

Postępy w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit

Peter M. Irving

Guy's and St Thomas' NHS
Foundation Trust, Londyn,
Wielka Brytania

Recent advances in the
management of inflammatory
bowel disease
Clinical Medicine 2009;6(9):
605-608

Tłum. dr n. med. Krzysztof Kurek



Częstość występowania nieswoistych chorób zapalnych jelit (IBD – *inflammatory bowel disease*) stale rośnie. W Wielkiej Brytanii blisko 1 na 400 mieszkańców choruje na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (łac. *colitis ulcerosa*) lub chorobę Leśniowskiego-Crohna. Każdego roku rozpoznaje się ok. 10 tys. nowych przypadków. Pogłębienie wiedzy na temat etiopatogenezy nieswoistych chorób zapalnych jelit przyczyniło się do opracowania nowych leków. Jednocześnie trwają prace nad optymalizacją dostępnych metod terapii.

W artykule skoncentrowano się na najnowszych osiągnięciach w dziedzinie farmakoterapii nieswoistych chorób zapalnych jelit.

Kwas 5-aminosalicylowy (mesalazyna)

Kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA – *5-aminosalicylic acid*), inaczej mesalazyna, stanowi podstawę farmakoterapii łagodnego i średnio ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zarówno w uzyskiwaniu remisji, jak i w leczeniu podtrzymującym. W chorobie Leśniowskiego-Crohna, choć wciąż często stosowany przez wielu lekarzy, w najlepszym przypadku przynosi jedynie nieznaczną poprawę.

Dawkowanie raz na dobę

Mesalazyna jest tradycyjnie stosowana w dwóch lub trzech dawkach na dobę. To prawdopodobnie właśnie taki schemat przyjmowania sprawia, że pacjenci w niezadowalającym stopniu przestrzegają zaleceń terapii.¹ Niedawno przeprowadzono badania oceniające skuteczność mesalazyny w pojedynczej dawce dobowej w porównaniu z podaniem jej w dawkach podzielonych. Nowa postać 5-ASA, w której zastosowano nowatorski

system uwalniania leku [*multi matrix system* (MMX)], dlatego ta forma leku jest nazywana mesalazyną MMX – przyp. red.], okazała się równie skuteczna (podawana zarówno w jednorazowej dobowej dawce, jak i w dawkach podzielonych) w uzyskiwaniu i podtrzymywaniu remisji we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego jak mesalazyna w tradycyjnej postaci.^{2,3} W kolejnych badaniach wykazano, że także inne preparaty zawierające mesalazynę podawane raz na dobę są skuteczne.

Przewlekłe stosowanie mesalazyny ogranicza ryzyko wystąpienia raka jelita grubego związane z długotrwałym, rozległym wrzodziejącym zapaleniem. Dlatego też działania zmierzające do poprawy akceptacji terapii i przestrzegania zaleceń przez pacjentów, m.in. wprowadzenie preparatów stosowanych raz dziennie, mogą przynieść korzyści większe niż tylko zmniejszenie odsetka nawrotów choroby.¹

Zwiększone dawki mesalazyny

Ze względu na tolerancję i bezpieczeństwo stosowania mesalazyny zwrócono uwagę na możliwość zastosowania większych dawek tego leku w terapii łagodnego i średnio ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W badaniu ASCEND I (Assessing the Safety and Clinical Efficacy of a New Dose) poprawę w zakresie objawów uzyskano u większego odsetka osób ze średnio ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, które przyjmowały mesalazynę w dawce 4,8 g/24h, niż u tych leczonych lekiem w standardowej dawce (2,4 g/24h). Z kolei u osób z chorobą o łagodnym przebiegu nie zaobserwowano ani poprawy pod względem remisji, ani innych korzyści zdrowotnych.⁴

W jednym z badań oceniano dołączenie 5-ASA w postaci wlewów doodbytniczych jako postępowanie alternatywne dla zwiększenia dawki doustnej tego leku. Pacjentów z rozległym, łagodnym lub średnio ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego podzielono losowo na dwie grupy: oprócz mesalazyny podawanej doustnie w dużych dawkach pacjenci z pierwszej grupy otrzymywali 5-ASA we wlewach doodbytniczych, a z drugiej – placebo. Leczenie skojarzone okazało się skuteczniejsze w indukowaniu remisji choroby.⁵

Podsumowując, zwiększanie dawki 5-ASA u osób z aktywną fazą choroby wiąże się z umiarkowanym zwiększeniem skuteczności, bez znaczącego wzrostu liczby działań niepożądanych.

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidoterapia jest wciąż jedną z najskuteczniejszych metod uzyskiwania remisji, znaczące zwiększenie dotychczasowej skuteczności glikokortykosteroidów jest jednak mało prawdopodobne. Z uwagi na niezdolność do podtrzymywania remisji i niekorzystny profil działań niepożądanych leki z tej grupy mogą być stosowane tylko przez krótki czas.⁶ Postęp w dziedzinie glikokortykosteroidoterapii może polegać na zmniejszaniu toksyczności leków, np. poprzez opracowywanie nowych metod ich dostarczania i uwalniania.

Leki immunomodulujące

Metotreksat i tiopuryny (azatiopryna i merkaptopuryna) są stosowane w chorobie Leśniowskiego-Crohna w celu zmniejszenia jej aktywności, podtrzymywania remisji i ograniczania zapotrzebowania na glikokortykosteroidy. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego tiopuryny są wykorzystywane częściej niż metotreksat, prawdopodobnie z uwagi na negatywne wyniki pierwszych badań klinicznych z jego wykorzystaniem. Niemniej nieprawidłowości metodyczne tych badań oraz dowody z prac retrospektywnych wskazujące, że metotreksat jest skuteczny u około połowy pacjentów, u których tiopuryna była nieskuteczna lub którzy jej nie tolerowali,⁷ zwiększyły jego popularność jako leku immunomodulującego drugiego rzutu we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

Ostatnio wprowadzono wiele udoskonaleń w zakresie leczenia tiopurynami.

Dobór dawki tiopuryn: metylotransferaza tiopurynowa

Standardową praktyką w wielu ośrodkach stała się ocena aktywności metylotransferazy tiopurynowej (TPMT – *thiopurine methyltransferase*), enzymu uczestniczącego w procesie metabolizmu tiopuryn, dokonywana przed rozpoczęciem podawania tych leków. Pozwala to wyłonić 1 na 300 osób, u której z uwagi na niedobór TPMT z dużym prawdopodobieństwem można się spodziewać zahamowania czynności hematopoetycznej szpiku. Około 10% osób jest heterozygotami pod względem TPMT (charakteryzuje się umiarkowaną aktywnością enzymu) i wymaga podawania tiopuryn w mniejszych dawkach.⁸ Z kolei osoby z większą aktywnością TPMT mogą wymagać podawania większych dawek, choć dowody na zasadność takiego postępowania nie są jednoznaczne.⁹

Dobór dawki tiopuryn: metabolity tiopuryn

Dalsze udoskonalenie dawkowania tiopuryn stało się możliwe dzięki oznaczeniu ich metabolitów. Jeśli standardowe dawki okażą się nieskuteczne, można ustalić, jaki jest tego powód: czy pacjenci wymagają podania większych dawek, nie przestrzegają zaleceń, wykazują oporność na leczenie, czy też dominującym szlakiem metabolicznym jest u nich przemiana leku do nieaktywnych bądź toksycznych metabolitów.⁸ W badaniu przeprowadzonym z udziałem osób z ostatniej z wymienionych grup wykazano skuteczność leczenia skojarzonego z zastosowaniem tiopuryny i allopurynolu; allopurynol, hamując oksydazę ksantynową, moduluje szlaki metaboliczne, co skutkuje zwiększonym wytwarzaniem czynnego metabolitu azatiopryny.¹⁰ Tego skojarzenia wystrzegano się dotychczas z obawy przed możliwymi śmiertelnymi powikłaniami wynikającymi z interakcji między tymi lekami. Takie leczenie skojarzone powinno być prowadzone tylko przez doświadczonych specjalistów w ośrodkach, które umożliwiają odpowiednie monitorowanie terapii.

Leki biologiczne

Leczenie przeciwciałami przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów (TNF – *tumor necrosis factor*) zastosowano dotychczas u ponad 350 tys. pacjentów z nieswoistą chorobą zapalną jelit na świecie. Leki z tej grupy znalazły zastosowanie zarówno we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, jak i w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Ich skuteczność jest niepodważalna, jednak koszt leczenia ogranicza ich dostępność w Wielkiej Brytanii [również w Polsce – przyp. red.].

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

W badaniu ACT (Active Ulcerative Colitis Trial) wykazano, że infliksymab jest skuteczny w średnio ciężkim i ciężkim wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, ale 6 miesięcy po zakończeniu leczenia choroba pozostawała w fazie remisji tylko u 20% pacjentów.¹¹ Zgodnie z ostatnim zaleceniem NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) infliksymab nie powinien być stosowany u pacjentów z tej grupy.

Infliksymab jest również skutecznym lekiem ratunkowym u osób z ostrym zapaleniem jelita grubego o ciężkim przebiegu.¹² Stosunkowa łatwość stosowania czyni go atrakcyjną alternatywą dla cyklosporyny, wymagającej ścisłego monitorowania jej stężenia we krwi. Trwają dwa badania porównawcze nad skutecznością obu leków. Co najmniej do czasu opublikowania ich wyników obowiązują aktualne zalecenia NICE, w myśl których cyklosporyna jest preferowaną metodą leczenia ratunkowego we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

W Wielkiej Brytanii dostępne są dwa leki o działaniu anti-TNF dopuszczone do stosowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna – infliksymab, mysio-ludzkie chimeryczne przeciwciało podawane dożylnie, i adalimumab, w pełni ludzkie przeciwciało podawane podskórnie. Pacjenci mogą więc wybrać drogę podania leku. W ba-

Tabela 1. Podsumowanie wyników badań klinicznych z grupą kontrolną, w których oceniano potrzebę jednoczesnej terapii immunosupresyjnej u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna poddanych leczeniu podtrzymującemu infliksymabem

Badanie	Charakterystyka badania	Czas trwania badania	Pierwszorzędowe punkty oceny końcowej	Wyniki i komentarze
Odstawienie leków immunomodulujących ¹⁸	Pacjenci stale leczeni infliksymabem i lekiem immunomodulującym, losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup – w jednej odstawiano lek immunomodulujący w drugiej kontynuowano jego podawanie	104 tygodnie	Niepowodzenie leczenia infliksymabem	Brak różnic pod względem pierwszorzędowego punktu oceny końcowej; wyższe stężenie białka C-reaktywnego i niższe stężenie infliksymabu w grupie, w której przerwano stosowanie leku immunomodulującego
COMMIT ¹⁹	Pacjenci w okresie remisji choroby uzyskanej dzięki glikokortykosteroidoterapii. Rozpoczęto leczenie infliksymabem, a następnie przydzielono pacjentów losowo do jednej z dwóch grup – w jednej podawano metotretksat, w drugiej placebo	52 tygodnie	Niepowodzenie leczenia infliksymabem	Leczenie metotretksatem nie wpłynęło na skuteczność infliksymabu
SONIC ²⁰	Pacjenci z aktywną chorobą losowo przydzieleni do jednej z trzech grup: leczenia azatiopryną, infliksymabem lub obydwoma lekami	26 tygodni (oraz kontynuacja leczenia w części jawnej badania do jednego roku)	Indukcja remisji	Leczenie skojarzone infliksymabem i azatiopryną było skuteczniejsze od samego infliksymabu, który z kolei wykazywał wyższość nad samą azatiopryną. W przeciwieństwie do innych badań uczestnicy stanowili grupę osób, u których rozpoznanie ustalono niedawno, a przebieg choroby był względnie łagodny

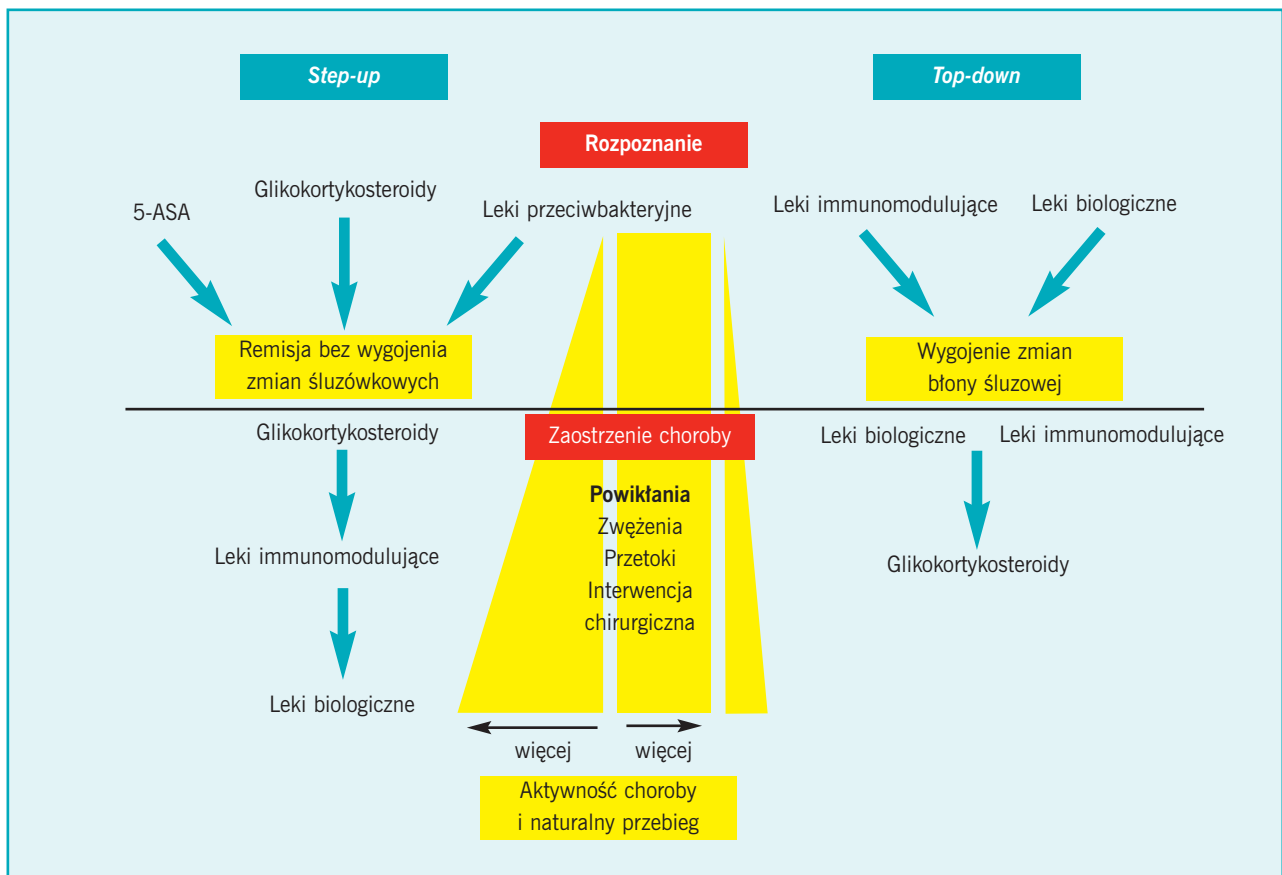
daniu GAIN (Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders) adalimumab okazał się skuteczny u pacjentów, u których przestał działać infliksymab lub którzy nie tolerują tego leku.¹³

Wydaje się, że infliksymab i adalimumab charakteryzują się w dużym stopniu podobną aktywnością w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Dotyczy to zarówno uzyskiwania remisji, jak i jej podtrzymywania. Wciąż oczekiwane są ostateczne zalecenia NICE dotyczące stosowania leków o działaniu anti-TNF w tej chorobie, choć na szczęście wszystko wskazuje na to, że leki z tej grupy będą zalecane także w podtrzymaniu remisji.

Leki o działaniu anti-TNF są wartościowym uzupełnieniem terapii wielu pozajelitowych objawów nieswoistych chorób zapalnych jelit, takich jak piodermia zgorzelinowa, zapalenie błony naczyniowej oka czy enteropatyczne zapalenie stawów.

Leki immunosupresyjne w skojarzeniu z anti-TNF

Leczenie skojarzone z wykorzystaniem leków immunomodulujących i biologicznych o działaniu anti-TNF budzi obawy związane z bezpieczeństwem. Dotyczą one głównie ryzyka zakażenia i rozwoju nowotworów, np. chłoniaków.^{14,15} W niedawno opubli-



□ Rycina 1. Łagodna (*step-up*) i intensywne (*top-down*) farmakoterapia choroby Leśniowskiego-Crohna

kowanych badaniach oceniano wskazania do jednoczesnego stosowania immunosupresji u osób leczonych za pomocą anty-TNF. Jest oczywiste, że jednoczesne podawanie metotreksatu lub tiopuryn poprawi skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu, jeśli ten ostatni jest stosowany z przerwami.¹⁶ Z kolei w przypadku powtarzanych wlewów z infliksymabu w leczeniu podtrzymującym remisję wskazania do jednoczesnej immunosupresji są już mniej przekonujące (tab. 1).

Choroba Leśniowskiego-Crohna: leczenie intensywne (*top-down*) w porównaniu z łagodnym (*step-up*) (ryc. 1)

Wcześniej farmakoterapia choroby Leśniowskiego-Crohna polegała na stosowaniu 5-ASA, okresowej glikokortykosteroidoterapii lub leczenia przeciwbakteryjnego (w zależności od preferencji lekarza), a następnie leków immunomodulujących, a w końcu biologicznych. Przy tej metodzie postępowania pacjent często narażony był na progresję choroby i wystąpienie późnych powikłań w postaci zwężeń lub przetok, nierzadko wymagających interwencji chirurgicznej. Krokiem milowym w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna byłaby możliwość zmodyfikowania jej naturalnego przebiegu. Koncepcja leczenia intensywnego (*top-down therapy*) zakłada rozpoczęcie podawania leków biologicznych lub immunomodulujących niezwłocznie po rozpoznaniu choroby w celu zapobiegania późniejszym powikłaniom. Wstępne dane czę-

ściowo potwierdzają słuszność tej koncepcji, ale jej wprowadzenie do codziennej praktyki powinno być poprzedzone badaniami klinicznymi z udziałem większych grup pacjentów i z dłuższym okresem obserwacji. Istnieje przecież ryzyko, że toksyczne leki będą niepotrzebnie podawane osobom z chorobą o łagodnym przebiegu.¹⁷ Obecnie w Wielkiej Brytanii obserwuje się trend w kierunku wcześniejszego niż dotychczas rozpoczynania terapii lekami immunomodulującymi.

Inne

Opracowano i wciąż tworzy się wiele nowych leków i technologii służących leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit. Tylko nieliczne okażą się na tyle skuteczne lub bezpieczne, że będą w stanie wpłynąć na zmianę wcześniejszych standardów postępowania. Wydaje się prawdopodobne, że rozwój i dostępność leków biologicznych i innych nowych substancji poprawi wyniki leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit w najbliższych latach: np. natalizumab – przeciwciało skierowane przeciw $\alpha 4$ -integrynie – o dowiedzonej skuteczności w chorobie Leśniowskiego-Crohna²¹ jest już dostępny w USA dla osób, u których wcześniejsza terapia anty-TNF zakończyła się niepowodzeniem.

W ostatnich latach wykazano skuteczność aloesu zwyczajnego (*Aloe vera*),²² jajo włosogłówki (*Trichuris suis*)²³ oraz wielu probiotyków.²⁴ Są one przeznaczone głównie dla pacjentów z chorobą o ła-

Kluczowe zagadnienia

- Kwas 5-aminosalicylowy w dużej dawce jest bezpieczny i skuteczny.
- Wcześniej podanie leków immunomodulujących i biologicznych może wpłynąć na naturalny przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna.
- Leczenie skojarzone przy użyciu leków immunomodulujących, glikokortykosteroidów i przeciwciał przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów (anty-TNF) u osób z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit znacząco zwiększa ryzyko powikłań zakaźnych.

Piśmiennictwo:

1. Lichtenstein GR, Rubin DT, Sabesin SM, et al. Maximizing patient adherence and clinical outcomes with mesalamine in mildly-to-moderately active ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Disord* 2008;8:21-30.
2. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Randomised trial of once- or twicedaily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008;57:893-902.
3. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalazine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66-75.
4. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: The ASCEND I trial. *Can. J Gastroenterol* 2007;21:827-34.
5. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005;54:960-5.
6. Irving PM, Geary RB, Sparrow MP, et al. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:313-29.
7. Nathan DM, Iser JH, Gibson PR. A single centre experience of methotrexate in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: a case for subcutaneous administration. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:954-958.
8. Geary RB, Barclay ML, Roberts RL, et al. Thiopurine methyltransferase and 6-thioguanine nucleotide measurement: early experience of use in clinical practice. *Intern Med J* 2005;35:580-5.
9. Ansari A, Hassan C, Duley J, et al. Thiopurine methyltransferase activity and the use of azathioprine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1743-50.
10. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, et al. Effect of allopurinol on clinical outcomes in inflammatory bowel disease nonresponders to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:209-14.
11. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New Engl J Med* 2005;353:2462-76.
12. Jamerot G, Hertevig E, Friis-Liby I et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.

ciąg dalszy na str. 80



Komentarz:

prof. dr hab. med.
Marian Grzymistawski
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Metabolicznych i Dietetyki UM,
Poznań

Nieswoiste zapalne choroby jelit występują coraz częściej. Ich terapia stawia przed lekarzem wiele wyzwań, do których należy indywidualizacja i modyfikacja (w zależności od stanu klinicznego) leczenia, dążenie do utrzymania uzyskanej remisji, wreszcie zapobieganie działaniom niepożądanym wynikającym z charakteru stosowanego leczenia i interakcji między poszczególnymi lekami.

W Polsce obowiązują wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2007 r.¹. W omawianym artykule zwraca uwagę wiele nowości w stosunku do tych zaleceń.

godnym przebiegu, którzy w większości mogą być skutecznie leczeni przy użyciu standardowej farmakoterapii.

Wnioski

Lekarze sprawujący opiekę nad pacjentami z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit stoją przed dużym wyzwaniem. Kontynuowanie prac nad nowymi cząsteczkami, które mogą zmienić terapię tej choroby, ma ogromne znaczenie, ale równie ważna jest optymalizacja dostępnych metod leczenia, nawet tych, które stosowane są już od pół wieku.

Adres do korespondencji: Dr PM Irving, Department of Gastroenterology, St Thomas' Hospital, Westminster Bridge Road, London SE1 7EH, Great Britain. E-mail: peter.irving@gstt.nhs.uk

© Copyright 2010 Royal College of Physicians i Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

W ostatnich latach pojawiają się nowe dane wskazujące, że mesalazyna, wpływając na szlaki molekularne, wywołuje efekt chemoprewencyjny w stosunku do raka jelita grubego.² Zaskakujące są przedstawiane ostatnio dane świadczące o braku synergistycznego działania mesalazyny i leków immunomodulujących w zmniejszeniu ryzyka tego nowotworu.³

W praktyce (także w Polsce) coraz częściej stosuje się terapię łączoną z wykorzystaniem leków nie tylko podawanych doustnie, ale także w postaci wlewów doodbytniczych, co z jednej strony w istotny sposób zwiększa skuteczność leczenia, a z drugiej poprawia stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich.⁴

Należy podkreślić, że budezonid stosowany doustnie ma podobną skuteczność terapeutyczną jak glikokortykosteroidy podawane parenteralnie, rzadziej przy tym wykazuje działania niepożądane. W przypadku steroidozależnej formy choroby Leśniowskiego-Crohna według niektórych autorów dopuszczalna jest terapia z zastosowaniem budezonidu w okresie 8-12 miesięcy.^{5,6}

W przypadku przedłużonej glikokortykosteroidoterapii rutynowo stosuje się dodatkowo bisfosfoniary i aktywne formy witaminy D₃ (przez okres 12 miesięcy), co w istotny sposób zapobiega utracie masy kostnej u tych pacjentów.⁷

Należy podkreślić, że nowe postaci farmakologiczne znanych leków, np. mesalazyna MMX (*multi matrix system*), umożliwia-

jące stosowanie leku raz dziennie, mają podobną skuteczność oraz podobny profil bezpieczeństwa co klasyczne preparaty (stosowane dwa razy dziennie) w terapii podtrzymującej remisję choroby we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.⁸

Na szczególną uwagę zasługuje podkreślone w artykule znaczenie stosowania leków immunomodulujących – metotretosatu i tiopuryn (azatiopryna, merkaptopuryna). Także w Polsce preparaty te stosowane są coraz częściej jako element farmakoterapii nieswoistych zapalnych chorób jelit.

W przypadku nietolerancji azatiopryny – która może objawiać się nawet polekowym uszkodzeniem wątroby – próba włączenia zastępczo merkaptopuryny przed całkowitym wykluczeniem tiopuryn wydaje się dobrą alternatywą.⁹ Nie ma danych wskazujących na istotny klinicznie wpływ stosowania mesalazyny na metabolizm tiopuryn.¹⁰ Warto uwzględnić to w kontekście doniesień wskazujących, że odstawienie azatiopryny wiąże się z wysokim ryzykiem nawrotu choroby Leśniowskiego-Crohna (także w okresie wielomiesięcznej remisji).¹¹

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, u których azatiopryna i merkaptopuryna są nieskuteczne lub którzy nie tolerują tych leków, w celu zwiększenia skuteczności farmakoterapii można zastosować metotretosat lub cyklofosfamid.^{12,13}

Rekomendowane przez autora artykułu dążenie do lepszego dostosowania dawki tiopuryn na podstawie oceny aktywności metylotransferazy tiopurynowej, podobnie jak metabolitów puryn, wydaje się dobrą perspektywą nowoczesnej terapii monitorowanej.

Interesujące jest doniesienie, że zwłóknienie, będące następstwem procesu zapalnego w chorobie Leśniowskiego-Crohna, stanowi podłoże większości powikłań, które wymagają leczenia chirurgicznego. Proces zwłóknienia mogą ograniczyć inhibitory ACE, antagoniści receptora dla angiotensyny (sartany) czy inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny).¹⁴

Rzeczywistym przełomem w leczeniu zachowawczym nieswoistych zapalnych chorób jelit jest włączenie leków biologicznych. Choć należy zgodzić się ze stwierdzeniem, że infliksymab oraz adalimumab wykazują podobną aktywność w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, warto zwrócić uwagę na pojawiające się informacje o gorszej tolerancji infliksymabu czy wręcz jego mniejszej skuteczności. Sugeruje się, że u osób, u których konieczne byłoby odstawienie infliksymabu, adalimumab może być skuteczną alternatywą.¹⁵

W omawianym artykule zwraca także uwagę zastosowanie leków biologicznych w ciężkich postaciach wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Algorytm terapeutyczny wykorzystujący formułę *step-up*, czyli terapia rozpoczynająca się od leków klasycznych i następnie zmierzająca do włączenia infliksymabu w razie potrzeby, nie zmniejsza znacząco częstości interwencji chirurgicznych i powikłań towarzyszących, także w przypadku nowo rozpoznanej choroby Leśniowskiego-Crohna.¹⁶ Z drugiej strony podanie infliksymabu u osób, u których konieczna

była interwencja chirurgiczna (resekcja), zwiększa skuteczność tej formy terapii w zapobieganiu nawrotom objawowej choroby Leśniowskiego-Crohna rozpoznanej na podstawie kryteriów endoskopowych i histologicznych.¹⁷

Należy podkreślić kwestię bezpieczeństwa stosowanych leków biologicznych w nieswoistych zapalnych chorobach jelit przy przestrzeganiu obowiązujących norm kwalifikowania do terapii z wykorzystaniem przeciwciał przeciw TNF i wykluczenia chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Szczególne znaczenie kliniczne ma ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych, rozwoju aktywnych postaci gruźlicy, powikłań dermatologicznych czy aktywowania różnych form rozrostu nowotworowego.^{18,19}

Pismienictwo:

1. Bartnik W. Wytuczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Gastroenterologia Polska* 2007;14, supl.1:3-13.
2. Lyakovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:202-209.
3. Andrews JM, Travis SPL, Gibson PR, et al. Systematic review: does current therapy with 5-ASA and immunomodulators in inflammatory bowel disease improve outcomes? *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 9:459-469.
4. Kane SV, Accortt NA, Magowan S, et al. Predictors of persistence with 5-aminosalicylic acid therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:855-862.
5. Lichtenstein GR, Bengtsson B, Hapten-White L, et al. Oral budesonide for maintenance of remission of Crohn's disease: a pooled safety analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(6):643-653.
6. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's Disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:25-28.
7. Kitazaki S, Mitsuyama K, Maruda J, et al. Clinical Trial: comparison of alendronate and alfacalcidol in glucocorticoid-associated osteoporosis in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:424-430.
8. Prantero C, Kohn A, Campieri M, et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX® with Asacol®. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:908-918.
9. Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Algaba A, et al. Mercaptopurine rescue after azathioprine – induced liver injury in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:120-124.
10. Daperno M, Sostegni R, Canaparo R, et al. Prospective study of the effects of concomitant medications on thiopurine metabolism in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:843-853.
11. Treton X, Bouhnik Y, Mary J-Y, et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepat* 2009;7:80-85.
12. Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, et al. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or in tolerant to azathioprine/mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:614-620.
13. Schmidt KJ, Fellermann K, Wellhoner P, et al. Clinical trial: cyclophosphamide pulse therapy – a promising therapeutic alternative in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1230-39.
14. Szabo H, Fiorino G, Spinelli A, et al. Review article: anti-fibrotic agents for the treatment of Crohn's disease – lessons learnt from other diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:189-201.
15. Ma C, Panaccione R, Heitman SJ, et al. Systematic review: the short-term and long-term efficacy of adalimumab following discontinuation of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:977-986.
16. Domenech E, Zabana Y, Garcia-Planella E, et al. Clinical outcome of newly diagnosed Crohn's disease: a comparative, retrospective study before and after infliximab availability. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:233-239.
17. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136:441-450.
18. Lees CW, Ali AI, Yhomson AI, et al. The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:286-297.
19. Schneeweiss S, Korzenik J, Salomon DH, et al. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:253-264.