

Behandling af svær aktiv morbus Crohn med adalimumab

Reservelæge Ulrich Christian Bang & overlæge Anette Mertz Nielsen

Hvidovre Hospital, Gastroenheden

Resume

Med fremkomsten af biologiske terapiformer har vi fået nogle alternativer til den uspecifikke antiinflammatoriske behandling af de inflammatoriske tarmsygdomme. Der er nu udviklet 100% humane anti-TNF- α -præparater, hvor risikoen for allergiske reaktioner synes mindre end ved behandling med infliximab. Adalimumab har i et fase II-studie vist sig at være signifikant bedre end placebo til at inducere remission hos patienter med moderat til svær mb. Crohn. Vi omtaler tre patienter, som fik allergiske reaktioner og derfor blev behandlet med adalimumab.

Med udviklingen af biologiske terapiformer med specifikke antiinflammatoriske virkninger har vi fået nogle nye behandlingsmuligheder til morbus Crohn (**Figur 1**). Infliximab blev godkendt i 2003 til behandling af svær aktiv og fistulerende mb. Crohn. Infliximab er et anti-tumornekrosefaktor (TNF)- α antistof, der dels virker ved direkte binding til TNF- α , og dels inducerer apoptose af specifikke T-celler [1]. Infliximabs specifikke bindingsdel er af murin oprindelse, og hos op til 61% af patienterne udvikles der antistoffer [2]. Udviklingen af antistoffer mod infliximab er forbundet med nedsat effekt af infliximab og en større risiko for at få allergiske reaktioner [2, 3]. Der er nu udviklet 100% humane anti-TNF- α -præparater, hvor risikoen for allergiske reaktioner synes at være mindre.



Figur 1. Magnetisk resonans-skanning. Pilen angiver en intramuskulær fistel med et intramuskulært forløb i m. sphincter ani.

Adalimumab er i et fase II-studie vist at være signifikant bedre end placebo til at inducere remission fire uger efter behandlingsstart hos patienter med moderat til svær mb. Crohn [4].

Sygehistorier

I. En 30-årig mand, der havde haft mb. Crohn i colon siden 1996, fik i januar 2005 på ny opblussen i sygdommen, og man påbegyndte behandling med prednisolon, som kun havde delvis effekt. Han var desuden i profylaktisk behandling med tabl. azathioprin 150 mg dagligt. Afføringsfrekvensen var fem til syv, og han havde lette, diffuse mavesmerter. Han var alment påvirket med febrilia og biokemisk fandtes C-reaktivt protein (CRP) at være 84 U/l (< 8 U/l), og leukocytter var 5,2 mia./l (3-9 mia./l). Harvey-Bradshaw (H-B)-indeks var 10.

En røntgenundersøgelse af tyndtarmen viste nyttilkomne strikturerende forandringer i den terminale ileum. Ved en koloskopi fandtes perianale fissurer og i colon sigmoideum og descendensulcerationer samt ueftergivelig tarmvæg. Patienten ønskede ikke operativ behandling. Han havde under behandling med infliximab i 2003 fået allergisk reaktion med vejrtrækningsproblemer, og man påbegyndte derfor injektioner med adalimumab, primært 80 mg givet subkutant efterfulgt af 40 mg hver 14. dag. Allerede efter to injektioner var der sikker remission med normaliseret afføring. Et år efter påbegyndt adalimumabbehandling var patienten velbefindende uden gastrointestinale symptomer. Han havde taget på i vægt, og biokemien var fortsat normal. H-B-indeks var 0.

II. En 30-årig kvinde havde haft kendt fistulerende mb. Crohn siden 2001 og siden 2004 været i fast behandling med 50 mg mercaptopurin dagligt. I januar 2005 fik hun opblussen med tiltagende diare og mavesmerter. Der blev udført en sigmoideoskopi, som viste Crohnforandringer med vulnerabel slimhinde og fibrinbelagte ulcerationer. Hun havde tidligere haft svære psykiske bivirkninger med indlæggelse på en psykiatrisk afdeling i forbindelse med behandling med højdosis prednisolon, og da hun tidligere havde haft god effekt af infliximab, fik hun fire nye behandlinger dog uden eklatant effekt. Pga. fortsat betydelig sygdomsaktivitet, vægttab og et H-B-indeks på 21 valgte man i september 2005 at påbegynde behandling med adalimumab primært 80 mg givet subkutant, efterfulgt af 40 mg givet subkutant hver anden uge. En måned efter påbegyndelse af adalimumabbehandling var H-B-indeks fire, og en kontrolsigmoideoskopi i april 2006 viste helt intakt slimhinde.

III. En 36-årige kvinde havde haft kendt stenoserende og

fistulerende tyndtarms-morbus Crohn siden 1993. Patienten havde fået foretaget resektion af colon ascendens, caecum og i alt 40 cm af ileum og var i profylaktisk behandling med 50 mg azathioprin dagligt. Hun havde tidligere fået behandling med infliximab i 2001, men hun fik under den anden infusion anafylaksilignende reaktion med åndenød. I 2004 fik hun igen mavesmerter, 10-15 vandtynde afføringer i døgnnet med pus og slim samt intermitterende subiliusgener. En røntgenundersøgelse af tyndtarmen viste recidiv i den neoterminal ileum. Derudover havde hun afgang af flatus og fæces ad vagina, og en magnetisk resonans (MR)-skanning viste forgrenet fistelgangssystem i analkanalens væg med udløbere til vagina og rectum.

Behandlingen med azathioprin blev seponeret, og man påbegyndte behandling med tablet methotrexat 15 mg/uge med god virkning på mavesmerterne og diareerne, men der var fortsat betydelige gener fra fistlerne. Hun blev vurderet på kirurgisk afdeling, og det eneste kirurgiske tilbud var aflastende sigmoideostomi, som hun imidlertid ikke ønskede. I august 2005 påbegyndte man injektioner med adalimumab primært 80 mg givet subkutan, efterfulgt af 40 mg givet subkutan hver anden uge. Efter to injektioner begyndte symptomerne fra fistlerne at aftage, og efter seks måneder persisterede fistlerne, men generne var helt ubetydelige.

Konklusion

Disse sygehistorier viser, at skift til adalimumab kan være indiceret hos patienter, som har mb. Crohn og ikke længere har effekt eller har allergiske reaktioner efter behandling med infliximab.

Summary

Ulrich Christian Bang & Anette Mertz Nielsen:

The use of adalimumab in severe fistulising Crohn's disease – three cases

Ugeskr Læger 2008;170(25):2256

So far infliximab is the only approved anti-TNF- α antibody for patients with Crohn's disease. Development of antibodies to infliximab may result in allergic reactions or reduced effect. We report three patients who received adalimumab, which induced longstanding remission in all three patients.

Korrespondance: *Ulrich Christian Bang*, Sprogøvej 4, 1. th, DK-2000 Frederiksberg. E-mail: ulrich_bang@dadlnet.dk

Antaget: 21. august 2006
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:1774-85.
2. Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.

3. Panaccione R, Ferraz JG, Beck P. Advances in medical therapy of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:566-72.
4. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.