

Edyta Zagórowicz

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Czy leczenie wpływa na przebieg nieswoistych chorób zapalnych jelit?

Has treatment changed the natural history of inflammatory bowel disease?

STRESZCZENIE

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) rozpoczynają się najczęściej w młodym wieku i mają istotny wpływ na jakość życia chorych. Z badań populacyjnych wynika, że w minionych dekadach zapadalność na NChZJ istotnie wzrosła, również w krajach, w których częstość tych chorób była do niedawna niewielka. W ostatnich dziesięcioleciach wprowadzono do terapii nowe leki o działaniu przeciwzapalnym z nadzieją na poprawę rokowania w NChZJ. W artykule omówio-

no przebieg naturalny wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna. Przedstawiono wyniki obserwacyjnych badań kohortowych, których wyniki wskazują na korzystne zmiany w naturalnej historii tych chorób, co może wynikać z poprawy skuteczności leczenia.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 4, 176–183

Słowa kluczowe: nieswoiste choroby zapalne jelit, epidemiologia, naturalny przebieg, leczenie zachowawcze, leczenie operacyjne

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) usually presents at young age and strongly influence the quality of life of affected individuals. Population studies have shown that IBD incidence has significantly risen in the past decades, even in countries where their prevalence used to be low. In the last decades new anti-inflammatory drugs were introduced in IBD therapy in attempt to improve the prognosis. In this paper the

natural history of ulcerative colitis and Crohn's disease is discussed. Results of observational cohort studies are presented, that suggest beneficial changes in the natural history of IBD, which may result from improved treatment efficacy.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 4, 176–183

Key words: inflammatory bowel disease, epidemiology, natural history, medical management, surgical management

WPROWADZENIE

Do nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ) zalicza się wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oraz niezdefiniowane zapalenie jelita grubego. Są to przewlekłe choroby zapalne przewodu pokarmowego, których najważniejszymi objawami są: biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego, bóle

brzucha oraz w cięższych przypadkach objawy ogólnoustrojowe i zespół złego wchłaniania. Około ¼ pacjentów z WZJG jest kierowana na kolektomię z powodu oporności na leczenie zachowawcze lub powikłań choroby, a odsetek pacjentów z ChLC, którzy przechodzą jedną lub więcej operacji jelit, jest jeszcze większy. Nieswoiste choroby zapalne jelit mają istotny wpływ na jakość i przebieg życia osób nimi dotkniętych, na decyzje dotyczące edukacji

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Edyta Zagórowicz
Klinika Gastroenterologii
Onkologicznej
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02–781 Warszawa
tel.: 22 546 22 31
faks: 22 546 30 35
e-mail: ezagorowicz@wp.pl

i wyboru zawodu, przebieg kariery zawodowej, życie rodzinne, życie seksualne i prokreację. Celem tego artykułu jest przedstawienie naturalnej historii NChZJ i danych na temat wpływu leczenia farmakologicznego na przebieg tych chorób.

W rozważaniach na temat skuteczności farmakoterapii warto przypomnieć, jak się ona zmieniła w minionych dekadach. Leczenie zachowawcze NChZJ obejmuje kortykosteroidy, stosowane systemowo od lat 50. XX wieku, a w postaci preparatów o działaniu miejscowym (budezonid) od początku lat 90. [1, 2]. Drugi filar leczenia, a wielu przypadkach leczenie pierwszego wyboru, to preparaty kwasu 5-aminosalicylowego: sulfasalazyna, wykorzystywana w leczeniu WZJG podobnie długo, jak kortykosteroidy, oraz mesalazyna, stosowana doustnie i miejscowo od początku lat 80. [2, 3]. Pierwsze doniesienia o immunosupresji (w postaci azatiopryny) w opornych na konwencjonalne leczenie przypadkach obu postaci NChZJ pochodzą z lat 70. [4]. Cyklosporynę w leczeniu ciężkiego steroidoopornego rzutu WZJG zaczęto stosować w latach 80. [5]. W 1995 r. z chwilą zastosowania infliksymabu, monoklonalnego chimerycznego przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów α (TNF α , *tumor necrosis factor alpha*) w ciężkiej postaci ChLC, rozpoczęła się era leków biologicznych, obecnie używanych we wszystkich rodzajach NChZJ u dorosłych i dzieci [6]. Leczenie operacyjne NChZJ stosuje się, gdy farmakoterapia jest nieskuteczna, albo nie jest tolerowana, lub kiedy pojawiają się powikłania, takie jak niedrożność czy perforacja przewodu pokarmowego, ropnie, przetoki, stany przednowotworowe lub rak. Także metody leczenia operacyjnego są stale udoskonalane, ale ich omówienie wykracza poza temat tej pracy.

EPIDEMIOLOGIA

Zapadalność i chorobowość

W ostatnich 50 latach zapadalność na WZJG najpierw wzrosła, a potem ustabilizowała się. Nieco później niż w przypadku WZJG odnotowano wzrost zachorowań na ChLC, który się utrzymuje [7]. W krajach rozwijających się, gdzie w przeszłości NChZJ należały do rzadkości, teraz obserwuje się wyraźny wzrost zachorowań.

Największą zapadalność na NChZJ obserwuje się w krajach północnej Europy, w Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych [8]. Zapadalność na WZJG jest zwykle większa

niż na ChLC, ale w niektórych regionach Kanady i Europy Zachodniej jest odwrotnie. W niedawno opublikowanej metaanalizie badań populacyjnych stwierdzono, że najwyższa zapadalność na WZJG obserwowana w Europie wynosiła 24,3 na 100 000 mieszkańców/rok (Islandia), a na ChLC 12,7 na 100 000 mieszkańców/rok (Wielka Brytania). Najwyższa zapadalność odnotowana terenie Azji wynosiła odpowiednio 6,3 oraz 5,0 a w Ameryce Północnej odpowiednio 19,2 oraz 20,2. Największą częstość występowania NChZJ obserwuje się w Europie, w przypadku WZJG wynosi ona 505 na 100 000 mieszkańców (Norwegia); a w ChLC 322 na 100 000 mieszkańców (Włochy). Ocena zmian w czasie wykazała istotny wzrost zapadalności na obie te choroby w większości zakwalifikowanych do analizy badań [8].

Epidemiologia NChZJ w krajach Europy Wschodniej jest dużo słabiej słabo poznana. Większość doniesień pochodzi z badań retrospektywnych i rejestrów szpitalnych. Wynik prospektywnego badania chorwackiego przeprowadzonego w latach 1980–1989 wykazał, że zapadalność na WZJG wynosiła 1,5 na 100 000 na rok, na ChLC 0,7 na 100 000 na rok, a chorobowość odpowiednio 21,4 oraz 8,3 na 100 000 [9]. W późniejszym prospektywnym badaniu z Węgier porównywano zapadalność na NChZJ w latach 1977–1981 oraz 1997–2001 i wykazano jej istotny wzrost zarówno w WZJG, jak i ChLC [10]. Zapadalność na WZJG wzrosła z 1,7 do 11,0 na 100 000 a na ChLC z 0,4 do 4,7 na 100 000. W 2001 r. częstość występowania WZJG i ChLC na Węgrzech wynosiła odpowiednio 142,6 oraz 52,9 na 100 000, czyli kilkakrotnie mniej niż w krajach o największej zapadalności.

Występowanie tych chorób w Polsce nie było dokładnie badane. Jedyne prospektywne badanie dotyczące epidemiologii NChZJ w Polsce przeprowadzono u dzieci, rejestrując w latach 2002–2004 przypadki nowych zachorowań pacjentów zgłaszających się do dziecięcych poradni gastroenterologicznych [11]. Łączna zapadalność na NChZJ obliczona przez autorów wyniosła 2,7/100 000 dzieci/rok.

Wiek

Najwięcej zachorowań na ChLC występuje między 20. a 30. rokiem życia, natomiast w przypadku WZJG szczyt jest odsunięty o dekadę, czyli następuje między 30. a 40. rokiem życia [7]. Niektóre badania dowodzą, że w wieku starszym, tzn. między 60. a 70. rokiem

życia, występuje drugi szczyt zachorowań, ale w innych pracach ta obserwacja nie znajduje potwierdzenia [12, 13]. Warto przypomnieć, że to właśnie w tym wieku najczęściej rozwijają się inne zapalenia jelit, które nietrudno pomylić z NChZJ (niedokrwienne zapalenie jelit, zapalenie jelit wywołane przez niesteroidowe leki przeciwzapalne, odcinkowe zapalenie jelit w przebiegu uchyłkowatości).

Badania prowadzone u dzieci wskazują, że w wielu krajach zapadalność na ChLC jest obecnie większa niż zapadalność na WZJG.

Pleć

W części badań WZJG występuje nieco częściej u mężczyzn, a ChLC u kobiet, przy czym jest to zjawisko wyraźnie zaznaczone jedynie na obszarach o największej zapadalności. U dzieci jest odwrotnie; WZJG występuje częściej u dziewcząt, a ChLC u chłopców. Należy jednak podkreślić, że różnice między płciami nie występują we wszystkich badaniach [8].

ANATOMICZNA LOKALIZACJA NCHZJ

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie ograniczone do odbytnicy (E1, *E-extension*), z zajęciem lewej połowy jelita grubego (E2) i rozległe (proksymalnie do zagięcia śledzionowego, E3) występują w chwili rozpoznania choroby z podobną częstością. U 20–25% pacjentów z początkowo dystalną postacią choroby wraz z upływem czasu zasięg zmian zapalnych się zwiększy [14]. Jeśli współistnieje pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC, *primary sclerosing cholangitis*), WZJG ma zwykle rozległy zasięg. U dzieci rozległy zasięg WZJG w chwili rozpoznania występuje nawet w 2/3 przypadków, przy czym choroba ta może przebiegać bez zajęcia odbytnicy [7]. U osób w starszym wieku najwięcej jest przypadków lewostronnego zapalenia jelita grubego (45%).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Według klasyfikacji montrealskiej różni się ChLC z zajęciem jelita cienkiego (L1, *L-location*), jelita grubego (L2) oraz końcowego odcinka jelita cienkiego i kątnicy (L3); choroba lokalizuje się w tych odcinkach z podobną częstością [15]. Dodatkowo 10–15% pacjentów ma zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego (L4). U mniej niż

1/5 pacjentów ze zmianami umiejscowionymi pierwotnie wyłącznie w jelicie cienkim w późniejszym okresie pojawią się zmiany w jelicie grubym, podobny odsetek pacjentów ze zmianami w jelicie grubym rozwinię później zmiany w jelicie cienkim. U dzieci te odsetki mogą być wyższe.

U dzieci najczęstszą (55–63%) lokalizacją ChLC jest końcowy odcinek jelita cienkiego wraz z jelitem grubym [16]. Jeśli natomiast do rozpoznania dochodzi w starszym wieku (po 60. roku życia), to u 2/3 pacjentów zmiany zapalne występują wyłącznie w jelicie grubym.

Zmiany okołoodbytowe (*p-perianal*) występują u 20–30% pacjentów, a w obserwacji długoterminowej nawet u 50%; większość z nich ma zmiany zapalne w jelicie grubym. Zmiany zapalne w odbytnicy łączą się z występowaniem zmian okołoodbytowych niemal we wszystkich przypadkach.

NATURALNY PRZEBIEG CHOROBY

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Aktywność choroby

Choroba przebiega w postaci zaostrzeń i okresów remisji. W chwili rozpoznania większość pacjentów ma łagodne lub umiarkowanie nasilone dolegliwości; ciężkie objawy występują u mniej niż 10%. Co czwarty pacjent z WZJG będzie miał w życiu przynajmniej jeden ciężki rzut choroby; 20% takich pacjentów przechodzi kolektomię podczas pierwszej hospitalizacji, ale przy drugiej już 40% [17]. Anatomiczny zasięg choroby jest jednym z najważniejszych czynników decydujących o jej przebiegu: ciężki przebieg, konieczność leczenia operacyjnego i rak jelita grubego występują znacznie częściej przy zajęciu całego jelita grubego niż w mniej rozległych postaciach. Starszy wiek w chwili rozpoznania WZJG zmniejsza ryzyko kolektomii, które z kolei jest większe niż przeciętne, jeśli do rozpoznania dochodzi w wieku dziecięcym.

Po roku od rozpoznania około połowa pacjentów ma kliniczną i endoskopową remisję choroby. W historycznej już populacyjnej kohorcie duńskiej w pierwszych kilku latach od rozpoznania remisja utrzymywała się u 25% pacjentów, 18% miało stale aktywną chorobę, a u pozostałych 57% występowały na przemian nawroty i remisja [18]. Aktywność choroby utrzymująca się w pierwszych dwóch latach zapowiadała ciężki dalszy przebieg. Wynik

niedawno opublikowanego populacyjnego badania z Norwegii wykazał natomiast, że obecnie prawie połowa (48%) pacjentów nie ma nawrotu przez 5 lat od pierwszego rzutu choroby [19]. Warto też pamiętać, że wraz z upływem czasu od chwili rozpoznania aktywność choroby maleje.

U pacjentów, którzy wymagają korytkoterapii, rokowanie jest jednak gorsze: w kohorcie pacjentów z Olmsted County (Minnesota, USA), z rozpoznaniem postawionym w latach 1970–1994, po upływie roku od zastosowania pierwszego w życiu kursu korytkoterapii systemowej 49% pacjentów było w remisji, 22% przejawiało steroidozależność, a 29% przebyło kolektomię [20].

Obecnie wiadomo, że uzyskanie endoskopowej remisji choroby, czyli wygojenia zmian śluzówkowych po pierwszym kursie korytkoterapii zapowiada mniejsze ryzyko kolektomii w przyszłości niż w przypadku utrzymywania się zmian zapalnych, nawet bez objawów klinicznych, a także mniejsze ryzyko późniejszych hospitalizacji i konieczności intensyfikacji leczenia [21].

Leczenie farmakologiczne

Korytkoterapii wymaga tylko około 1/3 pacjentów z WZJG. Odsetek wszystkich pacjentów z WZJG, którzy przyjmują leki immunosupresyjne, sięga od kilkunastu do dwudziestu kilku procent [22]. We francuskim krajowym badaniu kohortowym z udziałem ponad 19 tysięcy pacjentów z NChZJ, z czego 40% stanowili pacjenci z WZJG, tiopuryny w czasie trwania badania przyjmowało 18% pacjentów, a wcześniej 8%, przy czym 2/3 pacjentów leczonych tiopurynami miało rozległe WZJG [23]. Metrotreksat, którego skuteczność w WZJG nie została jednoznacznie potwierdzona, jest stosowany tylko u kilku procent pacjentów. Od kilku lat chorzy na WZJG odporne na konwencjonalne leczenie mogą otrzymać leczenie biologiczne, które bywa stosowane także bez wcześniejszej próby leczenia tiopurynami. Wskazania do podania leków biologicznych w WZJG są w różnych krajach odmienne i mocno zależą od stopnia refundacji leczenia przez ubezpieczyciela. Na razie trudno jest ocenić, jaka część pacjentów z WZJG jest leczona w ten sposób.

Pacjenci z ciężkim, opornym na steroidy rzutem WZJG przed podjęciem decyzji o kolektomii otrzymują jeszcze cyklosporynę lub, od niedawna, infliksymab. W badaniu z rando-

mizacją, w którym porównywano infliksymab i cyklosporynę w tym wskazaniu, skuteczność obu leków po 96 dniach od rozpoczęcia leczenia była podobna [24].

Leczenie operacyjne

Odsetek kolektomii w ciężkim rzucie WZJG utrzymuje się na mniej więcej stałym poziomie od 30 lat, mimo wprowadzenia do leczenia cyklosporyny na początku lat 80. [25]. W metaanalizie badań kohortowych i badań kontrolowanych, w grupie 1991 pacjentów 581 (27%) wymagało kolektomii, a 22 (1%) zmarło.

W europejskiej międzynarodowej kohorcie 617 pacjentów z WZJG włączonych do badania w latach 1991–1993, skumulowany odsetek kolektomii po 10 latach wynosił 8,7%: 10,4% w krajach północnych i 3,9% w krajach południowych [26]. Tę istotną ($p < 0,001$) różnicę geograficzną autorzy tłumaczą możliwym odmiennym przebiegiem choroby lub też innym progiem nasilenia objawów, który jest wskazaniem do leczenia operacyjnego w różnych krajach. U pacjentów z rozległym WZJG te odsetki wynosiły odpowiednio 22,1% oraz 8,5%. Podobnie jak w innych krajach północnoeuropejskich, w dużym populacyjnym badaniu norweskim odsetek kolektomii po 10 latach wynosił 9,8% [19]. Te odsetki są niższe niż w badaniach opisujących przebieg WZJG we wcześniejszych dekadach. W retrospektywnej ocenie kohorty pacjentów ze Szwecji (lata 1955–1974), skumulowany odsetek kolektomii po 5, 10 i 25 latach trwania choroby wynosił odpowiednio 20%, 28% i 45% [27]. U pacjentów z zajęciem całego jelita, odpowiedni odsetek wynosił 32%, 42% i 65%. Grupą obserwowaną w tym badaniu byli pacjenci ze szpitalnego rejestru, więc nie była to reprezentatywna, populacyjna próba, ale odsetek pacjentów z zasięgiem E1, E2 i E3 był tu podobny, jak w badaniach populacyjnych. W podobnie zdefiniowanej grupie 1116 pacjentów obserwowanych w Cleveland Clinic Foundation w latach 1960–1963 (średnia czasu obserwacji 12,7 roku), leczenia operacyjnego wymagało 37,5% pacjentów [28].

Wydaje się zatem, że współcześnie częstość kolektomii w WZJG jest niższa niż w historycznych kohortach. Ponieważ, jak wcześniej wspomniano, odsetek kolektomii w ciężkim rzucie pozostaje bez zmian, należy przypuszczać, że obecnie mniej operacji

wykonuje się z powodu przewlekle aktywnego, opornego na leczenie WZJG. Może to świadczyć o większej skuteczności leczenia farmakologicznego od czasu wprowadzenia immunosupresji. Nie ma jeszcze wystarczających danych, aby ocenić, czy zastosowanie leków biologicznych trwale zmniejsza częstość kolektomii w tej chorobie.

Większy, bo wynoszący 20% odsetek kolektomii po 10 latach trwania choroby obserwuje się u dzieci, co częściowo można wytłumaczyć większym zasięgiem choroby w tej populacji pacjentów [29].

Śmiertelność

Z niedawno opublikowanej metaanalizy dostępnych badań wynika, że obecnie standaryzowany współczynnik śmiertelności (SMR, *standardized mortality ratio*) u pacjentów z WZJG jest tylko nieznacznie wyższy niż w populacji ogólnej i wynosi 1,19 (95% przedział ufności, 1,06–1,35) [30]. Więcej zgonów jest wynikiem nowotworów przewodu pokarmowego, chorób płuc oraz chorób wątroby (ta część analizy dotyczyła wszystkich postaci NChZJ). Większą śmiertelność obserwuje się u osób starszych, z innymi obciążeniami chorobowymi. Ryzyko zgonu w ciągu 30 dni od wykonania kolektomii w trybie pilnym wynosi około 5%, a w trybie planowym jest dużo niższe. Oznacza to, że w porównaniu z pierwszymi doniesieniami z lat 1938–1952 na temat śmiertelności wśród pacjentów z rozpoznaniem WZJG (22%), z ciężkim rzutem (38%), operowanych w trybie pilnym (30%) i w trybie planowym (3–4%), a także z wynikami leczenia wkrótce po wprowadzeniu kortykoterapii, poprawa rokowania jest uderzająca [31]. Oprócz skuteczniejszego leczenia przeciwzapalnego, na tę poprawę złożyło się wiele innych czynników, a wśród nich zwiększenie świadomości choroby i szybsze jej rozpoznawanie, udoskonalenie technik chirurgicznych oraz metod intensywnej opieki, w tym opieki okołoperacyjnej.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Aktywność choroby

Objawy ChLC pojawiają się wcześniej, gdy zmiany są rozległe, obejmują jelito grube, lub gdy rozwiną się powikłania, takie jak zwężenie, ropień lub przetoka. Zajęciu jelita grubego częściej towarzyszą manifestacje pozajelitowe. Zmiany w jelicie cienkim zazwy-

czaj dłużej pozostają nierozpoznane. Choroba przebiega w postaci zaostrzeń i remisji, a 10–15% pacjentów ma postać stale aktywnej [7].

Wygojenie zmian zapalnych wiąże się z dłuższym utrzymywaniem się remisji klinicznej, mniejszym zapotrzebowaniem na kortykosteroidy i mniejszą liczbą resekcji jelitowych [32].

Leczenie farmakologiczne

W populacyjnej kohorcie pacjentów z ChLC obserwowanej w latach 1970–1994, kortykosteroidy otrzymało 43% pacjentów [20]. Wśród nich, remisję kliniczną uzyskało 54% pacjentów, częściową odpowiedź 30%, a 16% nie odpowiedziało na to leczenie. Po upływie roku, odpowiedź utrzymywała się u 32%, steroidozależność wystąpiła u 28%, a 38% pacjentów przeżyło leczenie operacyjne. W bardziej nam współczesnej kohorcie pacjentów z Norwegii, u których rozpoznanie choroby postawiono w latach 1990–1994, kortykosteroidy w pierwszych 5 latach choroby otrzymało prawie 3/4 pacjentów [33].

Zalecane w steroidooporności oraz steroidozależności tiopuryny przyjmuje obecnie 40–56% pacjentów z ChLC [23]. Leczenie to wydłuża czas remisji choroby, zmniejsza zapotrzebowanie na kortykoterapię, wydłuża czas do pierwszej operacji, zmniejsza liczbę zabiegów operacyjnych, w tym zabiegów w okolicy okołodobytowej oraz zmniejsza częstość nawrotów po resekcji jelita z powodu ChLC. Liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu endoskopowemu nawrotowi choroby po operacji (NNT, *number needed to treat*), wynosi 4, a klinicznemu 7 [34]. Dowody na to, że azatiopryna i 6-merkaptopuryna istotnie modyfikują przebieg choroby, pojawiły się całkiem niedawno; z chwilą, gdy można już było porównać wyniki obserwacji długoterminowych pacjentów, którzy otrzymywali takie leczenie, z historycznymi kohortami. W badaniu brytyjskim obserwowano 341 pacjentów z ChLC rozpoznaną w latach 1986–2003. Pacjentów podzielono na 3 grupy, tych z rozpoznaniem postawionym w latach 1986–1992; 1993–1998 oraz 1999–2003. Skumulowany odsetek operacji w pierwszych 5 latach choroby wynosił w tych trzech kohortach odpowiednio 59%, 37% i 25%, czyli sukcesywnie malał [35]. Autorom udało się wykazać, że wczesne (w ciągu 1 roku od rozpoznania) zastosowanie tiopuryn było niezależnym czynnikiem korelującym ze zmniejszeniem liczby operacji. Po-

dobne wnioski wynikają z obserwacji znacznie większej kohorty pacjentów z Kanady [36]. Ryzyko operacji z powodu ChLC w 5 latach od ustalenia rozpoznania w kohorcie sprzed roku 1996, z lat 1996–2000 oraz po roku 2001 wynosiło odpowiednio 30%, 22% i 18%.

W ocenie krótkoterminowej podobną jak tiopuryny skutecznością w zapobieganiu nawrotom pooperacyjnym cechują się antybiotyki z grupy nitroimidazoli, ale duże ryzyko poważnych działań niepożądanych nie pozwala na ich powszechne wykorzystanie [34].

Na wyniki długoterminowych, a także populacyjnych badań oceniających skuteczność leczenia biologicznego trzeba jeszcze poczekać, ale można przypuszczać, że podobnie jak tiopuryny, przeciwciała anty-TNF- α podane we wczesnym okresie choroby mogą zmniejszać częstość ryzyko operacji z powodu ChLC, a tym samym modyfikować jej przebieg. Z pierwszych, niewielkich badań wiadomo też, że infliksymab i adalimumab mają wysoką skuteczność w zapobieganiu endoskopowemu nawrotowi choroby po operacji (rozwojowi zmian zapalnych w okolicy zespolenia), co nie oznacza jednak, że u każdego leczenie biologiczne należy stosować z wyboru, ponieważ nawet w grupie pacjentów wysokiego ryzyka nie jest to strategia ekonomicznie uzasadniona [37–39].

Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego mogą podtrzymać remisję po operacji z powodu ChLC u jednego na 16–19 leczonych pacjentów; ta niewielka liczba podaje w wątpliwość zasadność tego leczenia [34, 40]. Za mało jest danych, żeby powiedzieć, jak leki z tej grupy wypadają w porównaniu z tiopurynami.

Leczenie operacyjne

We wspomnianej już populacyjnej kohorcie pacjentów z Norwegii, skumulowane ryzyko operacji po 10 latach choroby było równe 39%, a niezależnymi czynnikami ryzyka operacji były lokalizacja zmian w okolicy krętniczo-kątniczej, przebieg ze zwężeniami lub przetokami oraz wiek poniżej 40 lat w chwili rozpoznania [33]. Około jedną trzecią operacji wykonano w pierwszym roku od rozpoznania. W kohorcie z Minnesoty z rozpoznaniem ustalonym w latach 1970–1994, skumulowany odsetek pacjentów poddanych przynajmniej jednej operacji po 5, 10 i 20 latach wynosił odpowiednio 38%, 48% i 58% [41]. W tej kohorcie do czynników zwiększających ryzyko należały płeć męska, lokalizacja choroby w okolicy krętniczo-kątniczej lub w górnym

odcinku przewodu pokarmowego, palenie papierosów i wczesna kortykoterapia [41]. Są to lepsze wyniki niż we wcześniejszych populacyjnych badaniach skandynawskich, w których odsetek operowanych pacjentów po upływie 10 lat sięgał 60–70%. Ta różnica może oznaczać zarówno większą obecnie ostrożność przy podejmowaniu decyzji o leczeniu operacyjnym, jak i lepszą skuteczność leczenia zachowawczego.

Pacjenci, którzy po operacji z powodu ChLC palą papierosy mają 2,5-krotnie większe ryzyko następnej operacji w porównaniu z niepalącymi.

Śmiertelność

Z cytowanej już metaanalizy wynika, że śmiertelność wśród pacjentów z ChLC jest większa niż w populacji ogólnej, z SMR równym 1,38 (95% przedział ufności, 1,23–1,55) [30]. Podobne rezultaty uzyskano w metaanalizie, która objęła lata 1970–2004, w której wykazano także, że w analizowanych 30 latach SMR w ChLC nieco się obniżył [42]. Wiadomo że niektóre grupy pacjentów są szczególnie zagrożone przedwczesnym zgonem. Zwiększoną umieralność obserwuje się w pierwszych 5 latach choroby, głównie z powodu powikłań chirurgicznych. W późniejszym wieku dodatkowe zgony są spowodowane nowotworami przewodu pokarmowego i chorobami nerek. Nadumieralność obserwuje się też u osób, u których ChLC rozpoznano przed 20. rż. Warto zauważyć, że populacyjne badania z Finlandii i Norwegii dowodzą, że w tych krajach w ostatnich dekadach śmiertelność w ChLC była już taka, jak w populacji ogólnej [43, 44].

PODSUMOWANIE

1. Rośnie zapadalność na NChZJ, również na obszarach, gdzie do niedawna te choroby należały do rzadkości.
2. Częstość kolektomii w ciężkim rzucie WZJG utrzymuje się na niezmiennym poziomie od wielu lat.
3. Maleje skumulowany odsetek kolektomii w WZJG.
4. Operacje w ChLC wykonuje się obecnie rzadziej i później w przebiegu choroby niż w poprzednich dekadach.
5. Śmiertelność w NChZJ i ChLC jest nadal wyższa niż w populacji ogólnej, przy czym większa nadumieralność występuje w ChLC.

1. Lofberg R., Danielsson A., Salde L. Oral budesonide in active Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1993; 7: 611–616.
2. Lennard-Jone J. E., Longmore A.J., Jones F.A. A comparative trial of salazopyrin, prednisone and hydrocortisone retention enemata in the out-patient treatment of left-sided colitis. Preliminary report. *Proc. R. Soc. Med.* 1960; 53: 647–650.
3. Dew M.J., Hughes P., Harries A.D. i wsp. Maintenance of remission in ulcerative colitis with oral preparation of 5-aminosalicylic acid. *BMJ (Clinical research ed.)* 1982; 285: 1012.
4. Jewell D.P., Truelove S.C. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *BMJ* 1974; 4: 627–630.
5. Lichtiger S. Cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease: open-label experience. *Mt. Sinai J. Med.* 1990; 57: 315–319.
6. van Dullemen H.M., van Deventer S.J., Hommes D.W. i wsp. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109: 129–135.
7. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785–1794.
8. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M. i wsp. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142, 46–54 e42; quiz e30.
9. Sincic B.M., Vucelic B., Persic M. i wsp. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000–2004: A prospective population-based study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2006; 41: 437–444.
10. Lakatos L., Mester G., Erdelyi Z. i wsp. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977–2001. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10: 404–409.
11. Karolewska-Bochenek K., Lazowska-Przeorek I., Albrecht P. i wsp. Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. A prospective, population-based, 2-year study, 2002–2004. *Digestion* 2009; 79: 121–129.
12. Katz S., Pardi D.S. Inflammatory bowel disease of the elderly: frequently asked questions (FAQs). *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 1889–1897.
13. Picco M.F., Cangemi J.R. Inflammatory bowel disease in the elderly. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2009; 38: 447–462.
14. Moum B., Ekbohm A., Vatn M.H., Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 1564–1569.
15. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T. i wsp. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can. J. Gastroenterol.* 2005; 19 (supl. A), 5–36.
16. Vernier-Massouille G., Balde M., Salleron J. i wsp. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1106–1113.
17. Dinesen L.C., Walsh A.J., Protic M.N. i wsp. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J. Crohns Colitis* 2010; 4: 431–437.
18. Langholz E., Munkholm P., Davidsen M., Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3–11.
19. Solberg I.C., Lygren I., Jahnsen J. i wsp. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand. J. Gastroenterol.* 2009; 44: 431–440.
20. Faubion W.A., Jr., Loftus E.V., Jr., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Sandborn W.J. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255–260.
21. Ardizzone S., Cassinotti A., Duca P. i wsp. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9: 483–489 e3.
22. Saibeni S., Virgilio T., D'Inca R. i wsp. The use of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel diseases in clinical practice. *Dig. Liver Dis.* 2008; 40: 814–820.
23. Beaugerie L., Brousse N., Bouvier A.M. i wsp. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617–1625.
24. Laharie D., Bourrelle A., Branche J. i wsp. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909–1915.
25. Turner D., Walsh C.M., Steinhart A.H., Griffiths A.M. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 103–110.
26. Hoie O., Wolters F.L., Riis L. i wsp. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007; 132: 507–515.
27. Leijonmarck C.E., Persson P.G., Hellers G. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study. *Gut* 1990; 31: 329–333.
28. Farmer R.G., Easley K.A., Rankin G.B. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig. Dis. Sci.* 1993; 38: 1137–1146.
29. Gower-Rousseau C., Dauchet L., Vernier-Massouille G. i wsp. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 2080–2088.
30. Bewtra M., Kaiser L.M., TenHave T., Lewis J.D. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013; 19: 599–613.
31. Bernstein C.N., Ng S.C., Lakatos P.L. i wsp. A Review of Mortality and Surgery in Ulcerative Colitis: Milestones of the Seriousness of the Disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2013.
32. Frosliie K.F., Jahnsen J., Moum B.A., Vatn M.H. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133: 412–422.
33. Solberg I.C., Vatn M.H., Hoie O. i wsp. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 1430–1438.
34. Doherty G., Bennett G., Patil S., Cheifetz A., Moss A.C. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, CD006873 2009.
35. Ramadas A.V., Gunesh S., Thomas G.A., Williams G.T., Hawthorne A.B. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986–2003):

- a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010; 59: 1200–1206.
36. Nguyen G.C., Nugent Z., Shaw S., Bernstein C.N. Outcomes of patients with Crohn's disease improved from 1988 to 2008 and were associated with increased specialist care. *Gastroenterology* 2011; 141: 90–97.
 37. Ananthakrishnan A.N., Hur C., Juillerat P., Korzenik J.R. Strategies for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: results of a decision analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106, 2009–2017.
 38. Sorrentino D., Terrosu G., Avellini C. i wsp. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease by infliximab. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 18: 457–459.
 39. Papamichael K., Archavlis E., Lariou C., Mantzaris G.J. Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. *J. Crohns Colitis* 2012; 6: 924–931.
 40. Gordon M., Naidoo K., Thomas A.G., Akobeng A.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, CD008414, 2011.
 41. Peyrin-Biroulet L., Harmsen W.S., Tremaine W.J. i wsp. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970–2004). *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 1693–1701.
 42. Canavan C., Abrams K.R., Mayberry J.F. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25: 861–870.
 43. Manninen P., Karvonen A.L., Huhtala H. i wsp. Mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease. A population-based study in Finland. *J. Crohns Colitis* 2012; 6: 524–528.
 44. Hovde O., Kempiski-Monstad I., Smastuen M.C. i wsp. Mortality and causes of death in Crohn's disease: results from 20 years of follow-up in the IBSEN study. *Gut* 2013.