

Edyta Zagórowicz, Jarosław Reguła

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
²Klinika Gastroenterologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Programy lekowe w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

Therapeutic programs in inflammatory bowel diseases in Poland

STRESZCZENIE

Leczenie biologiczne nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ) w Polsce w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia zaczęło się na dobre z chwilą wprowadzenia tak zwanych programów terapeutycznych, przeznaczonych osobno dla pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) i pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC). Treść tych programów podlega systematycznym modyfikacjom wynikającym z sukcesywnego rejestrowania i dopuszczania do obrotu farmaceutycznego kolejnych biopodobnych inhibitorów TNF, czyli leków biologicznych pierwszej generacji

stosowanych w NChZJ, oraz decyzji Ministra Zdrowia o refundacji nowych leków o innych niż hamowanie TNF mechanizmach działania przeciwzapalnego zarejestrowanych do leczenia NChZJ w ostatnich latach. Lata 2018 i 2019 przyniosły szczególnie duże zmiany i celem tego artykułu jest omówienie aktualnych możliwości leczenia biologicznego w ramach programów terapeutycznych, z ich zaletami i wadami.

Gastroenterologia Kliniczna 2019, tom 11, nr 4, 113–119

Słowa kluczowe: nieswoiste choroby zapalne jelit, leczenie biologiczne, leczenie w Polsce, programy terapeutyczne

ABSTRACT

Reimbursement of biologic therapy in inflammatory bowel disease (IBD) by the National Health Fund in Poland has been started with implementation of so called therapeutic programs developed for ulcerative colitis and Crohn's disease separately. The treatment rules defined in the programs have been regularly modified along with registration of consecutive biosimilars of anti-TNFs, being the first generation of biologic drugs in IBD, and

new drugs with different modes of action. Significant modifications occurred in the years 2018–2019 and the aim of this paper is presentation of current rules of biologic treatment in Poland in the frames of therapeutic programs with their advantages and disadvantages.

Gastroenterologia Kliniczna 2019, tom 11, nr 4, 113–119

Key words: inflammatory bowel disease, biologic treatment, treatment in Poland, therapeutic programs

WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO

Aktualna wersja programu, oznaczonego symbolem B55, obowiązuje od maja 2018 roku [1].

Kryteria włączenia do programu

Program obejmuje leczenie infliksymabem pacjentów z aktywnym wrzodziejącym

zapaleniem jelita grubego (WZJG), którzy ukończyli 6. rok życia i niedostatecznie odpowiedzieli na standardowe leczenie, obejmujące kortykosteroidy oraz tiopuryny, lub tego leczenia nie tolerują, lub mają do niego przeciwwskazania. Dodatkowe kryterium jest brak wskazań lub przeciwwskazania do leczenia cyklosporyną, która jest tańszą, a nie mniej skuteczną alternatywą dla infliksymabu u pacjentów z ciężkim

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Edyta Zagórowicz
Klinika Gastroenterologii
Onkologicznej
Narodowy Instytut Onkologii — PIB
ul. Roentgena 5,
02–781 Warszawa
e-mail: ezagorowicz@wp.pl

rzutem WZJG opornym na dożylnie leczenie steroidami. Z wyjątkiem wieku, jednakowe są kryteria, które pacjent musi spełnić, aby rozpocząć leczenie wedolizumabem — to ostatnie leczenie jest refundowane jedynie u chorych, którzy skończyli 18. rok życia.

Aktywność choroby upoważniająca do rozpoczęcia leczenia biologicznego w ramach programu, to co najmniej 7 punktów w skali Mayo u dorosłych lub co najmniej 65 punktów w skali *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) u dzieci [2, 3].

Ważne i dość liczne są przeciwwskazania do udziału w programie wymienione w jego opisie i te, które można stwierdzić między innymi poprzez badania zalecane podczas kwalifikacji do programu, również zawarte w opisie programu.

W praktyce tak sformułowane wytyczne pozwalają na prowadzenie leczenia biologicznego u najczęściej spotykanych chorych, którzy mają do niego wskazania, a więc:

1. Leczenie infliksymabem chorych z ciężkim rzutem WZJG opornym na kortykoterapię dożylną. U chorych, którzy wcześniej nie byli leczeni tiopurynami, alternatywą dla infliksymabu jest cyklosporyna. Po niepowodzeniu leczenia tiopurynami lub w przypadku przeciwwskazań do leczenia cyklosporyną lekiem z wyboru jest infliksymab.
2. Leczenie infliksymabem lub wedolizumabem chorych z umiarkowanie ciężkim rzutem opornym na kortykoterapię dożylną.
3. Leczenie infliksymabem lub wedolizumabem chorych steroidozależnych pomimo stosowania tiopuryn lub nietolerujących leczenia tiopurynami. Przedłużanie leczenia steroidami jest u nich bowiem przeciwwskazane, co mieści się w kryteriach zawartych w opisie programu.

Dodatkowo do programu można włączyć pacjentów wymagających kontynuacji leczenia infliksymabem lub wedolizumabem, jeśli ich dotychczasowe leczenie było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP), pod warunkiem że przed rozpoczęciem terapii pacjenci ci spełniali kryteria włączenia do programu. Należy jednak pamiętać, że łączny czas terapii infliksymabem/wedolizumabem

nie może być dłuższy niż łączny czas terapii indukcyjnej i podtrzymującej każdym z tych leków określonych w programie.

Przebieg leczenia w ramach programu

Leczenie infliksymabem i wedolizumabem polega na dożylnym podaniu leku, 5 mg/kg infliksymabu lub niezależnie od masy ciała 300 mg wedolizumabu w tygodniach 0,2 i 6, a następnie ocenie aktywności choroby. W przypadku zadowalającej odpowiedzi, zdefiniowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI, terapia podtrzymująca rozpoczyna się po 14 tygodniach od podania pierwszej dawki indukcyjnej. Warto zauważyć, że w definicji odpowiedzi nie ma wymogu poprawy endoskopowej, co oznacza, że sama odpowiedź kliniczna może być podstawą do kontynuacji leczenia.

Dawkowanie infliksymabu/wedolizumabu w ramach programu terapeutycznego leczenia WZJG powinno się odbywać zgodnie z dawkowaniem określonym w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) każdego preparatu. Dawkowanie infliksymabu u pacjentów z WZJG zalecane w ChPL to 5 mg na kg masy ciała w tygodniach 0,2 i 6, a następnie co 8 tygodni. Nie zaleca się tam modyfikacji dawki leku w tej grupie chorych. Natomiast zgodnie z ChPL wedolizumabu u pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg leku co cztery tygodnie.

Zakończenie leczenia następuje w przypadku braku odpowiedzi, wystąpienia działań niepożądanych lub wystąpienia powikłań wymagających innego określonego postępowania. Jeśli żadna z tych okoliczności nie występuje i istnieje potrzeba kontynuacji leczenia, może ono trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi, jednak nie dłużej niż 12 miesięcy w przypadku infliksymabu oraz 54 tygodnie w przypadku wedolizumabu od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. Wznowienie leczenia w ramach programu jest możliwe dopiero wtedy, gdy aktywność choroby ponownie wzrośnie do poziomu zdefiniowa-

nego w programie, a w powtórzonej pełnej kwalifikacji pacjenta do programu nie będzie przeciwwskazań.

Zmiana leczenia

Program dopuszcza zamianę leków infliksymab/wedolizumab w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, wystąpienia działań niepożądanych lub powikłań wymagających innego określonego postępowania. Terapię kolejnym lekiem rozpoczyna się od okresu indukcji, a czas jej trwania jednym i drugim lekiem liczy się osobno (nie sumuje się). Na przykład jeżeli z powodu nieskuteczności infliksymabu przerywa się leczenie po trzech dawkach indukcyjnych i rozpoczyna leczenie wedolizumabem, to jeżeli jest ono skuteczne i nie ma przeciwwskazań, można je prowadzić przez 54 tygodnie.

Gdy zachodzi konieczność zmiany leczenia (włączenia pacjenta do nowego programu), często pojawia się dylemat, czy wstępne badania należy powtórzyć, czy też opierać się na wynikach uzyskanych podczas pierwotnej kwalifikacji. W praktyce, badania w kierunku gruźlicy, podobnie jak badania wirusologiczne i EKG powtarza się zwykle, jeśli od poprzednich minęło ponad 6 miesięcy, a pozostałe rutynowe badania laboratoryjne — niezależnie od tego, ile czasu minęło od pierwotnej kwalifikacji, ponieważ są potrzebne do monitorowania leczenia.

Monitorowanie leczenia

Ocena aktywności choroby odpowiednio w skali Mayo lub PUCAI jest zalecana przy każdej wizycie pacjenta związanej z podaniem leku w czasie indukcji remisji oraz przynajmniej co 8 tygodni w czasie leczenia podtrzymującego. W odniesieniu do skali Mayo, musi ona zawierać ocenę endoskopową po zakończeniu indukcji remisji, ponieważ do decyzji o rozpoczęciu leczenia podtrzymującego w 14. tygodniu potrzebny jest pełny wynik oceny aktywności choroby. Podczas pozostałych wizyt wystarczy ocena częściowa, bez endoskopii. Ponadto wymagane są badania laboratoryjne: morfologia

i CRP (*C-reactive protein*) w tygodniach 2., 6. i 14. oraz morfologia, CRP i aktywność transaminaz w trakcie leczenia podtrzymującego, nie rzadziej niż co 8 tygodni.

Wady programu

Z punktu widzenia klinicystów największą wadą aktualnego programu jest krótki okres refundacji leczenia (tylko 12 miesięcy) oraz niemożność kontynuacji leczenia poza wyznaczone ramy czasowe u pacjentów w remisji lub z poprawą, u których wcześniejszy przebieg choroby był bardzo ciężki. Należy do nich zaliczyć tych, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na wszystkie inne linie leczenia dostępne w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia; na przykład pacjentów w remisji uzyskanej w trakcie leczenia wedolizumabem, którzy wcześniej byli bez powodzenia leczeni tiopurynami oraz infliksymabem. Druga grupa, u której nie powinno się przerywać leczenia, to pacjenci, u których po wcześniejszym przerwaniu skutecznego leczenia danym lekiem doszło do nawrotu opanowanego dzięki ponownemu włączeniu do programu leczenia tym samym lekiem.

Inną wadą programu jest wykluczenie z niego kobiet w ciąży, co stoi w sprzeczności z aktualnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia takich pacjentek, sformułowanymi w wytycznych *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) oraz w najnowszych zaleceniach *American Gastroenterology Association* dotyczących prokreacji w NChZJ, w których rekomenduje się już kontynuację leczenia anty-TNF- α (*anty-tumor necrosis factor alfa*) przez całą ciążę oraz okres karmienia [4]. W praktyce kobiety w ciąży, które wymagają leczenia biologicznego, są leczone poza programem, w ramach JGP.

Inne oczekiwania klinicystów

W 2018 roku w Europie i w Stanach Zjednoczonych do leczenia WZJG zarejestrowano tofacytinib, doustny inhibitor kinaz tyrozynowych (Janusa), który jest szybko wchłanianym drobnocząsteczkowym lekiem o krótkim czasie półtrwania [5]. Kinazy Janusa to cztery wewnątrzkomórkowe kinazy tyrozynowe (JAK1 [*Janus-activated kina-*

ses], JAK2, JAK3 i TYK2) regulujące liczne funkcje komórek związane z ich cyklem życia oraz odpowiedzią immunologiczną. Szlaki JAK biorą udział w utrzymywaniu przewlekłego zapalenia charakteryzującego NCHZJ oraz stymulacji aktywności limfocytów B i T. Nieco wcześniej tofacytinib uzyskał rejestrację w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i od 2019 roku jest dostępny dla polskich pacjentów w ramach programu terapeutycznego. Czekamy teraz na opinię Ministerstwa Zdrowia i Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i możliwość leczenia tofacytinibem pacjentów z ciężkim przebiegiem WZJG, w tym pacjentów opornych na leki biologiczne.

CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Aktualna wersja programu, oznaczonego symbolem B.32, obowiązuje od listopada 2019 roku [1].

Kryteria włączenia do programu

Program umożliwia zastosowanie infliksymabu lub adalimumabu u pacjentów od 6. roku życia oraz wedolizumabu i ustekinumabu u pacjentów, którzy ukończyli 18. lat rok życia. Leczenie w ramach programu mogą otrzymać pacjenci z ciężką, czynną postacią choroby (wynik pediatrycznego wskaźnika aktywności choroby Crohna, *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* [PCDAI] co najmniej 51 punktów w przypadku pacjentów od 6 lat do momentu ukończenia 18. roku życia albo wynik wskaźnika aktywności choroby Crohna [CDAI, *Crohn's Disease Activity Index*] ponad 300 punktów u pacjentów po 18. roku życia) przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia.

W przypadku ustekinumabu, dodatkowe kryterium to niepowodzenie leczenia przeciwciałami TNF- α , co oznacza, że nie można go zastosować jako pierwszego leku biologicznego ani u pacjentów z nieskutecznością leczenia wedolizumabem, a jedynie dopiero wtedy, gdy nieskuteczne były infliksymab lub adalimumab, lub występują u nich

przeciwwskazania lub objawy nietolerancji tego leczenia.

Infliksymab i adalimumab mogą być również stosowane u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne — niezależnie od nasilenia choroby (ani od wartości CDAI i PCDAI).

Przeciwwskazania do leczenia w ramach programu są podobne jak w przypadku WZJG, podobna jest również lista badań wymaganych do kwalifikacji do programu.

Podobnie jak w przypadku WZJG, w ramach programu można kontynuować leczenie rozpoczęte w JGP, na zasadach opisanych powyżej.

Przebieg leczenia w ramach programu

W przypadku każdego z czterech leków inny jest czas trwania terapii indukującej remisję i liczba dawek, które się na nią składają. Po podaniu ostatniej dawki w ramach terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie. Do tego, żeby kontynuować leczenie (rozpocząć leczenie podtrzymujące), potrzebna jest udokumentowana odpowiedź kliniczna, zdefiniowana jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej albo zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 12,5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI do 30 punktów. Dawkowanie leków powinno być zgodne z ChPL, wytycznymi ECCO i *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPHAGAN).

1. Leczenie infliksymabem: okres terapii indukcyjnej trwa 6 tygodni (dwa podania leku w dawce 5 mg/kg dożylnie w odstępie dwóch tygodni, w czasie 0 i 2 tyg.); po 6 tygodniach od pierwszej dawki dokonuje się oceny aktywności choroby i w przypadku odpowiedzi rozpoczyna leczenie podtrzymujące. W leczeniu podtrzymującym podaje się infliksymab w dawce 5 mg/kg dożylnie co 8 tygodni. W przypadku zmniejszenia odpowiedzi, dawkę leku można zwiększyć.

zyć. Trzeba zwrócić uwagę, że chociaż w opisie programu tego stwierdzenia nie ma, to zgodnie z ChPL infliksymabu u pacjentów z czynną postacią ChLC z przetokami, odpowiedź na leczenie ocenia się nie po dwóch, ale po trzech dawkach leku (0,2 i 6 tygodni) i nie później niż w czasie, kiedy powinno się podać pierwszą dawkę podtrzymującą, czyli 14 tygodni po pierwszej dawce.

2. Leczenie adalimumabem: terapia indukcyjna trwa 12 tygodni (sześć podań leku co 2 tygodnie, pierwsza dawka — 160 mg, druga dawka — 80 mg, a następnie po 40 mg podskórnie niezależnie od masy ciała). W momencie upływu 12 tygodni dokonuje się oceny i ewentualne rozpoczyna leczenie podtrzymujące. W leczeniu podtrzymującym podaje się adalimumab w dawce 40 mg podskórnie co 2 tygodnie. W przypadku zaniku odpowiedzi można zwiększyć dawkę leku do 80 mg co 2 tygodnie lub częstość podawania do 40 mg co tydzień.
3. Leczenie wedolizumabem: terapia indukcyjna trwa 14 tygodni (trzy podania leku 300 mg dożylnie niezależnie od masy ciała w czasie 0, 2 i 6 tygodni; w momencie upływu 14 tygodni dokonuje się oceny aktywności choroby i ewentualne rozpoczyna leczenie podtrzymujące. W przypadku braku lub niewystarczającej odpowiedzi w 10. tygodniu można podać dodatkowo czwartą dawkę indukcyjną w zależności od decyzji lekarza prowadzącego. W leczeniu podtrzymującym podaje się wedolizumab dawce 300 mg dożylnie co 8 tygodni. W przypadku zaniku odpowiedzi częstość podawania leku można zwiększyć do 300 mg co 4 tygodnie.
4. Leczenie ustekinumabem: terapia indukcyjna trwa 8 tygodni (jedno dożylne podanie leku w dawce 260, 390 lub 520 mg, zależnie od masy ciała). Najmniejsza dawka przeznaczona jest dla osób o masie do 55 kg, a największa — powyżej 85 kg. W momencie upływu 8 tygodni ocenia się aktywność choroby i ewentualne rozpoczyna leczenie podtrzymujące. W leczeniu podtrzymującym podaje się ustekinumab dawce 90 mg podskórnie co 12 tygodni. W przypadku zaniku odpo-

wiedzi częstość podawania leku można zwiększyć do 90 mg co 8 tygodni.

Łącznie leczenie indukcyjne i podtrzymujące remisję z użyciem infliksymabu albo wedolizumabu może trwać nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. Leczenie kończy się wcześniej w przypadku, gdy dojdzie do zaniku odpowiedzi na leczenie. Leczenie adalimumabem lub ustekinumabem jest refundowane tylko przez 12 miesięcy.

Podobnie jak w przypadku WZJG, u dorosłych z ChLC wznowienie leczenia w ramach programu jest możliwe dopiero wtedy, gdy aktywność choroby ponownie wzrośnie do poziomu zdefiniowanego w programie, a powtórzona pełna ocena kwalifikująca pacjenta do programu nie unaoczni przeciwwskazań. Dodatkowo u dorosłych pacjentów z ChLC obowiązuje kryterium czasu; od przerwania leczenia do jego ponownego rozpoczęcia musi upłynąć przynajmniej 8 tygodni w przypadku adalimumabu i przynajmniej 16 tygodni w przypadku pozostałych leków.

Łagodniejsze kryteria dotyczą pacjentów pediatrycznych: nie ma tu wymogu upływu czasu, do wznowienia leczenia infliksymabem lub adalimumabem można zakwalifikować pacjenta z PCDAI ponad 10 punktów.

Zmiana leczenia

W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia infliksymabem lub adalimumabem, lub ustekinumabem, lub wedolizumabem, lub wystąpieniu działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację dopuszczalne jest zastosowanie innego leku dozwolonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu ChLC po spełnieniu kryteriów tego programu, o ile nie został on zastosowany wcześniej. Terapia nowym lekiem zaczyna się od okresu indukcji, a czas trwania nowego leczenia nie może być dłuższy niż przewidziany w programie (okresy leczenia poprzednim i nowym lekiem nie sumują się).

Monitorowanie leczenia

Po zakończeniu leczenia indukcyjnego należy ocenić aktywność ChLC w skali CDAI albo PCDAI. Uzyskanie zdefiniowanej

wcześniej odpowiedzi na leczenie pozwala je kontynuować. Wtedy też należy wykonać następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, aminotransferaza alaninowa (AlAT) i aminotransferaza asparaginowa (AspAT). W leczeniu podtrzymującym przy każdej wizycie pacjenta związanej z podaniem kolejnej dawki leku obowiązują oceny CDAI albo PCDAI (jeśli dotyczy dzieci) oraz wykonanie tych samych badań laboratoryjnych.

Wady programu

Refundacja wedolizumabu i ustekinumabu w ChLC, wprowadzona pod koniec ubiegłego roku, znacznie poprawiła możliwości leczenia chorych z opornością na przeciwciała anty-TNF oraz z przeciwwskazaniami do ich stosowania, ale nie rozwiązała innych problemów występujących w trakcie leczenia biologicznego.

Główny problem to zbyt duża wartość CDAI wymagana jako wstępny warunek do rozpoczęcia leczenia w ramach programu. W wytycznych towarzystw lekarskich wskazaniem do intensyfikacji leczenia ChLC, w tym rozpoczęcia leczenia biologicznego, jest już umiarkowana aktywność choroby, czyli CDAI co najmniej 220 punktów.

Ponadto program wymusza przerwanie leczenia po 12 lub 24 miesiącach, w zależności od rodzaju preparatu. Ani przebieg naturalny ChLC, ani zgromadzone dane kliniczne na temat terapii podtrzymujących z zastosowaniem leków biologicznych nie uzasadniają przerywania leczenia czy różnicy w długości prowadzenia leczenia poszczególnymi preparatami. Niewątpliwie bardziej uszkodzeni są chorzy leczeni adalimumabem i ustekinumabem.

Według najnowszych wytycznych ECCO, w remisji ChLC uzyskanej po zastosowaniu leku biologicznego należy to leczenie kontynuować [6]. Z dostępnych danych wynika, że spośród pacjentów którzy raz pierwszy otrzymują leczenie biologiczne i kończą kurs w remisji, 40% wymaga powrotu do leczenia biologicznego z powodu nawrotu w ciągu następnych 12 miesięcy [7]. Warto byłoby mieć możliwość nieprzerwanej kontynuacji leczenia przynajmniej w takich

pacjentów, dopóki jest ono skuteczne. Również czas, który musi upłynąć do ponownej kwalifikacji do programu (8 tygodni w przypadku adalimumabu i 16 tygodni w przypadku pozostałych leków) niepotrzebnie wydłuża cierpienie chorych i często zmusza do pomostowego stosowania steroidów.

Podobnie jak w WZJG, wbrew wytycznym towarzystw lekarskich, program nie obejmuje kobiet w ciąży, które w tej sytuacji muszą być leczone w ramach JGP.

PODSUMOWANIE

W ostatnich dwóch latach znacznie poprawiły się możliwości zastosowania innowacyjnych leków u polskich pacjentów z NChZJ, bo z wyjątkiem tofacytinibu zarejestrowanego do leczenia WZJG, mają oni teraz dostęp do wszystkich nowoczesnych preparatów. Głównym ograniczeniem programów terapeutycznych w obu jednostkach chorobowych jest konieczność przerywania skutecznego leczenia po upływie zdefiniowanego czasu. Ponadto w programie leczenia ChLC zbyt wysoki jest próg aktywności pozwalający rozpocząć leczenie biologiczne, niezgodny z obowiązującymi wytycznymi towarzystw lekarskich. Warto także zauważyć, że w polskich programach terapeutycznych nie uwzględnia się korzyści, jakie w trakcie monitorowania leczenia przyniosłoby oznaczenie poziomów leku biologicznego oraz poziomów przeciwciał przeciwko lekowi dla uzyskania optymalnego dawkowania w terapii biologicznej.

Piśmiennictwo:

1. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51). Załącznik B.32. Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (ICD-10 K 50). <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>.
2. Bartnik W, Wejman J. Atlas kliniczno-patologiczny nieswoistych chorób zapalnych jelit. Termedia, Poznań 2017.
3. Karolewska-Bochenek K, Łazowska-Przeorek I, Albrecht P. ABC nieswoistych zapaleń jelit (NZJ) u dzieci. *Terapia*. 2014; 5(2): 49–57.
4. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, et al. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroentero-

- logical Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology*. 2019; 156(5): 1508–1524, doi: [10.1053/j.gastro.2018.12.022](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.022), indexed in Pubmed: [30658060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658060/).
5. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017; 376(18): 1723–1736, doi: [10.1056/NEJMoa1606910](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606910), indexed in Pubmed: [28467869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28467869/).
6. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020; 14(1): 4–22, doi: [10.1093/ecco-jcc/jjz180](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180), indexed in Pubmed: [31711158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31711158/).
7. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(1): 17–31, doi: [10.1093/ecco-jcc/jjx101](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx101), indexed in Pubmed: [28981623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28981623/).