

Infliximabrezisztens Crohn-beteg gyermek adalimumabkezelése

VERES GÁBOR DR.* ■ PUTZ RÉKA DR.*
SZABÓ DOLÓREZ ■ MOLNÁR KRISZTA DR. ■ BODÁNSZKY HEDVIG DR.
DEZSÓFI ANTAL DR. ■ ARATÓ ANDRÁS DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Hagyományos kezelésre refrakter, fistulás Crohn-betegek kezelésében a chimer antitumor nekrosis-faktor-alfa- (infiximab-) terápia igen hatékony, bár a betegek egy részében infiximabrezisztencia alakulhat ki. A szerzők egy infiximabrezisztens, 12 éves Crohn-beteg fiú esetét ismertetik, akinek luminális gyulladása mellett 3 aktív perianális fistulája is volt. Teljesen humanizált antitumor nekrosis-faktor-alfa- (adalimumab-) kezelést követően a 10. héten a fistulák bezáródtak, a korábbi magas aktivitási index normalizálódott. Validált életminőségi mutatók szintén szignifikánsan javultak. Az eset alapján infiximabrezisztens Crohn-beteg gyermeknél az adalimumabterápia sikerrel alkalmazható.

Kulcsszavak: adalimumab, Crohn-betegség, gyermek, aktivitási index, életminőség

Adalimumab treatment in infiximab resistant pediatric patient with Crohn's disease

Treatment with the chimeric monoclonal antibody (infiximab) is highly effective in refractory and fistulising Crohn's disease, nevertheless, infiximab resistance may occur. Authors report a 12-year-old boy with infiximab refractory luminal Crohn's disease including 3 active perianal fistulas. The patient was treated successfully with adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. After 10 weeks of therapy, the previously high activity index returned to normal and the fistulas were closed. Quality of life using validated questionnaire improved significantly also. Adalimumab might be a suitable therapy even in pediatric Crohn's disease patients with infiximab resistance.

Keywords: adalimumab, Crohn's disease, pediatric, activity index, quality of life

(Beérkezett: 2009. augusztus 14.; elfogadva: 2009. szeptember 1.)

Rövidítések

CB = Crohn-betegség; CU = colitis ulcerosa; IFX = infiximab; PCDAI = pediatric Crohn disease activity index; TNF- α = tumor nekrosis-faktor- α

Prospektív hazai adatok (HUPIR: Hungarian Pediatric IBD Registry) alapján a gyermekkori CB incidenciája $3,8/10^5$, amely hasonló az európai és az észak-amerikai megbetegedések magas számához [1]. A kórkép pontos oka nem ismert, de a patomechanizmusban az emelkedett tumor nekrosis-faktor- α (TNF- α) fontos szerepet játszik, így súlyos, terápia rezisztens esetekben az anti-TNF- α -terápia (infiximab) javasolt. Az intravénásan adható gyógyszer 2007 márciusa óta 6–17 éves CB-gyermekek számára hazánkban is hivatalosan elérhető.

Az infiximab (IFX) egy kiméra IgG1 monoklonális antitest, amely 75%-ban humán, 25%-ban egérkomponensű [2, 3]. Ennek a biológiai terápia szernek teljesen humanizált változata az adalimumab, amit sikerrel használnak terápia rezisztens CB-felnőttekben [4, 5]. Mivel a szer csak humán peptidszekvenciákat tartalmaz, valószínűleg sokkal kevésbé immunogén, mint az infiximab [6, 7]. Több tanulmány is született az adalimumab sikeres alkalmazásáról terápia rezisztens CB-felnőttekben [8, 9, 10].

Hivatalosan hazánkban az adalimumab alkalmazása nem engedélyezett gyermekkori CB-ben, bár az immunmoduláns szernek gyermekkori CB-ben kimutatott kedvező hatásáról néhány nemzetközi közlemény a közel-múltban beszámolt [11, 12].

*A közlemény megírásában mindkét szerző egyforma szerepet vállalt, ezért mindkettőjüket megilleti az első szerzői cím.

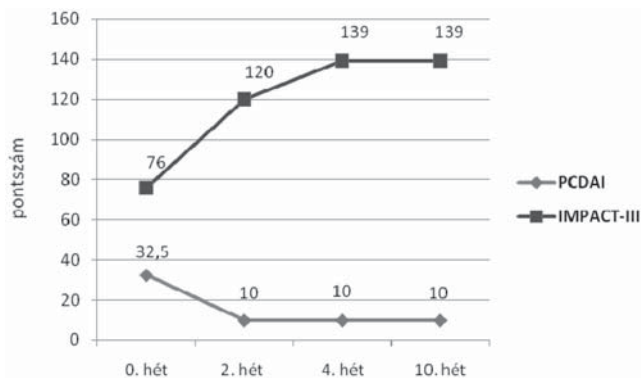
1. táblázat Laboratóriumi paraméterek és a perianalis fistulák számának változása a 10 hetes adalimumabkezelési periódusban

	0. hét	2. hét	4. hét	10. hét
CRP (mg/l)	6	0	0	0
Vas (µmol/l)	7	6	4	7
Hematokrit (%)	26	23	24	27
Thrombocyta (G/l)	675	554	603	512
Albumin (g/l)	–	36	40	41
Fistulaszám (db)	3	3	1	0

A gyermekkori CB aktivitásának jellemzésére használt mutató a PCDAI (pediatric Crohn disease activity index). Esetünkben a kórkép lefolyását a PCDAI-értéken kívül a gyermek életminőségének változásával (IMPACT-III) is nyomon követtük. Jelen esetismertetésünk célja kettős, egyrészt beszámoló az adalimumab első magyarországi kezeléséről egy infliximabrezisztens, CB-ben szenvedő gyermekben, másrészt az IMPACT-III életminőségi kérdőív első hazai alkalmazását is bemutatjuk.

Betegismertetés

Cs. K., jelenleg 12 éves fiú, akinél 2 évvel korábban CB-t kórisméztek. A kezdeti konzervatív kezelés sikerrel járt (methylprednisolon, mesalazin, azathioprin), de később a perianalis fistulái a kombinált kezelés ellenére sem gyógyultak. A beteg 2007 novemberében került a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinikájára. Ekkor a kifejezetten gyulladt vastag- és vékonybélszakaszok mellett a 3 darab aktív fistula is jelentős életminőség-romlást okozott, így IFX-kezelést indítottunk. Az indukciós kezelés követően 8 hetente fenntartó terápiát folytattunk 2008. novemberig. Az utolsó adag IFX után, átmeneti javulást követően aktív, nedvedző fistula alakult ki, ismételt étvágytalanság, fogyás, éjszakai hasfájás, napi 4–5 széklet jelentkezett. Mivel a kombinált immunuszuppresszió ellenére a PCDAI 50 föléi értéket ért el, a szülők kifejezett írásbeli kérelme alapján felmerült az adalimumab alkalmazásának lehetősége, amelyet engedélyeztek (Országos Gyógyszerészeti Intézet, ügyirat-szám: 7620/56/09). 2009 áprilisában 3 aktív, vérző fistula, vashiányos anaemia, aktív CB mellett 80 mg adalimumabot kaptak subcutan úton. Ekkor a PCDAI 32,5 volt. A második adag (40 mg) beadására 2 hét elteltével került sor, ekkorra étvágya javult, hasfájása megszűnt, fistulái szűkültek, napi kétszeri székletében vér már nem volt (PCDAI: 10). A továbbiakban kéthetenként adott 40 mg adalimumab mellett a 10. terápiás hétre valamennyi fistulája zárult, CRP-értéke normalizálódott (1. táblázat), PCDAI-értéke továbbra sem emelkedett 10 fölé (1. ábra). A PCDAI egy maximum 100 pontos pontrendszer alapján méri fel a betegek állapotát. Az értékelés főbb szempontjai a következők: betegek fizikális állapota, székletszáma és minősége,



1. ábra Az adalimumabkezeléseknél megfigyelt aktivitási index (PCDAI) és életminőségi mutatók (IMPACT-III) változása a 10 hetes kezelési periódusban

növekedés elmaradása, a laborparaméterek, perianalis elváltozások, extraintestinalis manifesztációk jelenléte [13].

Az IMPACT-III nemzetközileg elfogadott és validált kérdőív, amely CB-ben szenvedő gyermekek életminőségének jellemzésére szolgál. A többlépcsős hazai validálási folyamat eredményeként a magyar alkalmazásról az engedélyt megkaptuk (dr. Anthony Otley, 2009. február 6.). A kérdőív 35 kérdésből áll, amelyek a gyermek közérzetére, betegségével kapcsolatos érzéseire, fájdalmainak mértékére vonatkoznak. A kérdésekre egy 5 fokozatú skálán kell választ adni. A PCDAI-val ellentétben itt a minél magasabb érték mutatja a jobb életminőséget [14]. Esetünkben az IMPACT-III szintén kedvező értékeket mutatott az adalimumab bevezetését követően. A kezdeti 76-ról fokozatosan emelkedett 120-ra (2. hét), majd 139-re (4. hét), amely érték nem csökkent a 10. héten sem (1. ábra).

A gyermek jelenleg remisszióban van a kéthetenként adott 40 mg subcutan adalimumab mellett. A gyermek megfigyelése során a kezeléssel kapcsolatba hozható mellékhatás nem jelentkezett. Mint minden biológiai szer alkalmazásakor – a késői mellékhatások veszélye miatt – a beteg hosszú távú nyomon követése szükséges.

Megbeszélés

Az adalimumab hazánkban 18 éves kor alatt nem engedélyezett szer, de az elmúlt évben az Egyesült Államokban megjelent publikációk alapján IFX-re rezisztens gyermekkori CB-ben is sikerrel alkalmazható. Jelen közleményünkben beszámolunk az adalimumab első hazai – sikeres – használatáról egy infliximabrezisztens CB-ben szenvedő gyermekben. A betegség javulását a fistulák záródási arányával, a laborértékek és a klinikai tünetek követésével, valamint a PCDAI és az IMPACT-III életminőségi kérdőív eredményeivel jellemeztük.

Mind ez idáig kevesen vizsgálták az adalimumab hatását IFX-rezisztens CB-gyermekekben. Egy 2008-ban végzett amerikai tanulmányban 10, gyulladásoos bélbetegségben szenvedő gyermek vett részt, közülük 7-nél

CB-t, 3-nál colitis ulcerosát (CU) diagnosztizáltak. A betegek 40 mg/80 mg adalimumabot kaptak kéthetente vagy 80 mg-os kezdő dózis után kéthetente 40 mg-os adagra tértek át. Az átlagos PCDAI a Crohn-beteg gyermekekben a kezelés előtt 12, utána 4,2 volt. Hét gyermek közül 4-et sikerült leválasztani a kortikoszteroidról az adalimumab bevezetését követő 10 hónapban. Egy CU-s és 1 Crohn-beteg gyermeknél a kezelés ellenére sebészeti beavatkozásra volt szükség, ők továbbra is szteroidot igényeltek [11].

Egy másik 2008-as közleményben 15, CB-ben szenvedő gyermek adalimumabra adott válaszát ismertették. A betegek mindegyikére jellemző volt az IFX-re adott rezisztencia vagy anaphylaxiás reakció. A vizsgálat egy 33 hónapos periódust ölelt fel, a kezelés hosszának középértéke 6,5 hónap volt. A betegek többsége 80 mg-os kezdeti dózis után kéthetente 40 mg adalimumabot kapott subcutan. Tizennégy gyermek adatait értékelték, közülük 7 (50%) tökéletesen, 2 (14%) részlegesen és 5 (36%) egyáltalán nem reagált az adalimumabra. A teljes remisszió átlagosan 5 injekciós kezelés után jelentkezett. A 14 beteg közül 5-nek volt fistulája, ezek közül a kezelés hatására 3 véglegesen, 1 időlegesen záródott, 1 esetben sebészi beavatkozásra volt szükség. A kezelés ideje alatt 8 beteg (57%) számolt be legalább egy kellemetlen mellékhatásról, a leggyakoribb panasz a hasfájás és a hányinger volt. Az eredmények azt mutatják, hogy CB-ben szenvedő gyermekek is jól tolerálják az adalimumabot, amelynek beadása is egyszerűbb (subcutan), mint az infliximabnak (intravénás) [12].

Az eddigi vizsgálatok alapján rendelkezésre álló adatok szerint az adalimumab hatékony szer a gyermekkori IFX-rezisztens CB kezelésére. Esetismertetésünk szintén ezt támasztja alá, hiszen a súlyos állapotú gyermek klinikai tünetei javultak, fistulái záródtak, CRP- és PCDAI-értékei csökkentek.

Az IMPACT-III-értékek szintén javulást mutattak, a 0. héten rögzített 76-os érték már a 4. hétre jelentősen javult (139), mutatva az adalimumabterápiának az életminőségre kifejtett jótékony hatását. A nemzetközi szakirodalomban még nem található publikáció a gyermekkori CB adalimumabkezelésének életminőségre gyakorolt hatásáról.

A korábbi közleményekben ismertetett akut mellékhatások esetünkben nem jelentkeztek. Hosszú távú mellékhatásokról jelenleg még nincs információnk, de a beteg állapotát szorosan nyomon követjük.

Esetismertetésünk egyik célja az volt, hogy beszámoljunk az adalimumab első hazai alkalmazásáról egy IFX-rezisztens CB-gyermeknél. Mind az irodalmi adatok, mind saját eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a szer nemcsak felnőtteknél, hanem IFX-rezisztens CB-ben szenvedő gyermek esetében is sikerrel alkalmazható. Bár az adalimumab hazánkban jelenleg csak egyedi elbírálás alapján adható gyermekeknek, úgy gondoljuk, hogy a szernek helye lehet a gyermekkori IFX-rezisztens CB kezelésében. Másrészt ismertettük az IMPACT-III

életminőségi kérdőív első hazai alkalmazását, amely a klinikai kép, PCDAI mellett jó hatásfokkal tükrözi a CB-beteg állapotának változását.

Irodalom

- [1] Veres G. és a Magyar Gyermekek IBD-regiszter részvevői: A magyarországi gyermekkori gyulladásoos bélbetegségek (IBD) regiszterének első éves (2007) elemzése. *Gyermekgyógyászat*, 2008, 59, 282–287.
- [2] Veres, G., Baldassano, R. N., Mamula, P.: Infliximab therapy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Drugs*, 2007, 67, 1703–1723.
- [3] Veres G., Miheller P.: Infliximab alkalmazása gyermekkori és felnőttkori Crohn-betegségben. *Eur. J. Gastroent. Hepat. (magyar kiadás)*, 2008, 12, 1–9.
- [4] Sandborn, W. J., Hanauer, S., Loftus, E. V. J. és mtsai: 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, 1984–1989.
- [5] Hinojosa, J., Gomollón, F., Garcia, S. és mtsai: Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, 25, 409–418.
- [6] Papadakis, K. A., Shaye, O. A., Vasilias, E. A. és mtsai: Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab. *Am. J. Gastroenterol.*, 2005, 100, 75–79.
- [7] Seiderer, J., Brand, S., Dambacher, J. és mtsai: Adalimumab in patients with Crohn's disease: safety and efficacy in an open-label single centre study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2001, 25, 787–796.
- [8] Sandborn, W. J., Hanauer, S. B., Rutgeers, P. J. és mtsai: Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*, 2007, 56, 1232–1239.
- [9] Colombel, J. F., Sandborn, S. J., Rutgeers, P. és mtsai: Adalimumab for the maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 2007, 132, 52–65.
- [10] Loftus, E. V., Feagan, B. G., Colombel, J. F. és mtsai: Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008, 103, 3132–3141.
- [11] Noe, J. D., Pfeifferkorn, M.: Short-term response to adalimumab in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2008, 14, 1683–1687.
- [12] Wyneski, M. J., Green, A., Kay, M. és mtsai: Safety and efficacy of adalimumab in pediatric patients with Crohn disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2008, 47, 19–25.
- [13] Hyams, J. S., Ferry, G. D., Mandel, F. S. és mtsai: Development and validation of a Pediatric Crohn's Disease Activity Index. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1991, 12, 439–447.
- [14] Otley, A., Smith, C., Nicholas, D. és mtsai: The IMPACT questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2002, 35, 557–563.

(Veres Gábor dr.,
Budapest, Bókay János u. 53., 1083
e-mail: vergab@gyerl.sote.hu)