

Zdravljenje Crohnove bolezni z adalimumabom (Humira)

Treatment of Crohn's disease with adalimumab (Humira)

Ivan Ferkolj¹

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 3. 10. 2007, sprejeto 5. 11. 2007; Gastroenterolog 2007; 24–25: 41–45

Ključne besede: adalimumab, Crohn's disease, infliximab

Key words: adalimumab, Crohnova bolezen, infliximab

Izveček

Adalimumab (Humira) je prvo popolnoma humanizirano monoklonsko protitelo, ki je uperjeno proti TNF- α in je, dano subkutano, učinkovito zdravilo za tiste bolnike s Crohnovo boleznijo, ki so se poprej že zdravili z infliksimabom, a je zdravilo bodisi izgubilo učinek ali pa ga bolniki niso več prenašali. Adalimumab pa je učinkovit tudi pri bolnikih, ki se z infliksimabom še niso zdravili. Inducira remisijo in jo tudi vzdržuje, je varen in ima majhno imunogenost. Klinično učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1400 bolnikih z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo v štirih randomiziranih dvojno slepih, s placebom primerjalnih raziskavah. V Sloveniji smo z adalimumabom zdravili deset bolnikov: devet so jih poprej zdravili z infliksimabom, a je le-ta izgubil učinek ali pa bolniki zdravila niso več prenašali, en bolnik pa tega zdravila še ni prejel. Pri sedem bolnikih je bil odziv zelo dober, pri enem odziva ni bilo, pri dveh pa je bilo treba zdravljenje prekiniti zaradi perianalnih abscesov.

Abstract

Adalimumab (Humira), fully human TNF- α antagonist, administered subcutaneously, is effective in patients with Crohn's disease who were treated with infliximab until it lost its effect or they developed intolerance against it. Adalimumab is also effective in patients naïve to infliximab. It induces remission and maintains clinical response, is safe and has low immunogenicity. The clinical efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe Crohn's disease was demonstrated in four pivotal randomized, double-blind trials that included a total of more than 1400 patients. In Slovenia, we treated ten patients: nine of them were intolerant or refractory to infliximab, while one was naïve to this agent. Good clinical response was achieved in seven patients, while none response was seen in one patient and in the remaining two treatment had to be discontinued due to perianal abscess.

¹Doc. dr. Ivan Ferkolj, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo

Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Japljeva 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Osnovni namen internističnega zdravljenja Crohnove bolezni (CB) je prekinitev akutnega zagona, nato pa vzdrževanje čim daljše remisije. Ker osnovnega vzroka bolezni ne poznamo, zdravimo samo simptomatično. Pred začetkom zdravljenja moramo poznati anatomsko lego vnetnih sprememb, razširjenost bolezni ter njeno aktivnost.

Bolnike z blago ali zmerno aktivno obliko **Crohnovega kolitisa** začnemo zdraviti s sulfasalazinom 4–6 g dnevno ali pa z mesalazinom 3–4,5 g dnevno. Če imajo bolniki prizadet tudi rektum, zdravimo še lokalno z mesalazinom ali s kortikosteroidi (KS) v svečkah ali klizmah.

Če je zdravljenje neuspešno ali pa če je bolezen hujša, sulfasalazinu ali mesalazinu dodamo še KS v tabletah, pri zelo hudih oblikah bolezni pa parenteralno. Najučinkovitejši je 6-metilprednizolon 0,5–1 mg/kg telesne teže v enem jutranjem odmerku po zajtrku. Odmerek na 3–4 dni manjšamo za 4 mg, po 6–8 tednih pa zdravljenje ustavimo (1).

Terminalni ileitis lahko poskusimo zdraviti z mesalazinom 3–4,5 g dnevno, vendar je poskus najpogosteje neuspešen in kaže takoj na začetku uporabiti budesonid. Dnevni odmerek je 9 mg (trikrat 3 mg), indiciran pa je pri CB terminalnega ileuma in/ali cekum-ascendensa. Če budesonid ni učinkovit, uporabimo 6-metilprednizolon v enakih odmerkih kot pri Crohnovem kolitisu. Z njim zdravimo tudi bolnike s CB v ostalih segmentih tankega črevesa in v zgornjih prebavilih (1).

Če bolniki potrebujejo KS neprestano ali pa če so le-ti neučinkoviti oziroma imajo prehude stranske učinke, jih zamenjamo z azatioprinom 2–2,5 mg/kg telesne teže, ki je učinkovit tudi pri nekaterih bolnikih, ki imajo zaradi CB fistule med votlimi organi ali navzven skozi kožo. Če bolniki azatioprina ne prenašajo ali pa ni učinkovit, ga zamenjamo s 6-merkaptopurinom v odmerku 1–1,5 mg/kg telesne teže, če pa tudi ta ne učinkuje, pa z metotreksatom v odmerku 25 mg intramuskularno ali peroralno enkrat tedensko (1–3).

Imunosupresivi so tudi edina vzdrževalna zdravila, ki dokazano daljšajo remisijo CB. Učinek mesalazina, ki ga za vzdrževalno zdravljenje uporabljamo najpogosteje, pa ni dokazan (1–3).

BIOLOŠKA ZDRAVILA

Pri približno 20 % bolnikov je bolezen ves čas aktivna, nam je ne uspe umiriti ali pa bolniki potrebujejo stalno velike odmerke KS, ki imajo številne stranske učinke. Pri nekaterih bolnikih nastanejo fistule med črevesno steno in drugimi votlimi trebušnimi organi ali skozi kožo. Zdravljenje teh dveh skupin bolnikov je najtežje, zato zadnjih deset let zanje uporabljamo tudi biološko zdravljenje, ki bodisi sloni na zaviranju sproščanja in delovanja vnetnih citokinov ali pa na pospeševanju delovanja protivnetnih citokinov.

Citokini so topne beljakovine, ki jih izločajo spodbujene celice imunskega sistema in epitelija sluznic in so namenjene komuniciranju med obrambnimi celicami. Vsak imunski odziv poteka v medsebojnem sodelovanju raznovrstnih in številnih imunskih celic (makrofagov, celic T pomagalk, citotoksičnih limfocitov, limfocitov B, celic NK – *natural killer cells*). Na mestu vdora mikrobov v telo se morajo zbrati ustrezne imunske celice in z medsebojnim signaliziranjem uskladiti svoje aktivnosti v primerno organiziran imunski odziv (4). Za medsebojno komuniciranje uporabljajo neposredne receptorske povezave, predvsem prek adhezijskih molekul. Zelo pomembno je tudi signaliziranje s topnimi proteinskimi signalnimi molekulami – citokini. Citokini so topni glikoproteini neimunoglobulinske narave, ki delujejo neencimsko v pikomolarnih in nanomolarnih koncentracijah in uravnavajo delovanje raznih celic.

Raziskave so pokazale, da je TNF- α tipičen vnetni citokin in da igra pomembno vlogo v patogenezi CB. To je bila osnova za razvoj nove oblike zdravil, ki nevtralizirajo učinke TNF- α . V številnih predkliničnih študijah so preskušali več bioloških zdravil, ki nevtralizirajo učinek TNF- α : CDP571 in CDP870 – himerna protitelesa proti TNF- α , ki so sestavljena iz humanih (95 %) in mišjih (5 %) protiteles, etanercept

(humanizirani topni TNF- α receptorji), infliksimab (Remicade – 75 % humanih in 25 % mišjih) ter v zadnjih letih še prvo popolnoma humanizirano antiTNF- α protitelo adalimumab (Humira).

Infliksimab

Prvo in zelo učinkovito biološko zdravilo je infliksimab (Remicade), ki je z genetskim inženirstvom pridobljeno protitelo IgG1 proti TNF- α . To so himerna (himere so bila v grški mitologiji bitja, ki so bila mešanica človeka in živali) človeško-mišja protitelesa, usmerjena v nevtralizacijo TNF- α . Sestavljena so iz 75-odstotnega deleža humanih in 25-odstotnega deleža mišjih protiteles, pridobljena iz rekombinantne celične linije, gojene s kontinuirano perfuzijo. Z veliko afiniteto se vežejo na topne in membranske oblike TNF- α ter tako zavirajo njegovo delovanje. Delovanje topnega TNF- α je tako preprečeno že v prvih 24 urah. Mehanizem njegovega delovanja pri CB ni povsem raziskan: morda nevtralizira TNF- α s protitelesi antiTNF- α , morda ovira antigenske predstavitve, morda ovira aktivacijo in delovanje vnetnih limfocitov ali pa preprečuje prehajanje aktiviranih imunskih celic v tkivo. Po infuziji infliksimaba so opazili apoptozo limfocitov T in monocitov v črevesni sluznici.

Infliksimab so prvič uporabili že leta 1993 pri deklariaciji s CB, odporno proti mesalazinu, prednizolonu in azatioprinu. Intravensko dajanje infliksimaba v odmerku 10 mg/kg je doseglo opazno klinično izboljšanje, ki je trajalo tri mesece. To odkritje je sprožilo serijo raziskav s protitelesi proti TNF- α , ki so vse potrdile njegovo učinkovitost pri zdravljenju bolnikov z aktivno luminalno in fistulirajočo obliko CB ali aktivnim ulceroznim kolitisom (5–9). Zdravilo je registrirano v Sloveniji že od leta 2001.

Infliksimab je torej učinkovito in varno zdravilo za zdravljenje bolnikov z aktivno in/ali fistulirajočo obliko CB in bolnikov z ulceroznim kolitisom, ki se ne odziva na standardno zdravljenje. Žal pa se pri nekaterih bolnikih pojavijo stranski učinki ali pa začne učinek zdravila (zaradi tvorbe protiteles) po nekaj mesecih upadati in je treba zdravljenje opustiti.

Adalimumab

Adalimumab (Humira) je prvo popolnoma humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, uperjeno proti TNF- α . Izdelali so ga s tehniko rekombinantne DNA. Z visoko afiniteto in specifičnostjo se veže na topni TNF- α ter nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavira interakcijo TNF- α z receptorji p55 in p75. Modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF- α , vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov.

Adalimumab je bil v Evropi najprej registriran za zdravljenje odraslih z zmernim do hudim revmatoidnim artritisom, kasneje sta indikacija zanj postala še psoriatični artritis in ankilozirajoči spondilitis, od junija 2007 pa je indiciran tudi za zdravljenje bolnikov s hudo aktivno CB, ki se ne odziva na popolni in ustrezni ciklus zdravljenja s KS in/ali immunosupresivi, in bolnikov, ki takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1400 bolnikih z zmerno do hudo aktivno CB (CDAI med 220 in 450) v štirih randomiziranih dvojno slepih študijah, narejenih v primerjavi s placebom. Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil (10–13).

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, CLASSIC I in GAIN (10, 11). V študiji CLASSIC I so 299 bolnikov, ki poprej še niso dobivali antagonistov TNF- α , randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg adalimumaba 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji GAIN so 325 bolnikov, pri katerih je infliksimab nehal delovati ali pa ga niso prenesli, randomizirali bodisi v skupino s 160 mg 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi v skupino s placebom 0. in 2. teden. V obeh raziskavah je bil adalimumab statistično značilno učinkovitejši od placeba.

Ključna študija, ki je ocenjevala **vzdrževanje klinične remisije**, je CHARM (12). V njej je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg adalimumaba 0. teden in 40 mg 2. teden. V 4. tednu so bolnike randomizirali v skupine s 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden in skupino s placebom; v celoti je študija trajala 56 tednov. Vzdrževanje klinične remisije in vztrajanje odziva so ugotavljali tudi v študiji CLASSIC II, ki je bila nadaljevanje indukcijske študije CLASSIC I (13). Tudi v teh dveh raziskavah je bil adalimumab statistično značilno učinkovitejši od placeba.

Primerjava med obema zaviralcema TNF- α

Infliksimab je himerno monoklonsko protitelo, ki vsebuje 25 % murinih sekvenc. Te so odgovorne za pogost nastanek sekundarnih protiteles, imenovanih HACA (*human antichimeric antibodies*). Bolnike, ki imajo HACA, 2–3-krat bolj ogrožajo alergijske reakcije, ki so lahko takojšnje ali reakcije kasne preobčutljivosti. Razvoj HACA je povezan tudi s slabitvijo kliničnega odziva na infliksimab (14). Protitelesa proti infliksimabu so odkrili pri povprečno 14 % bolnikov, ki so hkrati prejeli imunosupresiv, in pri 24 % tistih brez imunosupresiva. Zmanjšanje nastajanja sekundarnih protiteles proti infliksimabu torej lahko dosežemo s kombiniranjem z imunosupresivnimi zdravili, vendar se tako zveča verjetnost neželenih učinkov (15).

Ob slabitvi odziva na infliksimab je mogoče zvečati odmerek zdravila do 10 mg/kg ali skrajšati časovni interval med posameznimi odmerki (npr. na 6 namesto na 8 tednov), kar pa veča ceno zdravljenja.

Adalimumab pa je popolnoma humanizirano monoklonsko protitelo z lastnostmi človeškega imunoglobulina IgG. Zato je malo imunogeno, povzroča malo alergijskih reakcij in ima dolgo razpolovno dobo. V kliničnih preskušanjih so protitelesa proti adalimumabu odkrili le pri 2,6 % bolnikov. Ugotovljena protitelesa so bila tudi povezana z zmanjšanjem terapevtskega odziva na adalimumab. Priporočeni odmerek je enak ne glede na bolnikovo telesno težo in po podatkih študije CHARM je le pri majhnem

deležu (13 %) bolnikov potreben prehod na pogostejše odmerjanje (12). Zdravilo je enako učinkovito brez imunosupresiva ali v kombinaciji z njim.

Infliksimab je pripravljen kot liofiliziran prašek in se aplicira intravensko z dveurno infuzijo, med katero je potreben strokovni nadzor zaradi možnosti takojšnjih alergijskih reakcij. Za aplikacijo zdravila mora bolnik v bolnišnici ali specializirani zdravstveni ustanovi ležati povprečno 3–4 ure. Priporočena shema odmerjanja je 5 mg/kg telesne teže 0. teden, nato enaka količina 2. in 6. teden, nato pa vsakih 8 tednov.

Dajanje adalimumaba je za bolnike udobnejše in preprostejše. Pripravljen je v injekcijski brizgi; le-ta vsebuje 40 mg adalimumaba v 0,8 ml sterilne raztopine. Bolnik si ga daje pod kožo sam. Priporočena shema odmerjanja je 80 mg (dve injekciji) 0. teden, 40 mg (ena injekcija) 2. teden in nato 40 mg (ena injekcija) vsak drugi teden. Razen za indukcijo zadošča za enomesečno terapijo ena škatla z dvema napolnjenima injekcijskima brizgama.

Neposrednih primerjalnih študij med infliksimabom in adalimumabom ni. Klinični učinek infliksimaba je v primerjavi z adalimumabom zaradi intravenske uporabe hitrejši, saj nastopi najpogosteje že po nekaj dnevih. Po rezultatih kliničnih preskušanj s trajanjem do enega leta imata zdravili primerljivo učinkovitost glede deleža kliničnega odziva, remisij, zapiranja fistul in možnosti ukinjanja steroidov. Cena enoletnega zdravljenja z adalimumabom je nižja kot z infliksimabom (tudi na račun enodnevnih hospitalizacij za infuzije infliksimaba).

NAŠE IZKUŠNJE Z ADALIMUMABOM

Na KO za gastroenterologijo UKC v Ljubljani smo do septembra 2007 zdravili deset bolnikov s CB. Devet od njih smo najprej zdravili z infliksimabom: nanj se je bolezen pri vseh odlično odzvala, vendar smo ga morali pri 4 bolnikih prenehati dajati zaradi stranskih učinkov, pri 5 pa prekiniti zaradi upadanja učinka zdravila. Pred uvedbo adalimumaba (junij–september 2007) smo pri vseh bolnikih

ponovno izključili oz. poprej pozdravili morebitno okužbo, negativna pa sta morala biti tudi rezultata rentgenskega slikanja pljuč in tuberkulinskega testa. Prvi odmerek (0. teden) adalimumaba je bil 160 mg s.c., naslednji (2. teden) 80 mg s.c., nato pa vsaka dva tedna 40 mg.sc. (ena ampula). Dva bolnika sta morala po dveh mesecih zaradi nastanka abscesov zdravljenje prekiniti (abscesi so se jima pojavljali že tudi poprej) in sta bila uspešno operirana. Pri eni bolnici je bil po treh mesecih učinek zelo šibek in smo zdravljenje z adalimumabom prekinili, ostalih šest bolnikov pa je klinično v remisiji. Drugih stranskih učinkov nismo zaznali. Deseti bolnik, ki smo ga začeli zdraviti oktobra 2007, pa poprej ni bil zdravljen z infliksimabom, ampak samo s KS in azatiopriinom, ki pa niso imeli učinka. Tudi pri njem je bilo opazno klinično izboljšanje, in to že po tretjem podkožnem injiciranju zdravila. V prvi polovici novembra 2007 smo začeli zdraviti še tri nove bolnike.

ZAKLJUČEK

Infliksimab in adalimumab sta zdravili izbire za zdravljenje CB, ki se ne odzove na standardna zdravila. Adalimumab pa je tudi zdravilo izbire za tiste bolnike, pri katerih je infliksimab izgubil terapevtski učinek ali pa ga zaradi stranskih učinkov ne smejo več prejemati. Približno pri dveh tretjinah bolnikov se bolezen odzove na zdravljenje, dolgotrajno remisijo pa zdravilo doseže le pri dobri tretjini do polovici zdravljenih. Pozorni moramo biti na stranske učinke zdravil (alergijske reakcije, imunogenost, okužbe, abscese, reaktivacijo TBC itd). Z infliksimabom smo v Sloveniji hospitalno zdravili že več kot 100 bolnikov, od 11. decembra 2007 dalje pa bo adalimumab na pozitivni listi ZZZS in ga bomo gastroenterologi bolnikom po odobritvi na konzilijih za biološka zdravila predpisovali tudi ambulantno.

Literatura

1. Travis SPL, Strange EF, Lémann M, Öresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (Suppl 1): i16–35.

2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641–57.
3. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940–87.
4. Schreiber S. Inflammatory bowel disease: immunologic concepts. *Hepato-Gastroenterology* 2000; 47: 15–28.
5. Van Dullemen HM, Van Deventer SJH, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GNJ, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109: 129–35.
6. Targan SR, Hannauer SB, Van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–35.
7. Present DH, Rutgeers P, Targan SR, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340 (18): 1398–405.
8. Hanauer SB, Feagan BBG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–9.
9. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2962–72.
10. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh D, et al. Human anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–33.
11. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829–38.
12. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65.
13. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232–9.
14. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601–8.
15. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Meyer 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: 542–3.