

# TAPASZTALATOK A CROHN-BETEGSÉG KEZELÉSÉBEN, AVAGY NE FÉLJÜNK A BIOSIMILARTÓL

**H**azánkban 2015 óta a gyermekkori Crohn-betegség infliximab kezelésére kizárólag a biosimilar készítmény használható. Infliximab kezelés Crohn-betegségben abban az esetben végezhető, ha a hagyományos immunszuppresszív és immunmoduláns kezelések ellenére, a betegség még 3 hónapos terápia mellett is jelentős aktivitást mutat. A betegség aktivitását a Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) alkalmazásával határozzuk meg, ami fizikális eltérések, szubjektív panaszok, laboratóriumi eredmények alapján egy pontszámban nyilvánul meg. PCDAI >30 pont esetén adható infliximab. A biológiai terápia 5 mg/tskg dóziszú infliximab infúzió formájában történik, amit a betegek járóbetegként, de kórházi körülmények között, a vitális paraméterek monitorizálása mellett, 2 óra alatt kapnak meg, ezt követően még 1 órán keresztül megfigyeljük őket. A kezelés indukciós és fenntartó fázisra bontható. Az indukció során az első infúziót 2, majd 6 héttel követi a következő kezelés, majd 2 havonta kapnak a betegek infúziót, összesen 8 alkalommal, ezután a kezelést Magyarországon fel kell függeszteni. Jelen közleményben 2 súlyos lefolyású Crohn-beteg esetét mutatjuk be, az egyik esetben a generikus, míg a másikban a biosimilar készítményt használtuk.

## Esetismertetés

*Az első esetben, a 16 éves fiú kórtörténetében 13 éves korban, felnőtt gasztroenterológus által elvégzett kolonoszkópia szerepelt. Ennek során a terminális ileum intubációja nem történt meg, a szövettani vélemény nem specifikus colitist véleményezett. Colitis ulcerosa*

NAPJAINKBAN SZÁMOS KRÓNIKUS AUTOIMMUN MEGBETEGEDÉS KEZELÉSÉBEN HASZNÁLATOSAK A KÜLÖNBÖZŐ BIOLÓGIAI TERÁPIÁK. MAGYARORSZÁGON A GYERMEKKORI CROHN-BETEGSÉG GYÓGYÍTÁSÁBAN 2008 ÓTA ALKALMAZHATJUK AZ ANTI-TNF $\alpha$ , INFLIXIMAB KEZELÉST. A TAPASZTALATOK ALAPJÁN AZ INFLIXIMAB HASZNÁLATÁVAL A BETEGSÉG REMISSZIÓJA GYORSAN ELÉRHETŐ, A GYÓGYSZER MEGBÍZHATÓ, AZONBAN DRÁGA, ÍGY RUTINSZERŰEN NEM ALKALMAZHATÓ. AZ ELSŐ BIOTECHNOLÓGIAI EREDETŰ KÉSZÍTMÉNYEK PIACI KIZÁRÓLAGOSSÁGA A 2005 ÉS 2010 KÖZÖTTI IDŐSZAKBAN JÁRT LE MIND AZ EGYESÜLT ÁLLAMOKBAN, MIND EURÓPÁBAN. A 2012 ÉS 2015 KÖZÖTTI IDŐSZAKBAN KÖVETKEZETT BE A TNF-ALFA-GÁTLÓK PIACI KIZÁRÓLAGOSSÁG-VEVESZTÉSE, EZÉRT AZ UTÓBBI ÉVTIZEDBEN SZÁMOS GENERIKUS BIOLÓGIAI GYÓGYSZER BIOSIMILARJÉT (BIOHASONLÓ GYÓGYSZER) FEJLESZTETTÉK KI. A BIOSIMILAREK A TÖRZSKÖNYVEZETT BIOLÓGIAI GYÓGYSZEREK OLYAN MÁSOLATAI, AMELYEK ÁTFOGÓ ÖSSZEHOSONLÍTÓ VIZSGÁLATOKKAL IGAZOLTAN, A REFERENCIATERMÉKHEZ HASONLÓ FIZIKO-KÉMIAI TULAJDONSÁGOKKAL, HATÉKONYSÁGGAL ÉS BIZTONSÁGOSÁGGAL JELLEMEZHETŐK (1). A BIOHASONLÓ GYÓGYSZEREK KIFEJLESZTÉSÉNEK CÉLJA, HOGY ELŐÁLLÍTÁSUK OLCSÓBB LEGYEN, ÍGY AZ EGÉSZSÉGÜGYI KIADÁSOK CSÖKKENHETŐEK, EBBŐL ADÓDÓAN NAGYOBB BETEGCSOPORT RÉSZESÜLHET A KEZELÉSBEN.

*diagnózisa született, 5-ASA, és mellékhatások miatt, szubdózisú immunmoduláns kezelés történt.*

*Osztályunkon jelentkezésekor 6 hónapja fennálló hasi fájdalomról, hasmenésről, hőemelkedésről, 10 kg-os fogyásról, kezdetben anális váladékozásról, majd 1 hónapja fennálló széklet-inkontinenciáról, következő pelenkaviselésről számolt be.*

*Fizikális vizsgálatakor egy kachektizálódott beteget (BMI:15) láttunk, a perianális régió megtekintésekor már felvetődött a kifejezett aktivitást mutató Crohn-betegség lehetősége (1. ábra). Ezt az elvégzett*

**TÓTH  
GERGELY DR.,  
FATHI  
KHALED DR.**

TOLNA MEGYEI BALASSA  
JÁNOS KÓRHÁZ GYER-  
MEKOSZTÁLY, SZEKSZÁRD

1. ÁBRA:



2. ÁBRA:



3. ÁBRA:



4. ÁBRA:



*felső és alsó gasztrointesztinális endoszkópia során látott makroszkópos kép, valamint a bélbiopsziák mikroszkópos vizsgálata is megerősítette, valamint segítette a diagnózist, hogy a betegnek jelentős anti *saccharomyces cervisiae* antitest (ASCA) pozitivitása volt, ami a Crohn-betegségre jellemző. A laboratóriumi és fizikális leletek alapján PCDAI 80 pont volt. A perianális tályog sebészi ellátása és szisztémás antibiotikus kezelés mellett, az aktív váladékozás megszűnését követően, generikus infliximab kezelést kezdtünk. Az indukciós fázist követően a perianális régió gyógyult, az inkontinen-*

*cia megszűnt (2. ábra). A beteg remisszióba került, 10 kg-ot hízott, PCDAI értéke 10 pont lett. A biológiai kezelés befejezését követően sem jelentkezett relapszus.*

*A második betegünk egy 14 éves fiú volt, aki néhány hete fennálló hasi diszkomfort, lágyabb székletek, hőemelkedés, étvágytalanság és perianális fájdalom miatt jelentkezett. Fizikális vizsgálatokor egy sovány beteget, fluktuáló perianális tályogot észleltünk. Altatásban, 1 ülésben elvégeztük a felső és alsó gasztrointesztinális endoszkópiát és biopsziás mintavételt, valamint a perianális tályog megnyitását, és sebészi ellátását (3. ábra). A beteg PCDAI értéke 65 volt, a szövettani vizsgálat florid fázisban lévő Crohn-betegséget igazolt. Szisztémás antibiotikus és lokális sebészi kezelés után, az aktív váladékozás megszűnését követően, biosimilar infliximab kezelést kezdtünk. Szintén az indukciós fázis után jelentős javulás, a perianális elváltozás gyógyulása volt észlelhető (4. ábra). A beteg a biológiai terápia alatt és azt követően is remisszióban van.*

### Megbeszélés, következtetések

Számos gasztroenterológiai központnak fenntartásai, félelmei vannak a biológiai kezeléssel kapcsolatban, így csak ritkán alkalmazzák. Saját gyakorlatunkban több mint kétszáz alkalommal végeztünk biológiai kezelést, ebből 30 esetben használtuk a biosimilar készítményt. Mivel jelentős mellékhatást egyik készítmény esetén sem tapasztaltunk, kellő körültekintéssel, de bátran alkalmazzuk őket.

Az infliximab biosimilarje volt az első, a klinikai gyakorlatban használt generikus hasonmás (2), ezért ennek alkalmazásával már vannak nemzetközi tapasztalatok. Becslések szerint a nem originális készítmények használatával 10 év alatt Európában 33,4 billió eurót, míg az Egyesült Államokban 44,2 milliárd dollárt lehetne spórolni (3,4). A felnőtt betegpopulációban már történtek prospektív felmérések a bioszimiláris készítményekkel, és nem találtak szignifikáns eltérést a generikus készítmények hatékonyságával összehason-

lítva (5). Gyermekkorban 1 lengyelországi felmérés történt 39 beteg bevonásával, ebben a tanulmányban is jól tolerálhatónak és hatékonynak találták a biosimilart (6). Közleményünkkel a gyulladásos bélbetegségekkel foglalkozó kollégák biológiai kezeléssel és a biosimilarekkel kapcsolatos félelmeit szeretnénk eloszlatni, ugyanakkor a nem ezen a szakterületen tevékenykedő orvosoknak egy kis betekintést nyújtani a Crohn-betegség biológiai kezelésébe, hogy néha, mint 2 esetünk kapcsán, szinte „csodákra” képes. Tanulmányként mindenképpen kiemelendő, hogy a gyermekkorú beteget mindenképpen gyermekorvos kezelje, mert bár hasonló a felnőtt és gyermekkorú Crohn-betegség kivizsgálása és kezelése, de vannak különbségek. Gyerekek esetében gyulladásos bélbetegség gyanújakor mindig kötelező az alsó és felső endoszkópia elvégzése, valamint a terminális ileum áttekintése és szövettani vizsgálata.

## Összefoglaló

Magyarországon a gyermekkori Crohn-betegség gyógyításában 2008 óta alkalmazhatjuk az anti-TNF $\alpha$ , infliximab kezelést. A tapasztalatok alapján az infliximab használatával a betegség remissziója gyorsan elérhető, a gyógyszer megbízható, azonban drága, így rutinszerűen nem alkalmazható. Az utóbbi évtizedben számos generikus biológiai gyógyszer biosimilarjét (biohasonló gyógyszer) fejlesztették ki. A biohasonló gyógyszerek kifejlesztésének célja, hogy előállításuk olcsóbb, így az egészségügyi kiadások csökkenthetőek, ebből adódóan nagyobb betegcsoport részesülhet a kezelésben. Jelen közleményben a szerzők 2 eset kapcsán bemutatják, hogy a gyermekkori Crohn-betegség kezelésében hasonló eredménnyel és megbízhatósággal alkalmazható a generikus infliximab és annak biosimilarje.

## Irodalom

1. Kerpel-Fronius S. Eredeti és hasonló biológiai gyógyszerek alkalmazásának klinikai farmakológiai elvei. LAM 2010; 20: 485–491.
2. European Medicines Agency Committee for medicinal products for human use (CHMP). Assessment report: Remsima (infliximab). 27 June 2013. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002576/WC500151486.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf) (accessed 2 October 2014).
3. Hausteil R, Millas C, Höoer A, et al. Saving money in the European health-care systems with biosimilars. Generics Biosimilars Initiat J 2012; 1: 120–126.
4. Rand corporation. The cost savings potential of biosimilar drugs in the United States. 2014. [http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/perspectives/PE100/PE127/RAND\\_PE127.pdf](http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/perspectives/PE100/PE127/RAND_PE127.pdf). accessed 07.01.16.
5. Jørgen Jahnsen. Clinical experience with infliximab biosimilar Remsima (CT-P13) in inflammatory bowel disease patients Ther Adv Gastroenterol 2016; 9 (3): 322–329.
6. Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszkiwicz A, et al. Switching between infliximab originator and biosimilar in pediatric patients with inflammatory bowel disease. preliminary observation. J Crohn's Colitis 2015; 10 (2): 127–132.