

Dostępne online [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/pepo](http://www.elsevier.com/locate/pepo)

Praca pogładowa/Review  
Artykuł redakcyjny/Leading Article

## Rola terapii biologicznej w podtrzymaniu remisji u dzieci z chorobą Leśniowskiego i Crohna

*The role of biological therapy in maintaining remission in children with Crohn's disease*

Agnieszka Wegner\*, Monika Szychta, Jarosław Kierkuś

Klinika Gastrologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania, Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka, Kierownik: prof. dr hab. Józef Ryżko, Warszawa, Poland

### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 27.11.2012

Zaakceptowano: 13.12.2012

Dostępne online: 11.01.2013

Słowa kluczowe:

- choroba Leśniowskiego i Crohna
- dzieci
- leczenie biologiczne

Keywords:

- Crohn's disease
- Children
- Biological therapy

### ABSTRACT

In recent years there has been an increase in the incidence of inflammatory bowel disease including Crohn's disease in children. The aim of treatment of Crohn's disease is the induction and maintenance of remission. Currently, it is believed that to achieve healing of the intestinal mucosa may be synonymous with getting complete remission and inhibition of disease progression. Biologics and immunomodulators have a definite place in the treatment of Crohn disease. However, there are no clear guidelines on the efficacy and safety of these two classes of drugs for the children treatment. In addition, questions about the safety of long-term use of biological drugs as well as the best moment of their inclusion needs further research.

© 2013 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o.

Open access under [CC BY-NC-ND license](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

### Choroba Leśniowskiego i Crohna – objawy, etiologia i częstość występowania

Choroba Leśniowskiego i Crohna (choroba Crohna; Crohn Disease; CD) wraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego należy do nieswoistych chorób zapalnych jelit. Zmiany zapalne obejmują całą ścianę jelita i mogą wystąpić w każdym odcinku przewodu pokarmowego. Najczęstszą

lokalizacją jest końcowy odcinek jelita krętego i początkowy jelita grubego. Nieleczona choroba Leśniowskiego i Crohna przechodzi z postaci zapalnej w drążącą z obecnością przetok i zwężeń [1]. W wyniku tego procesu u około 75–90% pacjentów z CD konieczne jest leczenie operacyjne w ciągu 20 lat trwania choroby.

Etiologia choroby Leśniowskiego i Crohna jest wieloczynnikowa i nie do końca poznana. Uważa się, że powstanie CD jest wynikiem nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej

\* Adres do korespondencji: Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii IP CZD, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa. Tel.: +228157384.

Adres email: [wegner.agnieszka@gmail.com](mailto:wegner.agnieszka@gmail.com) (A. Wegner).

0031-3939 © 2013 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. Open access under [CC BY-NC-ND license](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2012.12.008>

na bakteryjne antygeny u osób genetycznie predysponowanych do rozwoju choroby [2, 3]. Rozwój patologicznej flory bakteryjnej w jelicie – dysbioza, wyzwała nieprawidłową reakcję układu immunologicznego, co w rezultacie prowadzi do rozwoju choroby [4]. Ostatnio podkreśla się nie tylko znaczenie swoistej odpowiedzi układu immunologicznego, ale również nadprodukcję cytokin prozapalnych przez pobudzone makrofagi [5]. Dodatkowo ważną częścią tej odpowiedzi są komórki nabłonka jelita – enterocyty, które tworzą nieprzepuszczalną barierę pomiędzy organizmem a zewnętrznym środowiskiem [3]. Osłabienie tych połączeń (*tight junction*) powoduje wzrost przepuszczalności błony śluzowej jelita i może spowodować rozwój stanu zapalnego. Takim czynnikiem uszkadzającym są toksyny bakteryjne m.in. produkowane przez szczepy *Bacteroides fragilis* obecne w florze jelitowej.

Jednocześnie podkreśla się tło genetyczne choroby Leśniowskiego i Crohna – stwierdzono, że mutacja w genie *NOD2/CARD15* zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia tej choroby [6, 7]. Opisano również występowanie rodzinnej predyspozycji do zachorowania na nieswoiste choroby zapalne jelit. W przypadku 30% chorych, u których choroba rozpoczęła się przed 20. rokiem życia, stwierdzono rodzinne występowanie NZJ [8].

## Choroba Leśniowskiego i Crohna u dzieci

Rozpoznanie choroby Leśniowskiego i Crohna u około 25–30% pacjentów jest ustalone przed 20. rokiem życia [9, 10]. Częstość występowania choroby Crohna w Ameryce Północnej jest szacowana w zakresie 26,0–198,5 przypadków na 100 000 osób [11], w grupie dzieci 0,1–13,9 na 100 000 osób [12]. Dodatkowo podkreślany jest wzrost częstości zachorowania w ostatnich latach u dzieci [10, 13].

Dzieci są szczególną grupą pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelita, ze względu na większe ryzyko wystąpienia ciężkiej postaci choroby oraz jej wieloletni przebieg. Wystąpienie nieswoistego zapalenia jelit w tej grupie pacjentów jest związane z dużą częstością powikłań, poważniejszych niż w grupie chorych dorosłych. Objawami charakterystycznymi dla CD są ból brzucha, spadek masy ciała i przewlekłe biegunki. Jednak ta triada objawów jest rozpoznawana u dzieci tylko w 25% przypadków [14]. Bardzo często u dzieci występują mało specyficzne objawy dla choroby Leśniowskiego i Crohna, takie jak osłabienie, nudności, nawracające gorączki, bóle stawowe. Istnieje również większe ryzyko wystąpienia objawów pozajelitowych: niedobór wzrostu i masy ciała, niedokrwistość, opóźnione dojrzewanie, które przyczyniają się do zaburzenia funkcjonowania całego organizmu. U dzieci przewlekłe zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego może często nie dawać objawów klinicznych, a wpływa na wzrastanie i dojrzewanie organizmu [10, 15].

## Leczenie choroby Leśniowskiego i Crohna

Celem leczenia choroby Leśniowskiego i Crohna jest indukcja remisji choroby oraz jej utrzymanie. Obecnie coraz

większe znaczenie przykładają się do uzyskania całkowitego wygojenia błony śluzowej jelita, co ma być jednoznaczne z uzyskaniem głębokiej remisji i zahamowaniem progresji choroby. Dzięki temu jest możliwa zmiana jej przebiegu oraz ograniczenie ryzyka wystąpienia powikłań, zmniejszenie częstości hospitalizacji, konieczności przeprowadzenia zabiegu operacyjnego oraz leczenia kortykosteroidami [16, 17]. U dzieci dodatkowym celem leczenia jest przywrócenie prawidłowego wzrostu oraz rozwoju fizycznego [10, 13].

Lekami powszechnie stosowanymi w celu indukcji remisji w CD są glikokortykosteroidy, których użycie jest związane z dużym ryzykiem działań niepożądanych, takich jak zaburzenia wzrastania oraz opóźnione dojrzewanie [18, 19]. Bardzo często w wyniku leczenia steroidami rozwija się steroidozależność lub steroidooporność [18, 19].

Inną metodą terapeutyczną stosowaną w indukcji remisji jest leczenie żywieniowe, które ma podobną skuteczność jak glikokortykosteroidy u dzieci. Dodatkowo obserwowano zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych oraz wygojenie zmian śluzówkowych po zastosowaniu diety polimerycznej w porównaniu z glikokortykosteroidami [20, 21]. Problemem pozostaje nie zawsze dobra tolerancja tej diety przez pacjentów.

Leki immunomodulujące – azatiopryna, jej metabolit 6-merkaptopuryna oraz metotreksat, są stosowane w terapii podtrzymującej remisję choroby Crohna już od ponad 30 lat [22–24]. Najczęściej podaje się je w momencie wystąpienia steroidooporności lub steroidozależności [25]. Stwierdzono, że u 40% pacjentów stosowanie azatiopryny w rocznej terapii umożliwia utrzymanie remisji [26]. Wykazano też, że leki immunomodulujące pozwalają na osiągnięcie całkowitego wygojenia błony śluzowej u pacjentów z wieloletnią remisją [27, 28]. Jednak ich stosowanie jest związane z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, takich jak leukopenia, zapalenie trzustki czy hepatotoksyczność.

## Leczenie biologiczne w chorobie Leśniowskiego i Crohna u dzieci

Wprowadzenie leków biologicznych do leczenia CD znacznie poprawiło rokowanie choroby. Obecnie dąży się do zmiany przebiegu choroby i powrotu prawidłowego funkcjonowania jelit. Koniecznym warunkiem jest uzyskanie wygojenia zmian błony śluzowej w przewodzie pokarmowym. Zastosowanie tych preparatów umożliwia osiągnięcie głębokiej remisji choroby [18]. Całkowite wygojenie błony śluzowej przewodu pokarmowego przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania poważnych powikłań choroby, ryzyka hospitalizacji i częstości wykonywania zabiegów operacyjnych [17, 18].

Do stosowanych leków biologicznych w terapii choroby Leśniowskiego i Crohna należą przeciwciała monoklonalne anti-TNF- $\alpha$ : infliximab i adalimumab. Ich skuteczność została potwierdzona w kilkunastu badaniach przeprowadzonych u dzieci. Najdłużej stosowanym lekiem biologicznym w terapii CD jest infliximab, chimeryczne mysio-ludzie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1. Model podawania infliximabu w terapii indukującej remisję (5 mg/kg dożylnie w tygodniu 0–2–6), a następnie w terapii podtrzymującej co

8 tygodni, jest powszechnie stosowany zarówno w populacji chorych dorosłych, jak i dzieci.

Skuteczność infliximabu u dzieci z CD została potwierdzona w wielu badaniach. Jednym z pierwszych badań wykazującym bardzo dobrą skuteczność podaży pojedynczej dawki infliximabu u dzieci było badanie przeprowadzone przez Baldassano i wsp. [29]. Podobny rezultat leczenia odnotowano w badaniu opublikowanym przez Cezarda i wsp. [30].

Kluczowym badaniem potwierdzającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania infliximabu nie tylko w indukcji remisji, ale również w jej podtrzymaniu, przeprowadzonym na dużej grupie pacjentów z średnio ciężką i ciężką postacią choroby Leśniowskiego i Crohna jest badanie REACH opublikowane w 2007 r. [31]. Wykazano, że schemat podaży infliximabu co 8 tygodni w podtrzymaniu remisji jest skuteczniejszy niż co 12 tygodni. Wyniki tego badania potwierdzają, że infliximab jest lekiem skutecznym w stosowaniu przy terapii zarówno indukującej, jak i w podtrzymującej remisję w grupie dzieci z ciężką i średnio ciężką postacią choroby Leśniowskiego i Crohna, nieodpowiadającą na leczenie konwencjonalne. Podobne wyniki potwierdzające efekt stosowania infliximabu uzyskano w badaniu przeprowadzonym w populacji polskich dzieci [32, 33].

Warto wspomnieć również o wynikach badań prospektywnych przeprowadzonych w małych grupach pacjentów [34, 35]. W tych badaniach stwierdzono lepszą odpowiedź na pojedynczą dawkę infliximabu u pacjentów z krótkim czasem trwania choroby Leśniowskiego i Crohna. Związane jest to najprawdopodobniej z większą skutecznością preparatu anty-TNF- $\alpha$  u pacjentów z aktywnym stanem zapalnym niż u osób z długotrwałą chorobą i większą komponentą zwłóknienia.

Dodatkowo wykazano, że terapia infliximabem u dzieci umożliwia uzyskanie głębokiej remisji z całkowitym wygojeniem błony śluzowej [29, 32, 36].

Podsumowując, obecnie infliximab jest stosowany w indukcji, jak i w podtrzymaniu remisji u pacjentów, również dzieci, z średnio ciężką i ciężką postacią choroby Leśniowskiego i Crohna przy nieskutecznym leczeniu konwencjonalnym. Jest również lekiem z wyboru w momencie wystąpienia przetok [37, 38].

Jednak w blisko 50% przypadków u pacjentów leczonych infliximabem występuje konieczność zwiększenia dawki, a u około 30% pacjentów obserwuje się utratę odpowiedzi na stosowane leczenie w ciągu trzech lat stosowania [39]. Związane jest to najprawdopodobniej z chimeryczną strukturą preparatu oraz wytworzeniem przeciwciał przeciwko infliximabowi.

Zastosowanie u pacjentów z CD w momencie utraty odpowiedzi lub braku tolerancji na infliximab ma adalimumab – całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciwko TNF- $\alpha$  [39]. Jest również zarejestrowany do stosowania w układowych chorobach, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczyca. Dobry efekt działania tego preparatu u dzieci z CD, zarówno w indukcji remisji, jak i w jej podtrzymaniu, został opisany w licznych pracach podsumowujących retrospektywnie podaż adalimumabu wśród tej

grupy pacjentów [40-43]. Lek jest podawany w odstępach dwutygodniowych.

Jedynym prospektywnym badaniem opisującym skuteczność adalimumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego i Crohna u dzieci jest badanie IMAGINE1 opublikowane w 2012 [44]. W badaniu wzięło udział 192 pacjentów z ciężką i średnio ciężką postacią CD, z czego 23% otrzymało infliximab przed przystąpieniem do badania. U większości z nich przed przystąpieniem do badania wystąpiła utrata odpowiedzi na infliximab lub reakcje nadwrażliwości na infliximab. Badanie potwierdziło skuteczność stosowania adalimumabu u dzieci z CD. Wykazano większą skuteczność podaży adalimumabu u pacjentów nieleczonych uprzednio biologicznie.

Omówione powyżej preparaty anty-TNF- $\alpha$  są lekami, których skuteczność potwierdzono w wielu badaniach klinicznych wśród dorosłych i dzieci z CD. Jednak część pacjentów nie odpowiada na zastosowane leki biologiczne lub traci na nie odpowiedź. Rozwiązaniem może być podaż innych leków biologicznych. Istnieją badania przeprowadzone w populacji dorosłych, które potwierdzają skuteczność stosowania certolizumabu pegol [45, 46] oraz natalizumabu [47, 48].

Certolizumab pegol jest stosowany również w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Jest to fragment Fab monoklonalnego przeciwciała skierowanego przeciwko anty-TNF- $\alpha$ . Dzięki połączeniu z glikolem polietylenowym wydłużeniu ulega czas półtrwania tego leku. U pacjentów biorących udział w przytoczonych badaniach uzyskano odpowiedź kliniczną na zastosowane leczenie. Dodatkowo zwrócono uwagę na większą skuteczność leczenia u pacjentów nieotrzymujących terapii biologicznej.

Natalizumab jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko  $\alpha$ -integrynie obecnej na leukocytach. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność stosowania leku w stwardnieniu rozsianym oraz chorobie Leśniowskiego i Crohna. Jednak ze względu na ryzyko wystąpienia PML (postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii) obecnie ten preparat nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu CD.

### **Działania niepożądane leczenia biologicznego**

U pacjentów otrzymujących leki biologiczne za względu na osłabienie układu odpornościowego istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia infekcji, takich jak: gruźlica, zakażenia oportunistyczne, posocznica i zakażenia górnych dróg oddechowych [29, 49, 50]. Do działań niepożądanych leków biologicznych należą również reakcje poinfuzyjne, spowodowane wytworzonymi przez organizm przeciwciałami skierowanymi przeciwko fragmentom leku [51]. Regularne podawanie leku oraz jednoczesne przyjmowanie leków immunosupresyjnych może spowodować zmniejszenie ryzyka ich powstania [51]. Należy jednak podkreślić, że dane uzyskane z badań klinicznych nie są w pełni reprezentatywne dla chorych leczonych biologicznie.

Warto również wspomnieć o większym ryzyku wystąpienia chorób nowotworowych u osób otrzymujących terapie

skojarzoną infliximabem z lekami immunomodulującymi – opisano 25 przypadków wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (HSTCL), głównie u młodych mężczyzn leczonych infliximabem z azatiopryną [52, 53].

## Terapia skojarzona

Infliximab, jak i leki immunomodulujące mają określone miejsce w leczeniu choroby Leśniowskiego i Crohna. Jednak nie ma dokładnych standardów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tych dwóch grup leków jednocześnie. Brak jest opracowań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego samym infliximabem oraz kombinacją leku immunomodulującego i infliximabu po indukcji remisji trzema wlewami infliximabu u dzieci.

Warto zwrócić uwagę na publikacje oceniające skuteczność i bezpieczeństwo jednoczesnego stosowania leczenia biologicznego i immunomodulującego wśród osób dorosłych.

Lin i wsp. w swojej metaanalizie z 2011 podsumował wyniki pięciu badań prospektywnych przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych na CD leczonych infliximabem i/lub lekiem immunomodulującym [54]. W badaniach wzięło udział 1026 chorych w tym 318 leczonych terapią skojarzoną, 408 samym infliximabem, 300 leczonych lekami immunomodulującymi – azatiopryną, 6-merkaptopuryną, metotreksatem. W badaniach omawianych w metaanalizie porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leczenia skojarzonego z infliximabem oraz leczenia skojarzonego z lekiem immunomodulującym. W dwóch badaniach oceniano wyniki jedynie terapii podtrzymującej, w pozostałych indukującej remisję, jak i podtrzymującej.

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy wykazano większą skuteczność terapii skojarzonej w uzyskaniu i utrzymaniu remisji. Autorzy wiązali to z hamującym wpływem leków immunomodulujących na powstawanie przeciwciał przeciwko infliximabowi. Dodatkowe znaczenie może mieć addytywny efekt obydwu leków poprzez ten sam mechanizm działania – apoptozę. Stwierdzono również mniejszą częstość występowania reakcji poinfuzyjnych w grupie leczonych terapią skojarzoną.

Wśród badań ocenianych we wspomnianym powyżej przeglądzie systematycznym znajduje się m.in. badanie Schroedera i wsp. Wzięło w nim udział 19 pacjentów opornych na leczenie azatiopryną [55]. Porównano dwie grupy: otrzymujących terapię skojarzoną (infliximab i metotreksat) oraz sam infliximab. W trakcie badania wszyscy pacjenci otrzymali infliximab w celu indukcji remisji, następnie połowa z nich kontynuowała leczenie metotreksatem w terapii podtrzymującej remisję. W wyniku przeprowadzonego badania stwierdzono większą skuteczność stosowania infliximabu wraz z metotrexatem. Dodatkowo odnotowano krótszy czas uzyskania remisji w grupie leczonych infliximabem i metotreksatem. Jednak w tej grupie była również większa częstość występowania działań niepożądanych.

Kolejnym badaniem porównującym model leczenia skojarzonego z monoterapią, również w czasie indukcji remisji, jest badanie GETAID [56]. W badaniu wzięła udział grupa

59 pacjentów nieleczonych wcześniej lekami immunomodulującymi i 56, którzy utracili odpowiedź na tą terapię. Wykazano większą skuteczność leczenia skojarzonego nad leczeniem samymi immunomodulatorami. Stwierdzono lepszą odpowiedź na zastosowane leczenie w grupie pacjentów wcześniej nieotrzymujących leków immunomodulujących. Dodatkowo u tych pacjentów stwierdzono większy odsetek nawrotu choroby w czasie czteroletniej obserwacji [57].

Badanie SONIC (*Study Of biologic and immunomodulator Naive patients In Crohn's disease*) potwierdza większą skuteczność stosowania terapii skojarzonej u pacjentów nieotrzymujących wcześniej leczenia immunomodulującego [51]. W trakcie badania porównywano trzy rodzaje terapii (leczenie skojarzone vs infliximab vs leczenie immunomodulujące) u 508 pacjentów we wczesnym etapie choroby. Wykazano wyższość podawania leków immunomodulujących wraz z wlewem infliximabu lub monoterapii infliximabem nad samą azatiopryną w czasie rocznej terapii. Stwierdzono również większą skuteczność infliximabu oraz infliximabu z azatiopryną w uzyskaniu i utrzymaniu remisji bez stosowania steroidów w porównaniu z samą azatiopryną po roku stosowania wyżej wymienionego leczenia. Dodatkowo u większego odsetka chorych w grupach otrzymujących infliximab uzyskano pełne wygojenie śluzówki przewodu pokarmowego w porównaniu z osobami przyjmującymi samą azatioprynę. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami. Jednak w grupie leczonych terapią skojarzoną stwierdzono mniejszą częstość występowania reakcji poprzetoczeniowych.

Wyniki badania SONIC wydają się nie pozostawiać wątpliwości co do wyższości stosowania terapii skojarzonej. Jednak kluczowy pozostaje dobór grupy pacjentów – nieleczonych wcześniej zarówno infliximabem, jak i lekami immunomodulującymi przed włączeniem do badania. Dodatkowo badanie obejmuje jedynie rok, brak jest informacji dotyczących dalszego przebiegu terapii [49].

Podobne wnioski postawiono po rocznej obserwacji 121 chorych z nieswoistym zapaleniem jelit, u których terapia skojarzona (lek immunosupresyjny i infliximab) spowodowała zmniejszenie aktywności choroby [58]. Dodatkowo wykazano w grupie leczonych terapią skojarzoną możliwość stosowania mniejszych dawek infliximabu oraz mniejszą częstotliwość zmiany infliximabu na adalimumab.

Warto jednak zwrócić uwagę na wnioski badania *Infliximab Maintenance Immunosuppressives Discontinuation* (IMID) przeprowadzonego wśród 80 chorych z CD opornych na leczenie immunomodulujące [59]. W badaniu porównywano skuteczność leczenia skojarzonego i samego infliximabu. Po 6 miesiącach leczenia wszystkich pacjentów terapią skojarzoną u części pacjentów odstawiono leczenie immunosupresyjne i kontynuowano u wszystkich leczenie biologiczne. Badanie trwało dwa lata. Stwierdzono porównywalną skuteczność leczenia w obydwu grupach. Na podstawie przeprowadzonego badania można stwierdzić brak przewagi leczenia skojarzonego nad monoterapią w trakcie leczenia podtrzymującego. Ten wniosek pozostaje w sprzeczności z innymi przedstawionymi powyżej badaniami. Wydaje się,

że skuteczność terapii skojarzonej zależy od doboru populacji chorych.

Dodatkowo w przebiegu badania zaobserwowano różnice pomiędzy wyjściowymi i końcowymi wartościami stężenia białka C-reaktywnego dla grupy otrzymujących jedynie infliximab (przy porównywalnych wartościach wyjściowych dla obu grup). Jednocześnie stwierdzono niższe stężenia infliximabu w grupie leczonych monoterapią w porównaniu z grupą leczonych obydwooma lekami w momencie zakończenia badania (wyjściowe stężenia infliximabu były porównywalne).

Te wyniki rzucają inne światło na główny wniosek badania o braku różnic pomiędzy skutecznością stosowanych terapii. Możliwe, że dłuższy czas obserwacji mógłby wpłynąć na otrzymane wyniki.

Wymienione powyżej badania odnoszą się do skuteczności jednoczesnego stosowania infliximabu z lekiem immunomodulującymi (azatiopryną lub metotreksatem). W ostatnim czasie opublikowano jednak retrospektywne badanie porównujące skuteczność stosowania adalimumabu i leku immunosupresyjnego z samym adalimumabem [60]. Zaobserwowano większą skuteczność stosowania leczenia skojarzonego zarówno w czasie indukcji, jak i podtrzymaniu remisji.

Podsumowując, wybór najlepszego sposobu leczenia nie jest jednoznaczny. Konieczne są dalsze badania w innych grupach pacjentów – również z większym ryzykiem wystąpienia ciężkiej postaci choroby – jak w grupie dzieci z CD.

Terapia biologiczna ma ogromne znaczenie w leczeniu choroby Leśniowskiego i Crohna u dzieci. Dużo jednak kwestii pozostaje w sferze badań. Pomimo wieloletniej praktyki stosowania infliximabu u dzieci z CD nadal brak jest jasnych wytycznych dotyczących momentu zastosowania leczenia biologicznego. Obecnie infliximab jest stosowany zgodnie ze strategią *step up*, która polega na intensyfikacji leczenia zależnie od stadium choroby. Jest stosowany u pacjentów, którzy utracili odpowiedź na steroidoterapię lub są steroidozależni. Jednak coraz częściej uważa się, że infliximab może mieć lepszy efekt działania we wczesnym etapie choroby ze względu na większą możliwość zmiany przebiegu choroby, czyli w modelu *top down* [61]. Nie znamy odpowiedzi na pytanie, jak długo można stosować terapię biologiczną i kiedy można ją bezpiecznie zakończyć. Dodatkowo niewiadome pozostają skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią w grupie dzieci z chorobą Leśniowskiego i Crohna. Konieczne jest przeprowadzenie badań, które umożliwią ustalenie optymalnego standardu postępowania w tej grupie pacjentów. Wykazanie podobnej skuteczności monoterapii infliximabem w porównaniu z terapią skojarzoną z lekami immunomodulującymi może uchronić dzieci przed działaniami ubocznymi tej ostatniej.

### Wkład autorów/Authors' contribution

AW – koncepcja pracy, zebranie i interpretacja danych, akceptacja ostatecznej wersji, przygotowanie literatury. MS – koncepcja pracy, zebranie i interpretacja danych, przygotowanie literatury. JK – koncepcja pracy, akceptacja ostatecznej wersji.

### Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

### Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

### Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-782.
- [2] Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, Cominelli F. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 2005;143:895-904.
- [3] Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Sandborn WJ, Colombel JF. Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor. *Lancet* 2008;372(9632):67-81.
- [4] Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, Colombel JF. Dysbiosis as a prerequisite for IBD. *Gut* 2004;53:1057.
- [5] Dessein R, Chamailard M, Danese S. Innate immunity in Crohn's disease: the reverse side of the medal. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(Suppl 3 Pt 1):144-147.
- [6] Vermeire S. NOD2/CARD15: relevance in clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:569-575.
- [7] Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nature Genetics* 2008;40(8):955-962.
- [8] Polito JM, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996;111:580-586.
- [9] Mendeloff AL. The epidemiology bowel disease. *Clin Gastroenterol* 1980;9:258-270.
- [10] Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(Suppl 2):S9-S11.
- [11] Loftus EV, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(1):51-60.
- [12] Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:423-439.
- [13] Sauer CG, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:611-628.
- [14] Beattie RM, Croft NM, Fell JM, Afzal NA, Heuschkel RB. Inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2006;91(5):426-432.

- [15] Vilar P, de Carpi JM, Acuña CE, Masiques MA. Infliximab in paediatric inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2007;1(1):2-9.
- [16] Rutgeerts P, Vermeire S, Van Asche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? *Gut* 2007;56:453-455.
- [17] Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome for maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295-1301.
- [18] Hyams JS, Markowitz JF. Can we alter the natural history of Crohn disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:262-272.
- [19] Markowitz J, Hyams J, Mack D, Leleiko N, Evans J, Kugathasan S, et al. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1124-1129.
- [20] Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:795-806.
- [21] Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(6):744-753.
- [22] Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000067.
- [23] Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, doubleblind study. *N Engl J Med* 1980;302:981-987.
- [24] Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. [comment]. *N Engl J Med* 1995;332:292-297.
- [25] Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 1995;123:132-142.
- [26] Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i16-i35.
- [27] D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeerts P. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:1475-1481.
- [28] Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989;110:353-356.
- [29] Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, et al. Infliximab (Remicade) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:833-838.
- [30] Cezard JP, Nouaili N, Talbotem C. A prospective study of the efficacy and tolerance of the himeric antibody to tumor necrosis factor (Remicade) in severe pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:632-636.
- [31] Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863-873.
- [32] Kierkus J, Dańdalski M, Szymanska E, Oracz G, Wegner A, Górczewska M, et al. The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(5):495-500.
- [33] Kierkus J, Dańdalski M, Szymanska S, Szymanska E, Wegner A, Górczewska M, et al. Maintenance therapy with infliximab for paediatric Crohn's disease: impact on clinical remission and mucosal healing in Polish paediatric patients with severe Crohn's disease. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2012;7(1):26-30.
- [34] Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3189-3194.
- [35] Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, Dé Angelis GL, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:425-431.
- [36] Borrelli O, Bascietto C, Viola F. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004;36:342-347.
- [37] Löwenberg M, Peppelenbosch M, Hommes D. Biological therapy in the management of recent-onset Crohn's disease: why, when and how? *Drugs* 2006;66(11):1431-1439.
- [38] Pressman AR, Hutfless S, Velayos F, Fireman B, Lewis JD, Allison J, et al. Patterns of infliximab use among Crohn's disease patients in a community setting. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(9):1265-1272.
- [39] Hyams J, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Evans J, et al. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Infl Am Bowel Dis* 2009;15:816-822.
- [40] Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, Goli SR, Mamula P, Noe JD, et al. Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3042-3049.
- [41] Russell RK, Wilson ML, Loganathan S, Bourke B, Kiparissi F, Mahdi G, et al. A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:946-953.
- [42] Wyneski MJ, Green A, Kay M, Wyllie R, Mahajan L. Safety and efficacy of adalimumab in pediatric patients with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:19-25.
- [43] Rosenbach Y, Hartman C, Shapiro R, Hirsch A, Avitzur Y, Shamir R. Adalimumab treatment in children with refractory Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2010;55:747-753.
- [44] Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion Jr WA, Colletti RB, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab for Moderate to Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology* 2012;143(2):365-374.
- [45] Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-238.
- [46] Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129:807-818.
- [47] Sandborn WJ, Colombel J-F, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:1912-1925.
- [48] Sands BE, Kozarek R, Spainhour J, Barish CF, Becker S, Goldberg L, et al. Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Infl Am Bowel Dis* 2007;13:2-11.

- [49] D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011;106:199-212.
- [50] Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF, et al. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:265-269.
- [51] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-1395.
- [52] Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(1):36-41. e1.
- [53] Parakkal D, Sifuentes H, Semer R, Ehrenpreis ED. Hepatosplenic T-cell lymphoma in patients receiving TNF- $\alpha$  inhibitor therapy: expanding the groups at risk. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(12):1150-1156.
- [54] Lin Z, Bai Y, Zheng P. Meta-analysis: efficacy and safety of combination therapy of infliximab and immunosuppressives for Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(12):1100-1110.
- [55] Schroeder O, Blumenstein I, Stein J. Combining infliximab with methotrexate for induction and maintenance of remission in refractory Crohn's disease: a controlled pilot study. *Eur J Gastroen Hepat* 2006;18:11-16.
- [56] Lemann M, Mary J, Duclos B, Veyrac M, Dupas J, Delchier JC, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:1054-1061.
- [57] Costes L, Colombel JF, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, et al. Long term follow up of a cohort of steroid-dependent Crohn's disease patients included in a randomized trial evaluating short term infliximab combined with azathioprine. *Gastroenterology* 2008;134.
- [58] Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010;59(10):1363-1368.
- [59] Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861-1868.
- [60] Reenaers C, Louis E, Belaiche J, Seidel L, Keshav S, Travis S. Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(11-12):1040-1048.
- [61] Kim MJ, Lee JS, Lee JH, Kim JY, Choe YH. Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies. *Acta Paediatr* 2011;100(3):451-455.