

# Korzyści leczenia biologicznego u osób z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit

## Profits from biological treatment in inflammatory bowel disease patients

Agnieszka Dobrowolska-Zachwieja, Ludwika Jakubowska-Burek

Pracownia Nutrigenetyki Katedry i Kliniki Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (2): 68–76  
DOI: 10.5114/pg.2010.14033

**Słowa kluczowe:** nieswoiste choroby zapalne jelit, leczenie biologiczne, postępowanie terapeutyczne w nieswoistych chorobach zapalnych jelit.

**Key words:** inflammatory bowel diseases, biological treatment, therapeutic procedures in inflammatory bowel diseases.

**Adres do korespondencji:** mgr inż. Ludwika Jakubowska-Burek, Pracownia Nutrigenetyki, Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 13 43, faks +48 61 869 16 86, e-mail: ludwika.jakubowska@gmail.com

### Streszczenie

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) są przewlekłymi chorobami przewodu pokarmowego, przebiegającymi z okresami remisji i nawrotów. Podczas rzutów choroby lub nawrotów nieodzowne jest postępowanie farmakologiczne. Chociaż istnieją odpowiednie wskazania i cele leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ), to jednak wyniki optymalnego postępowania terapeutycznego nie są dobrze zdefiniowane. Konwencjonalne metody terapii nie są, niestety, zawsze w pełni efektywne w postaciach o średnio ciężkim i ciężkim przebiegu zarówno w ChLC, jak i WZJG. W niniejszej pracy opisano stosowane w NChZJ metody terapeutyczne oraz przedstawiono najnowsze tendencje w leczeniu tej choroby.

### Nieswoiste choroby zapalne jelit

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) są przewlekłymi chorobami przewodu pokarmowego, przebiegającymi z okresami remisji i nawrotów. Podczas nawrotów lub rzutów choroby nieodzowne jest postępowanie farmakologiczne, a czasem też chirurgiczne w celu osiągnięcia remisji. Idealną strategią postępowania byłoby osiągnięcie długotrwałej remisji bez użycia glikokortykosteroidów (GKS) i niepożądanego działania innych stosowanych leków.

Wielu pacjentów z WZJG i ChLC nie uzyskuje oczekiwanego efektu leczenia, pozostając w umiarkowanej remisji, która z czasem prowadzi do rozwoju prze-

### Abstract

Colitis ulcerosa (CU) and Crohn disease (CD) belong to inflammatory bowel diseases (IBD). Characteristic for the disease are remissions and recurrences, when the pharmacological treatment is necessary. Unfortunately, although there are instructions and the aims of treatment are precised, optimal therapeutic procedures are not well defined. Conventional methods are not effective in the most serious cases. In this paper standard therapeutic procedures and newest trends in treatment of IBD are described.

wlekłego stanu zapalnego, niepodlegającego kontroli. To z kolei powoduje rozwój powikłań, głównie na skutek naturalnego przebiegu choroby oraz steroidozależności. Mimo że istnieją odpowiednie wskazania i cele leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ), to jednak wyniki optymalnego postępowania terapeutycznego nie są dobrze zdefiniowane, a czas leczenia nie jest dokładnie określony. W wielu publikacjach podkreśla się, że oczekiwanym efektem terapii pacjentów z WZJG i ChLC jest powrót do normalnego rytmu wypróżnień i stanu klinicznego sprzed rzutu czy zaostrzenia choroby. Prowadzi to zwykle do powtarzających się cykli steroidoterapii, czasem z udziałem leków immunosupresyjnych, co skutkuje utrzymaniem aktywnego stanu zapalnego choroby, a w konsekwencji

rozwojem powikłań i nierzadko koniecznością interwencji chirurgicznej. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa aż 1/4 chorych na WZJG wymaga kolektomii z powodu niemożności opanowania stanu zapalnego. Określenie limitów czasowych, w których pacjent powinien uzyskać remisję, pozwoliłoby na poprawę wyników leczenia oraz zmniejszenie niepożądanych działań leków i przypadków steroidozależności [1].

## Obecnie obowiązujące tendencje leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit

W kwestii postępowania terapeutycznego w NChZJ istnieją dwa nurty – indukcja oraz utrzymanie remisji. Postępowanie to jest ściśle określone oraz zależy od ciężkości rzutu choroby i lokalizacji zmian zapalnych w obrębie przewodu pokarmowego [2–5]. W celu ustalenia ciężkości rzutu wykorzystuje się w obu jednostkach chorobowych skale aktywności, takie jak Truelove'a i Wittsa [6], skalę MAYO [7, 8] dla WZJG, a także CDAI (*Indeks aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna*) dla ChLC [9, 10]. Jednak to ocena endoskopowa pozwalająca ocenić stan błony śluzowej i jej gojenie w trakcie leczenia jest najważniejszym wykładnikiem efektywności postępowania leczniczego. Metoda ta jest ogólnie przyjęta u pacjentów z WZJG i rozwija się u osób z ChLC. Tu zadanie bywa jednak trudniejsze, ponieważ ocena taka nie stanowi problemu przy lokalizacji zmian chorobowych w jelicie grubym, natomiast umiejscowienie ognisk zapalnych w jelicie cienkim wymaga dodatkowo innych technik obrazowania.

Glikokortykosteroidy (GKS) są stosowane w leczeniu NChZJ od ponad pół wieku. Dzięki nim uzyskuje się indukcję remisji zarówno u pacjentów z WZJG, jak i ChLC [6, 11, 12]. Glikokortykosteroidy nie są jednak efektywnym lekiem do utrzymania remisji choroby [11–14], a także nie powinny być w tym celu stosowane, ze względu na ciężkie działania niepożądane, często nieodwracalne [15–17]. Poza tym niektórzy pacjenci wykazują się steroidozależnością [17–19] lub mogą stać się oporni na działanie GKS (steroidooporność).

Stosowane jako leki immunosupresyjne tiopuryny, tj. azatiopryna (AZA) oraz 6-merkaptopuryna (6-MP), są preparatami skutecznymi w utrzymaniu remisji uzyskanej przy udziale GKS [20, 21]. Dotychczas w pojęciu ogólnym zastosowanie tiopuryn ograniczono do chorych steroidozależnych i steroidoopornych [22–27]. Niewątpliwie mankamentem stosowania tiopuryn jest odległy czas od zastosowania leku do uzyskania pełnego efektu terapeutycznego, który wynosi 12–16 tyg. [28]. Z leków immunosupresyjnych stosowanych u osób z ChLC skuteczny zarówno w indukcji, jak i utrzymaniu remisji okazał się metotreksat (MTX). Nie-

stety, z jego zastosowaniem wiąże się też występowanie dużej liczby poważnych działań niepożądanych [29–31]. W ciężkich rzutach WZJG, w celu odroczenia kolektomii, skutecznym lekiem jest cyklosporyna (Cy) [32]. Podobnie jednak jak MTX, charakteryzuje się dużą liczbą poważnych działań niepożądanych, nie wyłączając przypadków śmiertelnych, których odsetek wg doniesień sięga aż 3% [33].

Postępowanie chirurgiczne jest nadal częstym sposobem leczenia zarówno w WZJG, jak i ChLC [18, 19]. Wiąże się ono zarówno z fizycznymi, jak i emocjonalnymi powikłaniami. Ostatnie metaanalizy wykazały, że kolektomia połączona z wytworzeniem zbiornika poucha zwiększa prawie 3-krotnie ryzyko wystąpienia bezpłodności u kobiet z WZJG poddanych temu zabiegowi w porównaniu z grupą leczoną farmakologicznie [34]. Epizody zapalenia zbiornika poucha dotyczą 45% chorych [35], a na nietrzymanie stolca skarży się ponad 30% [36]. W przypadku osób z ChLC poddanych zabiegowi chirurgicznemu aż połowa wymaga powtórnej interwencji chirurgicznej [37].

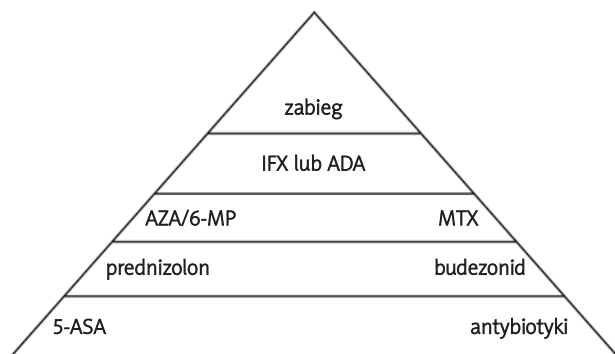
## Konwencjonalne postępowanie lecznicze w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

### Terapia *step-up* u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Tradycyjne postępowanie lecznicze w ChLC oparte jest na stopniowym włączaniu grup leków, z uwzględnieniem tych o najmniejszej szkodliwości na początku terapii, a w razie braku efektu leczniczego lub wystąpienia działań niepożądanych podawaniu leków o silniejszym efekcie terapeutycznym. Niestety, w wyniku takiego postępowania dochodzi do przedłużonego stosowania leków o małej efektywności, podczas gdy stan zapalny jest aktywny i niekontrolowany, co w konsekwencji prowadzi do niszczenia tkanek. Nie wiadomo dokładnie, jak długo pacjenci są w ten sposób leczeni, zanim zostanie podjęta decyzja o włączeniu intensywniejszej terapii. Prawdopodobnie ustalenie norm czasowych dotyczących zastosowania leków i oczekiwania na ich efekt leczniczy pozwoli na opracowanie bardziej precyzyjnych standardów postępowania i uzyskanie lepszych efektów terapeutycznych.

Konwencjonalną piramidę postępowania terapeutycznego w indukcji remisji u osób z ChLC w systemie *step-up* przedstawiono na rycinie 1.

Aktualne zalecenia *American College of Gastroenterology* (ACG) w systemie *step-up* mówią o zastosowaniu u pacjentów w pierwszym rzucie terapii preparatów 5-ASA (mesalazyna, sulfasalazyna) lub antybiotyków (ciprofloksacyna lub metronidazol) [2, 38]. W przypadku



**Ryc. 1.** Konwencjonalna piramida postępowania terapeutycznego w indukcji remisji u osób z ChLC w systemie *step-up*

**Fig. 1.** Conventional therapeutic procedures in induction of remission among patients with Crohn's disease in "step-up" system

braku odpowiedzi lub gdy objawy choroby zaostrzają się, zaleca się doustne podanie GKS (prednizolon lub budezonid). Preparaty o działaniu immunosupresyjnym (AZA, 6-MP, MTX) zaleca się pacjentom steroidoopornym i w przypadku konieczności wycofywania się z GKS pacjentom steroidozależnym [2]. Azatioprynę i 6-MP stosuje się w celu utrzymania remisji uzyskanej dzięki GKS. W tym systemie infliksymab (IFX) i adalimumab (ADA) wykorzystuje się w postaciach ChLC opornych na leczenie konwencjonalne oraz w postaciach, w których tworzą się przetoki [39–46], a także jako alternatywę u pacjentów opornych na leczenie GKS [43, 46] czy lekami immunosupresyjnymi [2]. W krajach Unii Europejskiej IFX i ADA znajdują zastosowanie w ChLC o ciężkim przebiegu i to zarówno w indukcji, jak i podtrzymaniu remisji, a także jako leki drugiego wyboru przy steroidooporności.

### Terapia *step-up* u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Podobny tryb postępowania jest aktualnie rekomendowany przez ACG w przypadku leczenia WZJG w systemie *step-up* [3]. Pewna różnica w WZJG dotyczy zastosowania 5-ASA w postaci choroby o małej aktywności i średnio aktywnej, gdzie 5-ASA znajdują zastosowanie zarówno w indukcji, jak i utrzymaniu remisji, co dowodzi częstszego ich zalecania w WZJG w porównaniu z ChLC [34, 47, 48]. Mesalazyna w badaniach porównawczych dotyczących ChLC wykazuje się aktywnością zbliżoną do placebo [35]. W WZJG mesalazyna podawana systemowo oraz aplikowana miejscowo daje jednak dobre rezultaty lecznicze w odbytniczej i esiczej lokalizacji

choroby [38]. Glikokortykosteroidy są stosowane w postaciach choroby nieodpowiadających na salicylany i w postaciach o średnio ciężkim i ciężkim przebiegu. Zastosowanie AZA i 6-MP ogranicza się do pacjentów steroidoopornych i steroidozależnych w celu stopniowego odstawiania GKS [22–25]. W przypadku WZJG jedną z uznanych i stosowanych metod jest chirurgiczna kolektomia. Znajduje ona zastosowanie w przypadkach opornych na leczenie farmakologiczne, w postaci o piorunującym przebiegu oraz u tych pacjentów, których życie jest zagrożone z powodu masywnego krwawienia, perforacji czy rozwoju *megacolon toxicum*.

### Podsumowanie efektywności terapii *step-up* w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

Niewątpliwie w świetle dowodów ostatnich lat systemu terapii *step-up* nie można uznawać za optymalny. Chociaż postacię WZJG i ChLC o lekkim przebiegu mogą być skutecznie leczone preparatami 5-ASA, to znaczący odsetek pacjentów (43% z ChLC i 34% z WZJG) wymaga zastosowania GKS w celu opanowania klinicznych objawów choroby [19]. Sulfasalazyna wykazuje średnią skuteczność w leczeniu ChLC ograniczonej do jelita grubego, a budezonid podobną efektywność działania, jak konwencjonalne GKS, ale w wyniku jego stosowania notuje się mniej działań niepożądanych [49]. U pacjentów wymagających leczenia GKS wczesny wynik terapii wydaje się zadowalający, ale wyniki leczenia uzyskiwane po roku tej terapii nie są satysfakcjonujące. Ponad połowa leczonych zarówno z ChLC, jak WZJG wymaga dodatkowego postępowania farmakologicznego po upływie roku. W badaniach retrospektywnych u pacjentów z ChLC zdiagnozowanych między 1979 a 1987 rokiem otrzymujących GKS w pierwszym rzucie choroby, 44% pacjentów z tej grupy wprawdzie zareagowało na to leczenie, ale aż u 36% doszło do rozwoju steroidozależności [18]. Z grupy pacjentów, u których obserwowano poprawę, ale bez uzyskania pełnej remisji w wyniku steroidoterapii, aż 43% miało natomiast nawrót choroby lub nie mogło odstawić GKS przez 12 mies. obserwacji [18]. W badaniach populacyjnych wykazano, że w rok po włączeniu GKS przedłużona odpowiedź na tę grupę leków dotyczy tylko 32% pacjentów z ChLC i 49% osób z WZJG [19]. Co więcej, steroidooporność rozwija się u 28% pacjentów z ChLC i 22% z WZJG, a konieczność postępowania chirurgicznego dotyczy 38% osób z ChLC i 29% z WZJG [19]. U pacjentów pediatrycznych z NChZJ wyniki steroidoterapii wydają się lepsze, ale nadal daleko im do optymalnych. Podobna pediatryczna grupa pacjentów była analizowana pod kątem efektu leczniczego GKS i stwierdzono, że przedłużona odpowiedź na steroido-

terapię dotyczyła 58% pacjentów z ChLC i 43% z WZJG po roku od zastosowania GKS, a steroidozależność rozwinęła się u 31% pacjentów z ChLC i 14% z WZJG [39].

Można więc twierdzić, że zastosowanie GKS łagodzi objawy choroby w krótkim czasie u pacjentów z ChLC, ale nie chroni przed nawrotem, bo nie prowadzi do rzeczywistego gojenia błony śluzowej, które stanowi „klucz” do uzyskania kontroli nad stanem zapalnym i świadczy o powrocie do normalnej funkcji jelita. Zostało to dowiedzione w badaniu GETAID [40]. Udowodniono w nim, że korelacja między aktywnością kliniczną choroby a ciężkością rzutu, określaną obrazem endoskopowym jelita, jest bardzo mała. W badaniu tym z ponad 90% pacjentów wykazujących remisję kliniczną tylko u 29% stwierdzono poprawę w obrazie endoskopowym jelita [40]. Potwierdza to fakt, że poprawa w zakresie objawów klinicznych nie jest wystarczająca do zmiany historii naturalnej choroby.

Leki immunosupresyjne znajdują zastosowanie u pacjentów steroidozależnych i steroidoopornych, jednak ze względu na ich późny efekt działania od momentu podania są włączane do terapii zwykle późno. Z obserwacji poczynionych przez ponad 25 lat wynika, że obecnie istnieje tendencja do wcześniejszego włączania tiopuryn, zwłaszcza u pacjentów z ChLC [41]. Niestety, nie obserwuje się wraz z zastosowaniem tiopuryn w tym przedziale czasu zmniejszenia liczby powikłań w przebiegu NChZJ ani mniejszej liczby interwencji chirurgicznych. Fakt ten nie zmniejsza wartości leczniczej leków immunosupresyjnych, ale może stanowić wskazówkę do ich wcześniejszego zastosowania u chorych w postaciach średnio aktywnych i aktywnych choroby.

## Obecne opinie na temat postępowania terapeutycznego w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

### Aktualny stan wiedzy na temat leczenia *top-down*

Pojawienie się możliwości leczenia ChLC przy użyciu leków biologicznych stworzyło szansę na osiągnięcie wygojenia błony śluzowej jelita i tym samym zmianę historii naturalnej choroby. Wobec tego pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią ChLC powinni podjąć terapię lekami biologicznymi w połączeniu z immunosupresyjnymi we wczesnych fazach choroby, aby osiągnąć szybką remisję bez udziału steroidów i doprowadzić do gojenia błony śluzowej. Będzie to stanowić początek zmiany historii naturalnej choroby, która powinna objawić się utrzymaniem remisji, mniejszą liczbą powikłań oraz mniejszą koniecznością interwencji chirurgicznej.

Pierwszym etapem w badaniach nad terapią *top-down* było badanie przeprowadzone w grupie pacjentów pediatrycznych z wykorzystaniem analogów puryn (AZA i 6-MP), które podawano przy pierwszym rzucie ChLC o ciężkim przebiegu (do 8 tyg.), nie włączając GKS [50]. W badaniu tym wykazano zmniejszone zapotrzebowanie na steroidy w kolejnych 18 mies. obserwacji oraz poprawę w utrzymaniu remisji.

Kolejnym etapem badań było porównanie efektywności konwencjonalnego leczenia *step-up* (początek leczenia od 5-ASA, poprzez steroidy do leków immunosupresyjnych, a jako leki ostatniego wyboru – leki biologiczne) z trendem *top-down* (agresywne włączenie leków biologicznych wraz z lekami immunosupresyjnymi w początkowej fazie choroby) (badanie STUD) [44]. Do badania zakwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem ChLC < 4 lat, CDAI > 200, nieleczonych dotychczas steroidami i lekami immunosupresyjnymi. Jedną grupę poddano leczeniu GKS (prednizolon 40 mg/dobę, budesonid 9 mg/dobę), a drugiej podano IFX w dawce indukcyjnej oraz AZA w dawce 2–2,5 mg/kg m.c./dobę [44]. Pacjenci w grupie z terapią *top-down*, u których pojawił się nawrót choroby, otrzymali IFX w celu podtrzymania remisji, a tym, którzy nie odpowiedzieli na leczenie biologiczne, podano metyloprednizolon. W grupie z terapią *step-up* pacjenci, którzy mieli kolejny rzut choroby, ponownie otrzymali steroidy, a tym, którzy nie odpowiedzieli na terapię GKS, podano leki immunosupresyjne i dopiero w ostatniej kolejności IFX. Obserwację kliniczną obu grup przeprowadzono po 6 i 12 mies. W grupie leczonej terapią *top-down* remisję uzyskano odpowiednio u 75 i 77% pacjentów, podczas gdy w grupie z terapią *step-up* odsetek remisji wynosił odpowiednio 48 i 64%. Co więcej, w grupie z terapią *top-down* nie było potrzeby stosowania GKS, podczas gdy w grupie z terapią *step-up* taka konieczność dotyczyła 33% pacjentów [44]. W ocenie endoskopowej gojenia błony śluzowej u pacjentów z grupy z terapią *top-down* uzyskano wygojenie aż u 90% badanych, a w grupie z terapią *step-up* tylko u 35% chorych po 24 mies. stosowania terapii [45]. Interesująca jest interpretacja uzyskanych wyników. Mimo że odpowiedź kliniczna na leczenie w obu grupach po 24 mies. była stosunkowo zbliżona, to jednak wyniki gojenia się błony śluzowej jelita różniły się w obu grupach. Wczesne włączenie leków biologicznych wiązało się z większym odsetkiem wygojenia śluzówki, co w dalszych etapach daje lepszy wynik leczenia.

Niestety, badanie to nie spełnia wszystkich kryteriów RCT (*randomized controlled trial*) i – chociaż pacjenci byli prawidłowo randomizowani do obu grup, to jednak nie była to próba podwójnie ślepa – zarówno lekarze, jak i pacjenci wiedzieli, jakie leki otrzymują.

Zdarzały się przypadki włączania leków immunosupresyjnych już w drugim rzucie podawania GKS, a nie – jak pierwotnie planowano – w trzecim. Podawano również IFX „na żądanie”, a nie w typowym rytmie indukcji i podtrzymania remisji. Mimo tych zarzutów, było to jednak pierwsze poważne badanie, w którym dowiedziono, że wczesne wdrożenie „agresywnego” leczenia może doprowadzić do lepszej odpowiedzi, dłuższej remisji, braku konieczności stosowania GKS w podtrzymaniu remisji oraz – co najistotniejsze – zmiany historii naturalnej ChLC.

Kolejnym badaniem była analiza REACH przeprowadzona w grupie 112 pediatrycznych pacjentów z ChLC [45]. Chorych, u których uzyskano indukcję remisji po IFX, podzielono na dwie grupy – w pierwszej otrzymywali dawki przypominające co 8 tyg., natomiast w drugiej grupie co 12 tyg. Po rocznej obserwacji 60% pacjentów otrzymujących IFX co 8 tyg. uzyskało poprawę kliniczną, 56% miało całkowitą remisję, podczas gdy w grupie otrzymującej IFX co 12 tyg. całkowitą remisję obserwowano tylko u 24% dzieci. Dodatkową korzyścią w grupie I był fakt, że w 54. tyg. obserwacji w celu podtrzymania remisji nie stosowano GKS [46]. Wyniki podobnych badań dotyczących również innych preparatów biologicznych [ADA – badanie CHARM, certolizumab pegol (CZP) – badanie PRECISE 2] potwierdziły korzyści płynące z wczesnego włączenia preparatów biologicznych u osób z ChLC, zwłaszcza tych z krótkim wywiadem chorobowym (< 2 lat) [46, 50, 51].

Najnowszymi badaniami dotyczącymi skuteczności działania leków biologicznych włączanych jako leki pierwszego wyboru u osób z ciężkim przebiegiem ChLC są: SONIC (Colombel, ECCO-IBD 2009), EXTEND (Rutgeerts DDW 2009) i MUSIC (Colombel UEGW 2008). W badaniu SONIC, pierwszym badaniu przeprowadzonym w grupie randomizowanej 508 pacjentów z ciężką i średnio ciężką postacią ChLC, nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi czy immunosupresyjnymi, wykazano, że zastosowanie IFX wraz z AZA pozwoliło na osiągnięcie remisji bez zastosowania GKS po 26 tyg. u 56,8% chorych, a po 50 tyg. u 46,2% oraz na całkowite wygojenie błony śluzowej u 43,9% badanych po 26 tyg. leczenia i aż u 50% po 50 tyg. terapii. Kolejne badanie EXTEND przeprowadzono w grupie liczącej 135 pacjentów z ChLC, a lekiem biologicznym stosowanym w tej próbie był ADA. Podczas obserwacji w 12. i 52. tyg. stosowania leczenia skojarzonego ADA i AZA u 47% chorych wykazano całkowite zagojenie błony śluzowej jelita. W badaniu MUSIC przy zastosowaniu CZP po 10 tyg. terapii łączonej z AZA stwierdzono endoskopową odpowiedź na leczenie u 74,4% badanych, endoskopową remisję u 55,1%, kliniczną remisją u 46,1% pacjentów, a całkowite wygojenie błony śluzowej u 6,1% chorych.

### Podsumowanie efektywności terapii *top-down* w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

Mimo dużej skuteczności leczenia *top-down* średnio aktywnej postaci ChLC przy zastosowaniu leków biologicznych, istnieją kwestie wymagające głębszego rozważenia. W badaniach Malkovitz i wsp. [42] poddają pod rozagę u pacjentów pediatrycznych podawanie IFX wraz z AZA jako potencjalnie „zbyt agresywnej formy postępowania”. Co więcej, w grupie pediatrycznej w badaniu STUD, przytaczanym wcześniej, IFX stosowano tylko w dawce indukującej remisję, tj. w trzech infuzjach. Lek ten był również podawany pacjentom, u których terapia *step-up* się nie powiodła [43, 44]. Dodatkowe wątpliwości dotyczą szerokiego wdrożenia terapii i związanych z nią ewentualnych działań niepożądanych u pacjentów, którzy mogliby jej nigdy nie wymagać. Należy jednak nadmienić, że doświadczenia z lekami biologicznymi oparte na działaniu ich u ponad 2 mln chorych wykazało, że profil bezpieczeństwa jest dobrze określony [52].

### Nowe wytyczne dotyczące leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Strategia *top-down* wykazała, że większość pacjentów z NChZJ charakteryzuje podobny przebieg choroby i w związku z tym zastosowanie znajduje podobny model postępowania terapeutycznego. Większość klinicystów nie akceptuje szerokiego, rutynowego zastosowania leków biologicznych u wszystkich chorych, preferując zastosowanie preparatów tylko w ciężkich przypadkach, z oporną na leczenie postacią choroby oraz przebiegającą z powikłaniami. Stanowisko to może wiązać się z długofalowym oczekiwaniem na formalne zmiany w trybie postępowania w NChZJ w celu poprawy efektywności leczenia z jednoczesną minimalizacją działań niepożądanych wynikających zarówno z przebiegu choroby, jak i z zastosowanych leków. Prawdopodobnie kluczem do ewentualnych zmian jest kryterium czasowe, które pozwoli określić, jak długo zastosowana terapia jest skuteczna lub nie i na tym etapie uwzględnić leczenie bardziej zaawansowane. Koncepcja taka spowodowała próby stworzenia algorytmu leczenia, opartego na najlepszych dowodach badawczych, opinii ekspertów w celu określenia limitów czasowych pozwalających zdecydować, czy określony typ terapii jest skuteczny, czy też należy podjąć próbę wdrożenia innych alternatywnych, nowych leków, które pozwolą na osiągnięcie celu terapeutycznego. Do pełnego stworzenia tego typu algorytmu czasowego brakuje jeszcze

niezwykle istotnych badań, które ocenią pacjentów leczonych skutecznie terapią *top-down* i moment, kiedy przewlekłe prowadzona terapia biologiczna może zostać zakończona lub zawieszona.

Badania prowadzone przez Panaccione i wsp. [1] skupiły się na obserwacji i obserwacji wstecznej przebiegu choroby u każdego pacjenta indywidualnie, co pozwoliło klinicyście ocenić moment, kiedy cel leczenia został osiągnięty, a kiedy istnieje konieczność wdrożenia terapii alternatywnej. Te ramy czasowe określono na podstawie wybranych wykładników. Do zastosowania GKS przedział czasowy oparto na okresie stosowania steroidów prowadzącym do steroidooporności (2–4 tyg.) lub steroidozależności. W przypadku leków immunosupresyjnych bazowano na danych z badań klinicznych i opiniach ekspertów, w jakim czasie powinno się oczekiwać efektu działania tych leków – i tak w przypadku AZA wynosił on 12–16 tyg., a w przypadku MTX 8–12 tyg.

Obecnie głównymi celami terapeutycznymi zarówno w przypadku WZJG, jak i ChLC są:

- 1) szybka indukcja remisji,
- 2) utrzymanie remisji bez udziału GKS,
- 3) osiągnięcie i utrzymanie całkowitego zagojenia błony śluzowej jelita,
- 4) uniknięcie powikłań, zmniejszenie liczby hospitalizacji oraz interwencji chirurgicznych,
- 5) zmniejszenie śmiertelności związanej z NChZJ,
- 6) poprawa jakości życia pacjentów.

## Wnioski

Optymalizacja efektów leczniczych w ChLC i WZJG wymaga szybkiego opanowania procesu zapalnego, ponieważ przewlekły proces zapalny prowadzi do przetrwania objawów chorobowych, postępującego niszczenia narządów oraz związanych z tym powikłań. Konwencjonalne metody terapii nie są, niestety, zawsze w pełni efektywne w postaciach o średnio ciężkim i ciężkim przebiegu zarówno w ChLC, jak i WZJG. Powoduje to przedłużanie metody leczenia, która nie daje pewności ostatecznego dobrego efektu terapeutycznego. W konsekwencji wielu pacjentów funkcjonuje z umiarkowanie aktywną chorobą, bez gojenia błony śluzowej, które może stanowić wykładnik efektywnego leczenia. Chociaż teoretycznie gojenie śluzówki wydaje się logicznym i atrakcyjnym efektem terapeutycznym, to jednak w praktyce osiągnięcie tego właśnie celu nie jest często stosowane. Można mieć nadzieję, że wyniki dalszych badań pozwolą ustalić, w jakim stopniu gojenie śluzówki wpłynie na końcowy wynik leczenia, i w związku z tym uda się zmodyfikować strategię terapeutyczne, tak by osiągnąć cel leczenia [53]. Strategia, która zakłada ograniczenie lub całkowite wyłączenie

GKS z leczenia i zachęca do wczesnego wdrożenia leków immunosupresyjnych, takich jak IFX, ADA, w celu uniknięcia steroidooporności oraz steroidozależności, powinna być szybko wdrażana, aby uniknąć powikłań prowadzących do interwencji chirurgicznej i obniżenia jakości życia pacjentów.

Zarówno w WZJG, jak i ChLC celem terapii biologicznej jest, oprócz uzyskania remisji, także normalizacja jakości życia tych pacjentów. Co ważne, postrzeganie poprawy lub normalizacji jakości życia jest cechą bardzo indywidualną, powinno być przeprowadzane i monitorowane na podstawie opinii zarówno pacjenta, jak i klinicysty, tak by osiągnąć cele terapeutyczne, takie jak ustąpienie objawów choroby oraz gojenie błony śluzowej jelita. Chociaż w praktyce rutynowe częste badania endoskopowe oceniające stan zagojenia błony śluzowej mogą napotykać trudności, to jednak ten właśnie wykładnik będzie stanowić o dalszym przebiegu choroby i ostatecznym wyniku terapeutycznym. Miejmy nadzieję, że dalsze badania umożliwią określenie stopnia zagojenia śluzówki pozwalającego na podjęcie normalnej czynności przez jelito oraz doprowadzą do poprawy wyników leczenia, co będzie również wiązać się ze zmniejszeniem liczby hospitalizacji i interwencji chirurgicznej.

## Doświadczenia własne w leczeniu osób z nieswoistymi chorobami jelit lekami biologicznymi – prezentacja przypadków

### Przypadek I

Mężczyzna, lat 21. Pierwsze objawy choroby w postaci licznych bolesnych wypróżnień oraz bolesności w okolicy okołoodbytovej (spowodowane obecnością ropnia okołoodbytowego) pojawiły się 2 mies. po rozpoczęciu studiów. W miejscu zamieszkania próby drenowania ropnia nie dały pożądanego efektu. Trzy miesiące później pacjent został przekazany do ośrodka chirurgicznego o wyższym stopniu referencyjności, gdzie po wykonaniu kolonoskopii stwierdzono, oprócz zmian okołoodbytowych, także zmiany zapalno-zwęzające w części krętniczno-kątniczej oraz esiczej. Podjęto decyzję o wykonaniu zabiegu z jednoczesną resekcją obu zmian, a także o wyłonieniu ileostomii w celu wygojenia nawracających zmian okołoodbytowych.

Po zabiegu chory czuł się bardzo źle, nastąpiło znaczne osłabienie organizmu, zmniejszenie apetytu, postępowąta niedokrwistość oraz redukcja masy ciała. Pacjent odczuwał także bardzo silne bóle brzucha zlokalizowane w prawym, dolnym kwadrancie, które uniemożliwiały normalne poruszanie się.

Trzy miesiące później był konsultowany w Klinice Gastroenterologii i Żywienia Człowieka w Poznaniu. Oprócz opisanych wcześniej dolegliwości, wykazano następujące odchylenia od normy: wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) 15 kg/m<sup>2</sup> (norma 18–25 kg/m<sup>2</sup>), wskaźnik CDAI 422, Fe 28 mg/dl, białko C-reaktywne (*C-reactive protein* – CRP) 43,6 mg/dl, odczyn Biernackiego (OB) 50 mm/godz.

Podjęto decyzję o włączeniu leczenia żywieniowego typu mieszanego – enteralne i parenteralne, pacjenta zakwalifikowano także do leczenia biologicznego IFX w cyklu indukcji remisji w dawce 5 mg/kg m.c. Przetoczenie IFX poprzedzono bolusem dożylnym 200 mg hydrokortyzonu. Tolerancja wszystkich infuzji była bardzo dobra. Po przetoczeniu IFX chory otrzymał też AZA w dawce 2,1 mg/kg m.c. oraz mesalazynę w dawce 4 g/dobę, utrzymano też hiperalimentację dożylną.

Obserwowano radykalną poprawę stanu klinicznego oraz ocenianych wstępnie parametrów: BMI 19 kg/m<sup>2</sup>, Fe 60 µg/dl, CRP 5 mg/dl, OB 17 mm/godz. Obecnie pacjent (5 lat po ustaleniu wstępnego rozpoznania) czuje się bardzo dobrze, po rocznym urlopie dziekańskim podjął studia, które aktualnie kończy, prowadzi normalne życie, a jego BMI wynosi 23 kg/m<sup>2</sup>. Nie decyduje się na usunięciu ileostomii.

## Przypadek II

Kobieta, lat 26. Pierwsze objawy choroby pojawiły się u pacjentki jeszcze w wieku pediatrycznym, w postaci biegunki oraz towarzyszących stanów gorączkowych. Była hospitalizowana i diagnozowana w kierunku choroby tkanki łącznej. Przez kolejne trzy lata objawy choroby nie zmieniały się, ale też nie obserwowano ich ustępowania. Stopniowo zwiększała się liczba wypróżnień, postępowała niedokrwistość i ostabienie. W kolejnym roku obserwacji wykonano badanie kolonoskopowe, w którym wykazano zmiany zapalne w całej okrężnicy, w badaniu histopatologicznym potwierdzono podejrzenie endoskopowe ChLC o lokalizacji okrężniczej. Włączono leczenie preparatami 5-ASA oraz GKS. Uzyskana poprawa była krótkotrwała. Z powodu częstych nawrotów objawów klinicznych, a także dodatkowo nawracających ropni i przetok okołodobytowych chora w ciągu 2 kolejnych lat była hospitalizowana aż 11-krotnie. Przez te 2 lata otrzymywała 5-ASA, GKS w zmiennych dawkach oraz AZA w stałej dawce 1,5 mg/kg m.c.

Przed kwalifikacją do leczenia IFX u chorej stwierdzano poważne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: OB 122 mm/godz., CRP 67 mg/dl, Fe 18 µg/dl, TIBC 129 µg/dl, białko całkowite 5,0 g/dl i albuminy 2,2 g/dl. Po konsultacji w Klinice Gastroenterologii i Żywienia Człowieka zdecydowano o włączeniu chorej w indukcję

remisji lekiem biologicznym (3 iniekcje IFX w dawce 5 mg/kg m.c.). Pacjentka przed każdym przetoczeniem otrzymała 200 mg hydrokortyzonu dożylnie i zniósła każde z przetoczeń bez działań niepożądanych. Po drugim przetoczeniu doszło do zamknięcia przetok okołodobytowych oraz poprawy stanu ogólnego.

Trzy miesiące po 3. infuzji pacjentka wyszła za mąż. Obecnie pojawia się na wizytach kontrolnych, nie podając dolegliwości, planuje zajście w ciążę.

## Piśmiennictwo

1. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 674-88.
2. Hanauer SB, Sandborn W. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 635-43.
3. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1371-85.
4. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 (suppl. V): v1-16.
5. Travis SP, Stange EF, Lemann M. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (Suppl. 1): i16-35.
6. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-88.
7. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-ASA therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-9.
8. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end-points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-86.
9. Best WR, Becktel JM, Singelton JW. Rederived values of the eighth coefficients of the Crohn's Activity Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology* 1979; 77: 843-6.
10. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 512-30.
11. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-69.
12. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-66.
13. Bergman L, Krause U. Postoperative treatment with corticosteroids and salazosulfapyridine (Salazopyrin) after radical resection for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1976; 11: 651-6.
14. Smith RC, Rhodes J, Heatley RV, et al. Low dose steroids and clinical relapse in Crohn's disease: a controlled trial. *Gut* 1978; 19: 606-10.
15. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticoste-

- roids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940-87.
16. Singelton JW, Law DH, Kelley ML Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reaction to study drugs. *Gastroenterology* 1979; 77: 870-82.
  17. Papi C, Festa V, Leando G, et al. Long-term outcome of Crohn's edisease following corticosteroids-induced remission. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 814-9.
  18. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Frequency of glucocorticosteroid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 360-2.
  19. Faubion Jr WA, Loftus Jr EV, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory disease therapy for inflammatory bowel disease: a population – based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-60.
  20. Candy S, Wright J, Gerber M, et al. A controlled double-blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995; 37: 674-8.
  21. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-42.
  22. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974; 4: 627-30.
  23. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 1291-2.
  24. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *Br Med J* 1992; 305: 20-2.
  25. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomised, controlled trial of azathioprine and 5-ASA for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47-53.
  26. Lemann M, Bonhomme P, Bitoun A, et al. Treatment of Crohn's disease with azathioprine or 6-mercaptopurine. Retrospective study of 126 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 548-54.
  27. Khan ZK, Mayberry JF, Spiers N, et al. Retrospective case series analysis of patients with inflammatory bowel disease on azathioprine. A district general hospital experience. *Digestion* 2000; 62: 249-54.
  28. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Sys Rev* 2000; 2: CD000545.
  29. Feagan BG, Rachon J, Fedorak RN, et al. The North American Crohn's Study Group Investigators. MTX for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-7.
  30. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of MTX with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627-32.
  31. Oren R, Arber N, Odes S, et al. MTX in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter study. *Gastroenterology* 1996; 110: 1416-21.
  32. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-5.
  33. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhour B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow up after cyclosporine- induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 760-5.
  34. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-ASA in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 540-9.
  35. Tremaine WJ, Schroeder KW, Harrison JM, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 278-82.
  36. Delaney CP, Fazio VW, Remzi FH, et al. Prospective age-relative analysis of surgical results, functional outcome and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 2003; 238: 221-8.
  37. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 105: 1716-23.
  38. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) in superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 960-5.
  39. Tung J, Loftus EV Jr, Freese DK, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1093-100.
  40. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on Prednisolon Group d'Etude Therapeutique des Affectoines Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98: 811-8.
  41. Cosnes J, Nion-Laumurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the increasing use of the immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005; 54: 237-41.
  42. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-MP and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895-902.
  43. Hommes D, Baert F, van Assche G, et al. A randomized, controlled trial evaluating the ideal medical management for Crohn's disease (CD): top-down versus step-up strategies. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 2): A-577.
  44. D'Haens GR, Baert F, Assche G, et al. Better outcomes with potent top-down induction therapy in recent onset Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: (Suppl VII): A17.
  45. D'Haens GR, Baert F, De Vos, et al. Superior endoscopic healing with iduction regimen of infliximab and azathioprine versus classic step-up therapy in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: A18.
  46. Hyams J, Crandall W, Kughatasan S, et al. The REACH Study Group. Iduction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132: 863-73.
  47. Schroeder KW. Role of mesalazine in acute and long-term treatment of ulcerative colitis and its complications. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002; 236: 42-7.
  48. Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F, et al. Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderately active ulcerative colitis. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 350-5.



49. Sandborn WJ, Feagan BG. Review article: mild to moderate Crohn's disease – defining the basis for a new treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 263-77.
50. Schreiber S, Hanauer SB, Lichtenstein GR, et al. Superior efficacy of certolizumab pegol in early Crohn's disease is independent of CRP status. *Gastroenterology* 2007; 132 (Suppl 1): A 510-1 (abstract T1298).
51. Schreiber S, Reinisch W, Colombel J, et al. Early Crohn's disease shows high levels of remission to therapy with ADA: sub-analysis of CHARM. *Gastroenterology* 2007; 132 (Suppl 1): A147 (abstract 985).
52. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-30.
53. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133: 412-22.