

**Edyta Zagórowicz**

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

# Kiedy można przerwać leczenie farmakologiczne w nieswoistych chorobach zapalnych jelit?

## When to discontinue pharmacological treatment for inflammatory bowel disease?

### STRESZCZENIE

Pacjenci z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit powinni być pod stałą opieką specjalistów, których zadaniem jest dążyć do uzyskania i podtrzymania remisji choroby oraz ograniczyć ryzyko powikłań choroby jak i samego leczenia. Większość pacjentów w remisji choroby przyjmuje leki podtrzymujące ją. Leczenie to przerywa się, gdy są szanse na utrzymanie remisji bez niego, gdy istnieje ryzyko poważnych działań niepożądanych, lub takie już wystąpiły, albo z powodu wysokich kosztów. Z przeglądu piśmiennictwa na temat planowego przerywania leczenia wynika, że aminosalicylany we

wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego powinno się stosować bezterminowo, również dlatego, że może to zmniejszyć ryzyko raka jelita grubego. Z uwagi na zwiększone ryzyko rozwoju chorób limfoproliferacyjnych u pacjentów przyjmujących tiopuryny, szczególnie u osób starszych, warto rozważyć zakończenie leczenia po kilku latach remisji choroby. Leczenie biologiczne można przerwać po kilku miesiącach remisji klinicznej, laboratoryjnej i endoskopowej, lub kontynuować, dopóki działa.

**Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 3, 88–91**

**Słowa kluczowe: nieswoiste choroby zapalne jelit, farmakoterapia, przerywanie leczenia**

### ABSTRACT

Patients with inflammatory bowel disease should receive specialist care aimed to induce and maintain remission of the disease and to control risk of complications of both the disease and treatment. Majority of patients in remission use maintenance treatment. The treatment is stopped when there is an opportunity to maintain remission off treatment, there is a risk of serious complications or they already occurred, or because of high costs. A review of literature on elective treatment discontinuation was performed. Aminosaliclates for ulcerative colitis should be used

indefinitely, also for their chemopreventive activity against colorectal cancer. Because of increased risk of lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines, particularly in the elderly, one should consider to stop this treatment following sustainable remission of a few years' duration. Biological treatment may be discontinued after several months of clinical remission confirmed in laboratory and endoscopic examinations or is continued until it works.

**Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 3, 88–91**

**Key words: inflammatory bowel disease, pharmacotherapy, treatment discontinuation**

#### 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 28 31,  
faks: 22 546 30 35  
e-mail: ezagorowicz@wp.pl

## WSTĘP

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ), do których zalicza się wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oraz niezdefiniowane zapalenie jelita grubego, to przewlekłe choroby zapalne przewodu pokarmowego, których początek przypada najczęściej w 3. lub 4. dekadzie życia [1]. Częstość ich występowania rośnie, nie tylko w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej, w których zapadalność i chorobowość są wysokie od lat, ale także w naszym regionie, gdzie do niedawna NChZJ były rozpoznawane stosunkowo rzadko [2–4]. Chorzy z NChZJ powinni być pod stałą opieką gastroenterologa, a niekiedy także chirurga, których zadaniem jest dążyć do uzyskania i podtrzymania remisji choroby oraz ograniczyć ryzyko wystąpienia jej powikłań oraz powikłań samego leczenia. Większość pacjentów w remisji przyjmuje leczenie podtrzymujące, które przy dobrej tolerancji i skuteczności trwa całymi latami. Są trzy główne powody przerywania takiego leczenia:

- 1) możliwość utrzymania trwałej remisji bez leczenia,
- 2) ryzyko poważnych działań niepożądanych lub ich wystąpienie,
- 3) wysoki koszt leczenia. W tym artykule omówiono wyniki badań, w których starano się ustalić, kiedy można planowo przerwać skuteczne leczenie przeciwzapalne u pacjentów z NChZJ.

## AMINOSALICYLANY

Podstawą farmakoterapii WZJG są preparaty zawierające kwas 5-aminosalicylowy, stosowane zarówno w indukcji remisji, jak i dla jej podtrzymania, doustnie (w Polsce sulfasalazyna i mesalazyna) oraz doodbytniczo, w postaci wlewek, pianki lub czopków (mesalazyna). W trzech badaniach z randomizacją oceniano, czy u pacjentów z długotrwałą remisją choroby kontynuacja leczenia zmniejsza częstość nawrotów. W pierwszym niewielkim badaniu sulfasalazyna nie przyniosła korzyści chorym, którzy pozostawali bez objawów przez ponad rok, ale ich obserwacja trwała zaledwie 6 miesięcy [5]. W dwóch innych badaniach u chorych w remisji trwającej powyżej 12 miesięcy wykazano statystycznie znamienny korzystny efekt działania aminosalicylanów (w pierwszym — sulfasalazyny, w drugim — mesalazyny), w tym również w podgrupie pacjentów w remisji trwającej odpowiednio

ponad 3 lata i ponad 2 lata, chociaż w drugim badaniu wielkość grupy była zbyt mała, żeby potwierdzić znamienność statystyczną [6, 7].

Wytyczne *European Crohn's and Colitis Organisation* na temat leczenia WZJG zalecają długoterminowo stosować aminosalicylany, ponieważ oprócz podtrzymania remisji może to zmniejszyć ryzyko rozwoju raka jelita grubego [8]. Dla przypomnienia, do niezbędnych laboratoryjnych badań kontrolnych zalecanych u pacjentów stosujących te leki należy morfologia krwi obwodowej, aktywność transaminaz i stężenie kreatyniny w surowicy oraz badanie ogólne moczu.

## TIOPURYNY

Odsetek pacjentów z WZJG, którym z powodu steroidozależności, steroidooporności, lub niekiedy nietolerancji aminosalicylanów, zaleca się leczenie immunosupresyjne tiopurynami, wynosi od kilkunastu do dwudziestu kilku procent [9, 10]. Leczenie tiopurynami jest stosowane u większości pacjentów z ChLC; w dużym francuskim obserwacyjnym badaniu kohortowym odsetek pacjentów, którzy w chwili analizy lub wcześniej przyjmowali tiopuryny, wynosił 56% [9]. Metotreksat, którego skuteczność w WZJG nie została jednoznacznie potwierdzona, stosowany jest częściej w ChLC, ale dopiero w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji tiopuryn. Lek ten otrzymuje tylko kilka procent pacjentów z NChZJ [9].

Wynik jedyne badania z randomizacją, w którym oceniono skutki zaprzestania leczenia azatiopryną u 71 pacjentów z WZJG w remisji trwającej ponad 6 miesięcy, wykazał, że w ciągu roku odsetek nawrotów wyniósł 36% w grupie nadal leczonych i 59% w grupie bez leku [11]. W retrospektywnym badaniu z najdłuższym, bo 5-letnim czasem obserwacji, w grupie 143 pacjentów z WZJG w remisji trwającej ponad 6 miesięcy, leczonych azatiopryną lub merkaptopuryną, odsetek nawrotów w ciągu pierwszego roku po odstawieniu leku wynosił 37%, a w ciągu 5 lat 75% (u pacjentów z ChLC te odsetki były podobne) [12]. Przy uwzględnieniu wszystkich opublikowanych badań, prospektywnych i retrospektywnych, średnia częstość nawrotów WZJG w ciągu pierwszego roku po odstawieniu leczenia tiopurynami wynosiła 53%, a ciągu 5 lat 70% [13].

W ChLC przeprowadzono dwa badania z randomizacją, kontrolowane placebo, w których oceniono skutki zaprzestania leczenia azatiopryną, których wyniki również wykazały, że odsetek nawrotów w ciągu pierwszego

**Tabela 1.** Częstość występowania chorób limfoproliferacyjnych w różnych grupach wiekowych u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit leczonych i nieleczonych tiopurynami [9]

Wiek	Częstość występowania chorób limfoproliferacyjnych u chorych na nieswoiste choroby zapalne jelit na 1000 pacjentolat		
	W trakcie leczenia tiopurynami	Leczeni tiopurynami w przeszłości	Nigdy nieleczeni
< 50	0,37	0	0
50–65	2,58	0,66	0,4
> 65	5,41	1,88	1,68

roku w grupie leczonych (5–8%) jest niższy niż w grupie przyjmującej placebo (21–41%) [14, 15]. W badaniach prospektywnych i retrospektywnych łącznie, średni odsetek nawrotów ChLC w ciągu pierwszego roku po zaprzestaniu leczenia tiopurynami wynosił 38%, a po 5 latach — 74% [13]. Czynniki, które łączą się z większym ryzykiem nawrotu WZJG, to płeć męska, duży zasięg choroby i krótki czas remisji przed zakończeniem leczenia [15, 16]. Krótki czas remisji oraz krótki czas remisji bez steroidów zapowiadają także nawrót ChLC, a pozostałe zidentyfikowane czynniki ryzyka to laboratoryjne i endoskopowe cechy aktywnego zapalenia [15].

Planowe przerwanie leczenia tiopurynami rozważa się przede wszystkim z uwagi na zwiększone ryzyko rozwoju chorób limfoproliferacyjnych u pacjentów z NChZJ, którzy przyjmują te leki [9]. Jak wynika z danych przytoczonych w tabeli 1, ryzyko jest największe w grupie osób po 65. roku życia i to przede wszystkim w tej grupie wiekowej należy, kiedy jest to możliwe, zaprzestać leczenia albo wprowadzić „wakacje od leku”. Zdaniem ekspertów, rozpoczynanie leczenia tiopurynami u w tej grupie wiekowej należy rozważać tylko w wyjątkowych przypadkach [17].

W opinii ekspertów pojawienie się raka skóry (NMSC, *non melanoma skin cancer*), który jest drugim rodzajem nowotworu częściej występującym wśród pacjentów leczonych tiopurynami, nie jest wskazaniem do przerwania leczenia, ale kolejne nowotwory tego typu — już tak [18]. Warto wspomnieć, że obecnie u chorych leczonych tiopurynami zaleca się wykonywanie co roku badania dermatologicznego, a jeśli to możliwe, kierowanie ich w tym celu do specjalisty. Jeśli dojdzie do rozpoznania innej choroby nowotworowej w trakcie leczenia immunosupresyjnego, w większości przypadków pacjenci mogą kontynuować to leczenie.

## PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE PRZECIWKO TNF- $\alpha$

Nie wiadomo jeszcze, jaka część pacjentów z NChZJ otrzymuje lub otrzyma przeciwciała monoklonalne anty-TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor alfa*), stosowane do niedawna dopiero w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego, a obecnie także przed leczeniem immunosupresyjnym lub zamiast niego. Obecnie odsetek wszystkich pacjentów z NChZJ, którzy otrzymali leczenie biologiczne, prawdopodobnie nie przekracza 20% [9]. Dotychczas przeprowadzone badania nad trwałością remisji po zakończeniu leczenia biologicznego dotyczyły głównie infliksymabu w ChLC. W grupie 115 pacjentów, leczonych infliksymabem i azatiopryną przez przynajmniej rok, w remisji bez steroidów trwającej ponad 6 miesięcy, nawrót choroby po zakończeniu leczenia biologicznego w pierwszym roku obserwacji nastąpił u 52 pacjentów (44%) [19]. W podobnym badaniu, które objęło 48 pacjentów obserwowanych do 7 lat, z których 2/3 stosowało dalej leczenie immunosupresyjne, odsetek nawrotów wynosił 50% po 15 miesiącach i 65% po 7 latach od zakończenia leczenia infliksymabem [20]. Średni odsetek nawrotów ChLC w ciągu pierwszego roku po odstawieniu infliksymabu wynosi 45% i rośnie do 75% po 5 latach [13]. W pierwszej pracy oceniającej częstość nawrotów w ciągu pierwszego roku po zakończeniu leczenia adalimumabem wyniki były podobne [21]. Czynniki związane z wysokim ryzykiem nawrotu to, podobnie jak w przypadku tiopuryn, krótki czas remisji oraz laboratoryjne (wysokie stężenie CRP [*C-reactive protein*], duża liczba płytek krwi) i endoskopowe cechy aktywnego stanu zapalnego.

Warto dodać, że u pacjentów z ChLC otrzymujących infliksymab w skojarzeniu z azatiopryną, zakończenie leczenia azatiopryną, przy kontynuacji leczenia biologicznego także niesie ze sobą ryzyko nawrotu choroby

(15% w ciągu pierwszego roku i aż 59% w ciągu dwóch lat od zakończenia leczenia) [22].

## PODSUMOWANIE

Przerwanie leczenia biologicznego można rozważyć u pacjentów z przynajmniej kilkumiesięczną remisją bez kortykosteroidów, z prawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych, u których zmiany śluzówkowe uległy zagojeniu. Z uwagi na dużą częstość nawrotów nawet u takich pacjentów, wielu ekspertów uważa jednak, że jeżeli to dopiero leczenie biologiczne pozwoliło uzyskać remisję, pacjent je dobrze toleruje, a refundacja kosztów nie stanowi problemu, to należy je kontynuować [13, 18].

Podobnie jak w przypadku tiopuryn, rozpoznanie choroby nowotworowej w trakcie leczenia biologicznego jest wskazaniem do oceny związku między nowotworem i lekiem

oraz konsultacji z onkologiem. W przypadku nowotworów, w odniesieniu do których istnieje przesłanki, że ich występowanie łączy się z leczeniem anty-TNF- $\alpha$  (czerniak złośliwy, choroby limfoproliferacyjne), jego kontynuacja nie jest zalecana.

### Do zapamiętania

Nawet przy długotrwałej remisji WZJG nie zaleca się przerywania leczenia aminosalicylanami. Po kilku latach remisji WZJG lub ChLC podtrzymywanej tiopurynami warto rozważyć przerwę w leczeniu lub jego zakończenie.

Częstość nawrotów ChLC jest wysoka już w ciągu pierwszego roku po zakończeniu leczenia biologicznego.

Ryzyko nawrotu jest mniejsze u chorych z dłuższą remisją NChZJ oraz po zagojeniu zmian zapalnych.

1. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785–1794.
2. 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.
3. 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.
4. Jakubowski A., Zagorowicz E., Kraszewska E., Bartnik W. Rising hospitalization rates for inflammatory bowel disease in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2014; 124: 180–190.
5. Riis P., Anthonisen P., Wulff H.R. i wsp. The prophylactic effect of salazosulphapyridine in ulcerative colitis during long-term treatment. A double-blind trial on patients asymptomatic for one year. *Scand. J. Gastroenterol.* 1973; 8: 71–74.
6. Dissanayake A.S., Truelove S.C. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphazalazine (Salazopyrin). *Gut* 1973; 14: 923–926.
7. Ardizzone S., Petrillo M., Imbesi V. i wsp. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13: 373–379.
8. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O. i wsp. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J. Crohns Colitis* 2010; 4: 28–62.
9. 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.
10. 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.
11. Hawthorne A.B., Logan R.F., Hawkey C.J. i wsp. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992; 305: 20–22.
12. Fraser A.G., Orchard T.R., Jewell D.P. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485–489.
13. Clarke K., Regueiro M. Stopping immunomodulators and biologics in inflammatory bowel disease patients in remission. *Inflamm. Bow. Dis.* 2012; 18: 174–179.
14. O'Donoghue D.P., Dawson A.M., Powell-Tuck J. i wsp. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978; 2: 955–957.
15. Lemann M., Mary J.Y., Colombel J.F. i wsp. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812–1818.
16. Cassinotti A., Actis G.C., Duca P. i wsp. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 2760–2767.
17. Beaugerie L. Lymphoma: the bête noire of the long-term use of thiopurines in adult and elderly patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 927–930.
18. McLean L.P., Cross R.K. Adverse events in IBD: to stop or continue immune suppressant and biologic treatment. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 8: 223–240.
19. Louis E., Mary J.Y., Vernier-Massouille G. i wsp. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142: 63–70.
20. Waugh A.W., Garg S., Matic K. i wsp. Maintenance of clinical benefit in Crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 32: 1129–1134.
21. Molnar T., Lakatos P.L., Farkas K. i wsp. Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 37: 225–233.
22. Oussalah A., Chevaux J.B., Fay R. i wsp. Predictors of infliximab failure after azathioprine withdrawal in Crohn's disease treated with combination therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 1142–1149.

## Piśmiennictwo