

Biološka zdravila v zdravljenju otrok in mladostnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo

Biologic agents in the treatment of children and adolescents with inflammatory bowel disease

Darja Urlep-Žužej¹, Dušanka Mičetić-Turk, Jernej Dolinšek
Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor

Ključne besede: biološka zdravila, kronična vnetna črevesna bolezen, mladostniki, otroci

Key words: adolescents, biologic agents, children, inflammatory bowel disease

Izvleček

Biološka zdravila pomenijo velik napredek v zdravljenju kronične vnetne črevesne bolezni pri otrocih in mladostnikih. Po sedanjih smernicah zdravljenja jih uporabljamo, ko ne dosežemo remisije s standardnim zdravljenjem in/ali popolno enteralno prehrano. Zdravljenje z biološkimi zdravili bistveno izboljša kakovost življenja, pospeši rast in razvoj ter zmanjša potrebo po kirurških posegih tudi pri otrocih z najhujšimi oblikami bolezni. Zaradi pomembnih in včasih tudi nevarnih stranskih učinkov pa je treba zdravstveno stanje otrok in mladostnikov, ki prejemajo biološka zdravila, skrbno spremljati, predvsem pa jim zagotoviti zdravljenje v specializiranih terciarnih centrih, ki so posebej usposobljeni za ta namen. Članek opisuje mehanizem delovanja, indikacije, učinkovitost in stranske učinke zdravljenja z biološkimi zdravili pri otrocih in mladostnikih.

Abstract

Biologic agents denote a great progress in the treatment of inflammatory bowel disease in paediatric patients. According to the present therapeutic recommendations they are indicated for severe disease when standard medical therapies and/or enteral nutrition have failed. Treatment with biologic agents fundamentally improves quality of life, positively influences growth and development, decreases need for surgical interventions even in children with the most severe disease. During the therapy with biologic agents, consequential and sometimes also dangerous side effects may appear. Therefore, it is important to follow-up all the children receiving biologic agents very carefully. Furthermore, it is necessary to secure the treatment in tertiary medical centres, which are specialized for this purpose. The article presents mechanism of action, therapeutic indications, efficacy, and side effects of treatment with biologic agents in children with inflammatory bowel disease.

¹Mag. Darja Urlep-Žužej, dr. med.
Klinika za pediatrijo
Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

UVOD

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) je ena izmed najhujših kroničnih bolezní v obdobju otroštva in adolescence, ki pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov. V obdobju do osemnajstega leta starosti zbolí približno 30 % vseh bolnikov. Potek KVČB je praviloma hujši, če se bolezen pojavi zgodaj v življenju. V pediatriji se zato srečujemo s hujšimi oblikami bolezní, kar moramo upoštevati pri zdravljenju (1–4). Zdravljenje KVČB otrok in mladostnikov je usmerjeno v tri najpomembnejše cilje (1, 5):

1. vzpostaviti in vzdrževati remisijo bolezní,
2. omogočiti normalno rast in razvoj,
3. dosežati kar najbolj kakovostno življenje.

Osnovna shema zdravljenja KVČB otrok in mladostnikov je podobna zdravljenju odraslih bolnikov (slika 1) (1, 5–7). Pomembna razlika je, da v pediatriji pogosteje in uspešneje uporabljamo zdravljenje s popolno enteralno prehrano ter bistveno manj uporabljamo kortikosteroide (8, 9). Že ob postavitvi diagnoze Crohnove bolezní je nizke rasti 15–40 % otrok, kortikosteroidi pa dodatno zavirajo rast (10). Zaradi vpliva na rast in številnih drugih stranskih učinkov se poskušamo zdravljenju s kortikosteroidi izogniti, kolikor je le mogoče, nikakor pa ne upora-

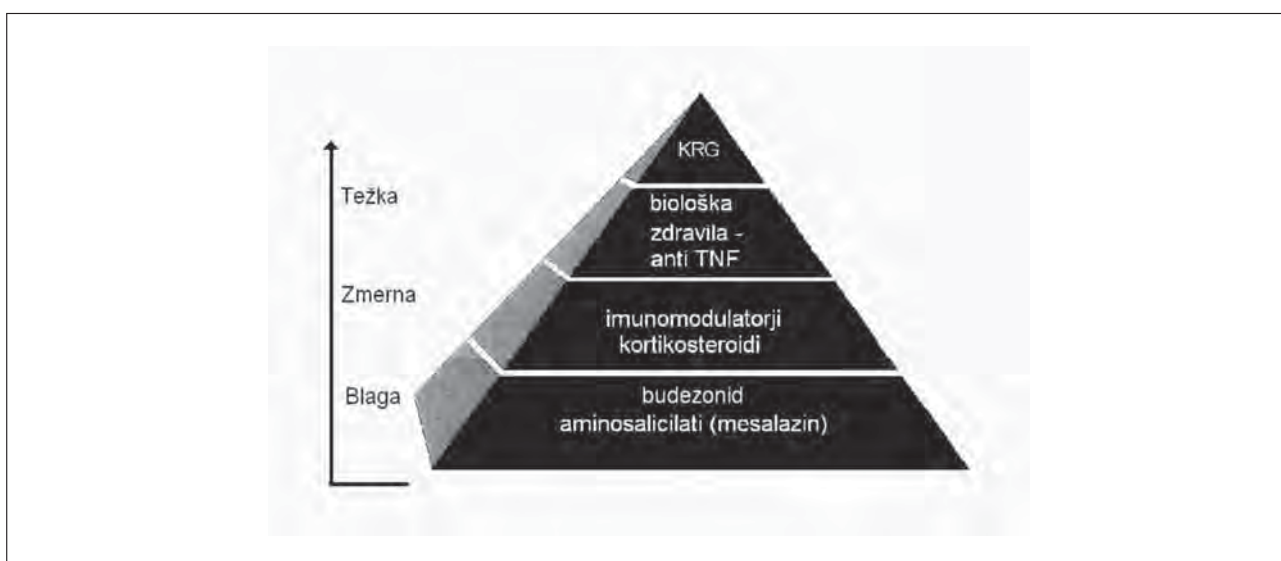
bljamo kortikosteroidov za vzdrževanje remisije. Za ta namen uporabljamo imunosupresive, najpogosteje azatioprin ali 6-merkaptopurinol (11). V zadnjih letih pa imamo na voljo zelo učinkovita biološka zdravila za zdravljenje najhujših oblik bolezní, ki se ne odzovejo na standardno zdravljenje (12).

BIOLOŠKA ALI TARČNA ZDRAVILA

Biološka zdravila imenujemo tarčna zdravila, saj posegajo v imunski sistem z delovanjem na točno določene molekule imunskega sistema (13). Za zdravljenje otrok in mladostnikov s KVČB je zaenkrat registrirano tarčno zdravilo infliksimab (Remicade), ki je himerno (75 % humano, 25 % mišje) monoklonsko protitelo IgG1, usmerjeno proti citokinu TNF-alfa (*tumor necrosis factor alpha*) (14). Na slovenskem tržišču je tudi adalimumab (Humira), ki je prav tako monoklonsko protitelo razreda IgG1, vendar je popolnoma humano, brez mišjega deleža (15). Mehanizem delovanja je podoben pri obeh vrstah protiteles anti-TNF (16).

Mehanizem delovanja infliksimaba in adalimumaba

V aktivno vneti sluznici prebavne cevi bolnikov s Crohnovo boleznijo (CB) in tudi ulceroznim koliti-



Slika 1. Osnovna shema zdravljenja KVČB (5, 6)

som (UK) so našli zvišane koncentracije TNF-alfa, ki ima ključno vlogo v vzdrževanju vnetja pri KVČB (17, 18). Infliksimab in adalimumab se vežeta tako na topni kot tudi na membransko vezani TNF-alfa. Na ta način zavreta delovanje topnih molekul TNF-alfa, hkrati pa prav zaradi delovanja na membransko vezani TNF-alfa privedeta do zmanjšanja aktiviranih imunskih celic po mehanizmu vezave kompleksa in protitelesno odvisne citotoksičnosti (*antibody-dependent cytotoxicity*) (19). Po vezavi na membransko vezani TNF-alfa pa vplivata na apoptozo aktiviranih limfocitov T v sluznici prebavne cevi bolnikov s CB (20, 21). Najnovejše raziskave kažejo, da infliksimab in adalimumab z vezavo na TNF-receptor imunskih celic zavreta intracelularne signalne poti, na katere delujejo lipopolisaharidi črevesnih bakterij, kar vodi v apoptozo teh celic, zavrtje izločanja citokinov in okrepitev delovanja regulatornih celic T. Vplivata na moduliranje delovanja miofibroblastov in osteoklastov, kar nam lahko razloži dejstvo, da privedeta do zmanjšanja tkivne okvare pri kroničnem vnetju (22).

Indikacije za zdravljenje z infliksimabom pri otrocih in mladostnikih s KVČB

Indikacije pri KVČB otrok in mladostnikov so zelo podobne kot pri zdravljenju odraslih bolnikov (14, 23–25). Infliksimab uporabljamo za:

1. zdravljenje hudih oblik luminalne Crohnove bolezni, kjer zdravljenje s standardnimi zdravili in/ali enteralno prehrano ni uspešno,
2. zdravljenje fistulizirajočih oblik Crohnove bolezni,
3. zdravljenje hudih oblik ulceroznega kolitisa, neodzivnega na standardno zdravljenje.

Zdravilo lahko dajemo le v bolnišnici, v intravenski obliki, v odmerku 5 mg/kg telesne teže (TT) v 2–4-urni infuziji. Shema zdravljenja za indukcijo remisije predvideva infuzijo v tednih 0, 2 ter 6. Za vzdrževanje remisije se daje infliksimab v infuziji vsakih 8 tednov. V kolikor učinek popušča, lahko odmere zdravila zvečamo na 10 mg/kg TT ali zmanjšamo interval med posameznimi infuzijami (14).

Učinkovitost infliksimaba pri Crohnovi bolezni

Številne klinične raziskave so dokazale nesporno učinkovitost infliksimaba v zdravljenju zmerno hudih in hudih oblik Crohnove bolezni tudi pri otrocih in mladostnikih, in ne le pri odraslih bolnikih. Leta 1993 je bil v literaturi prvič objavljen primer zdravljenja 13-letne deklice s hudo obliko CB, ki se ni odzvala na zdravljenje z mesalazinom, prednizonom in azatioprinom. Po intravenskem dajanju infliksimaba v odmerku 10 mg/kg je nastopilo klinično izboljšanje, ki je trajalo 3 mesece (26). Sledile so posamezne raziskave z manjšim številom pediatričnih bolnikov s CB, ki so pokazale uspešnost zdravljenja z infliksimabom tudi pri bolnikih z najhujšimi oblikami bolezni, neodzivnimi na vsa druga standardna zdravila (27–32). V letu 2007 je bil objavljen prvi del raziskave REACH, ki je doslej največja multicentrična, randomizirana, s placebom primerjana pediatrična raziskava o učinkovitosti in varnosti infliksimaba. V raziskavo so vključili 112 pediatričnih bolnikov z zmerno in hudo CB, ki so prejeli 5 mg/kg TT infliksimaba v tednih 0, 2 in 6. Po desetem tednu so ocenili uspešnost zdravljenja. V tem času je imelo 88,4 % bolnikov klinični odziv (padeč PCDAI – *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) za ≥ 15 točk) in 58,9 % klinično remisijo (PCDAI ≤ 10 točk). Bolnike s kliničnim odzivom in remisijo so randomizirali v dve skupini. V prvi so bolniki prejeli infliksimab v odmerku 5 mg/kg TT vsakih 8 tednov, v drugi skupini vsakih 12 tednov. Vsi so prejeli dodatno še imunosupresive. Po 54 tednih so ocenili uspešnost. V prvi skupini je imelo 63,5 % bolnikov klinični odziv in 55,8 % bolnikov klinično remisijo. V drugi skupini so dosegli klinični odziv pri 33,3% in klinično remisijo pri 23,5% bolnikov (33). Nadaljevanje raziskave REACH, kjer so ugotavljali uspešnost vzdrževalnega zdravljenja z infliksimabom, so ameriški strokovnjaki objavili v letu 2008. Med 128 bolniki s CB (mlajšimi od 16 let), ki so več kot leto dni redno prejeli infliksimab na 8 tednov, je po 2 letih imelo klinično remisijo 44 % bolnikov (brez kortikosteroidne terapije ali potrebe po kirurškem zdravljenju), po 3 letih pa 33 % (34).

Nedavno objavljena francoska multicentrična raziskava je zajela 40 otrok in mladostnikov s hudo obliko luminalne in penetrantne CB. Po 10. tednu zdravljenja (po treh indukcijskih odmerkih infliksimaba) so pri 85 % opazili remisijo. Bolnike so po 10. tednu zdravljenja randomizirali v skupino z rednim vzdrževalnim zdravljenjem na 8 tednov in skupino z občasnimi infuzijami ob poslabšanjih. V prvi skupini je imelo po 1 letu remisijo 83 % bolnikov, v drugi skupini pa 61 % bolnikov (35). V nizozemski multicentrični raziskavi so spremljali 66 pediatričnih bolnikov s hudo luminalno ali fistulizirajočo obliko CB, ki so imeli začetni klinični odziv na infliksimab in so prejeli redne vzdrževalne odmerke zdravila. V povprečju so jih sledili 41,3 meseca. Pri 70 % so opazili dober klinični odziv, pri ostalih pa je učinek v teku zdravljenja popustil. Pri 56,1 % je bila še naprej potrebna vzdrževalna terapija (36).

Učinkovitost infliksimaba pri ulceroznem kolitisu

Sprva je bil infliksimab registriran le za bolnike s CB. Za bolnike z UK so ga registrirali šele leta 2006. Prvi so preskusili učinkovitost infliksimaba pri hudih oblikah UK pri otrocih in mladostnikih že v letu 2002 v Centru za zdravljenje otrok in mladostnikov s KVČB v Philadelphii. Opisali so uspešnost infliksimaba pri 6 od 9 otrok s hudo obliko UK (37). V letu 2003 smo na našem oddelku zdravili 10-letno deklico, ki je imela hudo potekajočo obliko ulceroznega pankolitisa, neodzivnega na zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi in ostalimi standardnimi zdravili. Zaradi tega je bila predvidena za urgentno totalno kolektomijo. Po posvetu s Centrom za zdravljenje otrok in mladostnikov s KVČB v Philadelphii smo deklici aplicirali infliksimab v enkratni infuziji v odmerku 5 mg/kg TT, čeprav so bila takrat mnenja drugih centrov glede zdravljenja z infliksimabom pri UK nasprotna. Že po treh dneh je nastalo klinično izboljšanje in predvidena kolektomija ni bila potrebna. Doseženo remisijo smo vzdrževali z azatioprinom (38). Kasneje so sledile manjše raziskave o učinkovitosti infliksimaba pri UK z nasprotujočimi si rezultati (39–42). Od leta

2005 dalje pa je več randomiziranih kontroliranih raziskav dokazalo nesporno učinkovitost zdravila tudi pri bolnikih z UK (43, 44). Novejše raziskave potrjujejo uspešnost zdravljenja z infliksimabom tudi pri otrocih in mladostnikih z najbolj trdovratnimi oblikami UK, kjer standardno zdravljenje nima učinka. Zdravljenje z infliksimabom pogosto tako uspešno zavre vnetje črevesa, da ni potrebe po kolektomiji (45, 46).

Neodzivnost na infliksimab

Bolnike s stanjem, ki se ne odziva na zdravljenje z infliksimabom, razvrstimo v tri skupine. V prvi skupini so primarno neodzivni primeri (t.i. »*primary non responders*«), ki se že takoj v začetku zdravljenja ne odzivajo na infliksimab. V drugi skupini so primeri, pri katerih ima infliksimab na začetku učinek, vendar le-ta kasneje popušča. V tretjo skupino so razvrščeni tisti, pri katerih se razvijejo preobčutljivostne reakcije na infliksimab (47). V znani klinični raziskavi ACCENT I (*A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long Term Treatment regimen*), je bila bolezen pri tretjini bolnikov primarno neodzivna na infliksimab (48). Na vprašanje, zakaj so nekateri primeri neodzivni na biološka zdravila anti-TNF, še ni odgovora. Verjetna se zdi razlaga, da v teh primerih ne gre za vnetje črevesa, ki bi bilo odvisno od TNF, in da imajo tam pomembnejšo vlogo drugi citokini. V teh primerih bi bila zato uspešnejša druga anticitokinska zdravila (47). Nekateri raziskave so pokazale, da se pri bolnikih z normalnim C-reaktivnim proteinom (CRP) bolezen slabše odziva na zdravljenje z infliksimabom. CRP se v akutni fazi vnetja ustvarja v jetih pod vplivom citokinov IL-6 in TNF- α in je zato posredni pokazatelj uspešnosti zdravljenja z anti-TNF-protitelesi (49).

Kakšne so možnosti zdravljenja, ko bolezen postane neodzivna na infliksimab?

Prva možnost je, da zvečamo odmerke infliksimaba s 5 mg/kg TT na 10 mg/kg TT ali skrajšamo inter-

val med posameznimi infuzijami. Če ne dosežemo zadovoljivega učinka, zamenjamo infliksimab z drugo generacijo monoklonskih protiteles anti-TNF. V Sloveniji imamo trenutno na voljo adalimumab, ki je popolnoma humanizirano protitelo anti-TNF. Za otroke zaenkrat še ni registriran, vendar že potekajo klinične raziskave, ki kažejo učinkovitost in varnost adalimumaba tudi za to starostno obdobje (50, 51).

Protitelesa proti infliksimabu

Med zdravljenjem z biološkimi zdravili se lahko pojavijo protitelesa (ATI – *antibodies to infliximab*). Pojav protiteles proti infliksimabu je povezan z zmanjšanim učinkom zdravljenja in z večjim tveganjem za infuzijske reakcije (52). V ameriški pediatrični raziskavi so našli protitelesa proti infliksimabu pri 35,3 % bolnikov. Bolniki, ki so poleg infliksimaba prejeli tudi imunosupresive, so imeli manjše tveganje za pojav protiteles (53). V drugih raziskavah so našli protitelesa proti infliksimabu v nekoliko manjšem deležu. V pediatrični raziskavi REACH so našli protitelesa pri 2,9 % bolnikov, ki so bili na vzdrževalnem zdravljenju z infliksimabom (33). Pri bolnikih, ki jim učinek infliksimaba popušča, določamo serumsko koncentracijo protiteles proti infliksimabu, vse bolj pa se priporoča tudi določanje koncentracije TNF-alfa in prostega infliksimaba v serumu bolnikov, ki so na vzdrževalnem zdravljenju z infliksimabom (54, 55). Raziskave so pokazale, da se protitelesa pogosteje razvijejo pri epizodičnem dajanju infliksimaba kot pri rednem vzdrževalnem zdravljenju, zato se tudi zaradi tega vsekakor priporoča redno vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom (56).

Stranski učinki zdravljenja z infliksimabom

Infuzijske reakcije

Ob zdravljenju z biološkimi zdravili anti-TNF se lahko pojavijo akutne ali pozne infuzijske reakcije. Akutne infuzijske reakcije so definirane kot reakcije, ki se pojavijo znotraj dveh ur po začetku infu-

zije. Lahko so hude (dispneja, hipotenzija, anafilaktični šok) ali zmerne in blage (vročina, blažji padec krvnega tlaka, srbenje, pojav eritema, urtikarije, bolečina v prsnem košu, slabost, glavobol). Gre za psevdoalergijske ali prave alergijske reakcije, ki jih posredujejo protitelesa IgE (57). V raziskavi ACCENT I, ki je ena največjih randomiziranih in s placebom primerjanih raziskav učinkovitosti in varnosti infliksimaba pri odraslih bolnikih, je bila prevalenca akutnih infuzijskih reakcij 23-odstotna. Med njimi je bilo 3,8 % hudih reakcij (48). V raziskavi REACH so našli infuzijske reakcije pri 17 % bolnikov, ki so prejeli infliksimab vsakih 8 tednov, in pri 18 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo v 12-tedenskih razmikih (33). V nizozemski raziskavi, kjer so spremljali 66 pediatričnih bolnikov s CB, ki so prejeli infliksimab, je pri 12,1 % bolnikov nastala takojšnja infuzijska reakcija (36). Pozne infuzijske reakcije se pojavijo 2–14 dni po aplikaciji biološkega zdravila. Bolezenski znaki so podobni serumski bolezni. Najpogostejše so bolečine v mišicah in sklepih, lahko se pojavita tudi vročina in izpuščaj. Hujše reakcije so opisane pri bolnikih, ki so prejeli infliksimab po daljšem intervalu kot 2 meseca. V patogenezi naj bi imeli vlogo imunski kompleksi. Bolezenski znaki običajno izzvenijo v 1–2 tednih. V zdravljenju so najbolj uspešni kortikosteroidi (57, 58). Če se pojavijo tovrstne reakcije, je smiselno razmisliti o prehodu na humanizirane oblike bioloških zdravil anti-TNF (npr. zamenjati infliksimab z adalimumabom). V raziskavi ACCENT je bila prevalenca poznih infuzijskih reakcij 2,3 % (48).

Okužbe

Bolnike, ki prejemajo biološka zdravila anti-TNF, bolj ogrožajo okužbe, in to tem bolj, če so zdravljeni hkrati tudi s kortikosteroidi in/ali imunosupresivi (59). Tudi register TREAT (*Therapy Resource Evaluation Assessment Tool*), ki je vključil 6290 bolnikov, je pokazal večjo ogroženost z okužbami ob hkratnem zdravljenju s kortikosteroidi in pri večji aktivnosti bolezni, ne pa pri monoterapiji z infliksimabom (60). V nedavni belgijski raziskavi niso našli statistične razlike v pojavnosti okužb med bol-

niki, ki so prejeli infliksimab, in bolniki s KVČB, ki niso bili zdravljeni z biološkim zdravilom. Kortikosteroidi so bili tudi v tej raziskavi pomemben neodvisni dejavnik tveganja za razvoj okužb (61). Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so najpogostejše okužbe dihal in sečil (62). V raziskavi Colombela s sod., ki je zajela 500 bolnikov s CB, zdravljenih z infliksimabom, se je pri 4 % bolnikov razvila resnejša okužba, ki je zahtevala antimikrobno zdravljenje in/ali hospitalizacijo. Dva bolnika sta imela hudo sepso (63). Ena najhujših okužb, ki se lahko razvije med zdravljenjem z anti-TNF, je reaktivacija latentne tuberkuloze (TBC). Večinoma se razvije v prvih dveh mesecih zdravljenja z biološkim zdravilom. Pogostejše so hujše, diseminirane oblike tuberkulozne okužbe, ki imajo lahko tudi smrtni izid (62). Pogostost TBC se je zmanjšala po uvedbi presejalnih testov za TBC. Vsakemu bolniku moramo pred uvedbo biološkega zdravila po natančni anamnezi opraviti tuberkulinski test ter rentgensko slikanje prsnega koša (64). Pri bolnikih s KVČB, ki prejema imunosupresivna zdravila, je občutljivost tuberkulinskega testa manjša. Tudi specifičnost testa je majhna, predvsem zaradi lažno pozitivnih rezultatov pri bolnikih, ki so bili besežirani, in pri tistih, ki so bili okuženi z netuberkuloznimi mikobakterijami. Večjo občutljivost in specifičnost ima novejši gama-interferonski test (kvantiferonski test), pri katerem merijo izločanje interferona gama iz cirkulirajočih celic T po dodatku specifičnih antigenov *Mycobacterium tuberculosis* (65, 66). Gama-interferonski test opravljamo tudi v Sloveniji pri bolnikih, ki jim nameravamo uvesti biološka zdravila, še zlasti pri bolnikih, ki prejema imunosupresivna zdravila. Pri bolnikih, zdravljenih z biološkimi zdravili anti-TNF, se lahko pojavijo tudi druge oportunistične okužbe. Od virusnih okužb so najpogostejše okužbe s citomegalovirusom, Epstein Barrovim ter virusom varicella-zoster (67). Lahko se tudi reaktivira okužba z virusom hepatitisa B ali C (68). Bolniki, ki prejema zdravila anti-TNF, so bolj dovzetni tudi za glivične okužbe. Najpogosteje so opisane histoplazmoza, kandidoza in aspergiloza (69). Okužbo s *Pneumocystis jirovecii* (carinii) moramo hitro diagnosticirati in zdraviti (70, 71).

Tudi okužbe s paraziti sodijo med oportunistične okužbe, na katere moramo biti pozorni. Opisane so predvsem reaktivacije toksoplazmoze (72), visceralne leishmanioze (73) in malarije (74).

Avtoimunost

V teku zdravljenja z zdravili anti-TNF se lahko pojavijo protitelesa ANA (*antinuclear antibodies*) in/ali protitelesa anti-DNA. Ta protitelesa ne vplivajo na učinkovitost infliksimaba, zaenkrat pa tudi ni dokazano, da bi zvečala ogroženost z drugimi avtoimunskimi boleznimi (75, 76).

Tveganje za rakave bolezni

TNF ima pomembno vlogo pri apoptozi in supresiji tumorjev. Glede na delovanje bioloških zdravil anti-TNF obstaja zato previdnost in hkrati zaskrbljenost glede dolgoročnih stranskih učinkov, zlasti zvečanja grožnje rakavih bolezni. Pri bolnikih s KVČB je resnični učinek na razvoj rakavih bolezni težko ugotoviti, ker dobivajo tudi druga imunosupresivna sredstva in ker so že zaradi osnovne bolezni z rakom nekoliko bolj ogroženi. Doslej je bilo o tem še premalo raziskav. Da bi imeli na voljo trdnejše dokaze o morebitnem večjem tveganju za raka, bodo potrebne večje multicentrične, randomizirane, s placebom primerjane raziskave (60, 62). Pri vsakem posameznem bolniku, ki prejema zdravilo anti-TNF, mora biti zdravnik pozoren na vse sumljive klinične, laboratorijske in druge znake, ki bi lahko nakazovali morebitno maligno bolezen (62). Doslej je bilo opisanih 17 primerov hepatospleničnega limfoma celic T pri mladostnikih in mlajših odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom anti-TNF in tiopurini (77, 78). Kolikšen delež pri nastanku limfoma imajo biološka zdravila, tiopurini in sama aktivnost bolezni, zaenkrat še ni jasno (79). Prav zaradi tega so trenutno v ospredju raziskave monoterapije z biološkim zdravilom anti-TNF brez dodatnega vzdrževalnega zdravljenja s tiopurini (80).

ZAKLJUČEK

Infliksimumab in adalimumab sta učinkovita pri večini bolnikov z najhujšimi oblikami CB in UK, pri katerih s standardnimi zdravili ne moremo doseči remisije. Velika prednost zdravljenja z biološkimi zdravili je predvsem bistveno izboljšana kakovost življenja teh bolnikov, ki lahko nadaljujejo šolanje, se odločijo za želeni poklic in so kasneje v življenju normalno delazmožni.

Zdravljenje z biološkimi zdravili omogoči otrokom s KVČB normalno otroštvo ter pripomore k pozitivni samopodobi, ki jo je porušila bolezen. Zelo pomembno je tudi, da tovrstno zdravljenje pomembno pospeši rast in razvoj v otroštvu in puberteti, ker zmanjša aktivnost boleznin in potrebo po kortikosteroidnem zdravljenju. Zaradi možnosti naštetih stranskih učinkov pa je treba zdravstveno stanje otrok in mladostnikov, zdravljenih z biološkimi zdravili, skrbno slediti in jih voditi v ustrezno usposobljenih terciarnih centrih.

Literatura

1. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 445–58.
2. Haller CA, Markowitz J. IBD in children: Lessons for adults. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 528–32.
3. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: A population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2080–8.
4. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135:1038–41.
5. Grossman AB, Baldassano RN. Specific considerations in the treatment of pediatric inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 105–24.
6. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465–83.
7. Escher JC, Taminiau JA, Nieuwenhuis EE, Buller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: Best available evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 34–58.
8. Shamir R. Nutritional aspects in inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 86–8.
9. Heuschkel R, Heuschkel R. Enteral nutrition should be used to induce remission in childhood Crohn's disease. *Dig Dis* 2009; 27 (3): 297–305.
10. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 839–49.
11. Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, et al. Pediatric IBD Collaborative Research Group. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 949–54.
12. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, et al. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 717–20.
13. Monteleone G, Macdonald TT. Manipulation of cytokines in the management of patients with inflammatory bowel disease. *Ann Med* 2000; 38: 552–60.
14. Veres G, Baldassano RN, Mamula P. Infliximab therapy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Drugs* 2007; 67: 1703–23.
15. Noe JD, Pfefferkorn M. Short-term response to adalimumab in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:1683–7.
16. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Tamimoto Y, Kimoto Y, Uchino A, et al. Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor agents on transmembrane tumor necrosis factor alpha-expressing cells: Comparison among infliximab, etanercept, and adalimumab. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1248–57.
17. Braegger CP, Nicholls S, Murch SH, Stephens S, Macdonald TT. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet* 1992; 11: 339: 89–91.
18. Komatsu M, Kobayashi D, Saito K, Furuya D, Yagihashi A, Araake H, et al. Tumor necrosis factor-alpha in serum of patients with inflammatory bowel disease as measured by a highly sensitive immuno-PCR. *Clin Chem* 2001; 47: 1297–301.
19. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghrayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995; 7: 251–9.
20. Van Den Brande JM, Braat H, Van Den Brink GR. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 1774–85.
21. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JC, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 244–79.
22. Wong M, Ziring D, Korin Y, Desai S, Kim S, Lin J, et al. TNF-alpha blockade in human diseases: Mechanisms and future directions. *Clin Immunol* 2008; 126: 121–36.
23. de Ridder L, Benninga MA, Taminiau JA, Hommes DW, vanDeventer SJ. Infliximab therapy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:3–14.

24. Saeed SA, Crandall WV. Managing Crohn disease in children and adolescents: Focus on tumor necrosis factor antagonists. *Paediatr Drugs* 2008; 10: 31–8.
25. Hyams JS. Risk/benefit strategies must be employed in the management of pediatric Crohn's disease. *Dig Dis* 2009; 27: 291–6.
26. Derkx B, Taminiau J, Radema S, Stronkhorst A, Wortel C, Tytgat G, et al. Tumour necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 1993; 342:173–4.
27. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137: 192–6.
28. Kugathasan S. Prolonged duration of response to infliximab in early pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33 Suppl 1: 40–3.
29. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, Dé Angelis GL, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 425–31.
30. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, et al. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 833–8.
31. Cezard JP, Nouaili N, Talbotec C. A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (Remicade) in severe pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 632–6.
32. Stephens MC, Shepanski MA, Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Baldassano RN. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at a pediatric inflammatory bowel disease center. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 104–11.
33. Hyams JS, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Introduction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132: 863–73.
34. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Evans J, et al. for the Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 6: 1378–84.
35. Ruemmele FM, Lachaux A, Cézard JP, Morali A, Maurage C, Giničs JL, et al. Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: A randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 388–94.
36. de Ridder L, Rings EH, Damen GM, Kneepkens CM, Schweizer JJ, Kokke FT, et al. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: Long-term follow-up of an unselected cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 353–8.
37. Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Hurd LB, Piccoli DA, Baldassano RN. Infliximab as a novel therapy for pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 307–11.
38. Urlep Žužej D, Dolinšek J, Mičetić Turk D. Infliksimab v zdravljenju hudega na kortikosteroide neodzivnega zagona ulceroznega kolitisa – prikaz primera. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 187–90.
39. Kaser A, Mairinger T, Vogel W, Tilg H. Infliximab in severe steroid-refractory ulcerative colitis: A pilot study. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 930–3.
40. Chey WY, Hussain A, Ryan C, Potter GD, Shah A. Infliximab for refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2373–81.
41. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: A pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 83–8.
42. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnott ID, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: A randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52: 998–1002.
43. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BC, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–76.
44. Panaccione R, Fedorak RN, Aumais G, Bernard EJ, Bernstein CN, Bitton A, et al. Review and clinical perspectives for the use of infliximab in ulcerative colitis. *Cand J Gastroenterol* 2008; 22: 261–72.
45. McGinnis JK, Murray KF. Infliximab for ulcerative colitis in children and adolescents. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 875–9.
46. Cucchiara S, Romeo E, Viola F, Cottone M, Fontana M, Lombardi G, et al. Infliximab for pediatric ulcerative colitis: A retrospective Italian multicenter study. *Dig Liver Dis* 2008; 40 Suppl 2: 260–4.
47. Abreu MT. Crohn's disease in patients who fail infliximab therapy: What does the future hold? *Rev Gastroenterol Disord* 2007; 7 Suppl 1: 20–6.
48. Hanauer B, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel J, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease; The ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–9.
49. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, VanGossum A, Pescatore P, et al. A positive response to infliximab in Crohn disease: Association with a higher systemic inflammation before treatment but not with-308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 818–24.
50. Noe JD, Pfefferkorn M. Short-term response to adalimumab in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1683–7.
51. Wynski MJ, Green A, Kay M, Wyllie R, Mahajan L. Safety and efficacy of adalimumab in pediatric patients with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 19–25.
52. Candon S, Mosca A, Ruemmele F, Goulet O, Chatenoud L, Cézard JP. Clinical and biological consequences of immunization to infliximab in pediatric Crohn's disease. *Clin Immunol* 2006; 118: 11–9.
53. Miele E, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 502–8.

54. Svenson M, Geborek P, Saxne T, Bendtzen K. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: Assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology* 2007; 46: 1828-34.
55. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 645-60.
56. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 542-53.
57. Vermiere S, Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: A large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315-24.
58. Mayer L, Young Y. Infusion reactions and their management. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35: 857-66.
59. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929-36.
60. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-30.
61. Fidder HH, Schnitzler F, Ferrante M. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: A single center cohort study. *Gut* 2009; 58: 501-8.
62. Hoentjen F, van Bodegraven A. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2067-73.
63. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31.
64. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1766-77.
65. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, Schaffer T, Mueller S, Nicod L, et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2799-806.
66. Dinser R, Fousse M, Sester U, Albrecht K, Singh M, Köhler H, et al. Evaluation of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthropathies before treatment with TNF-alpha blocking drugs using a novel flow-cytometric interferon-gamma release assay. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 212-8.
67. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: A review of the literature. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1217-28.
68. Madonia S, Orlando A, Scimeca D, Olivo M, Rossi F, Cottone M. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 508-9.
69. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 181-94.
70. Estrada S, García-Campos F, Calderón R, Delgado E, Bengoa R, Enciso C. Pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia following a second infusion of infliximab in a patient with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 315-6.
71. Kaur N, Mahl TC. Pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia after infliximab therapy: A review of 84 cases. *Dig Dis Sci* 2007; 1481-4.
72. Young JD, McGwire BS. Infliximab and reactivation of cerebral toxoplasmosis. *N Engl J Med* 2005; 6: 353: 1530-1.
73. Tektonidou MG, Skopouli FN. Visceral leishmaniasis in a patient with psoriatic arthritis treated with infliximab: Reactivation of a latent infection? *Clin Rheumatol* 2008; 27: 541-2.
74. Geraghty EM, Ristow B, Gordon SM, Aronowitz P. Overwhelming parasitemia with Plasmodium falciparum infection in a patient receiving infliximab therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 82-4.
75. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: A prospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125: 32-9.
76. Benucci M, Saviola G, Baiardi P, Cammelli E, Manfredi M. Anti-nucleosome antibodies as prediction factor of development of autoantibodies during therapy with three different TNF alpha blocking agents in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 91-5.
77. Cucchiara S. Benefit: risk considerations with infliximab in paediatric Crohn's disease. Paediatric Inflammatory Bowel Disease Satellite Symposium - International Symposium on Paediatric Inflammatory Bowel Disease; 2009 Sept 9-12; Paris, France.
78. Mackey AC, Green L, Leptak C, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: Update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 386-8.
79. Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: A cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1024-30.
80. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: A randomized trial. *Gastroenterology* 2008; 134: 1861-8.