

Czy postęp zachodzący w poszukiwaniu przyczyn powstawania choroby Leśniowskiego-Crohna idzie w parze z postępem terapeutycznym?

Does the progress in diagnosing Leśniowski-Crohn's disease correlate with the therapeutic procedures?

Agnieszka Dobrowolska-Zachwieja

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, Poznań

Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1 (2): 65–69

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, mutacje *NOD2/CARD15*, metody lecznicze choroby Leśniowskiego-Crohna.

Key words: Leśniowski-Crohn's disease, *NOD2/CARD15* mutations, therapeutic procedures in Leśniowski-Crohn's disease.

Adres do korespondencji: dr n. med. Agnieszka Dobrowolska-Zachwieja, Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: adobzach@mp.pl

Streszczenie

Mimo gwałtownego postępu związanego z diagnostyką choroby Leśniowskiego-Crohna, szczególnie w zakresie badań molekularnych, postęp terapeutyczny w tej jednostce chorobowej nadal nie daje w pełni oczekiwanych efektów. Dokonano już porównania stosowanej dotychczas metody *step-up* z coraz bardziej uznawaną metodą *top-down*, częściej dyskutuje się też o uzasadnieniu stosowania steroidów w tej jednostce chorobowej, doceniając zalety stosowania analogów puryn. Poszerza się też wskazania do leczenia biologicznego. Kolejnym krokiem, dającym możliwość przewidywania efektów leczniczych, jest zastosowanie w praktyce metod farmakogenetyki. Jednak żaden ze stosowanych modeli leczenia nie pozwala na uzyskanie trwałych efektów, co powoduje również rozwój niekonwencjonalnych metod terapii choroby Leśniowskiego-Crohna. Biorąc pod uwagę niedoskonałość dotychczasowych metod leczniczych i to zarówno konwencjonalnych, jak i niekonwencjonalnych, nadal jesteśmy daleko od idealnego leku mającego wpływ na modyfikację przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Od 2001 r., kiedy na łamach *Nature* opublikowano równoległe 2 artykuły Hugota i Ogury, dotyczące identyfikacji mutacji w genie *NOD2/CARD15* jako genetycznie predysponujących do rozwoju choroby Leśniowskiego-Crohna, rozwój badań molekularnych uległ ogromnemu przyspieszeniu i właściwie stale poszerza się lista nowych mutacji, mogących leżeć u podłoża choroby [1, 2]. Temat tym bardziej staje się naglący, ponieważ liczba chorych cierpiących z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna stale rośnie, a i wiek, w którym rozpoznaje się pierwsze objawy choroby, ulega obniżeniu.

Abstract

The progress in molecular analyses of genetic predisposition to Leśniowski-Crohn's disease does not correlate with therapeutical progress. There is a constant comparison of "step-up" and "top-down" treatment, more and more often there is a discussion about effectiveness of steroids and benefits of using AZA and 6MP. The medical study proves more indications for biological treatment. There is also a progress in pharmacogenetics as a method for prognosing the pharmacological effectiveness. Unfortunately there is no really effective method of treatment in Leśniowski-Crohn's disease. That is the reason why unconventional methods of treatment are taken into consideration.

Także na polu terapeutycznym dokonuje się postęp, jednak nie jest on tak gwałtowny i efektywny, jak ten diagnostyczny, co jest zrozumiałym zjawiskiem. Okazuje się, że różna jest efektywność leczenia w różnych postaciach choroby Leśniowskiego-Crohna, a naturalny przebieg choroby w trakcie jej trwania też ulega zmianie, np. po 10 latach tylko u 15% pacjentów zmienia się lokalizacja zmian chorobowych, ale już po 20 latach obserwuje się zwiężenia u 88% pacjentów, a u 28% powstają przetoki [3–5]. Coraz częściej pojawia się oporność na niektóre formy leczenia. Dynamicznie rozwija

się farmakogenetyka, pozwalająca przewidzieć efekt leczniczy, jego brak czy też ocenić prawdopodobieństwo wystąpienia objawów ubocznych w wyniku stosowania wybranej farmakoterapii [6]. Rozwijają się też niekonwencjonalne sposoby leczenia choroby.

Kolejnym elementem, który od lat ma wpływ na przebieg choroby, jest wpływ środowiska, a szczególnie nałóg palenia tytoniu. Wiadomo, że palenie papierosów zwiększa ryzyko rozwoju choroby Leśniowskiego-Crohna 2-krotnie, a przebieg choroby u palaczy jest cięższy. Również prawdopodobieństwo konieczności interwencji chirurgicznej oraz pooperacyjnego nawrotu objawów choroby są większe. Tak więc ważnym elementem terapii jest zaprzestanie palenia tytoniu [7–13].

Jedną z powszechnie stosowanych grup leków w chorobie Leśniowskiego-Crohna są glikokortykosteroidy. Jednak wciąż szuka się drogi odejścia od tej formy terapii, jako obciążonej znaczną liczbą objawów ubocznych i niebędącej metodą dosyć efektywną. Steroidy bowiem eliminują objawy choroby, ale nie chronią przed nawrotami, nie powodują ustąpienia objawów ze strony błony śluzowej jelita w obrazie endoskopowym oraz nie wywierają ogólnego efektu leczniczego. Nadal jednak znajdują zastosowanie [14]. Według Faubion [15] 28% pacjentów wykazuje steroidozależność, u 16% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna występuje steroidooporność. U podłoża tego drugiego zjawiska prawdopodobnie leżą z jednej strony czynniki genetyczne, takie jak defekty w działaniu receptorów oraz defekty w procesie sygnalizowania, którymi to zjawiskami zajmuje się farmakogenetyka. Z drugiej zaś strony, za steroidooporność mogą też być odpowiedzialne czynniki nabyte, takie jak bardzo aktywny proces zapalny, zmiany w procesie sygnalizowania czy zmiany dotyczące kinetyki leków.

Kolejnym problemem pojawiającym się u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna jest konieczność leczenia operacyjnego 20–50% pacjentów mimo stosowania steroidów.

Wobec tego poszukuje się odpowiedzi na pytanie czy stosować, a jeśli tak, to jak stosować steroidy u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna?

Wydaje się, że stosowanie steroidów powinno ograniczać się do następujących sytuacji:

- a) szybkie zlikwidowanie objawów klinicznych choroby – stosowanie miejscowe w rzutach łagodnych i średnio nasilonych oraz zastosowanie systemowe w ciężkich rzutach choroby;
- b) nie powinno się stosować steroidów w celu podtrzymania efektu leczniczego, ponieważ mimo efektu klinicznego powodują one znaczną liczbę poważnych objawów ubocznych, niejednokrotnie trudnych do przewidzenia;

- c) po osiągnięciu indukcji remisji steroidy powinny zostać zastąpione lekami immunosupresyjnymi, a w razie ich nietolerancji powinno się nawet rozważyć zabieg operacyjny w celu usunięcia powikłań choroby, jeśli inne metody zawiodły.

Przeciwnicy stosowania steroidów opierają swoją tezę na wpływie czynników środowiskowych na chorobę, ze szczególnym uwzględnieniem szczepów patogennej bakterii, a zatem jeśli u podłoża leży problem zakażenia czy nieprawidłowej fagocytozy, steroidy nie są rozwiązaniem terapeutycznym. Według Schreiber [16] w ciągu 6–18 mies. stosowania steroidów, także w skojarzeniu z innymi lekami, 53% pacjentów nie odnosi oczekiwanego skutku terapeutycznego.

Z kolei Lichtenstein [17] dowodzi w swych badaniach, że to właśnie prednizon jest odpowiedzialny za większość poważnych zakażeń w przebiegu choroby, włącznie z tymi po zabiegach operacyjnych.

Tak więc powstaje pytanie, jak optymalizować leczenie w chorobie Leśniowskiego-Crohna i w jakich sytuacjach włączać steroidy w procesie leczniczym?

Na pewno wykładnikiem efektu leczniczego jest proces gojenia błony śluzowej w wyniku terapii. Udowodniony (Cochrane) wpływ mają 3 czynniki: leczenie enteralne, azatiopryna oraz infliksimab (anty-TNF α) [18]. Niezwykle istotne wydaje się również indywidualizowanie postępowania leczniczego w zależności od postaci choroby.

W postaciach z zajęciem okolicy krętniczko-kątniczej (z zajęciem lub bez zajęcia okrężnicy) bez uprzedniego leczenia operacyjnego proponuje się następującą kolejność w schemacie leczenia: antybiotyki, azatioprynę, postępowanie żywieniowe, zabieg operacyjny, a w ostateczności steroidy. W postaci z zajęciem okolicy krętniczko-kątniczej (z zajęciem lub bez zajęcia okrężnicy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po zabiegach chirurgicznych schemat włączania farmakoterapii powinien przedstawiać się następująco: antybiotyki, azatiopryna, postępowanie żywieniowe, infliksimab i steroidy jako ostateczność. W postaciach choroby z zajęciem okrężnicy proponuje się: antybiotyki, azatioprynę, infliksimab, steroidy, a końcową opcją pozostaje postępowanie chirurgiczne. W postaci choroby, w której dominuje powstawanie przetok, na pierwszym miejscu proponuje się omówienie postępowania terapeutycznego interdyscyplinarnie (gastroenterolog – chirurg), a dalej podawanie antybiotyków, azatiopryny, infliksimabu. Powyższy schemat postępowania proponuje Rhodes [19].

Niezwykle istotnym lekiem, stosowanym w chorobie Leśniowskiego-Crohna, a rzadko docenianym jest azatiopryna (AZA) oraz jej metabolity 6-merkaptopuryna (6-MP)

i 6-tioguanina (6-TG). Po raz pierwszy jej wartość terapeutyczna została uznana w 1951 r. w wyniku badań Gertrude B. Ellion, która w 1988 r. otrzymała Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii. Pierwsze zaś doniesienie o leczniczym wpływie AZA u chorych z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit opublikowano w 1962 r. (Bean) w *The Medical Journal of Australia*.

AZA oraz jej metabolity wywierają wpływ na programowaną śmierć komórki (apoptozę) poprzez różne mechanizmy działania [20]. AZA blokuje wybiórczo aktywność Rac-1 w komórkach T poprzez wbudowanie (inkorporację) 6-thio-GTP. Indukowana azatiopryną blokada aktywacji Rac-1 powoduje supresję czynnika NF- κ B oraz aktywację STAT3, co prowadzi do uruchomienia drogi mitochondrialnej apoptozy. AZA wydaje się wpływać na immunosupresję stanu zapalnego w nieswoistych chorobach jelit, indukując apoptozę w komórkach T poprzez 6-thio-GTP. Stężenie 6-thio-GTP w erytrocytach koreluje z kliniczną odpowiedzią chorych na stosowaną AZA. Wybiórczy wpływ tej grupy leków na drogi apoptozy może stanowić podstawę długofalowego, planowego leczenia chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Dalsza praca nad analogami 6-thio-GTP o większym powinowactwie do Rac-1 może przyczynić się do optymalizacji leczenia analogami puryn.

Omawiając optymalizację leczenia analogami puryn, nie można pominąć zjawiska o stale rosnącym znaczeniu, jakim jest farmakogenetyka, która poszukuje odpowiedzi na pytanie, jaki wpływ ma genetyka na różnice w odpowiedzi na terapię tym samym lekiem u różnych pacjentów. Głównymi przyczynami różnej reakcji chorego organizmu na stosowane leki są: polimorfizm genetyczny, ale również hamowanie lub pobudzenie enzymów, spowodowane współistniejącą farmakoterapią, czynniki środowiskowe, stan fizjologiczny oraz przebieg samej choroby.

W badaniach przeprowadzonych przez Weinshilboum [21] kluczowy wpływ na metabolizm AZA ma polimorfizm genetyczny metyltransferazy tiopuryny (TPMT). Na obecnym etapie badań genetycznych powstaje pytanie, czy poszukiwanie polimorfizmów genetycznych TPMT pozwoli na przewidzenie efektu leczniczego i wystąpienia objawów niepożądanych podczas terapii AZA u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz czy takie genotypowanie powinno być wykonywane rutynowo u każdego pacjenta, u którego planuje się włączenie leczenia analogami puryn. Według Seidmana [22] wskazanie do analizy metabolitów tiopuryny powinno zostać zarezerwowane do określonych sytuacji: tuż po rozpoczęciu terapii, aby optymalizować skuteczność 6-tioguaniny (6-TGN), podczas nawrotu klinicznych objawów choroby w celu optymalizacji dawki leku, w momencie wystąpienia objawów niepożądanych (hepatotoksycz-

ność, mielotoksyczność) oraz w celu monitorowania zmian masy ciała i współistniejącego leczenia.

Zgodnie z nowymi trendami w farmakoterapii choroby Leśniowskiego-Crohna AZA powinna zostać włączona do leczenia przewlekłego aktywnego procesu zapalnego wcześniej, jako czynnik prewencyjny po zabiegach operacyjnych oraz w kombinacji z infliksimabem (IFX). Oczywiście, włączenie AZA należy rozważyć u każdego pacjenta indywidualnie, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka oraz stosować zgodnie z obowiązującą obecnie zasadą *step-up* przy założeniu, że lek będzie stosowany przez kilka lat. Zgodnie z ostatnimi doniesieniami AZA może być również stosowana u dzieci.

Z badań Holtmanna [23] dotyczących czasu stosowania AZA wynika, że w ciągu 4 lat jej stosowania zmniejsza się liczba ostrych nawrotów choroby oraz zmniejsza się konieczność stosowania steroidów. Co do jej dłuższego stosowania, każdy przypadek choroby Leśniowskiego-Crohna należy analizować indywidualnie.

Oczywiście, lecząc chorych AZA, należy pamiętać o potencjalnej możliwości wystąpienia objawów niepożądanych (0–15%): związanych z polimorfizmem ITPA, hematologicznych, związanych z płodnością i ciążą, hepatotoksycznych, nowotworowych (chłoniaki) oraz związanych z zakażeniami w trakcie kombinowanej terapii z IFX [24].

Coraz więcej miejsca poświęca się biologicznemu leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Wynika to z kilku powodów. Po pierwsze, liczba chorych stale rośnie, co więcej, obniża się wiek ujawnienia się pierwszych objawów choroby. Po drugie, mamy do czynienia z coraz cięższym przebiegiem choroby, a skuteczność dotychczasowego modelu terapeutycznego staje się niewystarczająca. Tak więc obowiązująca przez lata zasada leczenia *step-up* powoli ustępuje pola nowemu modelowi leczenia typu *top-down*. Dotychczasowa metoda polegała na rozpoczynaniu leczenia od preparatów 5-ASA, dotychczas steroidów, a dopiero w razie braku efektu leczniczego podawaniu leków immunosupresyjnych (AZA), a gdy i te nie wykazywały się efektywnością, podejmowano próbę leczenia biologicznego (anty-TNF α). Aktualnie model terapii *top-down* zakłada rozpoczęcie terapii od leczenia biologicznego (anty-TNF α) w 3 infuzjach, z jednoczesnym podaniem AZA.

Jak wobec tego stosować IFX?

Najpierw należy ustalić prawdopodobieństwo dobrej odpowiedzi na preparat, w dalszej kolejności określić efektywność leku, unikać sytuacji, w której może ujawnić się immunogenność, i wyznaczyć czas leczenia preparatem. Według Hanauera w postaci z przetokami powinno się podawać trzy infuzje w 1., 2. i 6. tyg., a w postaci jelitowej liczba dawek powinna się wahać od 1 do 3, poda-

wanych w takim samym schemacie. Vermeire [25] podsumowuje możliwości przewidzenia dobrego efektu działania IFX: u pacjentów przed 40. rokiem życia, przy jednoczesnym zastosowaniu leków immunosupresyjnych, gdy choroba dotyczy jelita grubego, u niepalących pacjentów oraz u tych z krótkim wywiadem chorobowym. Z poczynionych dotychczas obserwacji większość pacjentów wymaga przypominających przetoczeń co 8 tyg.

W związku z wieloma trudnościami w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, niejednokrotnie też brakiem efektu leczniczego, coraz częściej mówi się o niekonwencjonalnych formach leczenia tego schorzenia. Przykładem są probiotyki – stosowane obecnie w nieswoistych zapalnych chorobach jelit. Ich korzystny wpływ został udowodniony, ale mechanizm działania nie jest jeszcze do końca poznany. Wiadomo, że probiotyki wywierają pozytywny wpływ w leczeniu przewlekłego *pouchitis*, zapobiegają *pouchitis* i kolejnym rzutom choroby oraz są stosowane w prewencji pooperacyjnych nawrotów choroby [26]. Dokładnie nie wiadomo, jaki jest ich mechanizm działania. Czy polega na kompetywnym hamowaniu patogennej flory bakteryjnej, czy wpływa na immunomodulację, a może powoduje powstawanie substancji przeciwzapalnych. Według Rachmilevitz [27] DNA bakterii stosowanych w probiotykach zawiera immunostymulujące sekwencje, działające poprzez *Toll-like* receptory-9 (TLR-9) w komórkach nabłonka jelitowego, co powoduje podniesienie odporności oraz wpływa na proces apoptozy w komórkach nabłonka jelita. Na tym etapie pojawia się pytanie, czy stosowanie probiotyków powoduje również działania niepożądane. Z teoretycznego punktu widzenia można brać pod uwagę infekcje, nadmierną immunostymulację czy transfer genetyczny, ale istnieją tylko pojedyncze doniesienia literaturowe potwierdzające negatywne działanie probiotyków. Podsumowując efekt leczniczy tej grupy leków, należy unikać zarówno nadmiernego entuzjizmu, jak i sceptycyzmu.

Metodą, która jest stosowana tylko w próbach klinicznych, jest leukocytaferaza, forma terapeutycznej aferezy. Pierwsze doniesienia Kusaki i Emmricha [28] pochodzą z 2004 r. i dotyczyły stosowania tej metody u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oporną na konwencjonalne metody leczenia. Zaobserwowano znamienne obniżenie stężenia TNF α , IL-1, IL-6 i IL-8, idące w parze z poprawą kliniczną u niektórych chorych. Próby przeprowadzono u 18 chorych, u 8 osiągnięto remisję kliniczną, utrzymującą się przez 4 mies., poprawę CDAI oraz podwyższenie jakości życia (QoL). Nie obserwowano też poważnych objawów ubocznych podczas stosowania tej metody. Koszt cyklu terapeutycznego leukocytaferazy mieści się w granicach 7500 euro, podczas, gdy roczna terapia AZA kosztuje ok. 1000 euro, po-

dobnie terapia metotreksatem (MTX), ale już roczny koszt leczenia IFX wynosi 22 tys. euro.

Dość kontrowersyjna metoda leczenia nieswoistych zapaleń jelit, a w szczególności choroby Leśniowskiego-Crohna dotyczy stosowania pasożytów (*Summers*) [29]. W tej metodzie wykorzystuje się pasożyty jako modulatory odpowiedzi immunologicznej u ludzi. W próbach leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna zastosowano jaja *Trichuris suis* jako stabilne i łatwe do produkcji, samoograniczające obszar zakażenia i nieprzenoszące zakażenia dalej. W badaniu Weinstocka chorym podawano co 3 tyg. ok. 2500 jaj pasożyta. Pozytywną odpowiedź uzyskano w 79% przypadków, a remisję osiągnięto na poziomie klinicznym (CDAI <100) u 72% pacjentów po 24 tyg. leczenia.

Mimo stałego postępu diagnostycznego oraz poszukiwań różnych metod leczniczych, nadal aktualnie stosowane modele terapii nie mogą być określone mianem optymalnych. Należy zmierzać do optymalizacji w stosowaniu leków z uwzględnieniem modelu leczenia *top-down* oraz zmiany stylu życia, co wpłynęłoby na obraz choroby. Biorąc pod uwagę niedoskonałość dotychczasowych metod leczniczych, i to zarówno konwencjonalnych, jak i niekonwencjonalnych, nadal jesteśmy daleko od idealnego leku mającego wpływ na modyfikację przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Piśmiennictwo

1. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H i wsp. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
2. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N i wsp. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-6.
3. Cosnes J, Cattan S, Blain A i wsp. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244-50.
4. Louis E, Collard A, Oger AE i wsp. Behaviour of Crohn's disease according to Vienna classification: changing pattern over the course of disease. *Gut* 2001; 49: 777-82.
5. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ i wsp. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875-80.
6. Schwab M. Pharmacogenetics in IBD therapy. *Falk Symposium No140: Inflammatory bowel disease: translation from basic research to clinical practice, May 7-8, Dubrovnic (Croatia):* 29.
7. Cottone M, Rosselli M, Orlando A i wsp. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994; 106: 643-8.
8. Yamamoto T, Keighley MR. The association of cigarette smoking with a high risk of recurrence after ileocolonic resection for ileocecal Crohn's disease. *Surg Today* 1999; 29: 579-80.
9. Martins Junior FV, Araujo IS, Atallah AN i wsp. Smoking and inflammatory bowel disease: an epidemiological case-control study. *Arq Gastroenterol* 1996; 33:74-8.
10. Logan RF, Edmond M, Somerville KW i wsp. Smoking and ulcerative colitis. *Br Med J* 1984; 288: 751-3.

11. Franceschi S, Panza E, La Vecchia C i wsp. Nonspecific inflammatory bowel disease and smoking. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 445-52.
12. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1841-54.
13. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Inflammatory bowel disease and tobacco smoke-a case-control study. *Gut* 1990; 31: 1377-81.
14. Brant SR, Picco MF, Achkar JP i wsp. Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 281-9.
15. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS i wsp. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2002; 123: 393-95.
16. Schreiber S, Rosenstiel P, Hampe J i wsp. Activation of signal transducer and activator of transcription (STAT) 1 in human chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; 51: 379-85.
17. Lichtenstein GR. Approach to steroid-dependent and steroid-refractory Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33 (Suppl 1): S27.
18. Pearson DC, May GR, Sutherland LR i wsp. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000067.
19. Rhodes J, Freedman AR. Measles, mycobacterium paratuberculosis and Crohn's disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 255-7.
20. Neurath MF. Mucosal immunity in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10 (Suppl 1): S29-31.
21. Lewis LD, Benin A, Szumlanski CL i wsp. Olsalazine and 6-mercaptopurine-related bone marrow suppression; a possible drug-drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 431.
22. Seidman EG. 6-Mercaptopurine in maintaining remission in Crohn's disease: an old friend becomes a new hero. *Gastroenterology* 2000; 119: 895-902.
23. Holtmann M, Schreiner O, Kohler A i wsp. Veno-occlusive disease (VOD) in Crohn's disease (CD) treated with azathioprine. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1503-5.
24. Loftus EV. Infliximab: lifetime use for maintenance is appropriate in Crohn's disease. CON: "lifetime use" is an awfully long time. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1435-8.
25. Vermeire S, Rutgeerts P. The changing face of treatment for Crohn's disease. *Br J Surg* 2006; 93: 385-6.
26. Marteau P, Seksik P. Role of prebiotics and probiotics in therapeutic management of cryptogenetic inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: C94-7.
27. Rachmilewitz D. New therapeutic modalities in Crohn's disease. *Harefuah* 1999; 136: 943-5.
28. Ramlow W, Emmrich J, Ahrenholtz i wsp. In vitro and in vivo evaluation of Adacolumn cytapheresis in healthy subjects. *J Clin Apher* 2005; 20: 72-80.
29. Summers RW, Elliot DE, Quadir K i wsp. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2034-41.