

Analogi puryn jako czynnik ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Purine analogues as a risk factor of postoperative complications in abdominal surgery for Crohn's disease

Katarzyna Borycka-Kiciak, Adam Kiciak, Łukasz Janaszek, Paweł Jaworski, Wiesław Tarnowski

Klinika Chirurgii Ogólnej i Przewodu Pokarmowego CMKP w Warszawie

Przegląd Gastroenterologiczny 2012; 7 (1): 13–19

DOI: 10.5114/pg.2012.27217

Słowa kluczowe: immunosupresja, analogi puryn, powikłania pooperacyjne, chirurgia, choroba Leśniowskiego-Crohna.

Key words: immunosuppression, purine analogues, postoperative complications, surgery, Crohn's disease.

Adres do korespondencji: dr n. med. Katarzyna Borycka-Kiciak, Klinika Chirurgii Ogólnej i Przewodu Pokarmowego, CMKP, Szpital im. W. Orłowskiego, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa, tel.: +48 22 621 71 73, faks: +48 22 622 78 33, e-mail: kborycka@interia.pl

Streszczenie

Analogi puryn – azatiopryna i 6-merkaptopuryna – odgrywają coraz większą rolę w indukowaniu i podtrzymywaniu remisji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Są stosowane w coraz szerszej grupie pacjentów, często w dużych dawkach i przez dłuższy czas. Nie wszystkie jednak aspekty ich wielokierunkowego działania zostały dokładnie poznane. Coraz liczniejsze doniesienia o zwiększającej się liczbie poważnych powikłań septycznych w przebiegu pooperacyjnym u pacjentów leczonych wcześniej analogami puryn budzą niepokój chirurgów i nakazują ponownie zastanowić się nad potencjalnym wpływem tych leków na procesy gojenia i wyniki leczenia operacyjnego. Artykuł przedstawia aktualny stan wiedzy na temat mechanizmów działania analogów puryn, ich wpływu na procesy gojenia oraz potencjalnej roli w generowaniu zwiększonej częstości wystąpienia powikłań pooperacyjnych u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Abstract

The purine analogues azathioprine and 6-mercaptopurine play a growing role in both inducing and sustaining the remission in patients with Crohn's disease. They are used in a wide group of patients and often in large doses and for a long term. On the other hand, not all aspects of their multidirectional action have been definitely explored. Also, more data are being collected on increasing incidence of severe septic complications in the postoperative course of patients previously treated with purine analogues. The latter creates a threat for surgeons, who aim to regain their potential influence on the healing process and surgery effects. The article presents current literature knowledge on purine analogues' mechanism of action, their influence on healing processes, and their potential role in induction of postoperative complications increase in patients with Crohn's disease.

Wstęp

Mimo znaczącego postępu w leczeniu osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna, obejmującego zarówno skuteczniejsze leczenie zachowawcze, jak i mniej inwazyjną chirurgię, liczba operacji wykonywanych w tej grupie chorych pozostaje niezmiennie duża [1]. Wśród pacjentów z krętniczo-kątniczą lokalizacją choroby Leśniowskiego-Crohna 66% wymaga operacji w pierwszym roku i aż 83% w ciągu 10 lat od momentu ustalenia rozpoznania [2].

Wykonanie zespolenia w obrębie jelita grubego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powi-

kłań septycznych, takich jak: przecieki, przetoki czy ropnie wewnątrzbrzuszne. W chorobie Leśniowskiego-Crohna ryzyko to jeszcze wzrasta w związku z istotą samego schorzenia [3], a także obecnością pewnych czynników obciążających pacjentów w momencie kwalifikacji do leczenia operacyjnego. Należą do nich: niedożywienie, obecność przetok jelitowych, ropni wewnątrzbrzusznych, niedrożność przewodu pokarmowego oraz długotrwała przedoperacyjna terapia kortykosteroidami i najprawdopodobniej innymi lekami immunosupresyjnymi [4, 5].

Stosowanie analogów puryn, takich jak azatiopryna czy 6-merkaptopuryna, ma wartość w indukowaniu i podtrzymywaniu remisji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Z chirurgicznego punktu widzenia podejrzenie, że zwiększają one ryzyko wystąpienia powikłań w zespoleniach jelitowych i są przyczyną gorszych wyników leczenia operacyjnego u tych chorych, zmusza jednak do dokładniejszej analizy problemu i zastanowienia się nad sposobami jego rozwiązania. Dane piśmiennictwa na ten temat są niestety ograniczone. Nieznany jest nawet dokładny mechanizm działania azatiopryny i jej metabolitów, a dostępne publikacje na temat wyników leczenia operacyjnego chorych stosujących wcześniej immunosupresję nie zawsze pozwalają uzyskać jednoznaczną odpowiedź.

Artykuł jest próbą zebrania i uporządkowania wiedzy na temat mechanizmów działania analogów puryn oraz ich roli w powstawaniu pooperacyjnych zaburzeń procesów gojenia i ewentualnym generowaniu zwiększonej częstości występowania powikłań pooperacyjnych u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Wskazania do stosowania analogów puryn

Skuteczność azatiopryny i jej metabolitu – 6-merkaptopuryny – w leczeniu pacjentów z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna potwierdzają wyniki prospektywnych badań klinicznych z randomizacją. Odsetek pozytywnych odpowiedzi na azatioprynę (w dawce 2,0–2,5 mg/kg) i merkaptopurynę (w dawce 1,0–1,5 mg/kg) w tej grupie osiąga ok. 54% w porównaniu z 33% odpowiedzi na placebo [6]. Włączenie ich do terapii pozwala na znaczne ograniczenie dawek steroidów u 65% leczonych pacjentów. Poza steroidozależną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna [7, 8] wskazaniami do ich stosowania są także: częste nawroty choroby niemożliwe do opanowania dotychczasowym leczeniem, pojawienie się oporności na steroidy [9, 10], obecność przetok jelitowych [11] oraz podtrzymanie remisji, zarówno tej wyindukowanej zachowawczo, jak i operacyjnie.

Według danych z bazy Cochrane [8] azatiopryna jest skuteczna w podtrzymaniu remisji u 67% pacjentów (w porównaniu z 52% pacjentów przyjmujących placebo). Wykazano również większą skuteczność 6-merkaptopuryny w porównaniu z placebo w zapobieganiu wznowom zarówno klinicznym (50% vs 77% nawrotów, $p < 0,05$), jak i endoskopowym (43% vs 64%, $p < 0,05$) [12].

Nie potwierdzono natomiast przewagi azatiopryny nad standardową terapią mesalazyną (w dawce 3 g/dobę) w podtrzymaniu remisji uzyskanej chirurgicznie [13] w aspekcie częstości wystąpienia wznów klinicznych. Jej większą skuteczność wykazano jedynie w grupie chorych po resekcji jelita cienkiego, szczególnie przy obec-

ności innych czynników ryzyka wystąpienia wznowy. Nieliczne kontrolowane placebo badania z randomizacją [14] wykazały całkowite zamknięcie przetok jelitowych u 30–40% i częściowe zamknięcie u 25% pacjentów otrzymujących analogi puryn w terapii 3–4-miesięcznej.

Mechanizm działania analogów puryn

Azatiopryna jest imidazolową pochodną 6-merkaptopuryny. W organizmie *in vivo* szybko ulega rozkładowi i jako 6-merkaptopuryna przenika przez błony komórkowe do wnętrza komórek, gdzie jest przekształcana w analogi zasad purynowych (głównie kwas tioinozynowy). Mechanizm działania analogów polega na wypieraniu naturalnych metabolitów komórkowych i zajmowaniu ich miejsca w nowo tworzących się łańcuchach kwasów nukleinowych. Doprowadza to do zahamowania szlaków biosyntezy DNA i RNA, co w efekcie hamuje proliferację licznych komórek biorących udział w powstawaniu i wzmacnianiu odpowiedzi immunologicznej.

Poza wpływem na replikację DNA analogi oddziałują na układ immunologiczny w wielu różnych mechanizmach. Odwracalnie redukują liczbę monocytów w krążeniu i tkankach [15, 16]. Zaburzają syntezę wielu białek komórkowych, w tym immunoglobulin. Analogi ingerują również w proces apoptozy limfocytów T CD4+, nasilając ją poprzez blokowanie szlaków kostymulacji CD28, co dodatkowo jeszcze upośledza aktywność układu immunologicznego [17]. Zaburzają zarówno funkcję limfocytów T, jak i głównych komponentów ich aktywacji, takich jak IL-2 [18, 19]. Dokładny sposób działania azatiopryny i jej metabolitów nie został jednak jeszcze w pełni poznany. Dotyczy to również ich wpływu na mechanizmy gojenia uszkodzeń jelitowych w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Ze względu na mechanizm działania efekt kliniczny azatiopryny ujawnia się dopiero po kilku tygodniach, a nawet miesiącach leczenia. Uważa się, że istotne korzyści terapeutyczne z jej stosowania widoczne są po ok. 3 miesiącach terapii.

Azatiopryna jest lekiem dobrze tolerowanym [20]. Do jej najczęstszych działań niepożądanych należą:

- przemijające zahamowanie czynności szpiku przebiegające z leukopenią, niedokrwistością lub małopłytkowością, rzadziej agranulocytozą, pancytopenią lub niedokrwistością aplastyczną,
- podatność na zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne, a także skłonność do ciężkiego lub nietypowego przebiegu wirusowego zapalenia wątroby (WZW),
- zastój żółci i zaburzenia czynności wątroby,
- zapalenie trzustki, pojawiające się z częstością 2–4%, zwykle w pierwszym miesiącu terapii,

- zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków niezłośliwych, nowotworów skóry, mięsaków i raka szyjki macicy (ryzyko związane jest bardziej z intensywnością i czasem trwania immunosupresji niż ze stosowaniem konkretnego leku).

Ponieważ do rozwoju większości działań niepożądanych dochodzi zwykle w ciągu kilku pierwszych miesięcy leczenia, w tym czasie zaleca się stały monitoring parametrów układu krwiotwórczego i wątroby. Mimo że ryzyko związane z terapią azatiopryną wydaje się stosunkowo niewielkie, niepowodzenia leczenia w postaci nawrotu choroby obserwuje się aż u 30–40% pacjentów przewlekle przyjmujących ten lek [8].

Wpływ analogów puryn na gojenie

Patologia zmian jelitowych w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się nadżerkami i owrzodzeniami błony śluzowej oraz rozległym naciekiem zapalnym obejmującym wszystkie warstwy jelita. Uszkodzenie nabłonka może być spowodowane wieloma czynnikami, włącznie z uszkodzeniem mechanicznym, bakteriami, wirusami, toksynami i lekami [21]. Po takim uszkodzeniu śluzówki jelitowej ciągłość bariery jelitowej musi zostać odbudowana w procesie gojenia. Jest to złożony, dobrze kontrolowany proces obejmujący migrację komórek nabłonka jelitowego z brzegów rany na uszkodzoną powierzchnię, zwany restytucją, i następującą po nim proliferacją. Na przebieg gojenia duży wpływ ma też apoptoza komórek nabłonka jelitowego [21].

Wpływ azatiopryny na mechanizmy gojenia był przedmiotem badań już od pojawienia się pierwszych doniesień o jej skuteczności w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit. Prowadzone w latach 70. ubiegłego wieku badania *in vivo* na liniach komórkowych wykazały silną antyproliferacyjną aktywność analogów puryn m.in. w limfocytach [22]. W badaniach na zwierzętach, oceniających wpływ różnych leków immunosupresyjnych na procesy gojenia, nie potwierdzono jednak negatywnego wpływu azatiopryny zarówno na gojenie, jak i proces tworzenia blizny [23].

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że w przeciwieństwie do standardowych terapii: 5-ASA, antybiotykami czy glikokortykosteroidami [24], azatiopryna pomaga w gojeniu uszkodzeń śluzówki jelitowej. Poza remisją kliniczną w 6-miesięcznej obserwacji indukuje gojenie zmian śluzówki jelitowej – całkowite u 40% i prawie całkowite lub częściowe u ponad 50% pacjentów [25]. W dłuższej, ponad 2-letniej obserwacji pozwala uzyskać całkowite lub prawie całkowite wygojenie owrzodzeń u 80% osób badanych [26].

Obserwacje kliniczne dotyczące zwiększającej się liczby powikłań w gojeniu zespołów jelitowych i ran pooperacyjnych u chorych wcześniej przewlekle leczo-

nych analogami puryn zmusiły badaczy do dokładniejszego zgleźbienia zagadnienia. W badaniach Schrolla i wsp. na jelitowych liniach komórkowych (ludzkich Caco-2, T-84 i HT-29 oraz zwierzęcych IEC-6) wykazano, że zarówno azatiopryna, jak i 6-merkaptopuryna głębooko hamują wzrost komórek nabłonka jelitowego [27]. Proces ten odbywa się w kilku mechanizmach i zależy od dawki leku. Dochodzi do zatrzymania podziałów komórek w fazie G2 i hamowania proliferacji. Maksymalny efekt hamowania, sięgający 77,8% wszystkich badanych komórek, obserwowano przy stężeniu azatiopryny 10 μM ($p < 0,0001$). Dla 6-merkaptopuryny hamowanie proliferacji było jeszcze bardziej widoczne i zachodziło w 83,4% badanych komórek ($p < 0,01$). Zaobserwowano również, że azatiopryna w dużych dawkach terapeutycznych indukuje apoptozę w komórkach błony śluzowej jelita. Ani azatiopryna, ani 6-merkaptopuryna nie zaburzają natomiast pozostałych etapów procesu gojenia nabłonka jelitowego. Efekt ten utrzymuje się niezależnie od dawki.

Obserwowany klinicznie efekt gojenia owrzodzeń jelitowych pod wpływem azatiopryny i jej metabolitów w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna sugeruje, że nienabłonkowy mechanizm działania przeważa tu nad ich bezpośrednim antyproliferacyjnym i proapoptotycznym wpływem na nabłonek jelitowy. U pacjentów leczonych azatiopryną z innych powodów jej działanie na śluzówkę jelita może opóźniać gojenie rany, a nawet przyczyniać się do narastania uszkodzeń jelitowych. Najprawdopodobniej zwiększony odsetek infekcji w tej grupie pacjentów spowodowany jest przez zaburzoną funkcję bariery jelitowej w wyniku obniżonej aktywności proliferacyjnej i nasilonej apoptozy komórek nabłonka jelitowego. Być może mechanizmem tym można tłumaczyć również obecność poważnych powikłań gojenia zespołów jelitowych u pacjentów operowanych z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna. Resekcja fragmentu jelita z jego następczym zespoleniem wymusza mobilizację wielu elementów układu immunologicznego, włącznie z intensywną proliferacją, która w trakcie terapii analogami jest poważnie upośledzona.

Wyniki leczenia operacyjnego osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna a przedoperacyjna immunosupresja analogami puryn

Wyniki leczenia operacyjnego osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna są gorsze niż wyniki chorych operowanych z innych przyczyn. Dotyczy to szczególnie powikłań septycznych, które są główną przyczyną wydłużenia czasu hospitalizacji [28], podwyższonych kosztów leczenia oraz zwiększonej śmiertelności okołoperacyjnej. Częstość występowania infekcji rany poope-

racyjnej sięga 38%, podczas gdy w innych grupach chorych oscyluje wokół 2–3% [29–31]. Ryzyko powstania ropnia wewnątrzbrzusznego wynosi 14% w porównaniu z 2,6-procentowym ryzykiem po innych operacjach [29, 30]. Największy problem stanowią jednak przecieki w zespoleniach, których częstość sięga 17% i jest wielokrotnie większa niż w innych grupach, gdzie nie przekracza 1% [29–31]. Wszystko to sprawia, że ryzyko zgonu po operacji u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna sięga nawet 7–8% [4, 29, 31–33].

Istnieje kilka niezależnych czynników związanych z większym ryzykiem wystąpienia pooperacyjnych powikłań septycznych. Należą do nich przede wszystkim: obecność przetok jelitowych i ropni wewnątrzbrzusznych, niedożywienie, zmniejszone stężenie albumin, niedrożność przewodu pokarmowego oraz częste nawroty choroby [4, 5, 29]. Obecność przedoperacyjnej przetoki lub ropnia zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zespolenia z 6% do 18% ($p = 0,024$) [32], a nawet do 25% [31]. Znaczenie ma także typ przeprowadzonej operacji. Częstość występowania powikłań septycznych po operacjach z zespoleniem na jelicie grubym sięga 16%, po operacjach na jelicie cienkim 8%, w zespoleniach krętniczo-okrężniczych 3% i 5% przy strikturoplastyce [32].

Niektórzy autorzy uważają, że obecność uogólnionych infekcji, przedłużony czas trwania operacji oraz tryb, w jakim jest wykonywana, również nie pozostają bez wpływu na liczbę powikłań pooperacyjnych [29, 31]. Rola steroidoterapii przedoperacyjnej jako czynnika ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych wciąż jest kontrowersyjna, jednak większość badań potwierdza jej negatywny wpływ na wyniki leczenia chirurgicznego, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących steroidy długotrwale i w dużych dawkach [29, 30, 32, 34].

Wpływ przedoperacyjnej terapii analogami puryn na wyniki leczenia operacyjnego pozostaje przedmiotem wielu kontrowersji. Badania analizujące ten problem przyniosły sprzeczne wyniki, a heterogenne grupy chorych, różny czas trwania leczenia oraz różne typy przeprowadzanych procedur chirurgicznych sprawiają, że wyniki są trudne do interpretacji.

Wiadomo, że terapia immunomodulacyjna może predysponować osoby z chorobą Leśniowskiego-Crohna do zwiększonego ryzyka rozwoju infekcji. Powikłania septyczne związane z zażywaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny obejmują infekcje grzybicze, wirusowe, bakteryjne i pasożytnicze. Uważa się, że mają one związek z supresją szpiku kostnego i leukopenią [35, 36].

Problem zwiększonej częstości występowania zakażeń u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna narasta w ostatnich latach wraz z liczbą chorych przewlekle przyjmujących azatioprynę i jej metabolitów. Pojawia się

on także wśród chorych kwalifikowanych do leczenia operacyjnego. W badaniu Myreli i wsp. [32] zaledwie 9% takich chorych leczono azatiopryną przed 1995 r. W kolejnych latach odsetek ten wzrósł do 19%. Autorzy zaobserwowali, że przedoperacyjna terapia azatiopryną lub 6-merkaptopuryną jest w sposób znamieny związana z większym odsetkiem wewnątrzbrzusznych powikłań septycznych, sięgającym 16% w porównaniu z 6% w grupie pacjentów niestosujących terapii immunomodulującej. Do powikłań tych należały: przetoki, ropnie wewnątrzbrzuszne, przecieki w zespoleniu, infekcje rany, zapalenie płuc i infekcje dróg moczowych. Większy w tej grupie był również odsetek ponownych interwencji chirurgicznych – 20% w porównaniu z 9% wśród pacjentów bez przedoperacyjnej immunosupresji ($p = 0,016$). Potwierdzają to niestety coraz częściej zgłaszane podejrzenia klinicystów o negatywnym wpływie azatiopryny na wyniki leczenia operacyjnego.

Istnieją też inne doniesienia analizujące ten problem. Abera i wsp. [5] obserwowali retrospektywnie 159 chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit, w tym 88 chorych operowanych z powodu zaostrzenia choroby Leśniowskiego-Crohna. Odsetek poważnych powikłań infekcyjnych wynosił 20% wśród pacjentów leczonych przedoperacyjnie steroidami, 12% wśród leczonych azatiopryną lub 6-merkaptopuryną i 4% wśród tych bez przedoperacyjnej immunosupresji. W podgrupie osób operowanych z powodu zaostrzenia choroby Leśniowskiego-Crohna odsetek powikłań pooperacyjnych u pacjentów, którzy przed operacją otrzymywali azatioprynę, wynosił 25% w porównaniu z 6% u pacjentów bez przedoperacyjnej immunosupresji. Mimo że różnice nie były statystycznie znamienne, wyniki były zbliżone do uzyskanych przez poprzednich badaczy.

W badaniu Colombel i wsp. [33], prowadzonym w grupie 270 osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna, nie znaleziono bezpośredniego związku między przedoperacyjnym stosowaniem azatiopryny i 6-merkaptopuryny a zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań septycznych. W badaniu tym nie stwierdzono również takiej zależności dla steroidoterapii i leków biologicznych. Częstość występowania powikłań septycznych we wszystkich grupach była zbliżona i wynosiła ok. 19%. W analizowanej grupie 26% pacjentów miało wykonaną stomię, a 74% operację resekcyjną lub strikturoplastykę. Dalszą analizę prowadzono dla wszystkich pacjentów razem, co niestety nie pozwala na obiektywną ocenę częstości występowania powikłań pooperacyjnych, ponieważ pacjenci wysokiego ryzyka znacznie częściej mieli wykonywaną stomię niż pierwotne zespolenie. Nie obserwowano działań niepożądanych w grupie pacjentów leczonych azatiopryną, jednak większość osób otrzymywała ją w połączeniu ze steroidami. Co więcej,

część pacjentów z grupy leczonej azatiopryną otrzymywała ją zaledwie kilka do kilkunastu dni przed operacją, co nie pozwala na zaobserwowanie jakichkolwiek negatywnych efektów działania leku [6]. Ten błąd selekcji miał niewątpliwie wpływ na wyniki uzyskane przez autorów.

Również w badaniu Mahadevan i wsp. [10], analizującym grupę pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, nie wykazano statystycznie znamiennych różnic w liczbie pooperacyjnych powikłań septycznych między pacjentami otrzymującymi i nieotrzymującymi przedoperacyjnej immunosupresji (9% vs 6%). Wydaje się jednak, że znaczący wpływ na wynik miał tutaj sposób doboru grupy badanej. U części pacjentów terapię azatiopryną lub 6-merkaptopuryną przerywano zaledwie tydzień przed operacją i w dalszych analizach rozpatrywano ich jako pacjentów bez immunosupresji. W badaniu tym wykazano tylko znaczenie dużych dawek steroidów oraz choroby o piorunującym przebiegu jako czynników zwiększających ryzyko wystąpienia powikłań septycznych ($p < 0,01$).

W badaniu Myreliid i wsp. [32], po uwzględnieniu wszystkich pozostałych czynników, odsetek powikłań zespoleń w grupie chorych leczonych analogami puryn wciąż pozostawał duży, podobnie jak u pacjentów z zespoleniem w obrębie jelita grubego lub obecnością przedoperacyjnego ropnia wewnątrzbrzusznego. W grupie bez żadnego z tych czynników ryzyka odsetek pooperacyjnych powikłań septycznych wynosił 3,7%. Ryzyko to zwiększało się 3-krotnie w przypadku obecności jednego z nich i aż 6-krotnie w przypadku obecności dwóch lub trzech czynników. Wnioski z tego badania dotyczące praktyki klinicznej są takie, że u pacjentów mających więcej niż jeden czynnik ryzyka wystąpienia powikłań powinno się rozpatrzyć raczej założenie stomii odbarczającej niż wykonanie pierwotnego zespolenia. Odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego najlepiej wykonać po 3–6 miesiącach, gdy czynniki ryzyka zostaną już wyeliminowane.

Optymalna strategia postępowania

W kontekście wiedzy na temat mechanizmów działania oraz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania analogów puryn rodzi się pytanie o optymalną strategię postępowania w steroidozależnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna. Czy w krętniczo-kątniczej lokalizacji choroby wdrażać terapię analogami puryn i operować dopiero po niepowodzeniu tego leczenia, ze wszystkimi konsekwencjami takiej decyzji, czy może od razu wybrać opcję resekcji okolicy krętniczo-kątniczej?

Planowa resekcja okolicy krętniczo-kątniczej w steroidozależnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna tej lokalizacji jest procedurą dobrze tolerowaną przez pacjentów, o nieznaczonej śmiertelności i małym odsetku

powikłań pooperacyjnych [37]. Umożliwia całkowite odstawienie steroidów w ciągu 2–4 tygodni. U większości pacjentów wykonanie tej pierwszej procedury chirurgicznej zwykle jest możliwe do przeprowadzenia laparoskopowo, co wiąże się z wieloma korzyściami dla pacjenta. Dostęp laparoskopowy zapewnia mniejszy ból pooperacyjny, krótszy czas hospitalizacji i szybszy powrót do pełnej sprawności [38, 39]. Średni czas hospitalizacji po takiej operacji wynosi niespełna tydzień (5, 6 dni), a powrót do aktywności zawodowej zajmuje 3–4 tygodnie [40]. Dodatkową korzyścią laparoskopii jest znacznie lepszy efekt kosmetyczny niż po operacji otwartej. Ponieważ choroba dotyczy najczęściej ludzi młodych, często jeszcze w wieku rozwojowym, laparoscopia jest tu szczególnie pożądanym rozwiązaniem. W pierwszym roku od operacji resekcyjnej okolicy krętniczo-kątniczej kliniczne nawroty pojawiają się u ok. 15–20% pacjentów stosujących terapię podtrzymującą [41–43].

Mimo że wczesne ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych wydaje się znacznie większe niż ryzyko związane z terapią azatiopryną, dotyczy ono znacznie krótszego czasu, bo ok. 2–4 tygodni po operacji, podczas gdy ryzyko związane z azatiopryną rozciąga się na cały okres terapii (1–4 lat). Co więcej, po operacji pacjenci są w stanie przerwać steroidoterapię prednizonem znacznie szybciej niż ci przyjmujący azatioprynę, przy znacznie mniejszym ryzyku nawrotu klinicznego (15–20% vs 30–40% w pierwszym roku). Niestety nie ma badań bezpośrednio porównujących te dwa sposoby postępowania. Kennedy i wsp. [44] przeprowadzili analizę problemu, tworząc statystyczny model pacjenta poddanego steroidoterapii, i ocenili, co jest korzystniejszą opcją: terapia azatiopryną i leczenie operacyjne dopiero po jej niepowodzeniu czy operacja resekcyjna okolicy krętniczo-kątniczej bez próby z azatiopryną (analiza Markowa). Wyniki tej analizy wykazały niewielką korzyść w zakresie prognozowanej długości życia dla terapii azatiopryną, równą 0,45 miesiąca (0,45 QALM, *quality-adjusted life months*). Jest to równoważne zyskaniu przez pacjenta ok. 13,5 dnia życia w 3-letniej obserwacji (13,5 QALD, *quality-adjusted life days*). Wyniki te wskazują, że obie strategie postępowania są równoważne, ponieważ różnica w wynikach jest znikoma i klinicznie bez znaczenia. Wybór strategii w dużym stopniu może więc zależeć od decyzji samego pacjenta oraz spodziewanej odpowiedzi na terapię azatiopryną.

Kolejnym, ważnym klinicznie pytaniem jest, co robić z pacjentami, którzy już są poddawani przewlekłej terapii analogami puryn, a wymagają lub niedługo będą wymagać leczenia operacyjnego. Czy operować ich bez ingerowania w ustalony schemat leczenia immunosupresyjnego, czy może podjąć próbę odwrócenia wywołanych analogami zmian w układzie immunologicznym?

Jeśli tak, w jakim schemacie i w jakim czasie przed planowaną operacją odstawić leczenie, żeby uniknąć związanego z nim ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych?

Na te pytania trudno jeszcze znaleźć odpowiedź w dostępnym piśmiennictwie. Wymaga to dobrze zaprojektowanych badań z randomizacją przeprowadzonych w dużej grupie pacjentów. Z praktycznego punktu widzenia logicznym rozwiązaniem wydaje się jednak próba wycofania się z terapii lub zmniejszenia dawek analogów przed planowaną operacją. Z dotychczasowych doświadczeń różnych autorów [10] można wnioskować, że odstawienie analogów tydzień przed operacją jest okresem zbyt krótkim, żeby uniknąć zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań. Wydaje się, że ustalając ten czas, należy sięgnąć do mechanizmów działania leku. Ponieważ ingerencja na tak podstawowym poziomie, jakim jest synteza puryn i metabolizm komórki, wymaga ok. 4–8 tygodni do uzyskania pierwszych widocznych efektów [45], najprawdopodobniej co najmniej takiego czasu potrzeba również do odwrócenia ich działania. Z klinicznego punktu widzenia odstawienie leku na tak długi czas, kiedy stan pacjenta się zaostrza, jest decyzją trudną. Wydaje się jednak, że w kontekście zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych powikłań pooperacyjnych warto rozważyć próbę wyłączenia terapii analogami na ok. 4 tygodnie przed planowaną operacją. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów mających już inne czynniki ryzyka.

U pacjentów, u których kilkutygodniowe oczekiwanie na operację jest niemożliwe, alternatywą może być zmiana strategii operacyjnej na dwuetapową. Wykonanie czasowej stomii pozwala na odłożenie ostatecznego zabiegu odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego na okres 3–6 miesięcy do czasu, kiedy większość czynników ryzyka wystąpienia poważnych powikłań pooperacyjnych już nie istnieje.

Podsumowanie

Mechanizm działania analogów puryn jest wielokierunkowy i jeszcze nie do końca poznany. Niewątpliwie wywierają one wpływ na procesy gojenia, poważnie zaburzając zwłaszcza te wymagające intensywnej proliferacji komórkowej. Choć ich rola w indukcji i podtrzymaniu remisji choroby jest niepodważalna, wg coraz liczniejszych doniesień o poważnych powikłaniach pooperacyjnych, zwłaszcza w gojeniu zespołów jelitowych, ze szczególną ostrożnością należy podejść do pacjentów wymagających leczenia operacyjnego, a mających za sobą długotrwałą terapię azatiopryną lub jej metabolitem.

Przy kwalifikacji do leczenia operacyjnego niewątpliwie należy brać pod uwagę wcześniejsze leczenie immu-

nomodulujące, jego dawki i czas trwania oraz traktować je jako czynnik obciążający przebieg pooperacyjny. Być może należy się zastanowić nad odroczeniem zabiegu na kilka tygodni i odstawieniem terapii azatiopryną bądź – zwłaszcza u pacjentów mających kilka czynników ryzyka – zmianą strategii operacyjnej na dwuetapową. U pacjentów ze steroidozależną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których rozważa się dopiero wdrożenie terapii azatiopryną lub jej metabolitem, warto wziąć pod uwagę alternatywny sposób postępowania i rozważyć ewentualne korzyści z wykonania pierwotnej operacji resekcyjnej, bez podejmowania wcześniejszej próby leczenia immunomodulującego.

Wypracowanie standardów postępowania dla tej trudnej grupy pacjentów wymaga jednak jeszcze wielu badań i potwierdzenia wstępnych obserwacji w dużych próbach klinicznych z randomizacją.

Piśmiennictwo

1. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005; 54: 237-41.
2. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primarily ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg* 2000; 87: 1697-701.
3. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Indications for surgery in Crohn disease: analysis of 500 cases. *Gastroenterology* 1976; 71: 245-50.
4. Alvez A, Panis Y, Bouhnik Y, et al. Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. *Dis Colon Rectum* 2006; 50: 331-6.
5. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003; 125: 320-7.
6. Sandborn W, Sutherland LR, Pearson DC. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002.
7. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-merkaptopurine in Crohn disease. A metaanalysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-42.
8. Pearson DC, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease (Cochrane Review) *Cochrane Library*. Chichester John Wiley&Sons 2003.
9. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-29.
10. Mahadevan U, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 311-6.
11. Legnani PE, Kornbluth A. Immunomodulator therapy in inflammatory bowel disease. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 2001; 4: 199-205.
12. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine

- ne, mesalamine and placebo: a 2 year trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 723-9.
13. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 730-7.
 14. Korelitz BI, Present DH. Favorable effect of 6-mercaptopurine on fistulae of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 58-64.
 15. Gassmann AE, van Furth R. The effect of azathioprine on the kinetics of monocytes and macrophages during the normal steady state and an acute inflammatory reaction. *Blood* 1975; 46: 51-65.
 16. Belgi G, Friedmann PS. Traditional therapies: glucocorticosteroids, azathioprine, methotrexate, hydroxyurea. *Clin Exper Dermatol* 2002; 27: 546-54.
 17. Tiede I, Fritz G, Strand S, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003; 111: 1133-45.
 18. Gorski A, Korczak-Kowalska G, Nowaczyk M, et al. The effect of azathioprine on terminal differentiation of human B lymphocytes. *Immunopharmacology* 1983; 6: 259-66.
 19. Elion GB. The pharmacology of azathioprine. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 685: 400-7.
 20. SmPC Imuran tablets by Aspen Europe GmbH, 2008.
 21. Goke M, Podolsky DK. Remission, relapse, intestinal healing and repair. In: Targan SR, Shanahan F, Karp LC. *Inflammatory bowel disease: from bench to bedside*. Kluwer Academic Publishers. Boston 2003; 197-209.
 22. Malamud D, Gonzalez EM, Chiu H, Malt RA. Inhibition of cell proliferation by azathioprine. *Cancer Res* 1972; 32: 1226-9.
 23. Arumugan S, Nimmannit S, Enquist IF. The effect of immunosuppression on wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 72-4.
 24. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. 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.
 25. D'Haens G, Geboes K, Ponette E, et al. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 1475-81.
 26. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 667-71.
 27. Schroll S, Sarlette A, Ahrens K, et al. Effects of azathioprine and its metabolites on repair mechanisms of the intestinal epithelium in vitro. *Regulatory Peptides* 2005; 131: 1-11.
 28. Green JW, Wenzel RP. Postoperative wound infection: a controlled study of the increased duration of hospital stay and direct cost of hospitalization. *Ann Surg* 1977; 185: 264-8.
 29. Post S, Betzler M, vonDitfurth B, et al. Risks of intestinal anastomoses in Crohn's disease. *Ann Surg* 1991; 213: 37-42.
 30. Yamamoto T, Keighley MR. Factors affecting the incidence of postoperative septic complications and recurrence after strictureplasty for Crohn's disease. *Am J Surg* 1999; 178: 240-5.
 31. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intraabdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1141-5.
 32. Myrelid P, Olaison G, Sjobahl R, et al. Thiopurine therapy is associated with postoperative intraabdominal septic complications in abdominal surgery for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1387-94.
 33. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 878-83.
 34. Subramanian V, Saxena S, Kang JY, Pollok RC. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2373-81.
 35. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, et al. 6-mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 198; 111: 641-9.
 36. Lamers CB, Griffioen G, van Hogezaand RA, Veenendaal RA. Azathioprine: an update on clinical efficacy and safety in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 230 suppl: 111-5.
 37. Lock MR, Farmer RG, Fazio VW, et al. Recurrence and reoperation for Crohn's disease: the role of disease location in prognosis. *N Engl J Med* 1981; 304: 1586-8.
 38. Bemelman WA, Dunker MS, Slors JF, Gouma DJ. Laparoscopic surgery for inflammatory bowel disease: current concepts. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002; 37: 54-9.
 39. Meijerink WJ, Eijbsbouts QA, Cuesta MA, et al. Laparoscopically assisted bowel surgery for inflammatory bowel disease. The combined experience of two academic centers. *Surg Endosc* 1999; 13: 882-6.
 40. Borycka-Kiciak K, Kiciak A, Janaszek Ł, Tarnowski W. Laparoscopia w chirurgii nieswoistych chorób zapalnych jelit. *Post Nauk Med* 2011; 24: 49-56.
 41. McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, et al. Prophylactic mesalazine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 404-13.
 42. Sutherland LR, Martin F, Bailey RJ, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalazine in the maintenance of remission of Crohn's disease. The Canadian Mesalazine for remission of Crohn's disease Study Group. *Gastroenterology* 1997; 112: 1069-77.
 43. Korelitz B, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Post-operative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: a two year multicenter trial. *Gastroenterology* 1998; 114: A1011.
 44. Kennedy ED, Urbach DR, Krahn MD, et al. Azathioprine or ileocolic resection for steroid-dependent terminal ileal Crohn disease? A Markov analysis. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 2120-30.
 45. Patel AA, Swerlick RA, McCall CO. Azathioprine in dermatology: the past, the present and the future. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 369-89.