

# Bolniki s kronično vnetno črevesno boleznijo, ki so manj primerni za zdravljenje s sistemsko delujočimi imunosupresivi

## Patients with Inflammatory Bowel Disease that are less suitable for treatment with systemic immunosuppressants

Gregor Novak\*, Borut Štabuc

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; 1: 39–41

**Ključne besede:** kronična vnetne črevesna bolezen, imunosupresivna zdravila, tiopurini, zaviralci TNF alfa, kortikosteroidi, neželeni učinki

**Key words:** inflammatory bowel disease, immunosuppressant, thiopurine, TNF alpha antagonists, corticosteroids, side effects

### IZVLEČEK

Za kronično vnetno črevesno bolezen (KVČB) je značilno vnetje v črevesni steni, ki je posledica prekomernega imunskega odgovora. Konvencionalna zdravila za zdravljenje KVČB delujejo na zaviranje imunskega odziva, kar lahko ima neželene učinke. Prispevek povzema zaključke srečanja slovenskih strokovnjakov za KVČB, ki so identificirali bolnike s KVČB, ki so manj primerni za zdravljenje s sistemsko delujočimi imunosupresivnimi zdravili zaradi visokega tveganja zapletov.

### ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by inflammation in the intestinal wall resulting from an excessive immune response. Conventional treatment of IBD inhibits the immune response, which may have unwanted side effects. The article summarizes the conclusions of the meeting of Slovenian experts on IBD that identified patients with IBD who are less suitable for treatment with systemically immunosuppressants due to the high risk of complications.

### UVOD

Za kronično vnetno črevesno bolezen (KVČB), kamor uvrščamo ulcerozni kolitis in Crohnovo bolezen, je značilno kronično vnetje prebavnega trakta, ki se pogosto kaže z drisko, bolečinami v trebuhu in krvavitvijo na blatu. Etiologija KVČB ni

povsem znana, vendar gre za prekomeren imunski odgovor na intraluminalne antigene pri genetsko predisponiranih bolnikih (1).

Posledično ne čudi, da je tradicionalno zdravljenje KVČB usmerjeno v zaviranje prekomernega imunskega odziva. Med konvencionalna imunosupresivna

\*asist. Gregor Novak, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, UKC Ljubljana, Japljeva cesta 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: grega84@gmail.com

zdravila, ki jih pogosto uporabljamo za zdravljenje KVČB prištevamo sistemske kortikosteroide, tiopurine (azatioprin, 6-merkaptopurin) in zaviralce TNF alfa (infliximab, adalimumab, golimumab). Ta zdravila preko zaviranja imunskega odziva zmanjšujejo vnetje v prebavnem traktu in posledično omilijo oz. odpravijo simptome bolnikov s KVČB.

Žal delovanje imunosupresivnih zdravil ni specifično le za KVČB, ampak zavre imunski sistem celotnega organizma. To vodi do neželenih stranskih učinkov, predvsem resnih in oportunističnih okužb ter malignomov.

Sistemske kortikosteroide so znani po številnih resnih stranskih učinkih ob dolgotrajni uporabi, kot so sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, spremenjen mentalni status, katarakta in osteoporoz. Povezani so z višjim tveganjem za resne okužbe, predvsem pri starejši populaciji (2).

Najpogostejši stranski učinki pri zdravljenju s tiopurini so slabost (8 %), hepatotoksičnost (4 %), miotoksičnost (4 %) in pankreatitis (4 %), ki se pojavijo povprečno 1 mesec po začetku zdravljenja (3). Pri visokem deležu bolnikov (do 20 %) je potrebno terapijo ukiniti zaradi stranskih učinkov, toksičnosti ali intolerance (4). Bolniki s KVČB na tiopurini imajo višjo incidenco okužb kot bolniki brez tiopurinov (5). Uporaba tiopurinov poveča tveganje za oportunistične okužbe od 2- do 3-krat, ob sočasni terapiji s kortikosteroide tveganje naraste preko 15-krat. Najpogostejše oportunistične okužbe, povezane s tiopurini, so virusne, predvsem herpes simplex, varicella zoster, citomegalovirus, Epstein-Barr virus (EBV) (6). Na splošno je supresija imunskega sistema povezana z povišanim tveganjem za malignom, tiopurini pa so povezani še s specifičnimi dodatnimi tveganji. Tveganje za maligno bolezen je visoko predvsem pri starejših bolnikih zdravljenih s tiopurini (> 65 let) (7). Podatki so najbolj konzistentni za povezavo tiopurinov z limfomom, ki je navadno povezan z okužbo z EBV (8). Tveganje za pojav limfoma pri bolnikih s KVČB, zdravljenih s tiopurini, se poveča 4- do 5-krat

(9, 10). Dodatno imajo bolniki na terapiji s tiopurini povišano tveganje za pojav ne-melanomskega kožnega raka in karcinoma urinarnega trakta (8).

Najpomembnejši stranski učinek pri zdravljenju z zaviralci TNF alfa je povišano tveganje za okužbe. Trenutni podatki iz kliničnih študij in post-marketingških registrov kažejo na blago zvišano tveganje za resne in oportunistične okužbe pri bolnikih s KVČB zdravljenih z zaviralci TNF alfa (11). Ena od najpomembnejših skrbi pri bolnikih izpostavljenih zaviralcem TNF alfa je povečano tveganje za razvoj oz. reaktivacija tuberkuloze, ki je lahko smrtno nevarna, saj ima TNF pomembno biološko vlogo v formaciji granulomov in zamejitvi tuberkuloze (12). Podatki v literaturi kažejo, da zaviralci TNF alfa ne povečajo dolgotrajnega tveganja za malignom, če so uporabljeni v monoterapiji (13). Pogosti stranski učinki terapije z zaviralci TNF alfa so z zdravili sprožene kožne manifestacije (14), redkejši pa poslabšanje srčnega popuščanja, infuzijske reakcije, avtoimunost in demielinizacija (15).

V zadnjih letih na trg prihajajo zdravila za zdravljenje KVČB z bolj usmerjenim oz. tarčnim delovanjem. Primer takega zdravila je vedolizumab, ki se veže na integrine v steni limfocitov in tako blokira prehod limfocitov iz cirkulacije v steno črevesja. Ta visoko selektiven mehanizem delovanja omeji imunosupresivni učinek le na črevo (16). Združena analiza večih randomiziranih kontroliranih študij z vedolizumabom je pokazala, da je stopnja stranskih učinkov, okužb in resnih okužb primerljiva med vedolizumabom in placebom (17).

S pojavom tarčnih zdravil z ugodnejšim varnostnim profilom se pojavlja vprašanja, pri katerih bolnikih bi se bilo smiselno izogniti pretirani sistemski imunosupresiji in tveganju za razvoj neželenih učinkov in zapletov. Zaradi slednjega so se sestali slovenski strokovnjaki za KVČB iz obeh univerzitetnih kliničnih centrov v Sloveniji in posamezni strokovnjaki drugih strok. Identificirali so 17 skupin bolnikov, ki so manj primerni za zdravljenje s sistemsko delujočimi imunosupresivi:

1. Bolniki s kroničnim srčnim popuščanjem (NYHA III in IV).
2. Starostniki, ki imajo povečano tveganje zaradi okužb in pridruženih bolezni.
3. Bolniki s povečanim tveganjem za ponavljajoče okužbe, vključno z oportunističnimi, gastrointestinalnimi in drugimi okužbami (herpes zoster, pljučnice, TBC, glivične okužbe,...).
4. Bolniki s prebolelo sepso v zadnjih 3 mesecih.
5. Bolniki z abscesi.
6. Bolniki z latentno tuberkulozo, ki odklanjajo kemoprofilakso ali imajo neželene učinke ob kemoprofilaksi - mnenje pulmologa.
7. Bolniki, ki potrebujejo ali bodo potrebovali cepljenje z živimi cepivi (npr. zaradi osnovne zaščite, potovanja v ogrožene predele...).
8. Bolniki s sladkorno boleznijo in razjedami na stopalu - diabetično stopalo.
9. Bolniki z jetrnimi boleznimi (npr. kronični virusni hepatitis) - mnenje infektologa.
10. Bolniki z zmerno do hudo obliko KOPB, ki so hudi kadilci, zaradi povišanega tveganja za razvoj maligne bolezni.
11. Bolniki z aktivno maligno boleznijo ali maligno boleznijo v anamnezi, ki imajo večjo verjetnost za ponovitev - mnenje onkologa.
12. Bolnice z nezdravljenimi predmalignimi spremembami na materničnega vratu.
13. Bolniki z melanomom ali nemelanomskimi kožnimi raki - mnenje dermatologa.
14. Mladi moški zdravljeni s tiopurini > 2 leti.
15. Bolniki z ali pa s povečanim tveganjem za pojav demielinizacijskih bolezni (npr. bolniki z multiplo sklerozo ali z družinsko obremenitvijo).
16. Bolniki s transplantiranimi organi ali bolniki, ki so kandidati za transplantacijo.
17. Bolniki, ki so kandidati za morebiten večji nesterilni operativni poseg.
3. Chaparro M, Ordás I, Cabré E, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1404–1410.
4. Jharap B, Seinen ML, Boer NKH de, et al. Thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients: analyses of two 8-year intercept cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1541–1549.
5. Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1051–1063.
6. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929–936.
7. Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, et al. Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:119–130.
8. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis* 2014;8:31–44.
9. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121–1125.
10. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet Lond Engl* 2009;374:1617–1625.
11. Hindryckx P, Novak G, Bonovas S, et al. Infection Risk With Biologic Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:633–641.
12. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, et al. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatol Oxf Engl* 2014;53:1872–1885.
13. Annese V, Beaugerie L, Egan L, et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis* 2015;9:945–965.
14. Hindryckx P, Novak G, Costanzo A, et al. Disease-related and drug-induced skin manifestations in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:203–214.
15. Di Sario A, Bendia E, Schiadré L, et al. Biologic Drugs in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Safety Profile. *Curr Drug Saf* 2016;11:55–61.
16. Novak G, Hindryckx P, Khanna R, et al. The safety of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:501–507.
17. Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66:839–851.

## Literatura

1. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12:4807–4812.
2. Brassard P, Bitton A, Suissa A, et al. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1795–1802; quiz 1803.