

Első tapasztalatok a Crohn-betegség infliximabkezelésével

Magyarországi multicentrikus tanulmány eredményei

Salamon Ágnes, Simon László, Nemesánszky Elemér

BEVEZETÉS – Az elmúlt évek klinikai tanulmányai szerint a tumornekrózis-faktor- α ellen termelt, kiméra jellegű, murin-humán, monoklonális antitest, az infliximab, hatékony biológiai gyógyszer a Crohn-betegség súlyos, aktív gyulladásos formáiban és a fistulával szövődött esetekben egyaránt. A szerzők ismertetik az első magyarországi, nyílt, multicentrikus, infliximabmal végzett, klinikai vizsgálat eredményeit. **BETEGEK ÉS MÓDSZEREK** – Összesen 74 beteg került a vizsgálatba kilenc centrumból. A két csoport kialakítása az alábbiak szerint történt: az első csoportba 29 (39%) olyan Crohn-beteg került, akik esetében a korábban alkalmazott kezelés hatástalan maradt és közepes vagy súlyos fokú, aktív tünetektől szenvedtek; a második csoportba került 45 (61%) beteg esetében a Crohn-betegség fistulaképződéssel szövődött. Az első csoport betegei egy alkalommal kaptak 5 mg/ttkg adagban intravénás infliximabot, a második csoport fistulás betegei három különböző időpontban kaptak kezelést.

EREDMÉNYEK – Az aktív Crohn-betegségben szenvedők csoportjában négy héttel az infliximabkezelést követően a betegek 58%-ában figyeltek meg kedvező hatást, a nyolcadik héten a kezelték 79%-a volt jobb állapotban. A fistulával szövődött esetekben a legjobb eredményt a 14. héten történt kontrollvizsgálat során igazolták, ekkor a betegek 76%-a esetében mutatták ki az állapotjavulást, ezt követően azonban recidívára utaló tünetek jelentkeztek. Az immunszuppresszív gyógyszerek alkalmazása nem befolyásolta az infliximabkezelés eredményességét.

KÖVETKEZTETÉSEK – A multicentrikus tanulmány adatai, illetve a betegek követése során nyert tapasztalatok igazolják az infliximabkezelés előnyös hatását, összhangban a már publikált nemzetközi, kontrollált vizsgálatok adataival.

A közlemény áttekinti az infliximabkezelés javallatait, valamint irányvonalat ad és gyakorlati tanácsokkal segíti a Crohn-betegekkel foglalkozó klinikusokat.

FIRST EXPERIENCES WITH INFLIXIMAB THERAPY IN CROHN'S DISEASE – RESULTS OF A HUNGARIAN MULTICENTRE STUDY

INTRODUCTION – In recent years a number of clinical trials have been proved that infliximab, a monoclonal chimeric antibody against tumour necrosis factor (one of the proinflammatory cytokines) is an effective induction and maintenance therapy in severe and fistulizing Crohn's disease. The authors summarize the results of the first Hungarian, open, multicenter clinical trial with biological treatment of Crohn's disease.

PATIENTS AND METHODS – Overall 74 patients in 9 study-centers were enrolled and allocated into the following two groups: 29 patients (31%) with severe, active, therapy-resistant clinical picture of Crohn's disease and 45 individuals (61%) showing fistulizing forms of the disease. Infliximab was administered iv. in a dose of 5 mg/kg body mass one single occasion in patients formed the first group and altogether three times in cases suffering of fistulizing form of the disease.

RESULTS – In active Crohn cases infliximab exerted its beneficial effect within 4 weeks (58% of patients improved) which was most pronounced at week 8th (79% of the patients was in better condition). However, in cases of fistulizing form longer period is necessary for developing the effect. In 76% of treated patients proved to be efficacious within 14 weeks but later on flare-ups were observed. Concomitantly administered immunosuppressive agents did not alter the beneficial effect of infliximab.

CONCLUSIONS – The results are proving the benefit of infliximab induction therapy both in cases of severe, active or in fistulizing forms of the disease. The article reviews the indication of infliximab treatment and provides a „user's guide” for practicing clinicians.

**aktív Crohn-betegség,
fistulával szövődött Crohn-betegség,
influximabkezelés**

**active Crohn's disease,
fistulizing form of Crohn's disease,
influximab therapy**

dr. Simon László (levelező szerző/correspondent), dr. Salamon Ágnes:
Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza, Gasztroenterológiai Osztály/
Balassa János County Hospital, Department of Gastroenterology;
7100 Szekszárd, Pf. 85. E-mail: simon.laszlo@tmkorszak.hu

dr. Nemesánszky Elemér: Budai Irgalmasrendi Kórház, Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály/Polyclinic of the Hospitaller Brothers, Department of Medicine and Gastroenterology

Érkezett: 2004. április 26. Elfogadva: 2004. július 16.

Hazánkban a gyulladásoos bélbetegségek (inflammatory bowel disease – IBD) előfordulási gyakorisága köztudottan fokozódik. Ez a betegségcsoport két, egyformán relapsusokra hajlamos vagy remittáló klinikai lefolyású entitást, a *colitis ulcerosát* (CU) és a *Crohn-betegséget* (CD) foglalja magába. Tiszta formáikban az elkülönítés gastroenterológus szakember számára általában nem nehéz feladat. A patogenezis számos részletének felderítése azonban még várat magára. Ezért a terápia is mindig többirányú: általában együtt alkalmazzuk a gyulladásgátló, az antimikrobiális és az immunmodulációt előidéző, kombinált gyógyszeres kezelést.

A *biológiai terápia* bevezetése új színfoltot jelent a gyulladásoos bélbetegség terápiai palettáján. Ezek a modalitások a citokin- és kemokineffektor molekulák komplex kaszkádjának receptorait célozzák meg, beleértve a rekombináns citokineket és immunoadehezineket, oligopeptid receptoragonistákat és -antagonistákat, valamint a monoklonális antitesteket. A klinikai gyakorlatban kimerikus vagy „humanizált” tumornekrózis-faktor-alfa (TNF) ellen termelt antitestek kerültek alkalmazásra, meglepően sikeres klinikai eredményekkel (1). A betegség patomechanizmusában a TNF kulcsszerepet tölt be, az ellene termelt antitest a szolúbilis és membránhoz kötött TNF-hoz egyaránt kötődve blokkolja annak interakcióját a sejtreceptorokkal. E direkt hatáson kívül a

komplementfixáció, illetve az antitestdependens, sejt közvetítette citotoxicitás útján a TNF-t termelő sejteket pusztítja, az aktivált T-lymphocyták apoptózisát idézi elő. A patomechanizmus további részleteire vonatkozóan utalunk egy ez évben publikált összefoglaló közleményre (2).

Bizonyított tény, hogy a gyulladásoos bélbetegségben szenvedő betegekben emelkedett a TNF szintje a vérben, a székletben és a bélnyálkahártyában. A klinikai gyakorlatban egyre inkább teret nyernek a TNF-szint csökkentését célul kitűző kezelési stratégiák, nemcsak a súlyos gyulladásoos jeleket mutató esetek, hanem a fisztulával szövődött formák gyógyításában és a fenntartó kezelésben egyaránt (3). Az első kontrollált vizsgálat eredményeit összefoglaló értékelés 1997-ben került ismertetésre (4). Ez után két évvel Magyarországon is lehetőségünk adódott a Crohn-betegségben 59–81%-ban előnyös hatású (5, 6) gyógyszer alkalmazására, egy gondosan felépített protokoll alapján, kilenc centrumban, GCP- (*good clinical practice – helyes klinikai gyakorlat*) ekvivalens körülmények között kivitelezett, nyílt, nem randomizált, klinikai vizsgálatban. Eredményeink részleteinek, illetve ennek a cikknek a megszületése a multicentrikus vizsgálatban részt vevő munkatársak közös érdeme.

Betegek és módszerek

A klinikai vizsgálatban részt vevő betegeket egyértelmű, szigorú kritériumok alapján, gondos elemzés után választottuk ki. A vizsgálatba vont 74 beteget (48 nő, 26 férfi, átlagéletkor 35 év, átlagos betegségstartam: 9,5 év) a terápiai tervnek megfelelően, két csoportba soroltuk: az első csoportba 29 (39%) súlyos, aktív tünetektől szenvedő olyan beteg került, akinél a betegség a korábban alkalmazott kezelésekre nem reagált (terápiarezisztens csoport), a másik csoportot az a 45 beteg (61%) alkotta, akik esetében a Crohn-betegség fisztulával szövődött.

A szigorú beválasztási kritériumok a következők voltak:

- 18–65 év közötti életkor mindkét nemből.
- Hatékony fogamzásgátlás fogamzóképes korú betegeknél.
- Előzetes beleegyezés a kezelésben való részvételbe.

– Egy vagy több nedvedző enterocutan fisztula, vagy súlyos, legalább hat hónapja fennálló, aktív Crohn-betegség, illetve radiológiai vagy endoszkópos módszerrel igazolt colitis, ileocolitis, ileitis, továbbá az alábbi feltételek közül egy megléte:

- orális kortikoszteroidra, aminoszalicil-készítményre, mesalazinra, azathioprinre vagy 6-mercaptopurinra nem reagáló kórkép,
- methotrexat- vagy cyclosporinkezelés eredménytelensége.

Kizárási feltételek:

- Terhesség, tervezett terhesség az utolsó kezelést követő hat hónapon belül.

1. TÁBLÁZAT

Az aktív Crohn-betegségben szenvedők kezelése és a kontrollvizsgálatok időpontjai

	Szűrő vizsgálat	Kezelés és kontrollvizsgálatok							
		Hét			Hónap				
		0.	4.	8.	6.	12.	18.	24.	36.
Infliximab-infúzió (5 mg/ttkg dózisban)	X	X							
Demográfiai adatok és anamnézis	X								
Mellkas-röntgenfelvétel	X								
EKG	X								
Terhességi teszt	X								
Fizikális vizsgálat	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pulzus, vérnyomás, testhőmérséklet	X	X	X	X					
Testsúlymérés	X	X	X	X					
Laboratóriumi vizsgálatok	X								
Kezelésre adott válasz megítélése		X	X	X	X	X	X	X	X

- Ismert allergia murin eredetű fehérjével szemben.
- Aktuálisan zajló infekció.
- HIV- vagy opportunista fertőzés az anamnézisben.
- Súlyosabb belszervi betegség.
- Autoimmun betegség.
- Parenteralis táplálás.
- Tüneteket okozó bélstenosis vagy -strictura (praestenoticus tágulattal).

A kezelés hatásosságának megítélésére a CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) változását, illetve a beteg klinikai állapotának a vizsgáló és a beteg értékelése szerinti alakulását alkalmaztuk. A már csaknem három évtized óta ismert CDAI, amely nyolc különböző – klinikai és laboratóriumi – paraméterből képzett koeficiens (klinikai aktivitást jelző érték: >250), jól alkalmazható a betegség stádiumának, súlyosságának, aktivitásának, valamint az alkalmazott kezelés eredményességének megítélésére egyaránt (7). A két csoport betegeinek kezelése az alábbiak szerint történt: az aktív Crohn-betegségben szenvedők (CDAI >250) egy alkalommal kaptak 5 mg/ttkg infliximabinfúziót; a fisztulával szövődött Crohn-betegségben szenvedők három alkalommal kapták ugyanezt a gyógyszeradagot a nulladik, a második és a hatodik héten.

A multicentrikus vizsgálat menetét két táblázatban foglaltuk össze. Az 1. táblázat az aktív Crohn-betegek, a 2. táblázat pedig a fisztulával szövődött esetek kezelését, illetve a kontrollvizsgálatok időpontjait mutatja.

Mivel az immunszuppresszív kezelés és az infliximab együttes alkalmazásával kapcsolatban ellentmondó irodalmi adatok kerültek publikálásra (8, 9), felmértük az infliximabkezeléssel együtt adott egyéb gyógyszerek arányát hatásuk megítélése céljából. Az aktivitási tüneteket mutató betegeink 76%-a szteroidot, 55%-a valamilyen immunszuppresszív gyógyszert (azathioprin, methotrexat, cyclosporin), csaknem 90%-uk 5-acetilszalicilsav-készítményt (5-ASA) is szedett. A fisztulával szövődött Crohn-betegségben szenvedők 53%-a kapott szteroidot és immunszuppresszív kezelést, 82%-ban pedig valamelyik 5-ASA gyógyszer is szerepelt az aktuálisan alkalmazott medikációban (3. táblázat).

2. TÁBLÁZAT

A fisztulaképződéssel szövődött Crohn-betegségben szenvedők kezelése és a kontrollvizsgálatok időpontjai

	Szűrő- vizsgá- lat	Kezelés és kontrollvizsgálatok									
		Hét					Hónap				
		0.	2.	6.	10.	14.	6.	12.	18.	24.	36.
Infliximab- infúzió (5 mg/ttkg dózisban)	X	X	X	X							
Demográfiai adatok és anamnézis	X										
Mellkas-rönt- genfelvétel	X										
EKG	X										
Terhességi teszt	X										
Fizikális vizsgálat	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pulzus, vérnyomás, testhőmér- séklet	X	X	X	X	X	X					
Testsúlymérés	X	X	X	X	X	X					
Laboratóriumi vizsgálatok	X										
Kezelésre adott válasz megítélése		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Eredmények

Az 1. ábrán azt tüntettük fel, hogy az aktivitás tüneteit mutató (CDAI >250) Crohn-betegek miként reagáltak az egyszer alkalmazott infliximabinfúzióra a hat hónapos megfigyelés során. Már az első négy hétben a kezelt betegek 56%-ában szignifikáns javulást tapasztaltunk, a nyolcadik héten végzett ellenőrzés során ennek a javulásnak a mértéke még tovább fokozódott, a betegek 79%-a esetében figyeltük meg az állapotjavu-

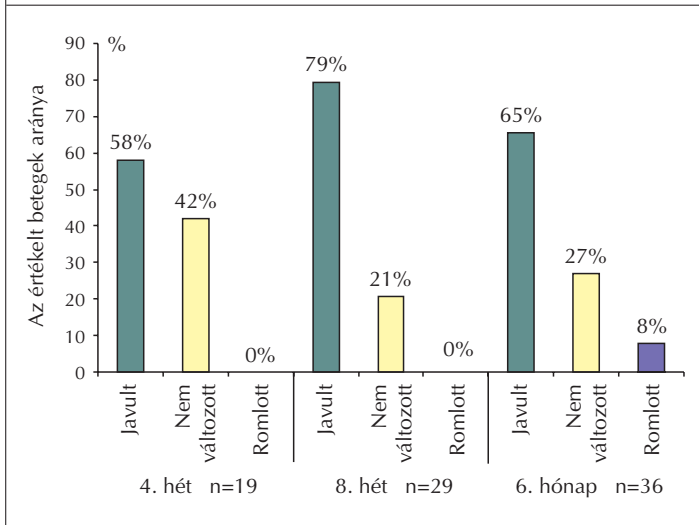
3. TÁBLÁZAT

Az infliximabbal együtt alkalmazott gyógyszeres kezelés

Betegség típusa	n	Alkalmazott kezelés							
		5-aminoszalicilsav		Szteroid		Immunszuppresszív szer (azathioprin, cyclosporin, methotrexat)		Antibiotikum	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Aktív	29	26	89,7%	22	75,9%	16	55,2%	3	10,3%
Fisztulával szövődött	45	37	82,2%	24	53,3%	24	53,3%	11	24,4%
Összesen	74	63	85,1%	46	62,2%	40	54,1%	14	18,9%

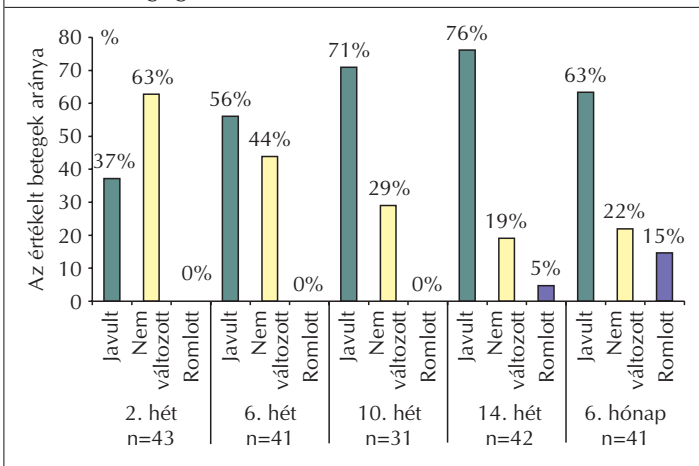
1. ÁBRA

Egyszeri infliximabkezelésre adott válasz aktív Crohn-betegségben



2. ÁBRA

A nulladik, második és hatodik héten alkalmazott, háromszori infliximabkezelésre adott válasz a fisztulaképződéssel szövődött Crohn-betegségben szenvedőknél



lást. A hatodik hónapban végzett ellenőrzés alkalmával azonban már relapsusra utaló jeleket figyelhattunk meg.

A fisztulával szövődött Crohn-betegségben az ismételt kezelések eredményességét demonstrálja a 2. ábra. Jól látható, hogy a fisztulák gyógyulása hosszabb időt és ismételt kezeléseket igényel. A kezelés 14. hetében a betegek 76%-ában figyeltük meg a CDAI-koefficiens kedvező változását.

A további tapasztalatainkat és eredményeinket összefoglaló 3. és 4. ábra azokat az irodalmi adatokat támasztja alá, amelyek szerint az együtt alkalmazott immunszuppresszív kezelés nem befolyásolja az infliximabterápia rövid távú jótékony hatását Crohn-betegségben.

Az infliximabkezeléssel összefüggésbe hozható,

nemkívánatos esemény 17 beteg esetében (23%) fordult elő, a következő megoszlásban:

- hat esetben infekció (felső légúti hurut, perianalis abszcessus, folliculitis) lépett fel,
- két esetben influenzaszerű reakciót figyeltünk meg,
- három esetben nem súlyos allergiás (elsősorban bőr-) tünetek alakultak ki,
- átmeneti infúziós reakciót három esetben észleltünk: két alkalommal az első, egy alkalommal a harmadik infúzió adása során.

Megjegyzendő, hogy súlyosabb, illetve irreverzibilisnek bizonyuló szövődményt nem észleltünk.

Megbeszélés

A Crohn-betegség első biológiai terápiás lehetősége a TNF- α ellen termelt kimerikus, monoklonális antitest, az infliximab. Alkalmazása hatásosnak bizonyult a megbetegedés aktív, terápiarezisztens és a fisztulával szövődött formáinak gyógyításában egyaránt. Az első magyar, multicentrikus, nyílt klinikai terápiás vizsgálat is – a nemzetközi, kontrollált klinikai vizsgálatokkal összhangban – ezeket az eredményeket igazolta.

Az infliximabmal végzett indukciós kezelés tehát a következő esetekben indokolt:

- Ha a fisztulával szövődött Crohn-betegségben a drenáló perianalis vagy enterocutan sipolyok számának csökkentése vagy a fisztulák teljes megszüntetése a célunk.

- Ha a nagy dóziszú szteroidterápiával kezelt betegekben a szteroid dózisének csökkentését akarjuk elérni.

- Ha a gyorsan ható infliximabindukció után alkalmazott immunszuppresszív gyógyszerekkel (azathioprin, methotrexat, cyclosporin) elkerülhetjük a szteroidkezelést. (Ez az indikáció tűnik a legígéretesebbnek.)

Újabb adatok arra utalnak, hogy a jövőben potenciális alkalmazási lehetőséget jelenthetnek a gyermekgyógyászati betegségek, az extraintestinalis szövődmények kezelése, valamint a colitis ulcerosa egyes, terápiarezisztens formái is (8, 9).

Az indukciós kezelés leginkább elfogadott formája az 5 mg/ ttkg dóziszú infliximabinfúzió a nulladik, a második és a hatodik héten adva; a dózis 10 mg-ra emelése csak kivételes esetekben indokolt. Számos adat szól amellett, hogy a nyolchetenként megismételt fenntartó kezelés nemcsak a nagy szteroidigényű, súlyos Crohn-betegségben (9, 10), hanem a fisztulával szövődött esetek remissziójának fenntartásában is hasznos lehet (11). A részben ellentmondó irodalmi adatok ellenére egyre több tapasztalat gyűlik össze arról, hogy az infliximab és az immunszuppresszió együttes alkalmazása előnyös hatású, részben a klinikai javulást erősítő szinergizmus, másrészt az akut infúziós reakciók és a késői hiperszenzitivitás megelőzése miatt (10). Fontos, hogy az aktuálisan fennálló fertőzések szanálásáig ne alkalmazzunk infliximabkezelést, illetve minden olyan betegnél, akinél felmerül a tuberculosos lehetőségének gyanúja, még a kezelés megkezdése előtt végezzük el a

szűrővizsgálatot. A közelmúltban publikált, magyar nyelvű összefoglalókból a gyakorlat szempontjából fontos, bővebb információk nyerhetők (12–14).

Összegzés

Az első hazai, multicentrikus tanulmány tapasztalatait összefoglalva megállapíthatjuk, hogy az infliximabterápiával Crohn-betegségben jó eredmény érhető el, a betegség súlyosságát, annak aktivitását jelző CDAI-érték csökkenthető, a betegek életminősége javítható. A gyógyszer alkalmazása gasztroenterológiai centrumokban súlyosabb szövődmények nélkül végezhető. Az infliximabkezelés optimális időpontjának meghatározását, illetve a tartósan alkalmazott kezelés létjogosultságának bizonyítását újabb tanulmányok eredményeitől várjuk.

Köszönetnyilvánítás

A Schering-Plough Central AG biztosította a betegek kezeléséhez szükséges gyógyszert és támogatta a multicentrikus tanulmány megszervezését. Köszönet illeti továbbá azokat a munkatársakat, akik az alábbiakban ismertetett centrumokban a vizsgálati protokollnak megfelelően kezelték és kontrollálták a betegeket, valamint a közleményben összefoglalt eredményekhez adatokat szolgáltattak.

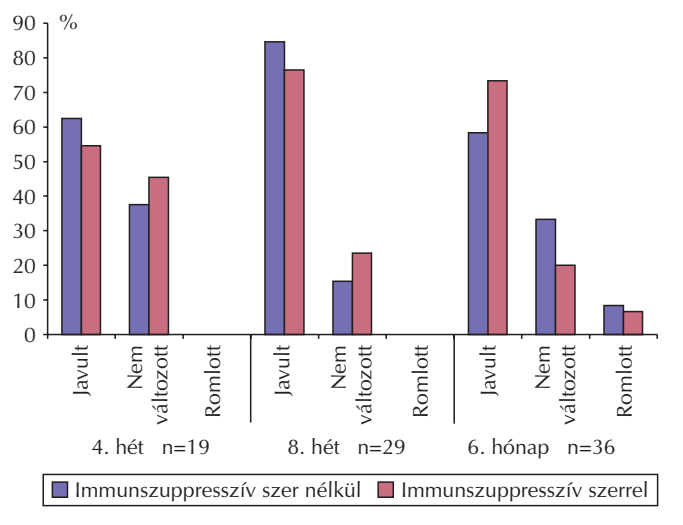
A vizsgálatban részt vevők: dr. Nemesánszky Elemér (Budai Irgalmasrendi Kórház, Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Budapest), dr. Papp János (Semmelweis Egyetem, I. Számú Belgyógyászati Klinika, Budapest), dr. Kovács Ágota (Budapesti Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet, Gasztroenterológiai Osztály), dr. Székely György (Szent János Kórház, I. Számú Belgyógyászati Osztály, Budapest), dr. Lonovics János (Szegei Tudományegyetem, Egészségtudományi Centrum, I. Számú Belgyógyászati Klinika), dr. Újszászy László (Semmelweis Kórház, I. Számú Belgyógyászat-Gasztroenterológia, Miskolc), dr. Simon László (Tolna Megyei Kórház, Belgyógyászat-Gasztroenterológia, Szekszárd), dr. Lakatos László (Veszprém Megyei Cholnoky Ferenc Kórház, Belgyógyászat-Gasztroenterológia, Veszprém), dr. Tárnok Ferenc (Zala Megyei Kórház, Belgyógyászat-Gasztroenterológia, Zalaegerszeg).

IRODALOM

- Blam ME, Stein RB, Lichtenstein GR. Integrating anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: current and future perspectives. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1977-97.
- Rutgeerts P, Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;126:1593-610.
- Sandborn WJ. Strategies for targeting tumour necrosis factor in IBD. Best Practice. *Res Clin Gastroent* 2003;17:105-17.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumour necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
- Arnott IDR, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1451-7.
- D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezand R, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European Multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:1029-34.
- Best WR, Bektel JM, Singleton JW. Redivided values of the eight coefficients of Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1979;77:843-6.
- Kinney T, Rawlins M, Kozarek R, et al. Immunomodulators and „on demand” therapy with infliximab in Crohn's disease: clinical experience with 400 infusions. *Am J Gastroenterol* 2003;98:608-12.
- Vermeire S, Louis E, Carbonez A, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (Infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2357-63.
- 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.
- Sands BE, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
- Banai J. Újabb szempontok a gyulladással járó bélbetegségek kezelésében. *Europ J Gastroenterol (magyar kiadás)* 2001;3:1-5.
- Lakatos L. A gyulladással járó bélbetegségek infliximab kezelése. *Kórház* 2002;IX:13-7.
- Kovács Á. Az infliximab (Remicade) helye a Crohn-betegség gyógyszeres kezelésében. *Gyógyszereink* 2003;53:53-6.

3. ÁBRA

Az infliximab hatása immunszuppresszív kezeléssel és a nélküli aktív Crohn-betegségben



4. ÁBRA

Az infliximab hatása immunszuppresszív kezeléssel és a nélküli fistulaképződéssel szövődményes Crohn-betegségben

