

# Ocena skuteczności leczenia adalimumabem choroby Leśniowskiego-Crohna – opis przypadku

Evaluation of the treatment efficacy with adalimumab in Crohn's disease – case report

Piotr Eder<sup>1</sup>, Liliana Łykowska-Szuber<sup>1</sup>, Iwona Krela-Kaźmierczak<sup>1</sup>, Katarzyna Iwanik<sup>2</sup>,  
Katarzyna Karmelita-Katuliska<sup>3</sup>, Przemysław Majewski<sup>2</sup>, Krzysztof Linke<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup>Katedra Radiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (1): 47–51

**Słowa kluczowe:** choroba Leśniowskiego-Crohna, adalimumab, gojenie śluzówki.

**Key words:** Crohn's disease, adalimumab, mucosal healing.

---

**Adres do korespondencji:** lek. med. Piotr Eder, Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 13 43, faks +48 61 869 16 86, e-mail: piotr.eder@op.pl

## Streszczenie

Wprowadzenie do schematów leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) przeciwciał anty-TNF- $\alpha$  jest jednym z najistotniejszych osiągnięć terapeutycznych gastroenterologii ostatnich lat. Wciąż nie ma jednak jednolitych algorytmów pomagających obiektywnie i jednoznacznie ocenić skuteczność zastosowanego leczenia biologicznego. W niniejszym artykule zaprezentowano przypadek pacjenta leczonego adalimumabem, u którego oceniono efektywność terapii nie tylko na podstawie obrazu klinicznego i badań biochemicznych, ale także za pomocą metod endoskopowych, histologicznych i obrazowych.

## Wstęp

Leczenie biologiczne z zastosowaniem przeciwciał przeciw czynnikowi martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) zmieniło w sposób zasadniczy podejście do terapii choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC). W powszechnym użytku są dwa preparaty – infliksymab i adalimumab. Drugi z wymienionych leków to monoklonalne, w pełni ludzkie przeciwciało klasy IgG1, skierowane przeciw TNF- $\alpha$ . Znajduje zastosowanie w przypadku nieskuteczności infliksymabu lub jest dla tego leku alternatywą.

W niniejszym artykule autorzy prezentują pacjenta leczonego adalimumabem, u którego dokonano analizy skuteczności terapii anty-TNF- $\alpha$  z zastosowaniem

## Abstract

Usage of anti-TNF- $\alpha$  agents in Crohn's disease is one of the most important therapeutic achievements in Gastroenterology over the last few years. Unfortunately there is still a lack of evidence on how to assess objectively the performance of this biological therapy. In this paper we present a case study of a patient treated with adalimumab, in which we assessed the efficacy of the treatment relying not only on the clinical indices and laboratory markers, but also on endoscopic, histological, and radiological methods.

zarówno metod endoskopowych, histologicznych (gojenie się błony śluzowej), biochemicznych, jak i obrazowych.

## Opis przypadku

Pacjentka, lat 28, została przyjęta do Kliniki Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych w Poznaniu w związku z zaostrzeniem ChLC. Chorobę rozpoznano przed 10 laty (wg klasyfikacji montrealskiej A2, L3, B1). W tym czasie pacjentka 7-krotnie była hospitalizowana z powodu ostrych rzutów schorzenia; dotychczas nieoperowana. Od 3 tyg. chora uskarżała się na biegunkę (do 5 luźnych wypróżnień na dobę, bez domieszki krwi świeżej, ropy, śluzu), której towarzy-

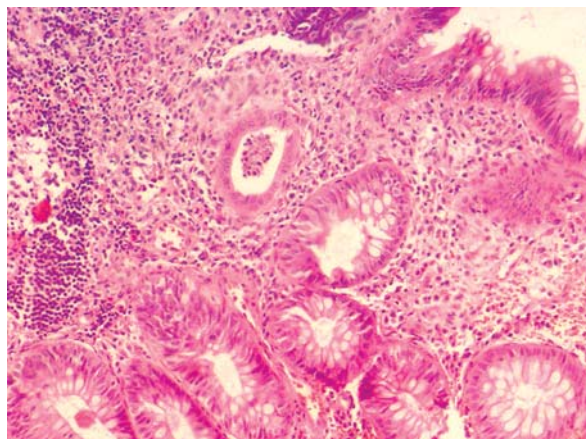
szyły rozlany ból brzucha o nasileniu umiarkowanym do silnego, okresowe stany podgorączkowe, znaczne pogorszenie samopoczucia i osłabienie. Schudła 6 kg w ciągu 2 mies. Do chwili przyjęcia do szpitala chora przyjmowała przewlekłe preparat kwasu 5-aminosalicylowego w dawce 4 g/dobę oraz azatioprynę w dawce 100 mg/dobę. W badaniu przedmiotowym uwagę zwracała znaczna bolesność palpacyjna jamy brzusznej, zwłaszcza w prawym dole biodrowym oraz w prawym śródbrzuszu. Wskaźnik *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) wynosił 381. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) wynoszące 59,13 mg/l, odczyn Biernackiego (OB) – 59 mm/godz. Nie odnotowano biochemicznych wykładników niedokrwistości. W kolonoskopii zaobserwowano masywne zmiany zapalne w jelicie krętym, kątnicy, wstępnicy oraz poprzecznicy – błona śluzowa z licznymi linijnymi, szczelinowatymi owrzodzeniami, krucha, krwawiąca samoistnie, z obecnością mnogich zmian przerostowych o wyglądzie polipów (ryc. 1.). Na pozostałym odcinku jelita grubego odnotowano pojedyncze afty błony śluzowej, poza tym bez zmian. Nasilenie zmian endoskopowych oceniono za pomocą skali *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) na 22 pkt. Pobrano liczne wycinki do badania histopatologicznego, w którym wykazano cechy aktywnego nacieku zapalnego o średnim nasileniu (ryc. 2.). W enterografii rezonansu magnetycznego



**Ryc. 1.** Obraz endoskopowy poprzecznicy przed leczeniem – widoczne liczne linijne owrzodzenia oraz zmiany przerostowe błony śluzowej o wyglądzie polipów

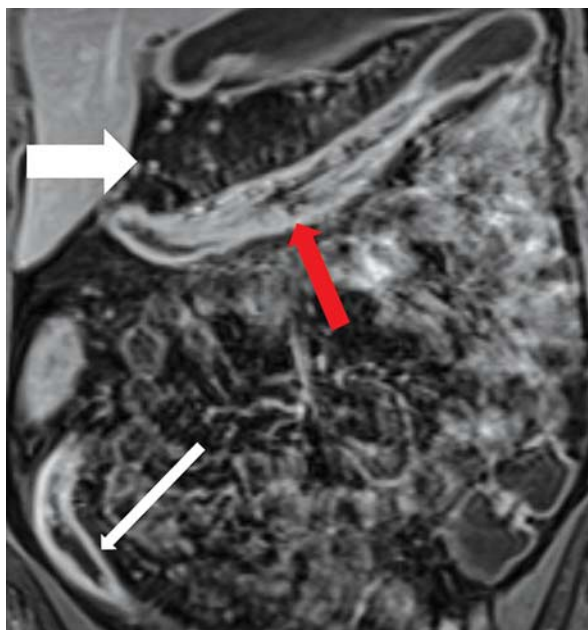
**Fig. 1.** Transverse colon – endoscopic examination before treatment revealed numerous linear ulcerations and hypertrophic polyp-like mucosal changes

stwierdzono odcinkowe zwężenie światła dystalnej części jelita krętego z zapalnym pogrubieniem ściany jelita, kątnica była zniekształcona. Dodatkowo, w badaniu uwidoczniono pogrubiałą ścianę jelita grubego aż do wysokości zagięcia śledzionowego, ze zwężeniem światła przewodu pokarmowego w tym obszarze. Po dożylnym podaniu środka kontrastowego ściana jelita wzmacniała się jednorodnie, co przemawiało za aktywnym procesem zapalnym. W obrębie okolicznej tkanki tłuszczowej wykazano cechy nacieku zapalnego z wykładnikami proliferacji naczyń (ryc. 3.). Włączono typowe leczenie parenteralne (steroidy, antybiotykoterapia), nie uzyskując istotnej poprawy klinicznej. W związku z powyższym chorą zakwalifikowano do leczenia przeciwciałami anti-TNF- $\alpha$  – adalimumabem. Podano 7 dawek leku w ramach indukcji remisji w odstępach 2-tygodniowych – 160 mg, 80 mg, następnie 5-krotnie w dawce 40 mg. Po podaniu ostatniej dawki adalimumabu w 12. tygodniu leczenia dokonano pełnej oceny efektów terapii. Zaobserwowano znaczną



**Ryc. 2.** Badanie histopatologiczne biopsatu jelita grubego przed leczeniem. Widoczny aktywny naciek zapalny w blaszce właściwej błony śluzowej o umiarkowanym nasileniu, w którym dominują limfocyty. Obecne są także liczne neutrofile (łącznie z utworzonym jednym ropniem kryptowym) i stosunkowo liczne eozynofile. Na brzegu biopsatu widoczny fragment pobudzonej grudki chłonnej (barwienie H + E, powiększenie 200 $\times$ )

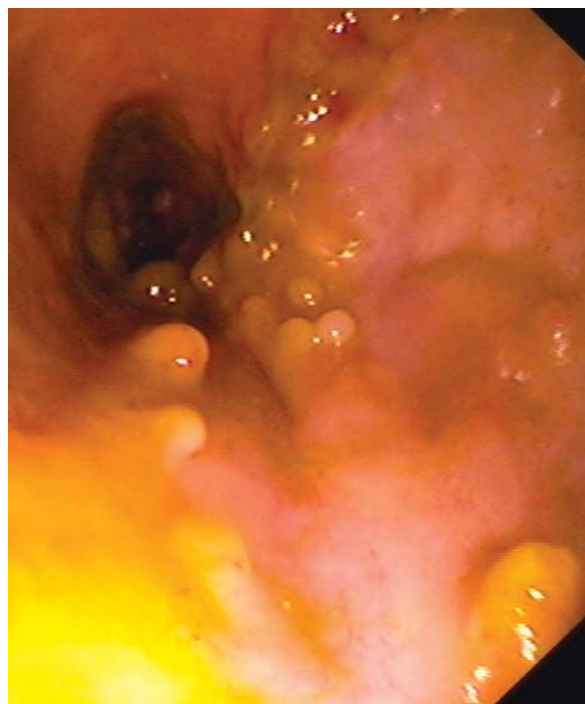
**Fig. 2.** Histopathological examination of the colonic mucosa before treatment. The image shows a medium grade active inflammatory infiltration in the lamina propria of the mucosa with lymphocytes as predominant cells. There are also numerous neutrophils (with one crypt abscess) and eosinophils present. A part of a stimulated lymph follicle can also be seen on the image (H + E, magnification 200 $\times$ )



**Ryc. 3.** Enterografia rezonansu magnetycznego – obraz przed leczeniem, przekrój czołowy, sekwencja T1-zależna, po dożylnym podaniu środka kontrastowego, technika SPAIR (*spectral selection attenuated inversion recovery*). Widoczny obrzęk tkanki tłuszczowej z cechami proliferacji naczyń krwionośnych – objaw „grzebienia” (biała gruba strzałka), pogrubienie zapalne ściany poprzecznicy (czerwona strzałka) oraz jelita krętego (biała wąska strzałka)

**Fig. 3.** *Magnetic resonance enterography – before treatment, coronal T1-weighted image after intravenous contrast administration, Spectral Selection Attenuated Inversion Recovery (SPAIR). The image shows a mesenteric fat tissue swelling with vascular proliferation – comb sign (thick, white arrow), inflammatory wall thickening of the transverse colon (red arrow) and ileum (white, thin arrow)*

poprawę stanu klinicznego pacjentki – bóle brzucha ustąpiły, a stolec o prawidłowej konsystencji był wydalany raz dziennie. Aktywność choroby oceniana za pomocą indeksu CDAI wynosiła 26 pkt. Biochemiczne wykładniki stanu zapalnego znacznie się zmniejszyły (CRP 8 mg/l, OB 12 mm/godz.). Chora podczas leczenia adalimumabem nie zgłaszała żadnych działań niepożądanych zastosowanego leczenia, samopoczucie znacznie się poprawiło, przytyła w ciągu 14 tyg. o 8 kg. W trakcie terapii sukcesywnie redukowano dawkę doustnych glikokortykosteroidów, które ostatecznie odstawiono. W kontrolnej kolonoskopii stwierdzono cechy znacznej regresji opisywanych przed leczeniem



**Ryc. 4.** Obraz endoskopowy poprzecznicy po leczeniu – w jelicie zalega niewielka ilość płynnego stolca, zwraca uwagę wygojenie większości owrzodzeń

**Fig. 4.** *Transverse colon – endoscopic examination after treatment with adalimumab. There is a small amount of liquid stool in the bowel lumen, the majority of the ulcerations are healed*

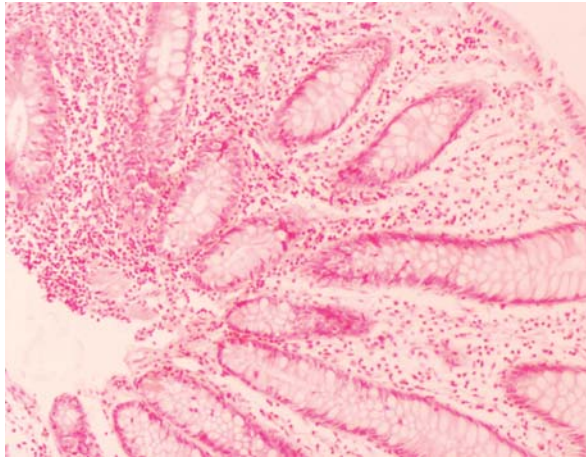
zmian zapalnych, w tym wygojenie większości owrzodzeń – SES-CD 8 pkt (ryc. 4.). W badaniu histologicznym zaobserwowano naciek zapalny o mniejszym nasileniu, bez cech aktywności (ryc. 5.). W przeprowadzonym badaniu metodą enterografii rezonansu magnetycznego wykazano znaczną redukcję zmian zapalnych w obrębie jelita krętego i grubego (ryc. 6.).

W związku z bardzo dobrą reakcją na zastosowane leczenie adalimumabem chorą zakwalifikowano do dalszej terapii podtrzymującej remisję z zastosowaniem przeciwciał anty-TNF- $\alpha$ .

## Omówienie

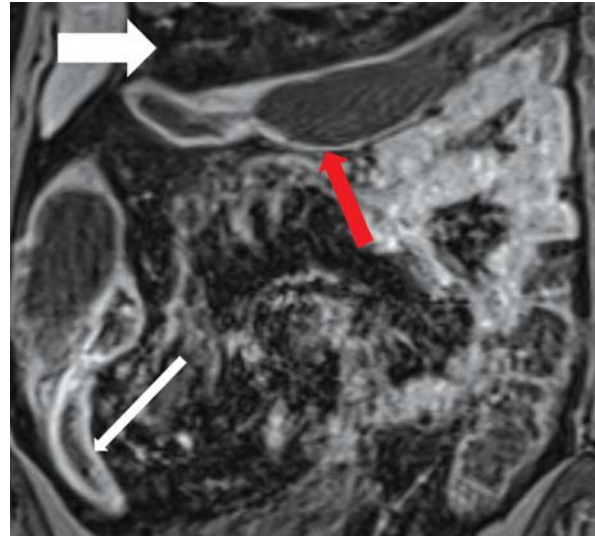
Wprowadzenie terapii przeciwciałami anty-TNF- $\alpha$  zmieniło strategię leczenia ChLC. Wciąż jednak nie ma jednoznacznych schematów oceniających skuteczność leczenia biologicznego. Istnieje coraz więcej dowodów, że nadrzędnym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie gojenia się błony śluzowej [1, 2]. Efekt ten bowiem w dużym stopniu przekłada się na długość czasu trwania remisji, zmniejszenie ryzyka wystąpienia





**Ryc. 5.** Badanie histopatologiczne bioptatu jelita grubego po leczeniu adalimumabem. Widoczna zmiana charakteru nacieku zapalnego z aktywnego na przewlekły. Nadal dominują limfocyty, obecne są jedynie pojedyncze komórki plazmatyczne i eozynofile, brak ropni kryptowych (H + E, powiększenie 200×)

**Fig. 5.** Histopathological examination of the colonic mucosa after treatment with adalimumab. There is a change in a composition of inflammatory infiltration (from active to chronic). Lymphocytes are still the predominant cells, there are only a few eosinophils and plasmacytes present, crypt abscesses are not seen (H + E, magnification 200×)



**Ryc. 6.** Enterografia rezonansu magnetycznego – po leczeniu, przekrój czołowy, sekwencja T1-zależna, po dożylnym podaniu środka kontrastowego, SPAIR. Widoczna znaczna redukcja zmian zapalnych opisywanych przed leczeniem adalimumabem

**Fig. 6.** Magnetic resonance enterography – after treatment, coronal T1-weighted image after intravenous contrast administration, SPAIR. The image shows an important reduction of inflammatory changes seen before treatment with adalimumab

kolejnych hospitalizacji, w tym interwencji chirurgicznych. Efekt ten wiąże się także ze zmniejszeniem częstości stosowania glikokortykosteroidów. Większość badaczy, oceniając gojenie się błon śluzowych, posługuje się indeksami endoskopowej aktywności ChLC. Najpopularniejszymi z nich są: CDEIS (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*) i SES-CD [3, 4]. Rzadziej dokonuje się oceny histologicznych zmian w obrębie błony śluzowej w wyniku leczenia anti-TNF- $\alpha$ .

Spośród leków stosowanych w ChLC wyraźny i szybki wpływ na gojenie się błon śluzowych mają przede wszystkim przeciwciała anti-TNF- $\alpha$  (w mniejszym stopniu także azatiopryna, 6-merkaptopuryna i metotreksat) [5]. Rola infliksymabu w tym zakresie jest już dobrze udokumentowana. Wciąż nie ma, głównie ze względu na krótsze doświadczenie w stosowaniu leku, tak obszernych dowodów odnośnie do adalimumabu. Pierwsze wyniki wielośrodkowego badania EXTEND (*Extend The Safety and Efficacy of Adalimumab Through Endoscopic Healing*) zaprezentowane na *Digestive Disease Week* w Chicago w zeszłym roku potwierdzają, że także adalimumab w sposób istotny indukuje gojenie się błony śluzowej u pacjentów z ChLC [6]. W praktyce

klinicznej ocena gojenia śluzówkowego jest jednak trudna do zastosowania na szeroką skalę, wymagałoby to bowiem bardzo intensywnego nadzoru endoskopowego nad chorymi. Z tego powodu wciąż najważniejszymi parametrami oceniającymi efektywność leczenia biologicznego są indeks aktywności ChLC CDAI oraz wyniki badań biochemicznych. Indeks CDAI ma jednak wiele ograniczeń i mankamentów. Przede wszystkim jest to indeks oparty w części na parametrach subiektywnych (samopoczucie pacjenta), ocenia jedynie ostatnie 7 dni przebiegu choroby, ma ograniczoną przydatność u chorych po rozległych resekcjach jelit (w tym u pacjentów z wytonioną stomią), a także w postaciach z obecnością zwężeń oraz przetok. Cechuje się także stosunkowo dużą zmiennością zależną od osoby, która indeks ten ustala. Nie ma jednak aktualnie prostszej i lepszej metody pozwalającej na ocenę aktywności ChLC, dlatego też CDAI pozostaje wciąż w powszechnym użytku. Podobnie, wiele zastrzeżeń budzi opieranie się głównie na wynikach badań biochemicznych w ewaluacji natężenia zapalenia w ChLC. Najczęściej bierze się pod uwagę stężenie CRP, w mniejszym stopniu OB, leukocytozę i niedokrwistość [7]. Parametry te są raczej

wyrazem ogólnoustrojowej reakcji organizmu na toczący się w przewodzie pokarmowym stan zapalny niż odzwierciedleniem jego rzeczywistego nasilenia. Znane są sytuacje kliniczne, kiedy – mimo masywnych zmian zapalnych w jelitach – wyniki badań laboratoryjnych nie odbiegają od normy. Niemniej jednak analiza badań biochemicznych pozostaje ważnym elementem oceny stanu ogólnego osób z ChLC, a spośród powyższych parametrów największe znaczenie praktyczne przypisuje się CRP.

Badaniami, które stanowią znakomite uzupełnienie stosowanych w ocenie efektywności leczenia biologicznego metod, są badania obrazowe (w tym enterografia i enterokliza – głównie metodą rezonansu magnetycznego). Ich przydatność wynika w głównej mierze z możliwości uwidocznienia zakresu i nasilenia zmian chorobowych w obrębie jelita cienkiego [8]. Porównując je z badaniami enteroskopowymi, ocena ta jest jednak głównie pośrednia, z zalet natomiast należy wymienić przede wszystkim ich nieinwazyjność i większą dostępność.

Z powyższych rozważań wynika, że ocena rzeczywistej odpowiedzi na zastosowaną terapię, w tym leczenie anty-TNF- $\alpha$ , nie powinna opierać się tylko na wybranym parametrze czy na jednej metodzie. Należy raczej dokonywać kompleksowej analizy, najistotniejsze jednak wydaje się uwidocznienie wpływu terapii na gojenie się błony śluzowej jelita.

W omawianym przypadku udowodniono wygojenie się w wyniku leczenia adalimumabem dużej części zmian zapalnych (przede wszystkim owrzodzeń) w przewodzie pokarmowym zarówno w ocenie endoskopowej, jak i histologicznej. Wykazano także istotną regresję zmian stwierdzaną w badaniu metodą enterografii rezonansu magnetycznego (głównie ocena jelita krętego). Obserwacje te korelowały zarówno z poprawą stanu klinicznego chorej (CDAI), jak i wyników badań laboratoryjnych. Biorąc pod uwagę zebrane dane, odpowiedź na leczenie adalimumabem należy uznać za pełną, co w pełni uzasadnia kontynuowanie leczenia anty-TNF- $\alpha$  w ramach terapii podtrzymującej.

#### Piśmiennictwo

1. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402-13.
2. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1295-301.
3. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut* 1989; 30: 983-9.
4. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 505-12.
5. Mahadevan U. Mucosal healing in Crohn's disease: what you see is what you get? *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 433-42.
6. Rutgeerts P, D'Haens G, Van Assche G, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease – first results of the extend trial. *Abstract DDW Chicago* 2009.
7. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55: 426-31.
8. Koh DM, Miao Y, Chinn RJ, et al. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 1325-32.