

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii biologicznej w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna – doświadczenia własne

Efficacy and safety of biological treatment in Crohn's disease: our experience

Danuta Domżał-Magrowska, Renata Talar-Wojnarowska, Justyna Kotynia, Łukasz Durko, Ewa Małecka-Panas

Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (5): 304–309

DOI: 10.5114/pg.2011.25379

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, terapia biologiczna, infliksymab, adalimumab.

Key words: Crohn's disease, biological therapy, infliximab, adalimumab.

Adres do korespondencji: lek. med. Danuta Domżał-Magrowska, Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel./faks: +48 42 678 64 80, e-mail: danuta.magrowska@10g.pl

Streszczenie

Wstęp: Choroba Leśniowskiego-Crohna jest przewlekłym schorzeniem zapalnym przewodu pokarmowego o nieznannej etiologii. Celem jego terapii jest osiągnięcie remisji oraz zapobieganie powikłaniom, takim jak: przetoki, zwężenia i ropnie. W przypadku nieskuteczności typowego leczenia immunosupresyjnego oraz w leczeniu zachowawczym przetok stosuje się terapię biologiczną.

Cel: Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii biologicznej przeciwciałami monoklonalnymi – infliksymabem lub adalimumabem, w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Materiał i metody: Przeanalizowano przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna u 43 pacjentów (27 mężczyzn i 16 kobiet) Kliniki Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, których w latach 2008–2010 zakwalifikowano do terapii biologicznej. Oceniono wiek i płeć pacjentów, objawy kliniczne, wyniki badań laboratoryjnych oraz skuteczność i bezpieczeństwo leczenia na podstawie wskaźnika aktywności choroby (CDAI).

Wyniki: Podczas obserwacji 21 pacjentów (48,8%) leczono infliksymabem, 11 (25,6%) – adalimumabem, natomiast u 11 (25,6%) prowadzono terapię z użyciem obu leków w różnej kolejności. Wskazaniami do zmiany leku były: brak odpowiedzi pierwotnej, utrata odpowiedzi w trakcie leczenia lub wystąpienie reakcji alergicznych. Po zastosowaniu terapii biologicznej u 32 pacjentów (74,4%) stwierdzono remisję choroby, ze średnią redukcją wartości wskaźnika CDAI z 308 pkt do 93,5 pkt. U 2 chorych (4,7%) nie uzyskano odpowiedzi klinicznej. W przypadku 9 pacjentów (20,9%) przerwano terapię biologiczną, z czego 2 (4,7%) wymagało pilnej interwencji chirurgicznej, u 7 (16,3%) było to spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych. W analizowanym przedziale czasowym obserwowano następujące powikłania: reakcje nadwrażliwość na lek (u 7 chorych), nawracające infekcje (u 3 cho-

Abstract

Introduction: Crohn's disease is chronic inflammatory bowel disease with still unknown aetiology. The aim of the treatment is to achieve remission and prevent complications such as fistulas, stenosis and abscesses. Biological therapy is introduced in cases of classical treatment failure and in fistulizing disease.

Aim: Evaluation the therapeutic efficacy and safety of biological therapy with monoclonal antibodies (infliximab or adalimumab) in Crohn's disease treatment.

Material and methods: We evaluated the course of Crohn's disease in 43 patients (27 men and 16 women) treated in the Department of Digestive Tract Diseases, Medical University of Lodz, who were qualified for biological treatment between 2008 and 2010. We analysed age and gender of patients, clinical symptoms, laboratory findings, efficacy and safety of treatment according to the Crohn's Disease Activity Index (CDAI).

Results: In our examination 21 patients (48.8%) were treated with infliximab, 11 (25.6%) with adalimumab and in 11 cases (25.6%) therapy was conducted consecutively with both antibodies. The indication to substitute a therapeutic agent was lack of remission, loss of response during treatment or intolerance. As a result of biological treatment in 32 patients (74.4%) there was remission with average reduction of the CDAI indicator from 308 to 93.5 points. In 2 cases (4.7%) there was no clinical response. In 9 patients (20.9%) therapy was interrupted; two of them (4.7%) required urgent surgical intervention, in seven cases (16.3%) it was necessary because of treatment side effects. In the analysed period complications such as hypersensitivity to medication (7 patients), infections (3), insomnia (1), tuberculosis (1) or temporary vision disorders (1) were observed.

Conclusions: Biological therapy with the monoclonal antibodies infliximab or adalimumab appears to be effective and safe

rych), bezsenność (u 1 osoby), gruźlica (u 1 pacjenta) oraz przejściowe zaburzenia widzenia (u 1 osoby).

Wnioski: Terapia biologiczna z zastosowaniem infliksymabu i adalimumabu jest stosunkowo skuteczną i bezpieczną metodą, umożliwiającą osiągnięcie i utrzymanie remisji w chorobie Leśniowskiego-Crohna o ciężkim przebiegu.

Wstęp

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) należy do nieswoistych zapaleń przewodu pokarmowego. Zmiany zapalne obejmujące całą ścianę jelita pojawiają się odcinkowo i mogą dotyczyć każdej części przewodu pokarmowego, jednak najczęściej lokalizują się w okolicy krętniczo-kątniczej. Choroba występuje głównie w rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej, zwłaszcza u osób w wieku 20–40 lat. Zachorowalność oceniana jest na 5–10 nowych przypadków na 100 tys. ludności rocznie [1] i stale się zwiększa, także u dzieci.

Etiologia choroby nie została dotychczas poznana. Postuluje się udział czynników genetycznych, środowiskowych oraz immunologicznych. W patogenezie ważną rolę odgrywa zaburzenie immunoregulacji, polegające na przewadze cytokin prozapalnych (szczególnie TNF- α) w stosunku do cytokin przeciwzapalnych [2, 3].

Choroba Leśniowskiego-Crohna stanowi istotny problem zdrowotny, dotyczy młodych ludzi, a jej przewlekły przebieg wpływa na jakość życia, aktywność i zdolność do pracy. Celem jej leczenia jest uzyskanie i podtrzymanie remisji (głęboka remisja – *deep remission* – obejmuje wygojenie zmian śluzówkowych, ustąpienie objawów oraz normalizację markerów biochemicznych zapalenia), zapobieganie powikłaniom, takim jak: przetoki, zwężenia i ropnie, modyfikacja naturalnego przebiegu choroby i zmniejszenie śmiertelności. Leczenie klasyczne obejmuje zastosowanie pochodnych kwasu 5-aminosalicylowego (sulfasalazyna, mesalazyna), kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych (azatiopryna, metotreksat, 6-merkaptopuryna) [4].

Leczenie konwencjonalne często nie daje zadowalających efektów, dlatego wciąż poszukuje się nowych form terapii, wśród których leki biologiczne zyskują coraz większe znaczenie. Obecnie w terapii biologicznej stosuje się przeciwciała monoklonalne anty-TNF- α : infliksymab (IFX) – chimeryczne przeciwciało ludzko-mysie, oraz adalimumab (ADA) – rekombinowane ludzkie przeciwciało [2]. Coraz więcej zwolenników zyskuje strategia *top-down*, zakładająca stosowanie jako leczenia pierwszego rzutu w ChLC terapii biologicznej – bardzo skutecznej, ale o potencjalnie większej toksyczności. Celem takiego postępowania jest zahamowanie progresji choroby i niedopuszczenie do wystąpienia jej powikłań. W przebiegu naturalnym ChLC właśnie

in inducing and maintaining clinical remission in Crohn's disease.

w początkowym okresie patologii przeważa komponent zapalny, który można opanować dzięki odpowiedniej farmakoterapii [5, 6].

Wskazaniami do leczenia biologicznego są: ChLC z przetokami bez poprawy po leczeniu konwencjonalnym oraz umiarkowana lub ciężka zapalna postać tej choroby bez poprawy klinicznej po leczeniu konwencjonalnym (w tym postać steroidozależna) [7]. Ponadto ADA stosuje się u chorych, którzy przestali reagować lub wykazali nietolerancję na IFX [8–11].

Cel

Celem pracy była analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii biologicznej przeciwciałami monoklonalnymi – IFX lub ADA – w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna w badanym materiale.

Materiał i metody

Przeanalizowano przebieg ChLC u 43 pacjentów (27 mężczyzn i 16 kobiet) hospitalizowanych w Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, których w latach 2008–2010 zakwalifikowano do terapii biologicznej. Do oceny stopnia nasilenia choroby oraz monitorowania skuteczności terapii wykorzystano skalę biorącą pod uwagę zarówno kliniczne dowody procesu zapalnego oraz wyniki badań dodatkowych, jak i subiektywne odczucia pacjenta – indeks aktywności ChLC (*Crohn Disease Activity Index* – CDAI) [12, 13]. Pacjenci w momencie rozpoczęcia leczenia mieli rozpoznaną i potwierdzoną chorobę Leśniowskiego-Crohna o aktywności powyżej 300 pkt CDAI oraz wykluczone: aktywną gruźlicę, zakażenie HIV, HBV, HCV i symptomatyczne zwężenie jelita. Zgodnie z wytycznymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [14] wszyscy chorzy w celu kwalifikacji do programu mieli obliczony wskaźnik CDAI oraz wykonane badanie: rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej, elektrokardiograficzne (EKG), endoskopowe, a także wiele badań laboratoryjnych, takich jak: morfologia krwi, odczyn Biernackiego, aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, stężenie kreatyniny w surowicy, białko C-reaktywne (*C-reactive protein* – CRP), badanie ogólne moczu, antygen HBs, przeciwciała anty-HCV, antygen wirusa HIV oraz stężenie elektrolitów w surowicy.

Inflixymab podawano dożylnie w minimum 2-godzinnym wlewie (dawka indukcyjna – 5 mg/kg m.c. w tygodniach 0–2.–6., dawka podtrzymująca – 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni). Adalimumab stosowano podskórnie w dawce indukcyjnej 160 mg i 80 mg w tygodniach 0 i 2. oraz w dawkach podtrzymujących 40 mg co 2 tygodnie.

Oceniono wiek i płeć pacjentów, objawy kliniczne, wyniki badań laboratoryjnych oraz skuteczność i bezpieczeństwo leczenia na podstawie wskaźnika aktywności ChLC (CDAI).

Wyniki

Pośród 43 pacjentów Kliniki Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi poddanych w latach 2008–2010 leczeniu biologicznemu z powodu ChLC mężczyźni, w liczbie 27, stanowili 62,8% badanej populacji, kobiety natomiast 37,2% (16 osób). Wiek chorych wynosił 18–64 lat, średnio 33 ±13,7 roku (kobiety: 18–64 lat, średnio 39,5 ±16,1 roku; mężczyźni: 18–58 lat, średnio 32 ±11,4 roku).

W badaniu własnym 21 pacjentów (48,8%) leczono IFX, z czego u 11 chorych (52,4%) stosowano jedynie leczenie indukcyjne, u 10 (47,6%) kontynuowano terapię podtrzymującą remisję. Jedenastu pacjentów (25,6%) otrzymywało ADA – u 2 chorych (18,2%) były to tylko dawki indukcyjne, u 9 (81,8%) także podtrzymujące. U 11 pacjentów (25,6%) prowadzono terapię z użyciem obu leków w różnej kolejności. Najczęściej IFX zastępowano ADA (5 chorych), w 3 przypadkach ADA zmieniono na IFX, u 3 pacjentów natomiast stosowano oba leki naprzemiennie w kilku cyklach. Wskazaniami do zmiany leku biologicznego były: pojawienie się działań niepożądanych (5 chorych), brak odpowiedzi pierwotnej (3 miesiące dla ADA, 2 miesiące dla IFX – 3 osoby) lub utrata odpowiedzi w trakcie leczenia (3 pacjentów).

Po zastosowaniu terapii biologicznej w różnych zestawach u 32 pacjentów (74,4%) uzyskano remisję choroby, ze średnią redukcją wartości wskaźnika CDAI z 308 pkt do 93,5 pkt (CDAI < 150 po 2 miesiącach leczenia IFX lub 3 miesiącach ADA). Istotnie statystycznie zmniejszyło się także średnie stężenie CRP w surowicy pacjentów, nie wykazano natomiast wpływu leczenia biologicznego na pozostałe badane wskaźniki laboratoryjne, takie jak: poziom hemoglobiny, hematokrytu oraz liczba leukocytów, erytrocytów i trombocytów we krwi badanych chorych (tab. I). U 2 chorych (4,7%) nie uzyskano odpowiedzi klinicznej. W przypadku 9 pacjentów (20,9%) przerwano terapię biologiczną, u 7 (16,3%) bowiem wystąpiły działania niepożądane, a 2 (4,7%) wymagało interwencji chirurgicznej z powodu trwałego zwężenia jelita cienkiego i wgłobienia.

W analizowanym przedziale czasowym obserwowano następujące powikłania: reakcje nadwrażliwości na lek (7 chorych – 16,3%: 5 po terapii IFX, 2 po ADA) w postaci reakcji poprzetoczeniowych (zaczernienie i pieczenie w miejscu podania leku), wysypki lub duszności, nawracające infekcje (3 chorych – 7%: 2 po ADA, 1 po IFX), bezsenność (1 przypadek trudności w zasypianiu po ADA), przejściowe zaburzenia widzenia (1 przypadek subiektywnych zaburzeń widzenia podczas stosowania IFX – objawy podawane przez chorą nie zostały potwierdzone w badaniu okulistycznym i neurologicznym; ustąpiły po odstawieniu leku, który zastąpiono ADA) oraz gruźlica (u 1 pacjentki podczas terapii IFX rozpoznano gruźlicę płucną, co było wskazaniem do przerwania leczenia biologicznego i włączenia terapii przeciwprątkowej). Wśród pacjentów własnych 1 chorego zakwalifikowano do terapii biologicznej po wyleczeniu gruźlicy jelit (ze względu na nawracające infekcje dróg oddechowych konieczne było przerwanie terapii biolo-

Tabela I. Zmiany wybranych parametrów po zastosowaniu terapii biologicznej

Table I. Changes of selected parameters after biological treatment

Parametr	Średnie wartości		Przyjęte normy	Wartość p
	przed leczeniem	po leczeniu		
wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (CDAI)	308 (115–423)	93,5 (37–192,7)	< 150	< 0,05
CRP [mg/l]	15,44 (0,16–120,2)	4,77 (0,1–30,15)	< 10	< 0,05
hemoglobina [g/dl]	13,15 (7,4–15,1)	12,8 (7,8–15,7)	12–14 (K) 14–16 (M)	NS
krwinki białe [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	8,01 (4,19–15,78)	5,82 (3,64–16,92)	4–10	NS
krwinki czerwone [$\times 10^6/\mu\text{l}$]	4,61 (3,03–5,29)	4,33 (2,9–5,61)	4,0–5,5 (K) 4,5–6,0 (M)	NS
płytki krwi [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	328,5 (221–653)	343 (203–626)	200–400	NS
hematokryt [%]	41,1 (26,7–53,5)	39,75 (25,4–45,8)	37–47 (K) 43–53 (M)	NS

K – kobiety, M – mężczyźni, NS – nieistotne statystycznie

gicznej), u 1 z chorych z powodu nadmiernie dodatniej próby tuberkulinowej zastosowano profilaktycznie leczenie przeciwprątkowe (terapia biologiczna przebiegła następnie bez powikłań). Ogółem 61,5% odnotowanych działań niepożądanych wystąpiło po terapii IFX, natomiast 38,5% po ADA.

Omówienie

Skuteczność leczenia biologicznego w ChLC potwierdzono wieloma badaniami klinicznymi z randomizacją. W badaniu ACCENT I [15] dotyczącym leczenia IFX w ChLC bez przetok u 58% pacjentów uzyskano odpowiedź na indukcję leczenia (u 39% osiągnięto remisję), natomiast po zastosowaniu pełnej dawki indukcyjnej odsetek odpowiedzi klinicznych zwiększył się do 69%. Według badania ACCENT II [16] dotyczącego ChLC z przetokami 69% pacjentów z sączącymi przetokami odpowiedziało na leczenie indukcyjne IFX. Podobną skuteczność w indukcji remisji wykazano także w przypadku ADA. W badaniu CLASSIC I [13] odnotowano znacznie większy odsetek remisji wśród pacjentów leczonych ADA w stosunku do placebo (36% vs 12%).

Oprócz terapii zaostrzeń ChLC, bardzo ważnym aspektem jest także skuteczność leczenia podtrzymującego. W badaniu przeprowadzonym przez Caviglia i wsp. [17] u 80% osób przyjmujących IFX utrzymywała się trwała odpowiedź kliniczna lub choroba pozostawała w remisji podczas leczenia podtrzymującego. W badaniu CLASSIC II [14] dotyczącym leczenia podtrzymującego ADA uzyskano remisję u 79% pacjentów otrzymujących ADA co 2. tydzień (w grupie przyjmującej placebo – 44%).

W badaniu własnym remisję w odpowiedzi na leczenie biologiczne (terapia indukcyjna i podtrzymująca) z zastosowaniem różnych zestawów ADA i IFX, wyrażoną jako redukcja wskaźnika CDAI poniżej 150 pkt, osiągnięto u 74,4% pacjentów, co jest wynikiem zbliżonym do danych z piśmiennictwa. Duża skuteczność leków anty-TNF- α może mieć związek z dużymi wartościami wskaźników stanu zapalnego (średnie stężenie CRP wśród pacjentów przed wdrożeniem terapii wynosiło 15,44 mg/l), zaobserwowano bowiem większy odsetek pozytywnych odpowiedzi w grupach chorych z CRP powyżej 5 mg/l [18].

Pacjenci, którzy przestali odpowiadać na jeden z leków biologicznych lub wykazali jego nietolerancję, w analizowanej przez autorów grupie stanowili 25,6%. W sytuacji osłabienia odpowiedzi wskazane jest zwiększenie dawki leku, a w przypadku wystąpienia działań niepożądanych zmiana leku na inny. Według badania GAIN [9] po 4 tygodniach leczenia ADA wdrożonego po przerwaniu podawania IFX remisję osiągnięto jedynie u 21% chorych. Także w badaniu własnym osiągnięcie remisji było trudniejsze u pacjentów wykazujących nie-

tolerancję lub brak pierwotnej odpowiedzi na pierwszy z podawanych leków. U takich chorych najczęściej dochodziło do zamiany IFX na ADA (5 osób), u 3 pacjentów kolejność stosowania leków była odwrotna, u kolejnych 3 natomiast stosowano oba przeciwciała naprzemiennie w kilku cyklach.

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania leków biologicznych są reakcje związane z infuzją oraz nadwrażliwością na lek. Po zastosowaniu ADA reakcje poprzetoczeniowe (głównie ból i pieczenie w miejscu podania) opisywano z częstością występowania 11% w badaniu GAIN [9], a w CLASSIC I – 38% [10]. Podczas terapii IFX (ACCENT I i II) [15, 16] natomiast pojawiły się one u 4,5% pacjentów. W analizie własnej nadwrażliwość na lek w postaci reakcji poprzetoczeniowych, wysypki lub duszności opisano u 7 chorych (16,3%), z czego u 5 pacjentów po zastosowaniu IFX, a u 2 po ADA.

Innymi z częściej opisywanych działań niepożądanych podczas terapii antagonistami TNF- α są powikłania infekcyjne. Po zastosowaniu IFX, wg badania ACCENT II [16], zakażenia wymagające leczenia przeciwdrobnoustrojowego zaobserwowano u niemal 1/3 pacjentów, natomiast u 5% wystąpiła ciężka infekcja. Wydaje się, że stosowanie ADA niesie ze sobą mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych, gdyż wg badania CHARM [8] ciężkie infekcje pojawiały się z podobną częstością jak po przyjęciu placebo. Poważne działania niepożądane po ADA, wg badań CLASSIC I oraz GAIN, występują rzadko (1–4%). W analizowanej grupie pacjentów infekcje górnych dróg oddechowych lub ucha opisano u 7% chorych, nieznacznie częściej po ADA (2 pacjentów) niż po IFX (1 osoba). Ten niewielki odsetek powikłań infekcyjnych, znacznie mniejszy niż w danych z piśmiennictwa, może mieć związek z małą wartością średniego wieku pacjentów objętych analizą (wynosił on 18–64 lat, średnio 33 \pm 13,7 roku), gdyż wg Cottone i wsp. [19] większe ryzyko wystąpienia infekcji, a nawet wyższą śmiertelność obserwowano u pacjentów leczonych antagonistami TNF- α powyżej 65. roku życia.

Istotnym problemem związanym z terapią biologiczną przeciwciałami anty-TNF- α jest wzrost częstości występowania zakażeń oportunistycznych, zwłaszcza gruźlicy [20]. W badaniach CLASSIC I oraz GAIN nie odnotowano pojawienia się gruźlicy po zastosowaniu ADA, natomiast podczas długoterminowej obserwacji pacjentów przyjmujących IFX opisano 1 przypadek gruźlicy brzusznej [11]. Wśród pacjentów własnych 1 chorego zakwalifikowano do terapii biologicznej po wyleczeniu gruźlicy jelit, jednak ze względu na nawracające infekcje dróg oddechowych odstąpiono u niego od dalszego stosowania przeciwciał anty-TNF- α . Choć dane nie są jed-

noznaczne, Furst i wsp. [21] podali, że mniejsza częstość aktywacji ukrytej gruźlicy występuje po podaniu ADA niż IFX, co może mieć związek z drogą podania i osiąganym stężeniem leku we krwi. Niemniej zawsze przed wdrożeniem terapii biologicznej konieczne jest wykluczenie zarówno czynnej, jak i utajonej postaci gruźlicy. W analizowanej grupie pacjentów podczas kwalifikacji do leczenia biologicznego u 1 z chorych, z powodu nadmiernie dodatniej próby tuberkulinowej, zgodnie z zaleceniami ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*), zastosowano profilaktycznie leczenie przeciwprątkowe, a następnie przeprowadzono leczenie biologiczne, które przebiegło bez powikłań. U 1 pacjentki natomiast podczas terapii IFX rozpoznano gruźlicę płucną, co było wskazaniem do przerwania leczenia biologicznego i włączenia terapii przeciwprątkowej.

Wśród powikłań neurologicznych, głównie z rodzaju chorób demielinizacyjnych, odnotowuje się także zaburzenia widzenia i czucia ocznego [22], które całkowicie lub częściowo ustępują po przerwaniu terapii biologicznej lub włączeniu typowego leczenia neurologicznego [16, 23]. W analizie własnej autorzy odnotowali 1 przypadek subiektywnych zaburzeń widzenia podczas stosowania IFX (objawy podawane przez chorą nie zostały potwierdzone w badaniu okulistycznym i neurologicznym; ustąpiły po odstawieniu leku, który zastąpiono ADA). W badaniu własnym zaobserwowano także 1 przypadek trudności w zasypianiu podczas stosowania ADA, co jest zgodne z podawanymi danymi dla terapii biologicznej [22].

Podsumowanie

Terapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty-TNF- α – IFX i ADA – jest stosunkowo skuteczną i bezpieczną metodą umożliwiającą osiągnięcie i utrzymanie remisji w ChLC o ciężkim przebiegu. Stanowi ona duży postęp w leczeniu tego schorzenia. Odpowiedni dobór pacjentów, z dużym *a priori* prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie biologiczne, a także skrupulatna kwalifikacja do takiej terapii z uwzględnieniem wszelkich przeciwwskazań pozwala na osiągnięcie większych korzyści i zminimalizowanie ryzyka. Jak wynika z danych z piśmiennictwa oraz doświadczeń własnych, zamiana jednego leku biologicznego na drugi może być pomocna w uzyskaniu remisji i uniknięciu działań niepożądanych. Większość takich działań nie stanowiła istotnego problemu klinicznego i tylko wyjątkowo uniemożliwiały one całkowicie kontynuację leczenia biologicznego. Ponieważ jednak dotychczasowe doświadczenia kliniczne z zastosowaniem IFX i ADA są wciąż ograniczone, a także wciąż poszukuje się kolejnych przeciwciał anty-TNF- α potencjalnie skutecznych w leczeniu ChLC, konieczne jest prowadzenie dalszych

badań, zwłaszcza nad wieloletnim bezpieczeństwem stosowania tej grupy leków.

Praca finansowana z prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503/1-002-01/503-01.

Piśmiennictwo

- Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 31: 1-20.
- Bosani M, Ardiszone S, Porro GB. Biologic targeting in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Biologics* 2009; 3: 77-97.
- Hecht GA. Inflammatory bowel disease – live transmission. *N Engl J Med* 2008; 358: 528-30.
- Pawlik M, Milewski P, Rydzewska G. Terapia biologiczna w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. *Przew Lek* 2005; 10: 60-4.
- Hommes D, Baert F, van Assche G, et al. The ideal management of Crohn's disease: top down versus step up strategies, a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: A-108.
- D'Haens GR, Hommes D, Baert F, et al. A combined regimen of infliximab and azathioprine induces better endoscopic healing than classic step-up therapy in newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: A-110.
- Paradowski L, Neubauer K, Reszczyńska M i wsp. Zmiany w konsensusie ECCO 2010 dotyczącym postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna. *Gastroenterol Pol* 2010; 17: 123-6.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-38.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease. The CLASSIC-trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232-9.
- Ardiszone S, Porro GB. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med* 2002; 252: 475-96.
- Podolsky D. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-29.
- Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna. Załącznik nr 27 do zarządzenia Nr 98/2008/DGL Prezesa NFZ z dnia 27 października 2008 roku.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
- Caviglia R, Ribolsi M, Rizzi M, et al. Maintenance of remission with infliximab in inflammatory bowel disease: efficacy and

- safety long-term follow-up. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5238-44.
18. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, et al. A positive response to infliximab in Crohn's disease: association with higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 818-24.
 19. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 30-5.
 20. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-55.
 21. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30: 2563-71.
 22. Książczyńska D, Rybak M. Działania niepożądane antagonistów TNF- α w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit. *Gastroenterol Pol* 2009; 16: 403-8.
 23. Lozeron P, Denier C, Lacroix C, et al. Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor-alpha-blocker therapy. *Arch Neurol* 2009; 66: 490-7.