

Skuteczność leków anti-TNF- α w gojeniu śluzówkowym u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Efficacy of anti-TNF- α agents in mucosal healing in Crohn disease

Łukasz Jałocha, Stanisław Wojtuń, Jerzy Gil, Przemysław Dyrła

Klinika Gastroenterologii CSK WIM MON w Warszawie

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (4): 184–187

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, gojenie śluzówkowe, przeciwciała anti-TNF- α , adalimumab, infliksymab.

Key words: Crohn disease, mucosal healing, anti-TNF- α treatment, adalimumab, infliximab.

Adres do korespondencji: lek. med. Łukasz Jałocha, Klinika Gastroenterologii, CSK WIM MON, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa, tel. +48 22 681 75 99, e-mail: ljalocha@yahoo.com

Streszczenie

Wprowadzenie: Choroba Leśniowskiego-Crohna jest przewlekłym schorzeniem, charakteryzującym się występowaniem zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym, szczególnie często w obrębie końcowego odcinka jelita cienkiego. Celem jej leczenia jest uzyskanie remisji, a następnie jej jak najdłuższe utrzymanie, uniknięcie powikłań oraz gojenie śluzówkowe. Obecnie skuteczne gojenie śluzówkowe uważa się za jeden z głównych celów terapii tej choroby.

Cel: Ocena skuteczności leków antycytokinowych w postaci przeciwciał anti-TNF- α adalimumabu i infliksymabu w gojeniu śluzówkowym oszacowana z użyciem endoskopowego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* – CDEIS).

Materiał i metody: Badaniem objęto 20 pacjentów leczonych adalimumabem ($n = 10$) lub infliksymabem ($n = 10$). U wszystkich wykonano kolonoskopię na początku badania oraz w 10. tyg. w przypadku pacjentów leczonych infliksymabem oraz w 12. tyg. u osób leczonych adalimumabem. Stan śluzówki jelita oceniono, używając wskaźnika CDEIS.

Wyniki: U wszystkich pacjentów zaobserwowano zmiany śluzówkowe w badaniu wyjściowym oceniane z użyciem wskaźnika CDEIS od 6 do 15,4 pkt, ze średnią 8,5 pkt. W 10. tyg. w grupie otrzymującej infliksymab stwierdzono zmiany śluzówkowe ocenione od 3 do 6,4 pkt, ze średnią 3,7 pkt oraz w grupie przyjmującej adalimumab od 2,4 do 8,4 pkt, średnia 4,652 pkt.

Wnioski: Leczenie antycytokinowe anti-TNF- α w postaci adalimumabu i infliksymabu jest skuteczne w gojeniu śluzówkowym w chorobie Leśniowskiego-Crohna, a wyniki w obu grupach pacjentów są porównywalne.

Abstract

Introduction: Crohn's disease is a chronic disease characterized by inflammatory lesions placed in the alimentary tract, especially in the terminal ileum. The aim of the treatment in Crohn's disease is to achieve remission, sustain it as long as possible, avoid complications and mucosal healing. Efficient mucosal healing is nowadays one of the main goals of treatment.

Aim: The aim of the study was to determine the efficacy of anti-TNF- α agents adalimumab and infliximab in mucosal healing assessed with Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS).

Material and methods: The evaluation of mucosa took place in 20 patients treated with infliximab ($n = 10$) and adalimumab ($n = 10$). In all patients colonoscopy was performed at the baseline and in 10 week in patients treated with infliximab and in 12 week in patients treated with adalimumab. The mucosa status was evaluated during all colonoscopies using CDEIS.

Results: In all the patients mucosal lesions were observed and assessed with CDEIS from 6 to 15.4 points with a mean result of 8.5. In 10 week in patients treated with infliximab mucosal lesions were assessed from 3 to 6.4 points with a mean result of 3.7 and in adalimumab treated the group in week 12 we found lesions assessed with CDEIS: from 2.4 to 8.4 with a mean result of 4.652 points.

Conclusions: Anti-TNF- α treatment using adalimumab and infliximab is efficient in mucosal healing in Crohn's disease and the results in both groups are comparable.

Wprowadzenie

Nieswoiste choroby zapalne jelit, takie jak choroba Leśniowskiego-Crohna, mogą przebiegać z naprzemiennie występującymi zaostrzeniami i remisjami. Określenie aktywności choroby ma wpływ na zastosowanie odpowiednich procedur diagnostycznych i leczniczych. Stopień aktywności schorzenia określa się na podstawie dostępnych skal. Szeroko używane skale aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna biorą pod uwagę takie czynniki, jak kliniczne wykładniki procesu zapalnego, obiektywne wyniki badań dodatkowych oraz czynniki podlegające subiektywnej ocenie pacjenta. Skale aktywności choroby podlegają częstym modyfikacjom i ulepszeniom. Jednym z czynników współcześnie branych pod uwagę w ocenie aktywności tego schorzenia jest stan śluzówki jelita u osób z zaostrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna. Proces gojenia zmian śluzówkowych jest możliwy do osiągnięcia za pomocą stosowania dobrze znanego leczenia immunosupresyjnego w postaci azatiopryny (AZA) i metotreksatu (MTX) [1, 2] oraz z użyciem leków antycytokinowych anti-TNF- α [3].

Cel pracy

Celem pracy było określenie skuteczności leczenia zmian śluzówkowych ocenianych z użyciem wskaźnika CDEIS za pomocą leków anti-TNF- α w postaci adalimumabu i infliksymabu.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 20 chorych. Pacjenci zostali zapoznani ze schematem badania i podpisali świadomą zgodę na udział w nim. Wszyscy spełniali warunki włączenia do badania w postaci rozpoznanej i potwierdzonej histopatologicznie choroby Leśniowskiego-Crohna, o aktywności choroby w dniu włączenia do badania powyżej 300 pkt, oszacowanej zgodnie ze skalą CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*). Pacjenci przyjmowali stałą dawkę leków immunosupresyjnych (AZA) przez co najmniej 6 tyg. przed włączeniem do leczenia antycytokinowego. Do warunków włączenia do badania zaliczono również ograniczenia i zasady bezpieczeństwa związane z zastosowaniem leków anti-TNF- α (wykluczenie aktywnej gruźlicy, zakażenia HIV, HBV, HCV i CMV oraz symptomatycznego zwężenia jelita). Po podpisaniu przez pacjenta zgody na udział w badaniu wszystkim wykonano kolonoskopię z eksploracją końcowego odcinka jelita cienkiego. Włączono leczenie preparatami adalimumab lub infliksymab. W przypadku tego ostatniego zastosowano dawkę 5 mg/kg m. c. w standardowym schemacie leczenia, tj. podanie wlewu w 1. dniu leczenia, a następnie w 2. i 6. tyg. W przypadku adalimumabu wdrożono terapię w schemacie: dawka

inicjująca 80 mg podana podskórnie, a następnie co 2 tyg. dawka 40 mg podskórnie. Wszystkim pacjentom poddanym terapii infliksymabem wykonano kolonoskopię z oceną końcowego odcinka jelita cienkiego w 10. tyg. U osób leczonych adalimumabem zabieg ten przeprowadzono w 12. tyg. terapii.

Wszystkie badania endoskopowe oraz ocenę zmian śluzówkowych wykonywał ten sam endoskopista. Obecność zmian śluzówkowych oceniano z użyciem *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* (CDEIS) [4]. Wskaźnik ten umożliwia wyrażenie zmian śluzówkowych w punktach – od 0, gdzie nie stwierdza się zmian śluzówkowych, do 44, kiedy zmiany śluzówkowe są największe.

Wyniki

W kolonoskopii wykonywanej na początku leczenia u wszystkich badanych pacjentów stwierdzono obecność zmian śluzówkowych obejmujących jelito. Zmiany śluzówkowe w skali CDEIS oceniono na 6–15,4 pkt, ze średnią 8,5 pkt. U wszystkich osób zakwalifikowanych do leczenia antycytokinowego odnotowano obecność zmian śluzówkowych obejmujących jelito cienkie w zakresie dostępnym badaniu kolonoskopowemu. W grupie otrzymującej infliksymab u 5 chorych (50%) rozpoznano zmiany obejmujące jelito cienkie i grube, w trzech przypadkach we wstępnicy i dwóch w zstępnicy. W grupie przyjmującej adalimumab u 6 pacjentów (60%) stwierdzono zmiany w obrębie jelita grubego. U 5 osób była to wstępnica, a u jednego esica. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano krytycznego zwężenia jelita. U wszystkich osób poddanych leczeniu antycytokinowemu wykonano powtórnie kolonoskopię. W grupie pacjentów otrzymujących infliksymab w postaci wlewu dożylnego badanie endoskopowe przeprowadzono w 10. tyg. leczenia. U wszystkich osób odnotowano poprawę stanu śluzówki ocenianej makroskopowo. Zmiany śluzówkowe oceniono w skali CDEIS na 3–6,4 pkt, ze średnią 3,7 pkt. Zmiana między wyjściową oceną punktową a oceną po zastosowaniu leczenia wynosiła 4,8 pkt. U wszystkich pacjentów przyjmujących adalimumab w postaci iniekcji podskórnej wykonano kolonoskopię i stwierdzono zmiany śluzówkowe, które oceniono na 2,4–8,4, średnia 4,652 pkt. U wszystkich osób zaobserwowano także poprawę obrazu śluzówki. U żadnego pacjenta nie odnotowano całkowitego ustąpienia zmian śluzówkowych zarówno w jelicie cienkim, jak i w jelicie grubym (tab. I).

Omówienie

Gojenie śluzówkowe jest coraz częściej traktowane jako cel leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit, ponieważ kliniczna remisja choroby nie zawsze odpo-

Tabela I. Skuteczność gojenia śluzówkowego leków anti-TNF- α wyrażona z użyciem CDEIS w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

Table I. The efficacy of anti-TNF- α agents in mucosal healing in Crohn disease in CDEIS

Lp.	Inflixymab		Adalimumab	
	CDEIS [pkt]		CDEIS [pkt]	
	0 tydz.	10. tydz.	0 tydz.	12. tydz.
1	8,4	3	11	4
2	6,4	3,2	6,4	4,4
3	15,4	6,4	9	2,4
4	8	2,4	6	3,12
5	9	3,6	9	4,2
6	6,4	2,4	9	4,4
7	6	4	12	4,2
8	8,4	2,4	14	8,4
9	8	3,2	8,4	3,4
10	9	6,4	12,4	8
średnia	8,5	3,7	9,72	4,652
różnica	4,8		5,068	

wiada wygojeniu zmian śluzówkowych. Zjawisko to występuje szczególnie przy zastosowaniu steroidoterapii [5]. Zmiany śluzówkowe mogą odpowiadać za poważne powikłania towarzyszące tej chorobie. Należą do nich: przetoki, perforacje, krwawienia i niedrożności. Powikłania te często wymagają interwencji chirurgicznej i mogą okaleczać pacjentów.

Obecnie dostępne są leki umożliwiające osiągnięcie znaczącej poprawy stanu śluzówki jelita z jednoczesną poprawą stanu klinicznego pacjenta. Udowodnioną skutecznością gojenia śluzówkowego charakteryzują się leki immunosupresyjne (MTX, AZA) oraz leki antycytokinowe. Do leków antycytokinowych dostępnych w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit zalicza się adalimumab i infliksymab. Leki te są przeciwciałami skierowanymi przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), który odgrywa kluczową rolę w rozwoju procesu zapalnego, będącego podstawą nieswoistych chorób zapalnych jelit.

Infliksymab jest pierwszym szeroko stosowanym przeciwciałem anti-TNF- α w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Jest to chimeryczne przeciwciało monoklonalne anti-TNF- α . Doniesienia dotyczące jego wpływu na gojenie śluzówkowe sugerują wysoką skuteczność w gojeniu śluzówkowym. W badaniu ACCENT 1 [6] całkowite gojenie śluzówkowe stwierdzono u 29% pacjentów, u których zastosowano leczenie w schemacie 0, 2., 6. tydz. oraz wykonano badanie w 10. tyg. terapii. Całkowite gojenie śluzówkowe definiowano jako całkowity brak owrzodzeń śluzówki, które były odnotowane na początku przy włączeniu pacjenta do bada-

nia. Zaobserwowano również znaczącą poprawę stanu śluzówki ocenianą z użyciem wskaźnika CDEIS. Podobną skuteczność gojenia śluzówkowego zaprezentowano w przypadku adalimumabu. W badaniu porównującym skuteczność gojenia śluzówkowego w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym remisję (EXTEND) [7] stwierdzono skuteczność całkowitego gojenia śluzówkowego u 27,9% pacjentów biorących udział w badaniu, u których wykonano badania endoskopowe w 12. tyg. leczenia. W tym badaniu całkowite gojenie śluzówkowe zdefiniowano jako brak owrzodzeń w badanym odcinku jelita.

Wyniki przeprowadzonych badań własnych potwierdzają znaczącą skuteczność leków antycytokinowych anti-TNF- α w gojeniu śluzówkowym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Skuteczność tę definiowano jako różnicę między wyjściową liczbą punktów wg wskaźnika CDEIS a liczbą punktów w 10. lub 12. tyg., wyrażoną w procentach. Wynosiła ona średnio przy zastosowaniu adalimumabu 52,14%, a w przypadku infliksymabu 56,47%.

Skuteczność leczenia zaostrzeń choroby Leśniowskiego-Crohna jest tylko jednym z aspektów leczenia chorych na tę przewlekłą i często okaleczającą chorobę. Bardzo istotnymi czynnikami branymi pod uwagę podczas podejmowania decyzji o rodzaju terapii jest skuteczność leczenia podtrzymującego oraz jego wpływ na naturalny przebieg choroby [8]. Wyniki dostępnych badań wykazują znaczącą skuteczność leczenia podtrzymującego z użyciem leków anti-TNF- α również w aspekcie gojenia śluzówkowego. Dostępne dane su-

gerują wpływ gojenia śluzówkowego na naturalny przebieg choroby, co wydaje się szczególnie obiecujące wobec coraz większej liczby zachorowań na chorobę Leśniowskiego-Crohna wśród dzieci [9].

Wnioski

Leczenie antycytokinowe anty-TNF- α w postaci infliksymabu i adalimumabu jest skuteczne w gojeniu śluzówkowym w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Skuteczność gojenia śluzówkowego w 10. tyg. terapii infliksymabem oraz w 12. tyg. stosowania adalimumabu jest porównywalna.

Piśmiennictwo

1. Lemann M, Mary JY, Colombel JF i wsp. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812-8.
2. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD i wsp. Metotrexat induces clinical and histological remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Int Med* 1989; 110: 353-6.
3. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M i wsp. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated to Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 433-42.
4. 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 Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Gut* 1989; 30: 983-9.
5. Modigliani R, Mary JY, Simon JF i wsp. Clinical, biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology* 1990; 98: 811-8.
6. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR i wsp. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn Disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402-13.
7. Rutgeerts P, D'Haens G, van Assche G i wsp. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease – first results of the extend trial. *Gastroenterology* 2009; 136 (5 Suppl 1): A-116.
8. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: altering the natural history of Crohn's disease – evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 25: 3-12.
9. Łazowska-Przeorek I, Karolewska-Bochenek K, Albrecht P. Pediatrizy już to wiedzą – nadchodzi epidemia choroby Leśniowskiego-Crohna. *Terapia* 2009; 226: 24-32.