

# PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE U DJECE S KRONIČNIM UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

SANJA KOLAČEK

*Referentni centar za dječju gastroenterologiju i poremećaje prehrane,  
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

U svakog četvrtog oboljelog od kronične upalne bolesti crijeva, dijagnoza je postavljena u dječjoj dobi, tj. prije navršene osamnaeste godine života. I Crohnova bolest i ulcerozni kolitis u toj dobi imaju brojne specifičnosti, poglavito je riječ o težem kliničkom tijeku, ekstenzivijim promjenama u probavnom sustavu koje se tijekom vremena u individualnog bolesnika dalje pogoršavaju, bolest često mijenja dominantni fenotip, a značajne su razlike i u terapijskom pristupu. Slijedom navedenoga, smjernice za primjenu biološke terapije, poglavito anti-TNF lijekova infliksimaba i adalimumaba, koji su registrirani za primjenu u djece, izrađene su posebno za pedijatrijsku dobnu skupinu. Smjernice su utemeljene na znanstvenim dokazima, a usuglašene su na zajedničkom sastanku svih eksperata, koji su sudjelovali u izradi ovih smjernica. Osim smjernica i teksta u kojemu se one detaljnije razrađuju, posebno su navedene i upute za primjenu biološke terapije u kliničkoj praksi.

**Ključne riječi:** Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, pedijatrijska dob, biološka terapija

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Sanja Kolaček, dr. med.  
Referentni centar za dječju gastroenterologiju i poremećaj prehrane  
Klinika za dječje bolesti Zagreb  
Klaićeva 16  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: sanja.kolacek@gmail.com

## UVODNE NAPOMENE

Kronična upalna bolest crijeva klinički se očituje u dječjoj dobi u 20 % do 25 % oboljelih (1). Ukupna je incidencija u djece oko 7 na 100,000, pri čemu je više oboljelih od Crohnove bolesti (4,56/100,000), incidencija koje je u daljnjem porastu, dok je pojavnost ulceroznog kolitisa stabilna i trenutno iznosi oko 2,14 na 100,000 (2-5).

Nekoliko je specifičnih obilježja kronične upalne bolesti crijeva u djece. Poglavito, bolest je agresivnija, zahvaća veće površine crijeva (4-7) te može imati značajne posljedice na rast i psihosocijalni razvoj djeteta (9, 10). Štoviše, bolest se tijekom vremena pogoršava i u pojedinačnog bolesnika, i u vremenskim kohortama (nove generacije imaju težu formu), a Crohnova bolest u četvrtine oboljele djece u prve dvije godine od postavljanja dijagnoze mijenja fenotip iz upalnog, koji je najčešći, u penetrirajuće-stenozirajući oblik bolesti (3, 4, 6). Zbog svih osobitosti fenotipa bolesti u djece, nedavno je tiskana tzv "Pariška" pedijatrijska modifikacija trenutno važeće Montrealske klasifikacije kroničnih

upalnih bolesti crijeva (10). Dječja dob ima i terapijskih implikacija, primjerice, isključiva enteralna prehrana (a ne kortikosteroidi) lijek je izbora za indukciju remisije Crohnove bolesti, dok elektivni kirurški zahvati imaju važniju ulogu u djece u usporedbi s odraslim bolesnicima u obje kronične upalne bolesti crijeva (11-13). Biološka terapija, poglavito anti-TNF lijekovi, primjenjuju se u djece više od 10 godina. Štoviše, do trenutka FDA-ove registracije infliksimaba za primjenu u pedijatriji godine 2006. ovaj je lijek primilo već 10,000 djece mlađe od 18 godina (16).

Namjena je ovog članka prikazati specifičnosti dječje dobi glede primjene bioloških lijekova u bolesnika s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom. U usporedbi s odraslim bolesnicima, broj ispitivanja u djece je manji, pretežito je riječ o kohortnim studijama dok su one prospektivne i randomizirane vrlo rijetke. U Hrvatskoj je godine 2008. infliksimab registriran za primjenu u djece s Crohnovom bolesti, dok je nedavno (rujan 2013.) za istu indikaciju u djece odobrena primjena i adalimumaba.

## SMJERNICE ZA PRIMJENU BIOLOŠKE TERAPIJE U DJECE

**Smjernica 1a** Anti-TNF lijekovi (infliksimab, adalimumab) su indicirani za liječenje umjereno teškog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u djece, koja su rezistentna na standardnu terapiju enteralnom prehranom, kortikosteroidima i imunomodulatornim lijekovima, ili je zbog razvoja komplikacija ne podnose (EL2b, RGB).

**Smjernica 1b** Ako nakon inicijalne primjene uslijedi remisija, redovita primjena anti-TNF lijekova indicirana je za održavanje remisije Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika (EL1b, RGA).

Primjenom infliksimaba postiže se remisija u 55 % do 85 % pedijatrijskih bolesnika s umjereno teškim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (15, 16). U istim tim okolnostima i adalimumab se pokazao učinkovitim, pogotovo ako je primjenjen kao prvi biološki lijek; prijelaz s jedne na drugu biološku terapiju obično rezultira slabijim učinkom (17-19). Pojedine su studije uputile na mogućnost da je učinkovitost bioloških lijekova bolja u novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika (20, 21), no druga ispitivanja to nisu potvrdila (22). Međutim, zbog mogućih komplikacija lijek se primjenjuje u djece koja su rezistentna na standardnu terapiju enteralnom prehranom, steroidima i imunomodulatornim lijekovima ili je ta terapija dovela do komplikacija koje onemogućavaju njihovu daljnju uporabu (11). Nakon jednom postignute remisije, indicirano je nastaviti s regularnom primjenom (svakih 8 tjedana kod infliksimaba; svaki drugi tjedan kod adalimumaba), budući da to pridonosi održavanju remisije bez istodobnog davanja steroida, zatvaranju fistula i poboljšanju rasta djece s Crohnovom bolesti (11, 15, 23, 24). Inicijalna, primarna učinkovitost lijeka procjenjuje se nakon treće doze, tj. šesti tjedan kod infliksimaba ili četvrti tjedan kod adalimumaba (24).

**Smjernica 2a** U djece s akutnim, teškim ulceroznim kolitisom, u koje intravensko davanje kortikosteroida nije dovelo do poboljšanja, infliksimab se može ordinirati kao druga linija terapije, kao alternativa ciklosporinu (EL4, RGC).

**Smjernica 2b** Uporabu infliksimaba valja razmotriti u liječenju djece s kroničnim, perzistentno aktivnim ulceroznim kolitisom, koja su rezistentna ili ovisna o kortikosteroidima i refrakтерна na terapiju aminosalicilatima i imunomodulacijskim lijekovima (EL1b, RGB).

Dosadašnja iskustva s uporabom biološke terapije u liječenju ulceroznog kolitisa temelje se na primjeni infliksimaba u djece s kronično aktivnim umjereno teškim do teškim oblikom bolesti koja je rezistentna na standardnu terapiju (25), te posebno u djece s akutnim teškim oblikom bolesti (26-28). U ovoj posljednjoj skupini, infliksimab se preporuča kao druga linija terapije, kao alternativa ciklosporinu, a nakon neuspjeha intra-

venskog davanja kortikosteroida. Ispitivanja pokazuju da u tim okolnostima u remisiju uvodi tri četvrtine bolesnika te da će redovitom primjenom infliksimaba u remisiji ostati svaki drugi bolesnik do kraja prve godine liječenja (27-30). Štoviše, procjenjuje se da će nakon dvije godine terapije kolektomiju izbjeći oko 60 % djece s teškim akutnim oblikom ulceroznog kolitisa (29). Na pitanje treba li u bolesnika u kojih prethodno nisu korišteni imunomodulatorni lijekovi, uporabu infliksimaba nastaviti s ciljem održavanja remisije ili ga valja primijeniti samo inicijalno s ciljem premoštenja do postizanja učinka imunomodularnih lijekova (azatioprina), zbog nedostatka znanstvenih dokaza nije moguće odgovoriti (29, 30). Glede kronično aktivnih težih oblika bolesti, rezistentnih ili ovisnih o primjeni steroida te refrakternih na aminosalicilate i azatioprin, infliksimabom se postiže remisija u malog broja pedijatrijskih bolesnika (20 % - 37 %) (25), ali u nedostatku druge konzervativne terapije njegovu primjenu i tada valja uzeti u obzir (29, 30). O učinkovitosti adalimumaba postoji vrlo malo znanstvenih dokaza u djece s ulceroznim kolitisom i najnovije ga smjernice preporučuju samo u slučajevima u kojima su djeca postala intolerantna ili rezistentna na prethodnu uporabu infliksimaba (30).

### OSOBITOSTI PRIMJENE U DJECE

**Naputak za kliničku primjenu 1a** U indukciji remisije infliksimab se daje u tri doze (druga doza 2 tjedna, a treća doza 6 tjedana nakon prve infuzije). U cilju prevencije relapsa, ista se doza nastavlja primjenjivati svakih 8 tjedana. Adalimumab se primjenjuje u dvije doze u razmaku od dva tjedna te zatim svaki drugi tjedan. Za održavanje učinkovitosti liječenja u značajnog broja pedijatrijskih bolesnika dozu anti-TNF lijeka nužno je povisiti ili interval između aplikacija skratiti.

Infliksimab se u djece primjenjuje u dozi od 5 mg/kg u infuziji koja se ponavlja 2 i 6 tjedana nakon prve primjene te nakon toga svakih 8 tjedana. Primjena adalimumaba započinje dozom od 100 mg/m<sup>2</sup> ili 160 mg za djecu s tjelesnom masom (TM) višom 40 kg te 80 mg ako je TM manja od 40 kg i nastavlja se drugom dozom od 50 mg/m<sup>2</sup> (80 mg za djecu s TM > 40 kg; 40 mg za djecu s TM < 40 kg) nakon dva tjedna. Nakon inicijalne terapije, adalimumab se primjenjuje u dozi od 25 mg/m<sup>2</sup> (40 mg ako je TM > 40 kg; 20 mg ako je TM < 40 kg) svaki drugi tjedan (26, 31). Nažalost, gotovo dvije trećine djece nakon uspješne inicijalne terapije, za održavanje remisije trebaju nastavno davanje lijeka, tj. ovisno je o daljnjoj primjeni bez koje nastupa relaps bolesti (31). Za održavanje remisije učinkovitija je redovita, u usporedbi s epizodnom primjenom infliksimaba (nakon pogoršanja bolesti) te ako se daje svakih 8, a ne svakih 12 tjedana (15, 17). Također, u više od 40 % djece za održavanje remisije dozu anti-TNF lijeka

treba udvostručiti ili vremenski interval između aplikacija skratiti (11,17,22,30). Štoviše, nakon 5 godina terapije, primjena infliksimaba prestala je biti učinkovita u svakog drugog pedijatrijskog bolesnika (22).

**Naputak za kliničku primjenu 2** Komplikacije biološke terapije u djece ne razlikuju se po učestalosti i vrsti od nuspojava koje se javljaju u odraslih bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva. Istodobna primjena imunomodulatornih i anti-TNF lijekova povisuje mogućnost oportunističkih infektivnih bolesti te stoga u djece nije preporučljiva. Mlađa dob, muški spol i Crohnova bolest te istodobna primjena anti-TNF-a i imunomodulatorne terapije rizični su čimbenici za pojavu rijetkog ali vrlo malignog hepatospleničnog limfoma.

Primjena anti-TNF lijekova relativno je sigurna, a alergijske reakcije i gornje respiratorne infekcije najučestalije su nuspojave terapije. Najčešće su blažeg intenziteta, javljaju se rano nakon davanja lijeka i češće su u djevojčica (17, 32-34). Unatoč tim relativno povoljnim rezultatima opisani su i smrtni slučajevi od sepse te teže oportunističke infekcije poglavito s gljivicama, listerijom, pneumocistisom i virusima rizik kojih povisuje istodobna primjena imunomodulatorne terapija. Riječ je o kombinaciji koja usporava razvoj protutijela na anti-TNF lijekove i rabi se u teškim refrakternim oblicima bolesti (24, 30). Slijedom navedenoga, u recentnim ECCO-vim smjernicama preporuča se kombinaciju rabiti samo u iznimnim slučajevima, nakon detaljnog obrazloženja bolesniku i njegovim roditeljima (11). U 20-tak bolesnika dosad liječenih kombinacijom bioloških (anti-TNF) i imunomodulatornih (azatioprin) lijekova te u oko 16 bolesnika liječenih samo azatioprinom opisana je pojava vrlo malignog hepatospleničnog limfoma T stanica, koji završava smrtnim ishodom u gotovo svih bolesnika unutar godine dana od postavljanja dijagnoze (35). Najčešće se radilo o vrlo mladim bolesnicima muškog spola, koji su svi, izuzev dva, bolovali od Crohnove bolesti (35, 36). Upravo zbog rizika pojave limfoma, u djece se uporaba anti-TNF lijekova preporuča u bolesnika s teškom i refrakternom bolesti, tj. kao "step-up", a ne kao "top-down" terapija (11, 17, 24, 30).

## LITERATURA

1. Dubinsky M. Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 21: 413-20.
2. Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S i sur. Incidence trends of paediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003; a national wide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1778-83.
3. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L i sur. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10 - to 19 year old age group (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1133-42.

4. de Bie CI, Paerregaard A, Kolaček S i sur. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS registry. *JPGN* 2012;54:374-380.
5. Levine A, de Bie CI, Turner D i sur. Atypical disease phenotype in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:370-77.
6. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE i sur. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1114-22.
7. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J i sur. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1038-41.
8. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM i sur. Guidelines for management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 839-49.
9. Mackner L, Crandall W. Long term psychosocial outcomes reported by children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1386-92.
10. Levine A, Griffiths A, Markowitz J i sur. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris Classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17: 1314-21.
11. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W i sur. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's Disease: Special situations. *JCC* 2010;4:63-101
12. Biancone L, Michetti P, Travis S i sur. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Special situation. *JCC* 2008; 2: 63-92.
13. Critch J, Day AS, Otley A i sur. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn's Disease. *JPGN* 2012; 54: 298-305.
14. Horsham PA: Centocor letter, May, 2006.
15. Hyams JS, Crandall W, Kugathasan S, REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132: 863-73.
16. Lamireau T, Cezard JP, Dabadie A i sur. Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:745-50.
17. De Bie CI, Escher JC, de Ridder L. Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:981-998.
18. Hyams J, Griffiths AM, Markowitz J i sur. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012; 143: 365-74.
19. Russell RK, Wilson ML, Loganathan S i sur. A British Society of Paediatric Gastroenterology, hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 946-53.
20. 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.
21. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A i sur. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3189-194.

22. De Bie CI, Hummel TZ, Kindermann A i sur. The duration of effect of infliximab maintenance treatment in pediatric Crohn's disease is limited. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 243-50.
23. Walters DT, Gilman AR, Griffiths AM. Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 424-30.
24. Ruemelle F, Turner D, Levine A i sur. Management of pediatric Crohn's disease: Joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *JCC* (in submission).
25. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A i sur. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2010; doi:10.1038
26. Russell RK, Wilson ML, Loganathan S i sur. A British Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 946-53.
27. Turner D, Mack D, Leleiko N i sur. Severe pediatric ulcerative colitis: A prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology* 2010; 138: 2282-91.
28. Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 440-9.
29. Turner D, Travis SPL, Griffiths AM i sur. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: A systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011; doi:10.1038.
30. Turner D, Levine A, Escher J i sur. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *JPGN* 2012; 55: 340-60.
31. Wewer V, Riis L, Vind I i sur. Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 40-5.
32. Stephens MC, Stepanski MA, Mamula P i sur. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at a pediatric inflammatory bowel disease centre. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 104-11.
33. Veereman-Wauters G, dr Ridder L, veres G, Kolacek S i sur. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD. *ESPGHAN IBD Porto Group Commentary. JPGN* 2012; 54: 830-37.
34. Friesen CA, Calabro C, Christenson K i sur. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 265-9.
35. Mackey AC, Green L, Leptak C i sur. 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.
36. Kotylar DS, Osterman MT, Diamond RH i sur. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 9: 36-41.

## S U M M A R Y

### ROLE OF ANTI-TNF THERAPY (BIOLOGICS) IN THE TREATMENT OF CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN CHILDREN

S. KOLAČEK

*Referral Centre for Pediatric Gastroenterology & Nutrition, Children's Hospital Zagreb, University of Zagreb Medical School, Zagreb, Croatia*

Inflammatory bowel disease (IBD) is diagnosed already during childhood or adolescence in every fourth patient. Compared to adult population, whereby recent studies show a tendency towards stabilization, incidence rates for children continue to rise. Though many features are shared with adult onset disease, paediatric ulcerative colitis and Crohn's Disease are, both, more aggressive and extensive already at diagnosis, with disease behaviour that changes with time. Therapeutic approaches, therefore, have to be adapted to specific needs of paediatric population. Aim of the article was to formulate guidelines on the role of biologic therapy in the treatment of paediatric onset inflammatory bowel disease, namely on the use of anti-TNF agent infliximab as it is the only biologic drug registered for use in children with IBD. Recommendations are based on systematic review of the evidence in paediatric patients whenever it was available. However, due to lack of good randomised studies, adult practice was also taken into consideration. Finally, recommendations were discussed on the consensus conference of all experts participating in the development of guidelines for adult and paediatric patients. The recommendations are developed for Crohn's Disease and for Ulcerative Colitis, separately with respect to remission induction and for relapse prevention. Level of evidence is stated and following this procedure, recommendations are graded. Practice points are also provided with the aim to guide clinicians on the ward how to use biologics in the clinical practice. Complications of the treatment that are specific for children with inflammatory bowel disease are also addressed. These guidelines and practice points provide a structured guide for the use of anti-TNF therapy in the treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in paediatric patients.

**Key words:** inflammatory bowel disease, children, role of anti-TNF therapy