

ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

Nové terapeutické přístupy ke Crohnově chorobě

Crohnova choroba je idiopatické, imunitně zprostředkované onemocnění, u kterého se medikamentózně a chirurgicky navozené remise střídají s relapsy. Cílem léčby je nastolit a udržet dlouhodobou remisi. Krátkodobě účinné léky nejsou schopny udržet remisi a naopak, léky používané pro udržovací léčbu mají minimální účinek u aktivního onemocnění. Například prednison je schopen potlačit aktivní zánět, ale při dlouhodobém použití jsou s touto léčbou spojené časté relapsy a mnoho nežádoucích účinků. Pro udržovací léčbu nejúčinnější medikamenty, merkaptopurin a azathioprin, mají vzhledem ke svému pomalému nástupu účinku omezené použití při akutním vzplanutí choroby. Jediná infuze infliximabu, chimérické monoklonální protilátky proti TNF- α , potlačuje symptomy asi u dvou třetin pacientů a u jedné třetiny indukuje během čtyř týdnů remisi, ale většina nemocných má do třech měsíců opět relaps. Udržovací léčba musí být zřejmě trvalá, protože doposud žádný lék ani chirurgický zákrok nebyl schopen navodit trvalou remisi.

Zatím jsou slibné výsledky placebem kontrolované čtyřměsíční terapie podkožně podávaným růstovým hormonem. U pacientů s Crohnovou chorobou tato léčba vedla ke snížení CDAI (Crohn Disease Activity Index), k poklesu počtu stolic, ústupu bolestí břicha a ke zlepšení celkového stavu. Nemocní dostávali dietu bohatou na bílkoviny. Všichni pacienti vstupující do studie, kteří byli léčeni prednisonem, jej postupně vysadili nebo alespoň snížili jeho dávku.

I když je malý počet pacientů ve studii (pouze 19) jejím značným omezením, práce nastoluje řadu klinických otázek o optimální dávce růstového hormonu, frekvenci podávání, délce terapie a trvání remise. Tyto otázky je nutné zodpovědět ještě před uvedením léčby do klinické praxe. I když nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly přechodné otoky a bolesti hlavy, nelze při dlouhodobé léčbě vyloučit vznik střevní fibrózy a striktur, protože růstový hormon indukuje syntézu ILGF-I (Insulin Like Growth Factor-I), stimuluje syntézu kolagenu. Tvorba ILGF-I je zvýšená u nemocných s Crohnovou chorobou v místech střevních striktur. Zatím také nevíme nic o mechanismu terapeutického působení růstového hormonu.

Objevují se zprávy o snížení počtu relapsů a denní dávky prednisonu u pacientů, jejichž remise byla navozena vyššími dávkami methotrexátu (25 mg týdně po dobu 16 až 24 týdnů) a udržována intramuskulární injekcí 15 mg methotrexátu jednou týdně podávané alespoň 40 týdnů. Ve sledované skupině byla remise udržena u 65 % nemocných, zatímco v kontrolní pouze u 39 %. Přibližně dvakrát více nemocných v kontrolní, placebové skupině vyžadovalo pro relapsy léčbu prednisonem.

Dřívější studie zjistily, že methotrexát indukoval remisi u 39 % nemocných s kortikodependentní, chronicky aktivní Crohnovou chorobou. Ve všech těchto studiích s methotrexátem se nežádoucí účinky kumulovaly většinou na začátku léčby při podávání vysokých dávek. V průběhu udržovací léčby byl počet pacientů, kteří pro nežádoucí účinky přerušili léčbu,

minimální. Nejčastěji se objevovala nauzea a asymptomatická elevace sérových transamináz.

K potenciálním toxickým účinkům methotrexátu patří jaterní fibróza a pneumonitida. Nebezpečí toxického poškození jater představuje kontraindikaci u nemocných s jaterním onemocněním, alkoholiků, obézních a diabetiků. Methotrexát je také teratogenní, a proto kontraindikován v těhotenství.

Výběr léku pro udržovací léčbu Crohnovy choroby závisí na její účinnosti, toxicitě a ceně. Prednison, budesonid a nízké dávky cyklosporinu nejsou schopny udržet remisi, ať navozenou medikamenty nebo chirurgicky. Na rozdíl od ulcerózní kolitidy, má 5-aminosalicylová kyselina u Crohnovy choroby pochybný profylaktický účinek, i když je selektivně podávána do postiženého místa. Každé dva měsíce injekčně podávaný infliximab je schopen remisi udržet minimálně 8 měsíců, ale zatím neznáme jeho účinnost a toxicitu při dlouhodobém podávání. Kromě toho se jedná o drahou léčbu (1 500 až 4 000 dolarů za infuzi). Merkaptopurin a azathioprin se dnes široce používají u nemocných s Crohnovou chorobou závislých nebo rezistentních na kortikoterapii. Tato léčba je účinná asi u dvou třetin nemocných a klinicky významné nežádoucí účinky jsou vzácné.

Léčebný účinek merkaptopurinu a azathioprinu se plně rozvíjí asi po 8 týdnech, zatímco léčebný účinek methotrexátu asi až po 12 týdnech podávání. Účinnost a toxicita mykofenolátu je obdobná jako u merkaptopurinu, ale jeho účinek se plně rozvíjí již za měsíc. Cena měsíční léčby methotrexátem je významně nižší než cena měsíční léčby merkaptopurinem, azathioprinem nebo mykofenolátem. Nicméně potenciální hepatotoxicita a teratogenita methotrexátu, jeho nejasná dlouhodobá účinnost a nežádoucí účinky, vedou k preferování podávání merkaptopurinu nebo azathioprinu, alespoň v počátečních léčbách. Methotrexát a mykofenolát by měly být rezervovány pro nemocné, kteří nereagují na merkaptopurin nebo azathioprim či tuto léčbu netolerují. Při dobré odpovědi na methotrexát bychom měli v této léčbě pokračovat. Každých 4–8 týdnů je nutné kontrolovat sérové hladiny transamináz a albuminu ke zjištění případné hepatotoxicity.

Doposud bylo pojednáno pouze o monoterapii. U chronicky relabujících forem Crohnovy choroby se v současnosti stále více uvažuje o kombinované léčbě. Synergického účinku může být dosaženo kombinací růstového hormonu s imunosupresivou nebo kombinace methotrexátu s infliximabem. Etiologie Crohnovy choroby je stále neznámá, studie na zvířecích modelech však ukazují, že chronický zánět střeva je výsledkem velmi agresivní buněčné imunitní odpovědi na určité bakterie, které jsou normálně přítomné ve střevním lumen. Tato patologická imunitní odpověď je navozena geneticky determinovaným defektem imunoregulace (ztráta tolerance) nebo poruchou funkce či hojení střevní bariéry. Průběh onemocnění tak lze modifikovat snižováním množství bakteriálních antigenů ve střevním lumen – selektivním blokováním střevní imunitní odpovědi a úpravou integrity střevního epitelu.

NEJM, 342, 2000, s. 1664–1666

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.