban lévő betegek közül 204 beteget szintén tovább kezeltek nyílt vizsgálat formájában, minden második héten adott, 40 mg injekció formájában. Mód volt a dózis emelésére is (hetente). Az így kezelt betegek 46%-a került remisszióba az 56. hétre.

A harmadik és egyben a legnagyobb esetszámú vizsgálatban a fenntartó kezelés hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták a szerzők. A II. fázisú RCT-be (CHARM: Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance) 854 közepes-súlyos aktivitású (CDAI 220–450) Crohn-beteget vontak be (43). A betegek a 0. és második héten indukciós adalimumabkezelést kaptak, 80, illetve 40 mg injekció formájában. A negyedik héten az értékelhető be-

---

**A szekvenciális  
terápia  
lehetőségét veti  
fel, hogy az  
adalimumab  
azoknak  
a betegeknek  
az esetében is  
hatékony, akik  
nem tolerálják  
az infliximabot,  
illetve akiknél  
hatástalan.**

---

tegek 58%-a (499/778) mutatott klinikai választ (CDAI-csökkenés  $\geq 70$  pont), ezeket a betegeket randomizálták hetente vagy kéthetente adott, 40 mg adalimumab-, illetve placebo-csoportba. A kezelést 56 héten keresztül folytatták. A remisszió aránya az 56. héten 41%, 36%, illetve 12% volt (adalimumab vs. placebo  $p < 0,0001$ ; OR=4,66, 95%-os CI 2,8–7,8).

Egy rheumatoid arthritises betegeken végzett, új metaanalízis eredménye szerint az összes használt anti-TNF- $\alpha$ -molekula fokozta a malignitás és a súlyos infekció esélyét.

Fisztulazáródást legalább két egymást követő látogatáskor az 56. héten a betegek 30, 37, illetve 13%-ánál figyeltek meg ( $p < 0,027$  a két kezelt csoportban). A hatás független volt a relapsus elején mért CRP-szinttől és attól, hogy korábban kapott-e a beteg infliximabkezelést.

A szekvenciális terápia lehetőségét veti fel, hogy az adalimumab azoknak a betegeknél is hatékony, akik nem tolerálják az infliximabot, illetve akiknél hatástalan. Kiseb nyílt vizsgálatokat (44) követően a GAIN (Gauging Adalimumab efficacy in Infliximab Nonresponders) III. fázisú vizsgálatba 325 ilyen, aktív stádiumban lévő Crohn-beteget vontak be, akik a 0. és 2. héten adalimumab- (160 és 80 mg;  $n=159$ ) vagy placebo- ( $n=166$ ) keze-

lésben részesültek. Az aktívan kezelt betegek a negyedik héten szignifikánsan nagyobb arányban kerültek remisszióba (21% vs. 7,2%,  $p < 0,001$ ).

## Mellékhatások

Az új gyógyszerek mellékhatásait természetesen a gyógyszer alkalmazásával együtt kell tanulmányoznunk, ezért is fontos ezek részletes taglalása. Gyakran csak a klinikai gyakorlatban merülnek fel a súlyos kétélyek (például a natalizumab és a progresszív multifokális leukoencephalopathia kapcsolata).

Viszonylag hosszú távú adatok leginkább az infliximabkezeléssel kapcsolatban állnak rendelkezésre. A mellékhatások közül kiemelendő, hogy a szer fokozza az infekciók esélyét (ezen belül is a tbc reaktivációját), illetve jól ismertek az infúziós reakció részjelenségei (légszomj, retrosternalis panaszok, palpítatio, kipirulás, láz, kiütések és ritkábban hypotensio), amelyekre a betegek körülbelül 15–20%-ánál kell számítanunk. A szérumbetegséghez hasonló tünetekkel járó késői hiperszenzitivitás ritkább, körülbelül a betegek 0,2%-ában jelentkezik 5–10 nappal az infúziót követően. Kialakulásában az immunválasznak és az infliximabbal szemben képződő antitesteknek tulajdonítanak jelentőséget (26). Az infekciós szövődmények gyakoriságában is szórnak az adatok (4–8,3%), a klinikai tanulmányokhoz képest a klinikai gyakorlatot összegző közleményekben gyakoribbabbak voltak (45). Gyakoribb volt a haláleset és a non-Hodgkin-lymphoma is (1,2% vs. 0,4%, illetve 1,4% vs. 0,2%), ugyanakkor az összes daganatos megbetegedés aránya nem különbözött az

influximabkezelésben nem részesült Crohn-beteg-populációtól (46). Az előbbi adat már csak azért is aggályos, mert igazán hosszú távú adatokkal nem rendelkezünk.

A kérdés tisztázására a forgalmazó cég létrehozott egy adatbázist, amelyben az infliximabbal kezelt betegek hosszú távú adatait gyűjtik [TREAT-Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, Assessment and Tool (47)]. Jelenleg közel 6500 beteg adatai hozzáférhető, ami mintegy 15 000 betegévnél felel meg. Az adatok gondos elemzése során nem találtak szignifikáns kapcsolatot az infliximabkezelés és a súlyos infekció esélye között (HR=1,40, 95%-os CI=0,95–2,07), a kockázatot inkább a szteroid együttes adásával magyarázták (HR=2,01, CI=1,40–2,90,  $p < 0,0001$ ). Az összefüggés azonban az infliximab esetén is csaknem szignifikáns volt. A tbc esélye ugyanakkor csaknem hatszorosnak adódott. A mortalitás szintén nem különbözött az infliximabbal kezelt és nem kezelt csoportban, míg egyértelműen kapcsolatot mutatott a szteroidszedéssel (HR=2,24, CI=1,37–3,66,  $p=0,001$ ). A tumoros megbetegedések (RR=1,1, 95%-os CI=0,71–1,63) és lymphoma aránya (RR=1,3, 95%-os CI=0,36–5,03) sem volt fokozott. A regiszter adatai természetesen nem fedik le az infliximabkezelte betegek összességét, és az objektivitás miatt azt is meg kell jegyezni, hogy a gyógyszercegtől nem független az adatbázis működése. Egy független vizsgálatban (48), a megjelent adatok elemzése során ennek részben elmentmondó következtetésre jutottak. Modellszámítások alapján egy teoretikus, 100 000 fős Crohn-betegpopulációban az infliximabkezelés körülbelül 12 000-rel több remissziót és 4250-nel kevesebb sebészeti beavatkozást eredményez egy év alatt, de ennek az „ára” 208 lymphoma és 249-cel több gyógyszer mellékhatás miatti halál. Még aggályosabb, hogy egy eddig ritkaságszámba menő lymphoma, a hepatosplenicus T-sejtes lymphoma gyakoribbá válását figyelték meg, különösen a fiatal betegcsoportban (49); eddig összesen nyolc esetet közöltek.

A certolizumab pegollal kapcsolatos mellékhatások jóval kevésbé ismertek. Az adatok még nem jelentek meg teljes közlemény formájában. A PRECISE 1 és 2 vizsgálatokban mindenesetre jó tolerálhatóságról számoltak be (36, 37). A tbc aránya ritkább volt, összesen egy betegen alakult ki, míg összesen két malignomát észleltek (egy rectumcarcinoma és egy tüdődaganat) az aktívan kezelt és a placebo-csoportban (egy non-Hodgkin-lymphoma és egy cervixcarcinoma). Az injekciós reakciók ritkábbak voltak a kontrollhoz képest (6,5–11,8% vs. 19,8–25,5%).

Az adalimumabmal kapcsolatban a CLASSIC 1, 2 és CHARM vizsgálatok eredménye alapján szintén inkább a helyi injekciós reakciók jellemzőek, amire a betegek 12–38%-ában lehet számítani. A tuberculosis reaktivációja nem fordult elő, míg relatíve specifikus reakciónak tűnik a nasopharyngitis-sinusitis, ami a betegek 5–15%-ában fordult elő (41–43). Érdeemes megemlíteni, hogy egy nagyobb betegszámú, rheumatoid arthritises betegeken végzett, új metaanalízis eredménye szerint az összes

használt anti-TNF-molekula (köztük az infliximab és az adalimumab is) fokozta a malignitás (OR: 3,29, 95%-os CI: 1,09–9,08) és a súlyos infekció (OR: 2,01, 95%-os CI: 1,31–3,09) esélyét (50).

## Összegzés

Az elmúlt években számos tanulmány igazolta az anti-TNF- $\alpha$  kezelés kedvező hatását Crohn-betegségben, mind annak aktív stádiumában, mind a remisszió fenntartásában. Relatív hosszú távú adatok elsősorban az infliximabról állnak rendelkezésre. Az egyes szerek között hatékonyságban, immunogenitásban, adagolásban,

a bevitel módjában és a mellékhatások vonatkozásában is megfigyelhetők különbségek. Az új szerek néhány szempontból előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek (például a subcutan adagolás, kisebb immunogenitás). Ezenfelül az adalimumab bizonyította hatékonyságát az infliximabkezelésre érzékeny, illetve nem reagáló betegcsoportban is, ami felveti a szekvenciális terápia lehetőségét. A korai immunterápia (top-down stratégia) az adatok alapján biztatónak tűnik a betegség szövődményeinek kivédésében, azonban további hosszú távú adatok szükségesek a mellékhatásprofil még pontosabb megismerésére. További kutatás szükséges a terápia sikerét előrejelző, lehetséges prediktív tényezők azonosítására is.

## IRODALOM

- Lakatos L, Lakatos PL. A gyulladásos bélbetegségek etiopatogenezise. *Orv Hetil* 2003;144:1853-60.
- Lakatos PL, Lakatos L. A gyulladásos bélbetegségek genetikája. *LAM* 2006;16:121-9.
- Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-82.
- Lakatos PL, Szalay F, Tulassay Z, et al. Clinical presentation of Crohn's disease: Association between familial disease, smoking, disease phenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery. *Hepatogastroenterology* 2005;52:817-22.
- Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360-2.
- Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.
- Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med* 2000;51:289-98.
- Neurath MF, Becker C, Barbulescu K. Role of NF-kappaB in immune and inflammatory responses in the gut. *Gut* 1998;43:856-60.
- Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461-3.
- Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* 2000;119:1148-57.
- Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* 1992;10:411-52.
- Bischoff SC, Lorentz A, Schwengberg S, et al. Mast cells are an important cellular source of tumour necrosis factor alpha in human intestinal tissue. *Gut* 1999;44:643-52.
- Van Deventer SJ. Tumour necrosis factor and Crohn's disease. *Gut* 1997;40:443-8.
- Reimund JM, Wittersheim C, Dumont S, et al. Increased production of tumour necrosis factor-alpha interleukin-1 beta, and interleukin-6 by morphologically normal intestinal biopsies from patients with Crohn's disease. *Gut* 1996;39:684-9.
- Kontoyiannis D, Boulougouris G, Manolokous M, et al. Genetic dissection of the cellular pathways and signaling mechanisms in modeled tumor necrosis factor-induced Crohn's-like inflammatory bowel disease. *J Exp Med* 2002;196:1563-74.
- Bauditz J, Haemling J, Ortner M, et al. Treatment with tumour necrosis factor inhibitor oxpentifylline does not improve corticosteroid dependent chronic active Crohn's disease. *Gut* 1997;40:470-4.
- Mouser JF, Hyams JS. Infliximab: a novel chimeric monoclonal antibody for the treatment of Crohn's disease. *Clin Ther* 1999;21:932-42.
- ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, et al. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 2002;50:206-11.
- Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cinque B, et al. Defective mucosal T cell death is sustainably reverted by infliximab in a caspase dependent pathway in Crohn's disease. *Gut* 2004;53:70-7.
- Danese S, Sans M, Scaldaferrri F, et al. TNF-alpha blockade down-regulates the CD40/CD40L pathway in the mucosal microcirculation: a novel anti-inflammatory mechanism of infliximab in Crohn's disease. *J Immunol* 2006;176:2617-24.
- Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Benazzato L, et al. Infliximab downregulates basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in Crohn's disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1019-24.
- Lorenz HM. Technology evaluation: adalimumab, Abbott laboratories. *Curr Opin Mol Ther* 2002;4:185-90.
- Fotin-Mlecsek M, Henkler F, Hausser A, Glauner H, Samel D, Graness A, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) 1 regulates CD40-induced TRAF2-mediated NF-kappaB activation. *J Biol Chem* 2004;279:677-85.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
- Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, et al. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1030-8.
- Stack WA, Mann SD, Roy AJ, et al. Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor-alpha in Crohn's disease. *Lancet* 1997;349:521-4.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. CDP571 Crohn's Disease Study Group. An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;120:1330-8.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Radford-Smith G, Kovacs A, et al. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2004;53:1485-93.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Lichtenstein G, et al. CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, for steroid-dependent Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:617-28.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-94.
- Rutgeerts P, Lemmens L, Van Assche G, et al. Treatment of active Crohn's disease with oncept (recombinant human soluble p55 tumour necrosis factor receptor): results of a randomized, open-label, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:185-92.
- Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. CDP870 Crohn's Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129:807-18.

36. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol administered subcutaneously is effective and well tolerated in patients with active Crohn's disease: Results from a 26-week, placebo-controlled phase III study (PRECISE 1). *Gastroenterology* 2006;130(Suppl2):A108-9.
37. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129(Suppl2):1808.
38. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol.* 2003;30:2563-71.
39. Youdim A, Vasilias EA, Targan SR, et al. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:333-8.
40. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV Jr, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1984-9.
41. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
42. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut* published online doi: 10.1136/gut.2006.106781.
43. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
44. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Bigard MA. Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:675-80.
45. Ljung T, Karlen P, Schmidt D, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004;53:849-53.
46. Biancone L, Orlando A, Kohn A, et al. Infliximab and newly diagnosed neoplasia in Crohn's disease: a multicentre matched pair study. *Gut* 2006;55:228-33.
47. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-30.
48. Siegel CA, Hur C, Korzenik JR, et al. Risks and benefits of infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1017-24.
49. Thayu M, Markowitz JE, Mamula P, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in an adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:220-2.
50. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.



### ALVÁSDIAGNOSZTIKAI LABORATÓRIUMOK AKKREDITÁCIÓJA

Az Európai Alváskutató Társaság (European Sleep Research Society, ESRS) 2007 áprilisában hozott határozatának megfelelően a Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság elvégzi a magyar alvásdiagnosztikai laboratóriumok akkreditációját az európai akkreditációs útmutató alapján.

Az akkreditációt hivatalosan, levélben kell kérni a Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság Akkreditációs Bizottságától.  
*Levélcím:* 1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44.

Az akkreditációs folyamatot az akkreditációs útmutatóban leírt lépésekben végzi a bizottság. Az előzetes felmérés az akkreditációs kérdőív alapján történik, amely letölthető a [www.alvastarsasag.hu](http://www.alvastarsasag.hu) honlapjáról.

*Jelentkezési határidő:* 2007. szeptember 15.