

EWELINA SWORA<sup>1</sup>, PAWEŁ SAMBORSKI<sup>1</sup>, MONIKA RANISZEWSKA<sup>2</sup>, EMILIA MARCINKOWSKA<sup>1</sup>, MARIAN GRZYMISŁAWSKI<sup>1</sup>

## LECZENIE BIOLOGICZNE NIESWOISTYCH ZAPALEŃ JELIT

### BIOLOGICAL PHARMACOTHERAPY OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik: prof. dr hab. Marian Grzymisławski

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik: prof. dr hab. Wanda Horst-Sikorska

#### Streszczenie

W leczeniu nieswoistych zapaleń jelit stosuje się złożoną terapię obejmującą leczenie farmakologiczne, biologiczne oraz chirurgiczne. W poszczególnych grupach leków wciąż powstają nowe preparaty umożliwiające skuteczniejsze postępowanie. W ostatnim czasie prowadzone są badania nad nowoczesnymi postaciami pochodnych kwasu 5-aminosalicylowego, które umożliwiłyby utrzymanie stężenia terapeutycznego, przy rzadszym podawaniu leku. Wiele badań ostatnich lat skupia się na terapii nieswoistych zapaleń jelit lekami biologicznymi. Ostatnio wyprodukowano nowe przeciwciała przeciw swoistym podtypom komórek T CD3+ oraz CD25+. Rozważa się również nowe, alternatywne metody leczenia jak na przykład zastosowanie pasożytów przewodu pokarmowego, czy terapię probiotykami. Wciąż jednak intensywnie poszukuje się możliwości leczenia przyczynowego.

**SŁOWA KLUCZOWE:** choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, leczenie biologiczne.

#### Summary

In the treatment of inflammatory bowel diseases, complex therapy including pharmacological, biological and surgical treatment is applied. In particular drug groups new medications enabling more effective treatment are still invented. In recent time new forms of 5-aminosalicylic acid derivatives are investigated. They are expected to achieve therapeutic concentration at a reduced drug administration frequency. Numerous latest studies are focused on treatment of inflammatory bowel diseases with biological therapy. New antibodies against specific T-cell subtypes CD3+ or CD25+ have been recently produced. Some alternative treatment methods are considered, including parasites use or probiotics therapy. However, causal treatment possibilities are still intensely investigated.

**KEY WORDS:** Crohn's disease, ulcerative colitis, biological treatment.

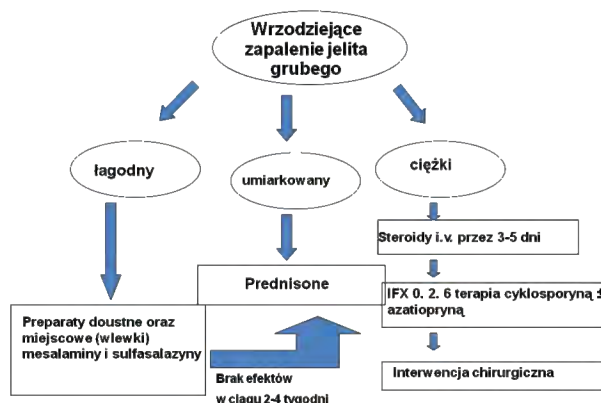
#### Wstęp

Przez szereg lat, odkąd zidentyfikowano główne postacie zapalnych chorób jelit w oparciu o objawy kliniczne, badacze usiłowali określić procesy patofizjologiczne leżące u podstaw tych schorzeń, a lekarze – znaleźć skuteczną terapię, zwalczającą objawy kliniczne. Doświadczenie doprowadziło do wysnucia powszechnie akceptowanego wniosku, że choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego są różnymi jednostkami chorobowymi. Jednakże to, czy są to całkowicie odmienne schorzenia, nadal pozostaje pytaniem bez odpowiedzi.

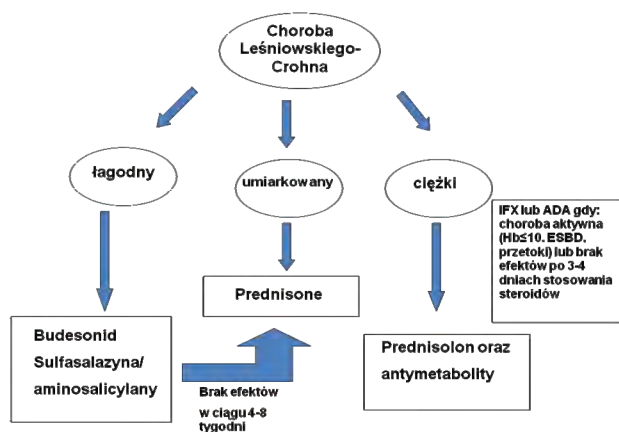
W terapii obu schorzeń stosuje się głównie leczenie objawowe, ze względu na niepełną znajomość mechanizmów leżących u podstaw nieswoistych zapalnych chorób jelit.

W leczeniu farmakologicznym nieswoistych zapalnych chorób jelit kluczową rolę odgrywają kortykosteroidy. Leki z tej grupy są stosowane w indukcji remisji od ponad pół wieku. Długotrwale stosowanie glikokortykosteroidów związane jest z występowaniem wielu efektów ubocznych oraz zjawiskiem steroidooporności. W związku z powyższym w ciężkich postaciach choroby Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stosuje się terapię złożoną.

W wielośrodkowym badaniu D'Haens i wsp. dowiedli, że łączona terapia metylprednizolonem z dodatkiem leków immunosupresyjnych jest bardziej efektywna w uzyskiwaniu i podtrzymywaniu remisji niż terapia tradycyjna [2].



**Rycina 1.** Farmakoterapia wrzodziejącego zapalenia jelit [1].  
Figure 1. Pharmacotherapy of ulcerative colitis.



**Rycina 2.** Farmakoterapia choroby Leśniowskiego-Crohna [1].  
Figure 2. Pharmacotherapy of Crohn's disease.

W leczeniu farmakologicznym nieswoistych zapalnych chorób jelit kluczową rolę odgrywają kortykosteroidy. Leki z tej grupy są stosowane w indukcji remisji od ponad pół wieku. Długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów związane jest z występowaniem wielu efektów ubocznych oraz zjawiskiem steroidooporności. W związku z powyższym w ciężkich postaciach choroby Crohna oraz wrzodzącego zapalenia jelita grubego stosuje się terapię złożoną. W wielośrodkowym badaniu D'Haens i wsp. dowiedli, że łączona terapia metylprednizolonem z dodatkiem leków immunosupresyjnych jest bardziej efektywna w uzyskiwaniu i podtrzymywaniu remisji niż terapia tradycyjna [2].

Od początku lat 80-tych XX wieku w terapii NCHZJ zaczęto stosować pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (mesalazyna, sulfasalazyna). Ponad 60% pacjentów nie przyjmuje preparatów 5-ASA zgodnie z zaleceniem, narażając się tym samym na 5-krotnie większe ryzyko nawrotu choroby. Różnice w postaci i formie podania preparatów 5-ASA mogą znacząco wpływać na skuteczność leczenia, tolerancję leku oraz przestrzeganie zaleceń przez pacjenta. W związku z powyższym ogromny nacisk kładzie się w chwili obecnej na opracowywanie nowych formuł leków z tej grupy. Należą do nich między innymi: MMX (Multi-matrix-mesalazine) – wysokodawkowe tabletki zawierające 1,2 g mesalazyny, pokryte filmem polimerowym opornym na pH żołądka, postaci ze zwiększoną dawką pro doci – Asacol 800 mg, Pentasa 2,0 g. Postacią, z którą wiąże się duże nadzieje terapeutyczne są mini granulki (micropellets – Pentasa, micropellets – Salofalk). Badania kliniczne wykazały, że minigranulki są tak samo skuteczne jak tabletki, a zredukowana częstość podawania znacząco wpływa na przestrzeganie zaleceń przez pacjentów. Kolejną nową formułą są czopki – Salofalk 3 g oraz Claversal 0,5 g, wykazujące szczególną skuteczność działania u pacjentów ze zmianami chorobowymi w końcowym odcinku jelita grubego. Duże nadzieje wiąże się z odkryciem powinowactwa 5-ASA do receptorów PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator – activated receptors –  $\gamma$ ) ulegających ekspresji na komórkach nabłonkowych okrężnicy.

Znaczącą rolę w rozwoju choroby Leśniowskiego-Crohna odgrywa niekontrolowana aktywacja układu odpornościowego. Z tego względu limfocyty, cytokiny i molekuly adhezji stały się głównym celem interwencji terapeutycznej. Do indukcji remisji oraz modyfikacji przebiegu nieswoistych chorób jelit zaczęto stosować leczenie biologiczne. Celem uzyskiwanych metodą inżynierii genetycznej preparatów jest unieczynnienie poszczególnych składowych układu odpornościowego. Chociaż bezpieczeństwo stosowania i skuteczność nowych form terapii wymagają przeprowadzenia dalszych badań, obiecujące wydają się być doniesienia dotyczące antagonistów TNF i blokerów  $\alpha$ -4-integriny (natalizumab) [3].

W ciągu ostatnich 10 lat infliximab – czynnik anty-TNF- $\alpha$  zmienił sposób leczenia choroby Crohna. Infliximab szybko indukuje i podtrzymuje remisję, zastępuje steroidy i indukuje oraz podtrzymuje zamykanie się przetok. Niestety, około 1/3 pacjentów w ogóle nie reaguje na ten lek, a kolejna 1/3 wykazuje wyłącznie częściową odpowiedź. Dlatego niezbędnym stało się poszukiwanie nowych preparatów terapii biologicznej. Nowsze leki anty-TNF- $\alpha$  jak pegylowany certolizumab i adalimumab wykazują skuteczność zbliżoną do infliximabu i są alternatywą dla pacjentów, którzy nabyli oporność na Infliximab lub źle go tolerują. Obiecująca wydaje się być terapia mająca na celu zablokowanie funkcji komórek T, unieszkodliwienie linii komórek T produkującej cytokiny prozapalne lub indukcję apoptozy poszczególnych podtypów komórek T. Limfocyty T CD4+ rozpoznają prezentowany im antygen i prezentują go w połączeniu z cząsteczką MHC II, aby wywołać odpowiedź immunologiczną. Po odkryciu antagonistów komórek CD4+, takich jak cM-T412 stworzono przeciwciała przeciw swoistym podtypom komórek T: CD3+ (visilizumab) i CD25+ (daclizumab i basiliximab). Visilizumab indukuje apoptozę wybiórczo w aktywowanych komórkach T i jest skuteczniejszy niż mysie przeciwciała monoklonalne anty-CD3. Daclizumab i basiliximab wykazują aktywność zbliżoną do cyklosporyny. Dodatkowo, jako że IL-2 indukuje oporność na steroidy, blokada tego receptora powinna skutkować ominięciem oporności [4].

**Tabela 1.** Leczenie biologiczne nieswoistych zapaleń jelit (część 1) [4]

Table 1. Biological treatment of inflammatory bowel diseases (part 1) [4]

Mechanizm działania	Składnik	Cel
Blokowanie limfocytów T	cM-T412	CD4
	Visilizumab	CD3
Blokowanie różnicowania i aktywacji limfocytów T	Abatacept	CD28
	Tocilizumab	Receptor dla IL-6
Eliminacja własnych komórek T	Przeszczep komórek hemopoetycznych szpiku	Autologiczne komórki hemopoetyczne szpiku
Anty-TNF	Thalidomide	Działania p/zapalne i zapobiegające neowaskularyzacji
Modulacja regulatorowych limfocytów T	IL-10	IL-10

**Tabela 2.** Leczenie biologiczne nieswoistych zapaleń jelit (część 2) [4]

Table 2. Biological treatment of inflammatory bowel diseases (part 2) [4]

Mechanizm działania	Składnik	Cel
Blokowanie rekrutacji komórek	Natalizumab	Leukocyt $\alpha 4\beta 1$ i $\alpha 4\beta 7$ , integryny
Przyspieszenie naprawy	Somatotropina	Nabłonek jelitowy
Stymulacja wrodzonej odpowiedzi immunologicznej	Sargramostim	Nabłonek jelitowy, neutrofile, monocyty
	Filgrastim	Neutrofile

W metaanalizie Shao L.M. i wsp., która objęła 1040 chorych, wykazano skuteczność pegylowanego certolizumabu w szybkiej indukcji remisji oraz długoterminową skuteczność w podtrzymywaniu remisji u pacjentów z chorobą Crohna. Certolizumab – trzeci czynnik anty-TNF- $\alpha$  zaaprobowany do stosowania przez FDA okazał się być skuteczny również u pacjentów opornych na Infliximab [5].

Przeciwwskazania względne i/lub bezwzględne do stosowania terapii antagonistami TNF- $\alpha$  układają się w akronim STOIC: Sepsis (posocznica), Tuberculosis (gruźlica), Optic neuritis (zapalenie nerwu wzrokowego), Infusion reaction (objawy niepożądane), Cancer (nowotwór) [6].

Prowadzone są również badania nad wykorzystaniem alternatywnych form leczenia przeciwzapalnego w NCHZJ, spośród których na uwagę zasługują: kwasy tłuszczowe omega-3 i leukocytoafereza.

W fazie badań pilotażowych jest zastosowanie paszytów przewodu pokarmowego w chorobie Crohna. Zaobserwowano złagodzenie objawów choroby u pacjentów, których poddano kolonizacji jajami *Trichuris suis* (włosogłówka świńska). Prawdopodobnym mechanizmem działania jest zmniejszenie stanu zapalnego oraz odpowiedzi immunologicznej organizmu [3].

Zgodnie z teorią sugerującą, że u podłoża NCHZJ leży dysbioza – załamanie równowagi między gatunkami bakterii działającymi ochronnie na jelito a gatunkami szkodliwymi, próbuje się wykorzystywać w leczeniu probiotyki. Najnowsze dane zwracają również uwagę na potencjalnie istotną rolę adherentnej inwazyjnej *Escherichia coli* w inicjacji i podtrzymywaniu stanu zapalnego. Jednakże wiedza na temat flory bakteryjnej jelita jest nadal niepełna i wymaga uzupełnienia o kolejne analizy tzw. mikrobiomu [4].

Nieswoiste choroby zapalne jelit u kobiet w ciąży stanowią istotny problem kliniczny. Aktualny stan wiedzy rozwiewa obawy wynikające z przyjmowania leków biologicznych (infliximab, adalimumab) podczas ciąży mimo ograniczonych danych. Należy jednak sądzić, że leki biologiczne nie prezentują działania teratogennego i nie zwiększają ryzyka poronień oraz martwych porodów. Najważniejszą zasadą farmakoterapii NCHZJ u kobiet w ciąży jest bezwzględna konieczność utrzymania leczenia podtrzymu-

jącego remisję, ponieważ każde zaostrzenie choroby wiąże się z dużo większym ryzykiem dla ciąży niż sama farmakoterapia [7].

Terapia biologiczna zajmuje aktualnie istotne miejsce w algorytmach leczenia NCHZJ. Niestety jej powszechne zastosowanie jest ograniczone przez konieczność podawania pozajelitowego, względy ekonomiczne oraz wysoką immunogenność preparatów. Niezadowolające efekty terapii konwencjonalnej prowadzą do zintensyfikowania badań nad alternatywnymi metodami leczenia NCHZJ, jednak pierwszoplanową rolę nadal odgrywa poszukiwanie leczenia przyczynowego.

### Piśmiennictwo

1. Panaccione R.P., Rutgeerts, W.J., Sandborn B. et al.: Treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, 28, 674-688.
2. D'Haens G., Baert F., van Assche G.: Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*, 2008, 371, 660-67.
3. Ng S. C., Kamm M. A.: New drug formulations, chemical entities and therapeutic approaches for the management of ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, 28, 815-829.
4. Peyrin-Biroulet L., Desreumaux P., Sanborn W.J. et al.: Crohn's disease: Beyond antagonists of tumour necrosis factor. *Lancet*, 2008, 372, 67-81.
5. Shao L.M., Chen M.Y., Chen Q.Y. et al.: Meta-analysis: the efficacy and safety of certolizumab pegol in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009, 29, 605-614.
6. Cummings J.R. F., Keshav S., Travis S. P. L.: Medical management of Crohn's disease. *BMJ*, 2008, 336, 1062-6.
7. EL Mourabet M., El-Hachem S., Harrisom J.R., Binion D.G.: Anti-TNF antibody therapy for inflammatory bowel disease during pregnancy: a clinical review. *Curr. Drug Targets*, 2010, 11, 234-241.

Adres do korespondencji:

Ewelina Swora

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Przybyszewskiego 49

60-355 Poznań

Tel./fax 61 869 13 14