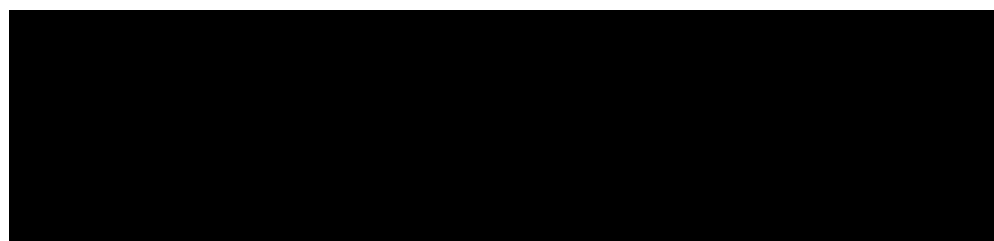


**Infliksymbab (Remicade®)
w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci
wrzodziejącego zapalenia jelita grubego**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
grudzień 2011

Autorzy raportu:

■ [REDACTED] [REDACTED]
■ [REDACTED] [REDACTED]
■ [REDACTED] [REDACTED]
■ [REDACTED] [REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.
Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
tel. (48 22) 549 51 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]

MSD Polska Sp. z o.o.
Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
tel. (48 22) 549 51 00

Cytowanie:

[REDACTED] Infliksymab (Remicade®) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2011.

Spis treści

Spis treści	4
Skróty i akronimy	6
Słowa kluczowe	7
1 Cel analizy	8
2 Populacja	9
2.1 Definicja	9
2.2 Patogeneza	9
2.3 Epidemiologia	11
2.4 Obraz kliniczny	13
2.5 Klasyfikacja	14
2.6 Historia naturalna	16
2.7 Rozpoznanie i diagnostyka	18
2.8 Leczenie	20
2.8.1 Standardy leczenia WZJG – infliksymab	28
3 Interwencja	30
3.1 Dane produktu	30
3.2 Mechanizm działania	30
3.3 Zarejestrowane wskazania	31
3.4 Przeciwwskazania	32
3.5 Działania niepożądane	32
3.6 Dawkowanie	35
4 Komparatory	36
4.1 Cyklosporyna	38
4.1.1 Dane produktu	38
4.1.2 Mechanizm działania	39
4.1.3 Zarejestrowane wskazania	39
4.1.4 Przeciwwskazania	40
4.1.5 Działania niepożądane	40
4.1.6 Dawkowanie	42

5	Efekty zdrowotne.....	43
6	Dotychczasowe finansowanie	45
7	Problem decyzyjny wg PICO	46
	Spis tabel.....	48
	Piśmiennictwo	49



Skróty i akronimy

6-MP	6-merkaptopuryna
ANCA	przeciwciała skierowane przeciw cytoplazmie neutrofilów (ang. <i>antineutrophil cytoplasmic antibodies</i>)
AZA	azatiopryna
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
IBD	choroby zapalne jelit (ang. <i>inflammatory bowel disease</i>)
IFX	infliksymab
OB	odczyn Biernackiego
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
TNF- α	czynnik martwicy nowotworu α (ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i>)
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Słowa kluczowe

infixymab, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem raportu oceny technologii medycznej jest weryfikacja skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz ekonomicznych następstw stosowania infliksymabu (Remicade®, MSD) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci (zaostrzeń wymagających hospitalizacji) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub u których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO*:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

2.1 Definicja

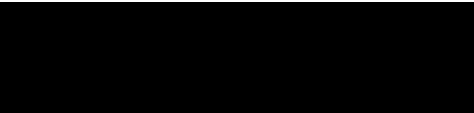
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. *ulcerative colitis*) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w niektórych przypadkach do powstania owrzodzeń.¹ WZJG wraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna należy do grupy chorób określanych jako nieswoiste zapalenia jelit.

Proces zapalny w WZJG obejmuje tylko błonę śluzową. Zmiany chorobowe mogą być ograniczone do odbytnicy lub mogą szerzyć się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując w ciężkich przypadkach całą okrężnicę lub jej część, a niekiedy nawet dalszy odcinek jelita krętego (ang. *backwash ileitis*). Chociaż uważa się, że typowo w WZJG zmiany są zlokalizowane w obrębie jelita grubego, pojawiają się doniesienia o przypadkach występowania zmian chorobowych w postaci zapalenia lub owrzodzeń również w obrębie żołądka, dwunastnicy czy jelita cienkiego.^{2,3,4,5}

2.2 Patogeneza

Patogeneza przewlekłych zapalnych chorób jelit, w tym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jest przedmiotem badań. Uważa się, że choroby te ujawniają się u osób predysponowanych po zadziałaniu środowiskowego czynnika prowokującego (np. infekcje, leki).⁶ Czynniki odgrywające rolę w etiopatogenezie WZJG można podzielić na 3 grupy.

- Genetyczne – świadczy o tym rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; ustalono kilka genów podatności na zachorowanie. Przykłady rodzin, w których występuje zarówno *colitis ulcerosa*, jak i choroba Leśniowskiego-Crohna wskazywałyby na wspólne podłoże genetyczne tych chorób;⁷ 1 na 10-20 osób z WZJG ma zwykle chorego członka rodziny, a u bliźniąt monozygotycznych zgodność zachorowania wynosi tylko 13-20%.⁸
- Środowiskowe – pod uwagę bierze się przede wszystkim bakterie flory jelitowej. Flora bakteryjna w nieswoistych zapaleniach jelit różni się ilościowo i jakościowo od występującej u osób zdrowych; szczególnie szkodliwe mogą być niektóre szczepy *Escherichia coli* i *Bacteroides vulgatus*.¹ Dotychczas nie udowodniono znaczenia substancji chemicznych i antygenów pokarmowych. Osoby, którym wycięto wyrostek robaczkowy rzadziej chorują na WZJG.⁹
- Immunologiczne – w przebiegu WZJG i choroby Leśniowskiego-Crohna zachodzi wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4+. Pobudzone limfocyty T wytwarzają zwiększone ilości cytokin, od których zależy dalszy przebieg odpowiedzi immunologicznej. U chorych na WZJG dominuje subpopulacja komórek Th2 produkujących interleukiny (IL) 4, 5, 6 i 10 odpowiedzialne za humoralny typ odpo-



wiedzi ze zwiększoną syntezą przeciwciał. Dokładny mechanizm uszkodzeń tkankowych w nieswoistych zapaleniach jelit nie jest wyjaśniony. Główną rolę patogenetyczną przypisuje się obecnie cytokinom prozapalnym (TNF- α , IL-1, IL-3, IL-8, IL-12), które są w przewodzie w stosunku do cytokin o działaniu przeciwnym (IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13).¹ Innymi mediatorami zapalenia w jelitach są leukotrieny (zwłaszcza leukotrien LTB₄), czynnik aktywujący płytki PAF oraz rodniki tlenowe. Wszystkie te czynniki podtrzymują proces zapalny z wtórnym uszkodzeniem tkanek.⁷

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego charakteryzuje się najczęściej zapaleniem o typie ciągłym, z początkiem i największym nasileniem zmian w odbytnicy, podatną na uszkodzenia błoną śluzową, niewyraźną siatką naczyń i obecnością owrzodzeń w miejscach nasilonego procesu zapalnego. Ciągły naciek zapalny dotyczy tylko błony śluzowej, głębiej może sięgać jedynie w miejscach rozległych owrzodzeń.¹⁰

Obraz histologiczny zależy od fazy choroby. W fazie aktywnej stwierdza się nierówną powierzchnię błony śluzowej, przerwanie ciągłości nabłonka w miejscach owrzodzeń, zwiększenie liczby limfocytów i plazmocytów w blaszce właściwej błony śluzowej, nacieki granulocytowe i ropnie krypt, przekrwienie, zmniejszenie liczby komórek kubkowych wytwarzających śluz. Dla fazy gojenia charakterystyczne jest zmniejszanie się stopnia przekrwienia, stopniowe ustępowanie nacieków granulocytowych i ropni krypt, odnowa komórek kubkowych, odnowa nabłonka z przywróceniem jego ciągłości, zmniejszenie się liczby limfocytów i plazmocytów, a dla fazy remisji – utrata równoległości i rozgałęzianie cew gruczołowych, skrócenie i rozdzielenie cew gruczołowych, metaplazja komórek Panetha,¹¹ ścięczenie blaszki mięśniowej błony śluzowej.¹

Ryzyko rozwoju choroby jest o 40% niższe u osób palących papierosy w porównaniu do osób niepalących, ale w grupie byłych palaczy ryzyko wystąpienia choroby jest 1,7 raza większe niż u osób nigdy niepalących.¹² Nie wykazano związku pomiędzy dietą a wystąpieniem choroby.

Analizowano wiele rodzajów markerów serologicznych w zakresie ich roli w różnicowaniu lub monitorowaniu aktywności, prognozowaniu i wyborze optymalnej terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit, w tym WZJG. Największe nadzieje wiąże się z przeciwciałami skierowanymi przeciw cytoplazmie neutrofilów (ang. *antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA). Przeciwciała pANCA wykrywa się u 50–80% pacjentów z WZJG i jedynie u 5–10% z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Przeciwciała te występują także u ok. 15% krewnych pierwszego stopnia chorych na WZJG.^{13,14}

Do cech histopatologicznych charakterystycznych dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego należą:

- zajęcie jelita grubego z początkiem w odbytnicy;
- płaskie, rozległe, nieregularne owrzodzenia;
- naciek zapalny obejmujący tylko błonę śluzową;

- naciek złożony z limfocytów i plazmocytów z domieszką granulocytów obojętno-chłonnych o jednakowym nasileniu;
- ciągłe zmiany zapalne, ostra granica między zajęta a zdrową błoną śluzową;
- zapalenie krypt i ropnie w kryptach;
- zaburzenie architektoniki krypt i ich zanik;
- pseudopolipy zapalne;
- metaplazja komórek Panetha.^{10,15}

2.3 Epidemiologia

Choroba występuje na całym świecie, jest jednak znacznie częstsza u przedstawicieli rasy białej i w rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej. Zapadalność wynosi w Europie 10/100 000/rok,¹ a w Stanach Zjednoczonych jest szacowana na 2-7/100 000/rok i w ostatnich dekadach utrzymuje się na stałym poziomie.^{16,17}

Zgodnie z podziałem choroby wg Truelove i Wittsa, można wyróżnić 3 postaci choroby: lekką, umiarkowaną i ciężką. U około 90% chorych występuje postać łagodna i umiarkowana.¹⁸

Choroba może ujawnić się w każdym wieku, ale szczyt zachorowalności przypada na wiek 15-25 lat.¹⁹

Zapadalność na WZJG w Europie wynosi 10,4/100 000 osób i jest o 40% wyższa w północnej niż w południowej Europie.²⁰

W badaniu epidemiologicznym obejmującym pacjentów z chorobami zapalnymi jelit, hospitalizowanych na oddziale chorób zakaźnych w Białymstoku w latach 1990-2003, 94% stanowili chorzy z WZJG. Średnia wieku pacjentów z WZJG wynosiła 44,9 (zakres 18-83 lat), a najwięcej przypadków zdiagnozowano u chorych w wieku 20-40 lat.²¹

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce. Na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa pod kątem danych epidemiologicznych przyjęto, że w Polsce zachorowalność na choroby zapalne jelit (IBD, ang. *inflammatory bowel disease*), w tym wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna, wynosi około 150 chorych na 100 tys. osób (zakres danych: 18-246/100 000). Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego, populacja osób dorosłych w Polsce w roku 2009 wynosiła 30 936 tys. osób.²² Według tych danych liczbę osób z chorobami zapalnymi jelit oszacowano na 46 404.

Odnosząc się specyficznie do wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, chorobowość można oszacować w przedziale od 5 do 249/100 000 osób. Zwraca uwagę niska chorobowość w krajach Azji, dlatego skupiono się przede wszystkim na rasie kaukaskiej, mimo niewielu danych dla krajów europejskich.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie dostępnych danych epidemiologicznych.

Aktualna liczba pacjentów w polskim rejestrze choroby Leśniowskiego-Crohna wynosi 4 608.²³ Wg danych z piśmiennictwa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego występuje 2 razy częściej niż choroba Leśniowskiego-Crohna,^{24,25} co znajduje również potwierdzenie w przeprowadzonym przeglądzie literatury. Ciężka postać choroby stanowi od 7% do 20% wszystkich przypadków.¹⁸

Tab. 1. Chorobowość chorób zapalnych jelit – przegląd badań epidemiologicznych.

Badanie	Lokalizacja	Data	Chorobowość*
Europa			
Rubin 2000 ²⁶	North Tees, Wielka Brytania	1 stycznia 1995	243
Juillerat 2008 ²⁷	Szwajcaria	2005	206
Langholz 1991 ²⁸	Kopenhaga, Dania	31 grudnia 1981	161
Lindberg 1991 ²⁹	Szwecja	31 grudnia 1987	146
Lakatos 2003 ³⁰	Veszprem Province, Węgry	31 grudnia 2001	143
Montgomery 1998 ³¹	Wielka Brytania	1996	122
Trallori 1996 ³²	Florence, Włochy	31 grudnia 1992	121
Inne państwa			
Loftus 2003 ³³	Olmsted County, MN,USA	1 stycznia 2001	246
Bernstein 1999 ³⁴	Manitoba, USA	31 grudnia 1994	170
Sood 2003 ³⁵	Punjab, Indie	1999	44
Morita 1995 ³⁶	Japonia	1991	18

*na 100 000 w populacji ogólnej.

Tab. 2. Chorobowość wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – przegląd badań epidemiologicznych.

Badanie	Lokalizacja	Data	Chorobowość*
Europa			
Salkic 2010 ³⁷	Bośnia i Hercegowina	2006	43
Inne państwa			
Loftus 2007 ³⁸	Olmsted County, MN,USA	1 stycznia 2001	214
Bernstein 2006 ³⁹	Kanada	2000	zakres: 162-249
Birkenfeld 2009 ⁴⁰	Izrael	2007	217
Herrinton 1998 ⁴¹	California, USA	2002	156
Asakura 2009 ⁴²	Japonia	2005	64
Edwards 2008 ⁴³	Barbados, Indie	grudzień 2004	44
Yang 2008 ⁴⁴	Seul, Korea	31 grudnia 2005	31
Victoria 2009 ⁴⁵	Sao Paulo, Brazylia	2005	23
Niriella 2010 ⁴⁶	Sri Lanka	listopad 2008	5

*na 100 000 w populacji ogólnej.

2.4 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny WZJG zależy od rozległości zmian zapalnych, aktywności procesu zapalnego, obecności ogólnoustrojowych następstw i powikłań. Początek choroby może być powolny, utajony bądź też nagły.

Pierwszymi, a zarazem najczęstszymi objawami choroby są biegunka i domieszka krwi w kale. W części przypadków w stolcu mogą być również obecne śluz lub ropa. Ilość wypróżnień oraz intensywność krwawienia zależą od ciężkości przebiegu. W aktywnym zapaleniu całej okrężnicy krwawienie jest znaczne, a liczba wypróżnień może sięgać 20 na dobę, prowadząc do odwodnienia, niedokrwistości oraz zaburzeń elektrolitowych. Ciężkie zaostrzenia przebiegają z gorączką, tachykardią oraz rozlaną lub miejscową bolesnością uciskową jamy brzusznej.

W przypadku, gdy zmiany zapalne ograniczone są do dystalnej części odbytnicy, mogą występować zaparcia, połączone zwykle z bolesnym parciem na stolec, krwawieniami i dyskomfortem w okolicy zwieracza odbytu.

Z innych objawów WZJG należy wymienić bóle brzucha. Bóle najczęściej zlokalizowane są w okolicy podbrzusza lub lewego dołu biodrowego, często występują przed defekacją, ustępując lub zmniejszając swe nasilenie po oddaniu stolca. Często występują także: osłabienie, chudnięcie, podwyższenie temperatury ciała, obrzęki.

U części chorych na WZJG występują objawy ze strony innych narządów i układów. Choroby towarzyszące, zwane też powikłaniami układowymi, można podzielić na 2 grupy:

- choroby, które pojawiają się głównie w okresach zaostrzeń WZJG (np. zapalenie dużych stawów, zapalenie tęczówki, rumień guzowaty);
- choroby przebiegające niezależnie od zapalenia jelita grubego (np. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa oraz większość powikłań ze strony wątroby i dróg żółciowych).

Powikłania wątrobowe mogą przebiegać w postaci łagodnych zmian, takich jak stłuszczenie wątroby, czy zapalenie wokół przewodów żółciowych (*pericholangitis*) lub bardzo ciężkich, postępujących niezależnie od fazy klinicznej choroby, takich jak pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. U tych chorych, zależnie od stadium choroby, stosuje się leczenie farmakologiczne, endoskopowe lub chirurgiczne (transplantację wątroby).

Powikłania kostno-stawowe WZJG mogą przybierać formę osteopenii lub osteoporozy, zapaleń drobnych i dużych stawów z ich obrzękiem i przejściowym ograniczeniem funkcji.

Powikłania oczne to przede wszystkim zapalenie błony naczyniowej i tęczówki. Zmiany w zakresie narządu wzroku u niektórych pacjentów odpowiadają nasileniu zmian jelitowych.

Do powikłań skórnych należą rumień guzowaty, zgorzelinowe zapalenie skóry, niespecyficzne dermatozy i wysypki, zmiany skórne wywołane przyjmowanymi lekami. W obrębie śluzówek jamy ustnej mogą występować afty.

2.5 Klasyfikacja

Biorąc pod uwagę lokalizację zmian WZJG, można wyróżnić izolowane, krwotoczne zapalenie odbytnicy, zapalenie odbytnicy i esicy, lewostronne lub rozlane zapalenie okrężnicy.

Ze względu na przebieg choroby, wyróżnia się postać łagodną, umiarkowaną i ciężką. Ogólnie przyjętym podziałem ciężkości rzutów choroby jest skala wg Truelove'a i Witts'a. Na podstawie tego podziału wyróżnia się rzuty lekkie, średnie i ciężkie:

- rzut lekki – charakteryzuje się dobrym ogólnym samopoczuciem chorego, oddawaniem mniej niż 4 stolców na dobę bez krwi w stolcu lub z niewielką domieszką, brak jest objawów ogólnoustrojowych, a wyniki badań dodatkowych są w normie;
- rzut średni – charakteryzuje się oddawaniem 4–6 stolców na dobę z wyraźną domieszką lub dużą ilością krwi w każdym wypróżnieniu. Mogą występować stany podgorączkowe i umiarkowana niedokrwistość;
- rzut ciężki – rozpoznajemy, gdy chory oddaje więcej niż 6 stolców na dobę, z dużą ilością krwi, niekiedy zaś wypróżnienia następują wyłącznie samą krwią, zmieszaną ze śluzem i ropą. Stolce oddawane są zarówno w dzień, jak i w nocy, wy-

stępuje gorączka, znaczne ogólne osłabienie, nudności i wymioty, obrzęki kończyn dolnych. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się przyspieszone OB > 30, leukocytozę, niedokrwistość, hipoalbuminemię, zaburzenia elektrolitowe.

Inną skalą oceniającą nasilenie WZJG jest skala Rachmilewicza. Skala składa się z części klinicznej i endoskopowej. Część endoskopowa ma maksimum 12 punktów, a część kliniczna – 23 punkty.

W części endoskopowej ocenia się następujące cechy:

- granulację śluzówki jelita grubego,
- rysunek naczyniowy śluzówki jelita grubego,
- wrażliwość śluzówki jelita,
- uszkodzenie śluzówki,
- obecność śluzu, włókniaka, wysięku, nadżerek lub owrzodzeń.

W części klinicznej ocenia się następujące domeny:

- liczbę stolców w tygodniu,
- obecność krwi w stolcu (średnio tygodniowo),
- stan ogólny chorego,
- obecność bólów brzucha,
- temperaturę ciała (powyżej 38⁰C),
- obecność objawów pozajelitowych,
- odczyn Biernackiego (OB) i stężenie hemoglobiny.

O remisji choroby świadczy wartość parametrów klinicznych wynosząca ≤4 punkty.

Ponadto do oceny aktywności choroby stosuje się również skalę Mayo. Oceny stanu pacjenta dokonuje się w następujących domenach:

- częstość oddawania stolca,
- krwawienie z odbytnicy,
- zmiany endoskopowe,
- ocena przez lekarza prowadzącego.

W obrębie każdej domeny zakres możliwej oceny wynosi od 0 do 3 punktów. Większym wartościom przypisana jest bardziej aktywna postać choroby. Łączna ocena jest sumą ocen cząstkowych uzyskanych w poszczególnych domenach – 12 punktów. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę poszczególnych domen wraz z odpowiadającą im punktacją.

Tab. 3. Skala aktywności WZJG wg Mayo.⁴⁷

Ocena	Opis zmian
częstość oddawania stolca*	
0	normalna
1	1-2 więcej niż zwykle
2	3-4 więcej niż zwykle
3	5 i powyżej więcej niż zwykle
krwawienie z odbytnicy**	
0	bez krwawienia
1	smugi krwi w mniej niż połowie stolców
2	krwawienie w większości stolców
3	krwawienie
zmiany endoskopowe [#]	
0	bez zmian lub choroba nieaktywna
1	łagodna postać choroby – zaczerwienienie, zanik rysunku naczyniowego, łagodna kruchość naczyń
2	umiarkowana postać choroby – znaczne zaczerwienienie, brak rysunku naczyniowego, kruchość, nadżerki
3	ciężka postać choroby – samoczynne krwawienia, owrzodzenia
ocena przez lekarza prowadzącego	
0	normalna
1	łagodna postać choroby
2	umiarkowana postać choroby
3	ciężka postać choroby

*punktem odniesienia jest okres bezobjawowy;

**najcięższe z krwawień obserwowanych w ciągu dnia;

[#]dyskomfort w podbrzuszu, ogólna ocena stanu zdrowia, stan sprawności.

2.6 Historia naturalna

W większości przypadków WZJG przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, które mogą mieć charakter spontaniczny lub rozwijać się w odpowiedzi na zastosowane leczenie.^{48,49} Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych chorych (<50. r. ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę (ang. *pancolitis*).¹ Zależność ta jednak nie jest bezwzględna, poza tym u jednego chorego mogą występować rzuty o różnym nasileniu, jak również nasilenie objawów może zmieniać się w trakcie trwania rzutu.

Ostry rzut choroby trwa kilka tygodni do kilku miesięcy.¹ Wyjątkowo rzadko pierwszy rzut choroby jest jednocześnie ostatnim. Częstość występowania zaostrzeń może wahać się od kilku w ciągu roku do 1-2 na przestrzeni wielu lat. Stosunkowo rzadko mamy do czynienia z ciągłym utrzymywaniem się mniej lub bardziej nasilonych objawów bez wyraźnie zaznaczonych okresów remisji. W okresach remisji pacjenci nie zgłaszają objawów, a wyniki badań dodatkowych pozostają w granicach normy.

Zaostrzenia mogą być wywoływane przez infekcje przewodu pokarmowego, jak również innych narządów, antybiotyki, szczepienia, niesteroidowe leki przeciwzapalne, stres psychiczny. Często jednak nie udaje się ustalić przyczyny wystąpienia nawrotu.

Powikłania WZJG mogą dotyczyć jelita lub też innych narządów. Najczęstszym (~13%) miejscowym powikłaniem WZJG jest polipowatość zapalna (rzekoma), będąca objawem ciężkiego uszkodzenia błony śluzowej. Może powstać już w czasie pierwszego rzutu choroby.¹

Wśród powikłań jelitowych, jednym z najcięższych zagrażających życiu jest toksyczne rozdęcie jelita grubego (łac. *megacolon toxicum*). Występuje ono w 1-5% przypadków, najczęściej w przebiegu ciężkich rzutów z całkowitym zajęciem okrężnicy. Może być pierwszą manifestacją choroby, lub też rozwinąć się w trakcie jej przebiegu. Wskutek nacieku zapalnego, obejmującego całą grubość ściany okrężnicy, następują poważne zaburzenia motoryki, funkcji absorpcyjnych i wydzielniczych. Zanikają haustracje oraz prawidłowa perystaltyka. Światło jelita ulega znacznemu rozszerzeniu, wzrasta przepuszczalność ściany jelita, w następstwie czego dochodzi do wchłaniania dużych ilości toksyn pochodzących z martwiczo zmienionych nabłonek, rozkładającej się krwi, produktów metabolizmu bakteryjnego. Rozwija się obraz ogólnej toksemii.

Najpoważniejszym odległym powikłaniem WZJG jest rak jelita grubego. Występuje u ~0,5% chorych.¹ Czynnikiem predysponującym do rozwoju choroby jest długi czas trwania choroby (ponad 10 lat), rozległe zajęcie jelita, początek choroby w dzieciństwie,⁷ rak jelita grubego w rodzinie, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych.¹ Powstanie zmiany złośliwej poprzedzone jest rozwojem zmian o charakterze dysplazji. W celu wczesnego wykrycia raka lub stanu przedrakowego konieczne jest regularne wykonywanie kolonoskopii z pobraniem wycinków i badaniem histopatologicznym. Na całej długości jelita grubego należy pobierać po 2-4 wycinki co 10 cm i dodatkowo z miejsc podejrzanych (zwężenia, zmiany wypukłe inne niż polipy zapalne).¹ Pierwszą kolonoskopię wykonuje się po 8-10 latach trwania choroby i od tej pory wskazane jest coroczne powtarzanie badania. Po 20 latach trwania choroby częstość wystąpienia raka jelita grubego wzrasta o 10%.⁷ Rak jelita grubego u pacjentów z WZJG częściej jest mnogi, anaplastyczny, szeroko naciekający, prawdopodobnie wywodzi się z płaskiej śluzówki bez typowej sekwencji gruczolak-rak^{50,51,52} oraz występuje w młodszym wieku niż w populacji ogólnej.^{50,53}

Do innych powikłań jelitowych należy zaliczyć perforację okrężnicy (u ~3% chorych), krwotok z jelita grubego (u ~1% chorych), zwężenia jelit (~9% chorych), przetoki (~4%), ropnie (~3%) i szczeliny (~2%).¹

Rokowanie co do długości życia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jest dobre; wśród chorych na WZJG umieralność jest prawdopodobnie nieznacznie większa niż w populacji ogólnej. Mimo to WZJG pozostaje poważną chorobą o niekiedy trudnym do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu. U ok. 10-30% chorych z zajęciem całej okrężnicy dochodzi do proktokolektomii. Rokowanie co do wyleczenia (bez proktokolektomii) jest niekorzystne.¹

2.7 Rozpoznanie i diagnostyka

Rozpoznanie WZJG dokonuje się na podstawie zespołu charakterystycznych objawów klinicznych, badania endoskopowego z badaniem histopatologicznym pobranych wycinków oraz ujemnego badania parazytologicznego i mikrobiologicznego kału. Ponadto w wywiadach należy uwzględnić występowanie powszechnie znanych czynników zaostrzających WZJG, takich jak zaprzestanie palenia tytoniu czy przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.⁵⁴ U każdego pacjenta, u którego wystąpił pierwszy epizod objawów, należy wykluczyć infekcyjne zapalenie jelita grubego, ponieważ może ono być przyczyną rozwinięcia objawów identycznych jak w przebiegu WZJG. Tło infekcyjne należy również brać pod uwagę u osób z WZJG w okresie remisji lub z łagodnym, stabilnym stanem choroby, u których nagle rozwija się ciężkie zaostrzenie objawów.⁵⁵ W tym celu próbki świeżego kału należy poddać badaniu w kierunku pasożytów oraz wykonać posiew w celu wykrycia takich drobnoustrojów, jak *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* lub *Escherichia coli* O157:H7.

Badania radiologiczne

Badania radiologiczne obejmują zdjęcia przeglądowe jamy brzusznej oraz wlew doodbytniczy z tzw. podwójnym kontrastem umożliwiającą ocenę rozległości zmian zapalnych.

Zdjęcie przeglądowe jamy brzusznej, które zwykle wykonuje się w ciężkich rzutach choroby może ujawnić ostre rozdęcie okrężnicy, które należy rozpoznać, gdy średnica okrężnicy poprzecznej w płaszczyźnie pośrodkowej wynosi >6 cm.¹

Wlew doodbytniczy we wczesnej fazie choroby ujawnia ziarnistości i płytkie owrzodzenia błony śluzowej. W późniejszej fazie obserwuje się polipy rzekome. W przewlekłej postaci choroby występuje zanik haustracji i skrócenie jelita (obraz rury). W tej fazie badanie kontrastowe jest również pomocne w rozpoznawaniu zwężeń i raka jelita grubego. U 15-20% chorych z zajęciem całej okrężnicy nieprawidłowy jest również obraz końcowego odcinka jelita krętego. Zastawka krętniczo-kątnicza jest otwarta, światło jelita poszerzone, a błona śluzowa wygładzona.¹

Badania nie wykonuje się w przebiegu ciężkiego zaostrzenia, gdyż w takim przypadku może ono spowodować ostre rozdęcie okrężnicy.

Badania endoskopowe

Badania endoskopowe obejmują rektoskopię oraz kolonoskopię. Wykorzystuje się je do potwierdzenia choroby, oceny umiejscowienia zmian oraz do pobrania wycinków do badania histopatologicznego. Pierwsze wziernikowanie (rektoskopia) powinno być przeprowadzone bez żadnego przygotowania, gdyż zabiegi czyszczące jelito mogą zaburzać obraz endoskopowy. Obraz makroskopowy nie jest na tyle charakterystyczny, aby sam mógł przesądzić o rozpoznaniu, dlatego w czasie pierwszej rektoskopii obowiązuje pobranie wycinka do badania histologicznego. Wziernikowanie całej okrężnicy za pomocą kolonoskopu nie należy do badań pierwszego rzutu w WZJG, a u wielu chorych z aktywnym zapaleniem lub ostrymi powikłaniami jelitowymi jest przeciwwskazane. Jest natomiast potrzebne do oceny zakresu zmian, różnicowania z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz do monitorowania onkologicznego.

W badaniu endoskopowym w aktywnej fazie WZJG błona śluzowa jest zaczerwieniona, ziarnista, obrzęknięta, matowa i krucha – bardzo łatwo krwawi pod wpływem lekkiego nawet dotknięcia końcówką wziernika. Siatka naczyń krwionośnych jest niewidoczna. W ciężkich postaciach występują owrzodzenia i polipy rzekome, a w świetle jelita, widoczna jest duża ilość śluzu, ropa i krew. U pacjentów z chorobą rozpoznawaną od wielu lat widoczne jest zwężenie dalszego odcinka jelita grubego. W okresie remisji obraz błony śluzowej może być prawidłowy.

USG jamy brzusznej

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej może wykazać rozlane pogrubienie ściany jelita grubego.

Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa uwidacznia przede wszystkim pogrubienie ściany jelita oraz zanik haustracji. Ponadto umożliwia uwidocznienie głębszych owrzodzeń i polipów rzekomych. Objawem charakterystycznym jest również zwężenie światła odbytnicy ze współistniejącym poszerzeniem przestrzeni przedkrzyżowej (>2 cm).¹

Badania laboratoryjne

W badaniach laboratoryjnych nie stwierdza się nieprawidłowości swoistych dla WZJG. Wykonuje się je głównie w celu oceny aktywności choroby, ewentualnych zaburzeń niedoborowych, jak również w monitorowaniu działań niepożądanych stosowanego leczenia.

W aktywnej fazie choroby można stwierdzić obecność autoprzeciwciał przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów pANCA, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP) i wzrost OB, a w cięższym przebiegu także

nadpłytkowość, leukocytozę, niedokrwistość, hipoalbuminemię i zaburzenia elektrolitowe.

2.8 Leczenie

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą przewlekłą, charakteryzującą się występującymi naprzemiennie okresami remisji i nawrotów. Żadna z dostępnych metod terapeutycznych nie zapewnia wyleczenia. Kompleksowe leczenie obejmuje farmakoterapię, leczenie żywieniowe, psychoterapię i leczenie chirurgiczne. Ponadto pacjenci powinni unikać stresów psychicznych, zakażeń pokarmowych, doustnych antybiotyków i leków przeciwbólowych oraz innych czynników, które pacjent kojarzy z wystąpieniem zaostrzenia. Terapia WZJG ma na celu łagodzenie objawów, eliminowanie i opóźnianie powstania powikłań, a także niwelowanie wczesnych i odroczonej skutków ubocznych leczenia. W prowadzeniu chorych bardzo istotny jest również komfort życia pacjentów.

Leczenie chirurgiczne WZJG stanowi integralną składową terapii szczególnie u chorych z wieloletnim przebiegiem. Leczenie operacyjne dotyczy większości przypadków, w których występują powikłania lub leczenie zachowawcze nie przynosi spodziewanych rezultatów. Natomiast optymalny dobór metod i czasu interwencji rozpatrywany jest indywidualnie dla każdego chorego.^{56,57,58}

1. Dieta

Dieta nie ma istotnego wpływu na leczenie WZJG. Całkowite wstrzymanie podaży doustnej konieczne jest jedynie w bardzo ciężkich przypadkach oraz w przebiegu *megacolon toxicum*.

2. Leczenie przeciwbiegunkowe

Leczenie przeciwbiegunkowe można rozważyć u pacjentów z nasilonymi biegunkami. Zalecanym preparatem jest loperamid.

3. Aminosalicylany

Aminosalicylany stosowane we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego to kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA, mesalazyna) oraz sulfasalazyna. Składnikiem leczniczym sulfasalazyny jest 5-ASA, a sulfapirydyna pełni tam funkcję nośnika, dzięki któremu 5-ASA dostaje się do okrężnicy, gdzie z udziałem flory bakteryjnej zostaje uwolniony. Mesalazyna jest wskazana przede wszystkim w przypadku nietolerancji sulfasalazyny, ale może być też stosowana od początku terapii.

Aminosalicylany stosuje się przede wszystkim w leczeniu chorych z postacią łagodną i umiarkowaną WZJG oraz w zapobieganiu nawrotom choroby. W podtrzymywaniu remisji przy dobrej tolerancji czas podawania tych leków jest nieograniczony.¹ Preparaty dostępne są w formie tabletek, szaszetek, czopków, zawiesin i wlewk doodbytniczych. Przy zmianach w odbytnicy i esicy stosuje się czopki 5-ASA, gdyż jak wykazały to badania scyntygraficzne, podany w ten sposób lek penetruje do esicy.^{59,60} 5-ASA podawany

doodbytniczo jest skuteczniejszy niż podawany doustnie o około 10-20%. Wydaje się, że równoczesne podanie leku doustnie i doodbytniczo jest lepsze niż stosowanie go tylko doodbytniczo.⁶¹

Zarówno sulfasalazyna, jak i mesalazyna może powodować wystąpienie działań niepożądanych. Działania niepożądane wspólne dla aminosalicylanów to: bóle głowy, alergiczne wysypki, gorączka polekowa, stany skurczowe oskrzeli, zespół toczniopodobny, śródmiąższowe zapalenie nerek, wzrost aktywności aminotransferaz, biegunka, zapalenie trzustki.⁶²


4. Glikokortykosteroidy

Kortykosteroidy są skuteczne w indukcji remisji u chorych z WZJG. Preparaty te blokują wczesną i późną fazę procesu zapalnego. Dawki i drogi podania zależą od fazy choroby. W łagodnej postaci choroby stosuje się preparaty miejscowe w postaci wlewek lub czopków doodbytniczych. W przypadku, gdy zmiany zapalne są ograniczone do odbytnicy, postępowanie można ograniczyć jedynie do stosowania czopków. W umiarkowanej postaci WZJG glikokortykosteroidy podaje się doustnie w dawkach równoważnych 40-60 mg prednizonu na dobę.¹ W ciężkim rzucie choroby stosuje się dożylnie metyloprednizolon⁶³ lub hydrokortyzon. Niezależnie od długości terapii, leczenie glikokortykosteroidami wiąże się z dużą częstością występowania działań niepożądanych.⁶⁴ Ponadto, po roku od uzyskania remisji za pomocą steroidów, u większości pacjentów rozwija się steroidozależność lub konieczny był zabieg kolektomii.⁶⁵

Działania niepożądane związane ze stosowaniem glikokortykosteroidów obejmują: kołatanie serca, zahamowanie wydzielania endogennego ACTH (hormon adrenokortykotropowy) i kortyzolu, objawy zespołu Cushinga, dyspepsję, osutkę, pokrzywkę, skurcze mięśni, drżenia, zaburzenia ostrości wzroku, upośledzenie odporności na zakażenia, zaburzenia miesiączkowania. Inne działania niepożądane to: obrzęki, nadciśnienie tętnicze, zaniki skóry, zaburzenia gojenia się ran, hipokaliemia, retencja sodu, zwiększona glukoneogeneza, osteoporoza, zanik mięśni, opóźnienie wzrostu u dzieci, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zwiększone ryzyko zakażeń (np. gruźlicy), zaostrzenia zaburzeń psychicznych, jaskra, zaćma, łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe.⁶⁶ Działania niepożądane steroidów mogą być także związane z odstawieniem leków, szczególnie, gdy zaprzestanie leczenia następuje w sposób nagły, bez stopniowego zmniejszania dawek. Do objawów związanych z odstawieniem kortykosteroidów należą: ostra niewydolność nadnerczy, bóle mięśniowe (mialgia), uczucie rozbicia, bóle stawów, zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego.

5. Leki immunosupresyjne

W leczeniu immunosupresyjnym zastosowanie znajdują tiopuryny: azatiopryna (AZA) i 6-merkaptopuryna (6-MP) oraz cyklosporyna. Tiopuryny są skuteczne zarówno w leczeniu aktywnej postaci choroby, jak i w podtrzymaniu remisji. Preparaty te należy jednak zarezerwować dla pacjentów, u których zwykłe leczenie farmakologiczne nie do-



prowadza do pełnej remisji. Dawka skuteczna AZA to 2-2,5 mg/kg/dobę, a 6-MP – 1-1,5 mg/kg/dobę. Efektów leczenia należy oczekiwać po 2-6 miesiącach od rozpoczęcia terapii. W ostrych rzutach WZJG opornych na steroidoterapię stosuje się cyklosporynę A. Podawana dożylnie wraz z doustną 6-MP indukuje remisję, co pozwala na uniknięcie lub odroczenie terminu leczenia operacyjnego.

Najczęstszym działaniem niepożądanym AZA jest mielosupresja. Objawy pod postacią leukopenii, trombocytopenii lub rzadziej niedokrwistości występują zwykle już w pierwszych tygodniach leczenia. Zwiększona jest także podatność na zakażenia, mogą wystąpić objawy dyspeptyczne lub ostre zapalenie trzustki.⁶⁷

Do działań niepożądanych cyklosporyny należą nefrotoksyczność, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, zaburzenia snu, parestezje, drżenia rąk, napady drgawek, skurcze mięśni, wzrost frakcji LDL cholesterolu, hepatotoksyczność, hirsutyzm, przerost dziąseł, zaburzenia elektrolitowe.⁶⁷

6. Leczenie chirurgiczne

Wskazania do leczenia chirurgicznego obejmują przede wszystkim powikłania choroby oraz brak skuteczności farmakoterapii w ciężkim rzucie choroby, co definiuje się jako brak wyraźnej poprawy w ciągu 4-7 dni intensywnego leczenia.⁷ W mniej ciężkich postaciach leczenie to należy rozważyć przy nietolerancji leczenia farmakologicznego z powodu nasilonych działań niepożądanych.⁵⁵ Nie ma badań prospektywnych, randomizowanych porównujących farmakoterapię z leczeniem chirurgicznym w żadnym wskazaniu w WZJG.⁵⁵

Leczenie chirurgiczne może polegać na usunięciu samej okrężnicy z zespoleniem jelita krętego z odbytnicą, proktokolektomii z wytworzeniem zbiornika z końcowego odcinka jelita krętego z zespolenia go z kanałem odbytu (operacja typu „pouch”) lub proktokolektomii z ileostomią. Trwałość efektu leczniczego zapewnia jedynie całkowite wycięcie odbytnicy i okrężnicy z wytworzeniem odbytu na jelicie krętym.

Parametry biochemiczne i morfologiczne (endoskopowe i radiologiczne) sugerujące potrzebę wykonania kolektomii u chorych z WZJG to:

- niski poziom albuminy przy przyjęciu, obniżający się mimo leczenia w ciągu 4 kolejnych dni;
- obecność 3 lub więcej poziomów płynów (RTG przeglądowe jamy brzusznej);
- wysoki, narastający poziom CRP;
- wzrastająca alkaloza metaboliczna;
- pierwszy epizod choroby ze zmianami obejmującymi całe jelito grube;
- liczba wypróżnień powyżej 8/dobę w 3. dniu leczenia lub CRP powyżej 45 mg/l przy 3-8 stolcach na dobę;
- głębokie owrzodzenia błony śluzowej jelita grubego.¹⁸

W poniższej tabeli przedstawiono wskazania do leczenia chirurgicznego chorych z WZJG.¹⁸

Tab. 4. Zestawienie wskazań do leczenia chirurgicznego.

Wskazanie	Opis stanu pacjenta
wskazania nagłe	<ul style="list-style-type: none"> • toksyczne rozdęcie jelita grubego (łac. <i>megacolon toxicum</i>), • perforacja, • masywny krwotok, • niedrożność.
wskazania pilne	<ul style="list-style-type: none"> • zwężenia jelita, • przetoki jelitowe, • ropnie międzypętlowe, • nowotwór jelita, • nieskuteczna 7-10-dniowa farmakoterapia w ciężkiej postaci.
wskazania wybiórcze	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekła aktywność choroby mimo intensywnego leczenia, • częste nawroty źle reagujące na farmakoterapię, • dysplazja lub DALM (ang. <i>dysplasia lesion or mass</i>) w licznych biopsjach u chorych z <i>pancolitis</i> i czasem trwania choroby powyżej 10 lat, • zahamowanie wzrostu i dojrzewania u dzieci i młodzieży.

7. Leczenie biologiczne – terapia anty-TNF α (infliksymab)

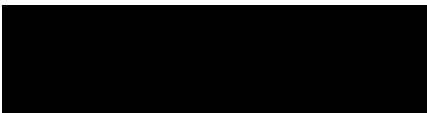
Obecnie w WZJG rekomendowany i zarejestrowany do stosowania jest tylko jeden lek biologiczny – infliksymab (patrz rozdz. 2.8.1). Szczegółowy opis działania, wskazania, właściwości farmakokinetyczne oraz dawkowanie i sposób podawania infliksymabu (preparat Remicade®) opisano w rozdziale 3. Charakterystykę potencjalnych terapii biologicznych możliwych do stosowania w WZJG, które są w trakcie badań klinicznych przedstawiono poniżej.

Leki biologiczne pozwalają na bezpośrednią ingerencję w proces zapalny. Do tej grupy leków zaliczamy:

- inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF- α),
- inhibitory selektywnych cząsteczek adhezyjnych,
- inhibitory odpowiedzi zależnej od Th1,
- inhibitory migracji limfocytów.

Leczenie z użyciem powyższych preparatów oparte jest głównie na blokowaniu czynników prozapalnych i przerwaniu procesu zapalnego.

Inhibitory czynnika martwicy nowotworów to leki, które już weszły do szerokiego zastosowania w leczeniu klinicznym. Należą do nich dwa preparaty: infliksymab i adali-



mumab. Ich działanie opiera się na zablokowaniu działania czynnika martwicy nowotworu, którego działanie poprzez stymulację ekspresji cząstek adhezyjnych na powierzchni śródbłonna i stymulację migracji leukocytów z krwiobiegu do tkanek ma szczególnie istotne znaczenie w pierwszych etapach procesu zapalnego.⁶⁸

Adalimumab jest lekiem zawierającym monoklonalne przeciwciało anty-TNF- α stosowanym w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit. Przeciwciało ma identyczną budowę jak przeciwciało ludzkie. Mechanizm działania jest podobny do infliksymabu i polega na blokowaniu receptora błonowego komórek dla TNF- α oraz wiązaniu rozpuszczalnej postaci TNF- α . Lek ten jest zarejestrowany w Polsce w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Do chwili obecnej adalimumab nie jest zarejestrowany w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Lek ten przebadano w chorobie Crohna w wielośrodkowych badaniach: CLASSIC I i II, w których badano skuteczność w uzyskaniu remisji oraz po jej uzyskaniu – skuteczność podtrzymania remisji. Lek ten przebadano również w przypadku niepowodzeń leczenia infliksymabem u pacjentów z chorobą Crohna w badaniu CHARM, GAIN i OLE. Potwierdzono w nich skuteczność adalimumabu w uzyskaniu i podtrzymaniu remisji u pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie infliksymabem. Stosowanie tego leku wiąże się z podobnym odsetkiem działań niepożądanych jak w przypadku infliksymabu i wymaga zastosowania podobnych środków bezpieczeństwa celem ich uniknięcia.

Certolizumab pegol jest preparatem zawierającym fragment Fab przeciwciała monoklonalnego anty-TNF- α połączonego z glikolem polietylenowym. Pegylacja jest zabiegiem, którego celem jest wydłużenie okresu półtrwania leku. Preparat ten jest zarejestrowany w Szwajcarii oraz przez FDA w Stanach Zjednoczonych w umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wyników badań PRECISE 1 i PRECISE 2. Obecnie lek ten w pozostałych krajach Europy nie jest zarejestrowany do użycia klinicznego. W badaniu WELCOME działanie preparatu badano u pacjentów, u których nie uzyskano remisji choroby po zastosowaniu infliksymabu lub gdy lek ten był źle tolerowany przez pacjentów.

Etanercept jest białkiem składającym się z dimerycznego rozpuszczalnego receptora p75 dla TNF- α i fragmentu Fc przeciwciała klasy IgG1. Lek ten nie został zakwalifikowany do użycia klinicznego w związku z nieudowodnionym działaniem w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit. W przeprowadzonych badaniach klinicznych u pacjentów z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna stosowano dawkę 25 mg podskórnie 2 razy/tydz. przez 12 tygodni. Poprawę kliniczną i endoskopową uzyskano u około 50% badanych chorych, lecz utrzymywała się ona średnio przez około 3 tygodnie od zaprzestania podawania leku. Wynikać to może zarówno z krótkiego okresu półtrwania leku, jak i faktu, że etanercept blokuje jedynie krążące formy TNF- α .⁶⁹

Onercept jest rozpuszczalnym ludzkim receptorem p55 dla TNF- α . W badaniach klinicznych nie stwierdzono jego skuteczności w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Wizylizumab jest częściowo ludzkim przeciwciałem antyCD3, które powoduje indukcję apoptozy aktywowanych limfocytów T. Udowodniono jego skuteczność w leczeniu steroidozależnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.^{70,71}

Golimumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem przeciwko TNF- α . Trwają badania kliniczne III fazy z zastosowaniem golimumabu co 4 tygodnie podskórnym w różnych dawkach: 50, 100 i 200 mg, u chorych z umiarkowanym i ciężkim zaostrzeniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.⁷²

W poniższej tabeli przedstawiono schemat leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Tab. 5. Zestawienie wytycznych leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Leczenie	Wytyczne polskie (2007) ⁷³	Wytyczne europejskie (2008) ⁷⁴	Wytyczne amerykańskie (2010) ⁷⁵
dieta	dieta ubogoresztkowa zalecana chorym z umiarkowanym rzutem WZJG.	brak danych	brak danych
leczenie przeciwbiegunkowe	brak danych	brak danych	brak danych
aminosalicylany	<ul style="list-style-type: none"> • w lekkim rzucie choroby sulfasalazyna lub mesalazyna w dawce 3-4 g/dobę; • w umiarkowanym rzucie choroby sulfasalazyna lub 5-ASA; • również jako leki zapobiegające nawrotom choroby. 	w lekkim lub umiarkowanym rzucie choroby leczenie mesalazyną w dawce >2 g/dzień (poziom dowodów 1a, stopień zalecenia A).	w leczeniu chorych z lekkim lub umiarkowanym rzutem choroby sulfasalazyna w dawce 4-6 g/dzień (stopień zalecenia A).
glikokortykosteroidy	<ul style="list-style-type: none"> • w lekkim rzucie choroby; • w umiarkowanym rzucie WZJG metyloprednizolon 40-60 mg/dobę przez 2-3 miesiące; • w ciężkim rzucie choroby hydrokortyzon lub metyloprednizolon dożylnie w dawkach odpowiednio 300 i 60 mg/dobę. 	<ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidy są wskazane u chorych z lekkim lub umiarkowanym rzutem choroby, którzy nie odpowiedzieli na leczenie mesalazyną (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia C); • steroidy dożylnie w ciężkim rzucie choroby (metyloprednizolon w dawce 60 mg lub hydrokortyzon w dawce 400 mg/dzień) – poziom dowodów 1b, stopień zalecenia B. 	<ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu chorych z lekkim lub umiarkowanym rzutem choroby (stopień zalecenia A); • prednizolon w dawce 40-60 mg/dzień u chorych opornych na inne leki (stopień zalecenia B).
leki immunosupresyjne	w ciężkim rzucie WZJG cyprofloksacyna (0,4-0,8 g/dobę) i metronidazol lub cyklo-	w ciężkim rzucie cyklosporyna lub takrolimus dożylnie u chorych nieto-	<ul style="list-style-type: none"> • 6-MP i AZA u chorych z lekkim lub umiarkowanym rzutem choroby, którzy

Leczenie	Wytyczne polskie (2007) ⁷³	Wytyczne europejskie (2008) ⁷⁴	Wytyczne amerykańskie (2010) ⁷⁵
	sporyna dożylnie w dawce 2 mg/kg m.c./dobę.	lerujących steroidów dożylnie (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia C).	nie odpowiedzieli na leczenie doustnymi steroidami (stopień zalecenia A); <ul style="list-style-type: none"> • cyklosporyna dożylnie u chorych z ciężkim rzutem WZJG nie osiągających poprawy w ciągu 3-5 dni (stopień zalecenia A).
leczenie chirurgiczne	po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, całkowite wycięcie odbytnicy i okrężnicy lub usunięcie samej okrężnicy i zespolenie jelita krętego z odbytnicą.	w przypadku pogorszenia się stanu pacjenta z ciężką postacią WZJG wskazana kolektomia.	chorzy z ciężkim rzutem WZJG nie przejawiający poprawy w ciągu 3-5 dni – wskazanie do kolektomii (stopień zalecenia B).
leczenie biologiczne	infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. u chorych nieodpowiadających na leczenie glikokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi.	<ul style="list-style-type: none"> • jako druga linia leczenia u chorych z ciężkim rzutem choroby infliksymab (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia B); • w terapii podtrzymującej u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie; • w chorobie odpornej na leczenie lekami immunomodulującymi lub sterydami. 	<ul style="list-style-type: none"> • w ciężkiej postaci choroby u chorych opornych na inne leki, którzy nie muszą być hospitalizowani infliksymab w dawce 5 mg/kg (stopień zalecenia A); • w terapii podtrzymującej u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie lub w przypadku nieskuteczności innych opcji terapeutycznych; • w lekkiej i umiarkowanej postaci choroby, u chorych opornych na leczenie sterydami lub sterydozależnych pomimo stosowania tiopuryn lub w przypadku ich nietolerancji.

Stopień zalecenia: A – rekomendacja w oparciu o badania kliniczne wysokiej jakości, w tym co najmniej jedno badanie z randomizacją; B – rekomendacja oparta na poprawnie zaprojektowanych i przeprowadzonych badaniach bez randomizacji; C – rekomendacja mimo braku bezpośrednich badań klinicznych wysokiej jakości.

Poziom dowodów: 1a – dowody z metaanalizy badań z randomizacją; 1b – dowody z ≥ 1 badania z randomizacją; 2 – dowody z ≥ 1 badania bez randomizacji, 3 – dowody z badań nieeksperymentalnych.

2.8.1 Standardy leczenia WZJG – infliksymab

Polskie wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit⁷³

Wg wytycznych opracowanych w 2007 przez zespół ekspertów w dziedzinie gastroenterologii wskazaniem do użycia infliksymabu jest aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego nieodpowiadające na leczenie glikokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi w tym cyklosporyną w dawce 2 mg/kg/dobę podawaną dożylnie. W leczeniu indukcyjnym lek stosuje się dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. wg schematu 0–2–6 tyg. U chorych z dobrą odpowiedzią podawanie infliksymabu powinno być kontynuowane w regularnych odstępach 8-tygodniowych.

Wytyczne American College of Gastroenterology⁷⁵

Według wytycznych *American College of Gastroenterology* z 2010 r., chorzy z ciężkim rzutem WZJG oporni na leczenie maksymalnymi dawkami doustnego prednizolonu, aminosalicylanów i leków miejscowych, powinni być leczeni **infliksymabem** w dawce 5 mg/kg m.c., jeśli nie wymagają pilnej hospitalizacji (siła zalecenia A).

Pacjenci, u których wystąpiły objawy toksyczne, powinni być hospitalizowani i otrzymać dożylnie sterydy w dawce dziennej odpowiadającej 300 mg hydrokortyzonu lub 60 mg metyloprednizolonu (siła zalecenia C). Niepowodzenie leczenia w ciągu 3-5 dni jest wskazaniem do kolektomii (siła zalecenia B) lub leczenia cyklosporyną podaną dożylnie (siła zalecenia A). **Infliksymab** może zapobiegać kolektomii u chorych po niepowodzeniu dożylnych sterydów, ale jego długofalowa skuteczność nie jest znana (siła zalecenia A).

W lekkiej i umiarkowanej aktywnej postaci choroby, infliksymab jest wskazany u chorych opornych na leczenie sterydami lub sterydozależnych pomimo stosowania tiopuryn lub w przypadku ich nietolerancji. Dodatkowo, lek ten zaleca się w terapii podtrzymującej u chorych, którzy odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie infliksymabem lub w przypadku nieskuteczności innych opcji terapeutycznych, również w przypadku choroby lekkiej i umiarkowanej zlokalizowanej dystalnie.

Konsensus European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)⁷⁴

Według *European Crohn's and Colitis Organisation* z 2008 r. w ciężkiej aktywnej postaci choroby z objawami toksycznymi leczenie powinno odbywać się w warunkach szpitalnych (klasa dowodu 5; siła zalecenia D) i polegać na podaniu dożylnym glikokortykosteroidów (klasa dowodu 1b; siła zalecenia B). W przypadku nietolerancji glikokortykosteroidów podawanych dożylnie, opcją terapeutyczną jest stosowanie dożylniej cyklosporyny (klasa dowodu 1b; siła zalecenia C).

W przypadku oporności na glikokortykosteroidy podawane dożylnie, w drugim rzucie leczenia wskazane jest stosowanie jednej z poniższych terapii:

- infliksymabu (klasa dowodu 1b; siła zalecenia B);

- cyklosporyny (klasa dowodu 1b; siła zalecenia B);
- takrolimusu (klasa dowodu 1b; siła zalecenia B).

W przypadku pogorszenia stanu klinicznego lub braku poprawy w ciągu 4-7 dni zazwyczaj rekomendowane jest wykonanie kolektomii.

W przypadku choroby odpornej na leczenie doustnymi glikokortykosteroidami, infliksymab (klasa dowodu 1b; siła zalecenia B) może stanowić opcję terapeutyczną obok merkaptopuryny/azatiopryny (klasa dowodu 1b; siła zalecenia B), leczenia chirurgicznego, leczenia dożylnego glikokortykosteroidami i inhibitorem kalcyneuryny (klasa dowodu 3; siła zalecenia C). Infliksymab jest również wskazany jako opcja terapeutyczna w leczeniu choroby odpornej na leczenie lekami immunomodulującymi.

W grupie chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie infliksymabem rekomendowana jest kontynuacja leczenia (terapia podtrzymująca) – klasa dowodu 1b; siła zalecenia A. Wytyczne nie precyzują czasu trwania leczenia podtrzymującego (brak dowodów naukowych).

Wytyczne *European Crohn's and Colitis Organisation* leczenia chorób zapalnych jelit są regularnie aktualizowane. W 2010 r. podczas *Second ECCO Consensus on Guidelines for Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis* zebrano dowody pozwalające poprawić i uzupełnić wytyczne leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.⁷⁶ Aktualne stanowisko ECCO nie zostało jeszcze opublikowane.

Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*

Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (TA163, grudzień 2008 r.)⁷⁷ rekomendują stosowanie trzech dawek infliksymabu u chorych z ostrym zaostrzeniem (ang. *acute exacerbation*) ciężkiej aktywnej postaci WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub u których takie leczenie jest przeciwwskazane.

W podostrych objawach umiarkowanej i ciężkiej postaci WZJG (TA140, kwiecień 2008 r.), która może być leczona w warunkach ambulatoryjnych i nie wymaga hospitalizacji ani pilnej interwencji chirurgicznej, infliksymab nie jest opcją rekomendowaną przez NICE.

3 Interwencja

3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące infliksymabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁷⁸

Tab. 6. Zestawienie danych dotyczących interwencji.

Nazwa międzynarodowa	infliksymab
Nazwa handlowa	Remicade®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α) (L04A B02)
Postać	proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji
Dawka	100 mg infliksymabu
Data dopuszczenia do obrotu	13 sierpnia 1999
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/99/116/001-005
Podmiot odpowiedzialny	Centocor B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden Holandia

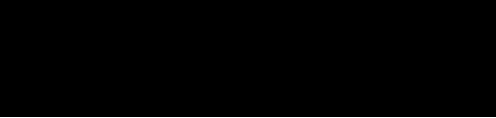
3.2 Mechanizm działania

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α , ang. *tumour necrosis factor*), ale niewiążącym się z limfotoksyną α (TNF- β). Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF- α w różnorodnych testach biologicznych in vitro. Infliksymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNF- α . Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby, umożliwiał gojenie uszkodzonych stawów. In vivo, infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF- α , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF- α .

3.3 Zarejestrowane wskazania

Wskazaniem do stosowania infliksymabu jest:

- reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) – infliksymab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs), w tym metotreksatem oraz u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs); w tych grupach pacjentów badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów;
- choroba Crohna u dorosłych – infliksymab jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i/lub środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia oraz w leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne);
- choroba Crohna u dzieci – infliksymab jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja takich sposobów leczenia czy też przeciwwskazania do nich. Preparat Remicade badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym;
- **wrzodziejące zapalenie jelita grubego – infliksymab jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia;**
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa – infliksymab jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie;
- łuszczycowe zapalenie stawów – infliksymab jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) była niewystarczająca. Preparat Remicade należy



podawać w skojarzeniu z metotreksatem lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. W badaniach radiologicznych pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszcycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie preparatem Remicade poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych;

- łuszczyca – infliksymab jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub PUVA (fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów).

3.4 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania infliksymabu:

- nadwrażliwość na infliksymab, inne białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą w wywiadzie,
- gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne,
- umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg *New York Heart Association*, NYHA).

3.5 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych infliksymabu działania niepożądane obserwowano u około 60% pacjentów leczonych infliksymabem i u 40% pacjentów, którym podawano placebo. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały reakcje związane z infuzją leku. Reakcje związane z infuzją leku (duszność, pokrzywka i ból głowy) stanowiły najczęstszą przyczynę przerwania leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, zebrane na podstawie danych z badań klinicznych, jak również działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu leku na rynek, obejmujące także przypadki zakończone zgonem. Działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów narządowych podzielono wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Ponieważ po wprowadzeniu leku do obrotu zdarzenia niepożądane były zgłaszane dobrowolnie i dotyczyły populacji o nieokreślonej wielkości, nie jest możliwa ocena częstości ich występowania. Z tego powodu częstość występowania tych działań jest oznaczona jako częstość nieznana.

Tab. 7. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu leku na rynek.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes)
	niezbyt często	gruźlica, zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień), zakażenia grzybicze (np. kandydoza)
	częstość nieznana	zakażenia oportunistyczne, takie jak zakażenia grzybicze (pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydioidomykoza, kryptokokoza, blastomykoza), zakażenia bakteryjne (zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza) oraz zakażenia wirusowe (wirus cytomegalii), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
nowotwory łagodne, złośliwe oraz nieokreślone (włączając torbiele i polipy)	rzadko	chłoniak
	częstość nieznana	chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), chłoniak nieziarniczny, choroba Hodgkina, białaczka
zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często	neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, limfopenia, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, limfocytoza
	częstość nieznana	agranulocytoza, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa
zaburzenia układu immunologicznego	często	objawy przypominające chorobę posurowiczą
	niezbyt często	reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, oddechowe reakcje alergiczne
	częstość nieznana	wstrząs anafilaktyczny, choroba posurowicza, zapalenie naczyń
zaburzenia psychiczne	niezbyt często	depresja, amnezja, pobudzenie, splątanie, bezsenność, senność, nerwowość, apatia
zaburzenia układu nerwowego	często	bóle głowy, zawroty głowy
	niezbyt często	choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego)
	rzadko	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
	częstość nieznana	choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak zespół Guillain-Barre, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa), choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (takie jak zapalenie nerwu wzrokowe-

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
zaburzenia oka	niezbyt często	go), poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, napad padaczkowy, neuropatia, niedoczulica, parestezja
	częstość nieznana	zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie rogówki, zapalenie spojówek, obrzęk okołoooczodołowy, jęczmień
zaburzenia serca	częstość nieznana	przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji
	niezbyt często	nasilenie niewydolności serca, arytmia, omdlenia, bradykardia, sinica, kołatanie serca
	rzadko	tachykardia
zaburzenia naczyniowe	częstość nieznana	niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego występujące w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji, niewydolność serca, wysięk osierdziowy
	często	zaczernienie twarzy
	niezbyt często	niedociśnienie, niedokrwienie obwodowe, nadciśnienie, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki, siniaki, wybroczyny, skurcz naczyń, uderzenia gorąca
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	rzadko	niewydolność krążenia
	często	zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, duszność
	niezbyt często	obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, krwawienie z nosa
	rzadko	wysięk opłucnowy
zaburzenia żołądka i jelit	częstość nieznana	śródmiażdżowe zapalenie płuc (włączając chorobę gwałtownie postępującą, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc)
	często	bóle brzucha, biegunka, nudności, dyspepsja
	niezbyt często	zapalenie uchyłka, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, zapalenie warg
	rzadko	perforacja jelit, krwotoki żołądkowo-jelitowe, zwężenie jelit
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	częstość nieznana	zapalenie trzustki
	często	zwiększenie aktywności aminotransferaz
	niezbyt często	zapalenie pęcherzyka żółciowego, zaburzenia czynności wątroby
	rzadko	zapalenie wątroby
	częstość nieznana	niewydolność wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórki wątrobowej, żółtaczka

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra
	niezbyt często	wysypka pęcherzowa, czyrączność, grzybica skóry, grzybica paznokci, wyprysk, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, łysienie, nieprawidłowa pigmentacja skóry
	częstość nieznana	martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), rumień wielopostaciowy
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców
zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenie układu moczowego
zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	zapalenie pochwy
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	reakcje związane z infuzją, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka
	niezbyt często	zaburzenia procesów gojenia, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk, bóle
	rzadko	zmiany ziarniniakowe
badania diagnostyczne	niezbyt często	dodatnie autoprzeciwciała, nieprawidłowy układ dopełniacza

3.6 Dawkowanie

Dawkowanie infliksymabu jest zależne od wskazania.

W leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stosuje się dawkę 5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg m.c., a potem co 8 tygodni.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu.

4 Komparatory

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1*, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.⁷⁹

W kontekście bezpośredniego celu analizy HTA komparatorem dla analizowanego problemu decyzyjnego jest dotychczas istniejąca praktyka kliniczna, zdefiniowana jako brak stosowania infliksymabu w leczeniu ciężkiej postaci WZJG, co odpowiada stosowaniu placebo przy kontynuacji leczenia podstawowego, w tym możliwość leczenia zabiegowego.

Wytyczne *American College of Gastroenterology* z 2010 r.⁷⁵ wskazują na infliksymab jako opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów niewymagających hospitalizacji, opornych na leczenie doustnym prednizolonem, aminosalicylanami i lekami miejscowymi. W przypadku niepowodzenia leczenia dożylnymi glikokortykosteroidami (hospitalizowani chorzy z objawami toksycznymi), wskazanie jest wykonanie kolektomii lub podjęcie leczenia cyklosporyną podaną dożylnie. U takich chorych wytyczne ACG 2010 wskazują, że podawanie infliksymabu może uchronić chorego przed zabiegiem chirurgicznym.

Wytyczne *European Crohn's and Colitis Organisation* z 2008 r. zalecają stosowanie infliksymabu w ciężkiej aktywnej postaci choroby w przypadku oporności na glikokortykosteroidy podawane dożylnie (w warunkach szpitalnych).

Wg polskich wytycznych z 2007 r. wskazaniem do zastosowania infliksymabu może być aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego nieodpowiadające na leczenie glikokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi (tj. cyklosporyną).

Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* z 2008 rekomendują stosowanie infliksymabu u chorych w ostrym zaostrzeniu ciężkiego rzutu WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane argumentując, że nie ma wystarczających dowodów klinicznych i ekonomicznych na przewagę infliksymabu nad cyklosporyną w warunkach brytyjskiej służby zdrowia.

Za potencjalne komparatory dla infliksymabu mogą zostać uznane inne terapie biologiczne, które są w fazie badań klinicznych w leczeniu WZJG, w tym: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, onercept, wizylizumab, ale obecnie żaden z tych leków biologicznych nie jest zalecany w leczeniu WZJG i nie ma zarejestrowanego wskazania.

W wytycznych i zaleceniach leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego infliksymab stanowi jedyną substancję zalecaną w ramach leczenia biologicznego. Żaden z leków biologicznych nie jest obecnie zarejestrowany w leczeniu WZJG.

U chorych z ciężkim rzutem WZJG w przypadku oporności na dożylnie leczenie glikokortykosteroidami oprócz infliksymabu, rekomendowane są cyklosporyna oraz takrolimus według konsensusu ECCO 2008.⁷⁴ Cyklosporyna u chorych z ciężkim rzutem choroby i brakiem odpowiedzi na leczenie dożylnie podawanymi glikokortykosteroidami zalecana

jest również w polskich wytycznych.⁷³ Zgodnie z wytycznymi ACG 2010 cyklosporyna dożylnie wskazana jest u chorych z ciężkim rzutem WZJG nie osiągających poprawy w ciągu 3-5 dni.⁷⁵

Zgodnie z wytycznymi polskimi, *European Crohn's and Colitis Organisation 2008* i *American College of Gastroenterology 2010* oraz w odniesieniu do opcji terapeutycznej analizowanej przez NICE, za podstawowy aktywny komparator dla infliksymabu należy uznać cyklosporynę, pomimo braku zarejestrowanego wskazania dla cyklosporyny we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Jako lek stosowany u chorych z WZJG po niepowodzeniu leczenia dożylnymi kortykosteroidami, obok infliksymabu wymienia cyklosporynę również *American Academy of Family Physicians*.⁸⁰

Dodatkowo, możliwe jest również odniesienie się do takrolimusu jako leku wskazywanego w ECCO 2008 w kontekście leczenia ciężkich opornych postaci WZJG. Wytyczne ACG 2010 wskazują jednak, że kliniczne dane dla takrolimusu są niewystarczające do określenia zaleceń terapeutycznych. Takrolimus nie jest również wymieniany w polskich wytycznych WZJG. Stąd zdecydowano się nie uwzględniać tego leku jako komparatora dla infliksymabu.

Leczenie chirurgiczne, jako leczenie „ostatniego rzutu” nie jest bezpośrednią opcją terapeutyczną i alternatywą dla infliksymabu. Nieinwazyjne opcje terapeutyczne odsuwają w czasie lub zmniejszają odsetek koniecznych zabiegów kolektomii. Terapie lekowe mogą być rozpatrywane jako etap leczenia przed leczeniem zabiegowym i niezależnie od niego.

Wg ACG 2010 bezwzględny wskazaniami do leczenia chirurgicznego jest krwotok, perforacja, potwierdzona choroba nowotworowa lub jej podejrzenie. Dodatkowo wskazaniem jest ciężka postać WZJG z *toxic megacolon* lub bez, niereagująca na maksymalne dawki leków konwencjonalnych. Wskazania podobnie definiują wytyczne polskie – operacji w trybie nagłym wymagają chorzy z *megacolon toxicum*, przedziurawieniem okrężnicy lub rzadziej z masywnym krwotokiem jelitowym. Pilna, ale nie nagła operacja jest wskazana w ciężkich rzutach WZJG, które przez 7–10 dni nie poddają się intensywnemu leczeniu glikokortykosteroidami i ewentualnie dalszemu 5–7-dniowemu leczeniu cyklosporyną dożylnie. Tak zdefiniowane wskazania pozycjonują leczenie zabiegowe jako terapię kolejnego rzutu w stosunku do terapii lekowej, w tym infliksymabu.

Podsumowując, podstawowymi komparatorami dla infliksymabu w leczeniu ciężkiej postaci WZJG jest brak stosowania infliksymabu (stosowanie placebo przy kontynuacji leczenia podstawowego) lub cyklosporyna wymieniana w polskich, europejskich i amerykańskich wytycznych leczenia WZJG, opisana powyżej.

Kolektomia, jako zabieg, może być traktowana jako komparator alternatywny lub jako punkt końcowy oceny skuteczności leczenia niezabiegowego, w tym stosowania infliksymabu. W analizie klinicznej przyjęto, że konieczność wykonania zabiegu kolektomia

stanowi istotny punkt końcowy badania, natomiast analizując konsekwencję finansowe stanowi ramię analizy ekonomicznej.

4.1 Cyklosporyna

4.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cyklosporyny. Poniżej przedstawiono dane dla wybranego preparatu cyklosporyny na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na portalu internetowym Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (preparaty Sandimmun Neoral, Equoral).⁸¹

Tab. 8. Zestawienie danych dotyczących interwencji.

Nazwa międzynarodowa	cyklosporyna
Nazwa handlowa	Sandimmun Neoral, Equoral
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	selektywne leki immunosupresyjne (L04A A01)
Postać	kapsułki elastyczne, roztwór doustny
Dawka	25 mg, 50 mg, 100 mg, 100 mg/ml (Equoral) 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 100 mg/ml (Sandimmun Neoral)
Data dopuszczenia do obrotu	23 lipca 2002 (Equoral) 5 grudnia 1994* (Sandimmun Neoral)
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/99/116/001-005 Nr 9464-9467 (Equoral) 4061 (dawka 10 mg), R/3366-R/3369 (Sandimmun Neoral)
Podmiot odpowiedzialny – Equoral	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa Polska
Podmiot odpowiedzialny – Sandimmun Neoral	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-09429 Nürnberg Niemcy

* 16 marca 1999 w przypadku dawki 10 mg.

4.1.2 Mechanizm działania

Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym. U zwierząt doświadczalnych przedłuża czas przeżycia allogenicznych przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów zależnych od odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft-versus-host-disease*, GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał, zależnych od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T – TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku, w fazie G₀ lub G₁ cyklu komórkowego i hamuje wyzwalane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.

Cyklosporyna działa na limfocyty swoiście i odwracalnie. W przeciwieństwie do leków cytostatycznych, cyklosporyna nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów. Pacjenci leczeni cyklosporyną są mniej podatni na zakażenia niż otrzymujący inne leki immunosupresyjne.

Przeszczepianie narządów i szpiku u ludzi wykonywano z powodzeniem, stosując cyklosporynę w celu zapobiegania i leczenia odrzucenia przeszczepu oraz reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD).

Korzystny efekt leczenia cyklosporyną wykazano także w różnych stanach chorobowych, o których wiadomo lub uważa się, że są pochodzenia autoimmunologicznego.

4.1.3 Zarejestrowane wskazania

Cyklosporyna zarejestrowana jest w następujących wskazaniach:

1) przeszczepianie:

- przeszczepianie narządów mięszzowych - zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po alogenicznej transplantacji nerek, wątroby, serca, serca i płuc, płuc lub trzustki; leczenie odrzucenia przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne;
- przeszczepianie szpiku - zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po alogenicznej transplantacji szpiku; zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD);

2) wskazania potransplantacyjne:

- endogenne zapalenie błony naczyniowej oka - czynne, zagrażające utratą wzroku zapalenie błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne jest nieskuteczne lub powoduje ciężkie działania niepożądane; zapalenie błony naczy-

niowej oka w chorobie Behçet'a z nawracającymi zaostrzeniami i zajęciem siatkówki;

- zespół nerczycowy - steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy u dorosłych i dzieci, wywołany przez choroby kłębuszków nerkowych, takie jak: nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych; może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania; może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na wycofanie steroidów z leczenia;
- reumatoidalne zapalenie stawów - leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów;
- łuszczycyca - leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane;
- atopowe zapalenie skóry - wskazany jest u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.

4.1.4 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania cyklosporyny jest nadwrażliwość na cyklosporynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.1.5 Działania niepożądane

Liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklosporyny, są zależne od dawki i możliwe do uniknięcia poprzez jej zmniejszenie. Ogólne spektrum działań niepożądanych, obserwowanych po podaniu cyklosporyny z powodu różnych wskazań jest zasadniczo takie samo, jednakże występują różnice w częstości ich występowania. U pacjentów po zabiegach transplantacji, w wyniku zastosowania większej dawki początkowej i długotrwałego leczenia podtrzymującego, działania niepożądane są częstsze i zwykle cięższe niż u pacjentów leczonych cyklosporyną z powodu innych wskazań.

Po podaniu dożylnym obserwowano reakcje rzekomo anafilaktyczne.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne cyklosporyną lub innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną narażeni są na zwiększone ryzyko zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych). Mogą wystąpić zarówno zakażenia miejscowe, jak i uogólnione. Może również dojść do nasilenia istniejących zakażeń polioma-wirusem, które może prowadzić do związanej z nim nefropatii, czy uaktywnienia wirusa JC, związanego z wielogniskową leukoencefalopatią. Zgłaszano zakażenia ciężkie i (lub) ze skutkiem śmiertelnym.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne cyklosporyną lub innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną występuje zwiększone ryzyko chłoniaków lub choroby limfoproliferacyjnej i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza nowotworów skóry. Częstość występowania nowotworów złośliwych zwiększa się wraz z intensywnością i czasem trwania leczenia. Niektóre nowotwory złośliwe mogą zakończyć się zgonem.

Inne działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

U pacjentów leczonych cyklosporyną zgłaszano toksyczne działanie na wątrobę i uszkodzenia wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, zapalenie oraz niewydolność wątroby. Większość raportów dotyczyła pacjentów z chorobami współistniejącymi, chorobami podstawowymi i innymi czynnikami zakłócającymi, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz stosujących jednocześnie leki o potencjalnym działaniu toksycznym na wątrobę. W niektórych przypadkach, głównie u pacjentów po przeszczepieniu, odnotowano zgony.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane dla cyklosporyny uporządkowane według klasyfikacji układów narządowych, zgodnie z następującą częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 9. Działania niepożądane - cyklosporyna.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często	niedokrwistość, trombocytopenia
	bardzo rzadko	mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna, zespół hemolityczno-mocznicowy
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	hiperlipidemia
	często	hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia
	rzadko	hiperglikemia
zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	drżenie, bóle głowy, w tym migrena
	często	parestezje
	niezbyt często	objawy encefalopatii, takie jak: drgawki, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, pobudzenie, bezsenność, zaburzenia widzenia, ślepotą korowa, śpiączka, niedowład, ataksja mózdzkowa
	rzadko	polineuropatia obwodowa
	bardzo rzadko	obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, z możliwym upośledzeniem widzenia w następstwie zwiększonego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego niespowodowanego obecnością guza

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
zaburzenia układu krążenia	bardzo często	nadciśnienie tętnicze
zaburzenia żołądka i jelit	często	jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, przerost dziąseł
	rzadko	zapalenie trzustki
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	zaburzenia czynności wątroby
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	nadmierne owłosienie
	niezbyt często	wysypki alergiczne
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	kurcze mięśni, bóle mięśniowe
	rzadko	osłabienie mięśni, miopatia
zaburzenia nerek i dróg moczowych	bardzo często	zaburzenia czynności nerek
zaburzenia układu rozrodczego i piersi	rzadko	zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	uczucie zmęczenia
	niezbyt często	obrzęki, przyrost masy ciała

4.1.6 Dawkowanie

Zgodnie z polskimi wytycznymi leczenia WZJG, w ciężkim rzucie choroby zalecana jest cyklosporyna dożylnie w dawce 2 mg/kg m.c./dobę.⁷³

W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego cyklosporynę podawano dożylnie w dawce 4 mg/kg m.c. (w jednym z badań porównywano tę dawkę cyklosporyny z dawką 2 mg/kg m.c.).^{82,83,84}

5 Efekty zdrowotne

W analizie efektywności klinicznej na podstawie randomizowanych badań klinicznych uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego. Przyjęto następujące punkty końcowe:

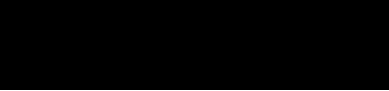
- zgony;
- odpowiedź na leczenie, zmniejszenie aktywności choroby, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;
- zabieg kolektomii, przeżycie wolne od kolektomii, czas do przebycia kolektomii;
- liczba wypisów ze szpitala;
- pozostałe punkty końcowe oceny skuteczności terapii, m.in.: remisja choroby, leczenie towarzyszące.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego. W analizie opartej na RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- ciężkie zdarzenia niepożądane (ZN);
- liczba hospitalizowanych chorych;
- ZN związane z leczeniem;
- ZN po infuzji;
- ZN powodujące przerwanie leczenia;
- ZN powodujące zmniejszenie dawki;
- pozostałe ZN, takie jak: wysypka, ból stawowy, nadwrażliwość, posocznica, zakażenie górnych dróg oddechowych, odma opłucnowa, pocenie się, nadwrażliwość skórna, ból głowy, ptoza, ból nadbrzusza, refluks, długotrwałe krwawienie, niedrożność jelit, wymioty, nudności, gorączka, nadciśnienie, zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych, drętwienie, ból mięśni i inne.

Wybrane w niniejszej analizie surogaty, mają udowodniony związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi i korelują z ryzykiem wystąpienia długofalowych powikłań.

Ogólnie przyjętym podziałem ciężkości rzutów choroby jest skala wg Truelove'a i Witts'a, która składa się z 6 zmiennych (liczba stolców na dobę, obecność krwi w stolcu, temperatura, tętno, stężenie hemoglobiny i wskaźnik sedymentacji erytrocytów), na podstawie których wyróżnia się rzuty lekkie, średnie i ciężkie. Ocena w zmodyfikowanej skali Truelove'a i Wittsa ang. *Modified Truelove and Witts Severity Index* lub *Lichtiger Index*) dotyczy 8 zmiennych (liczba wypróżnień w ciągu dnia oraz w ciągu nocy, widoczna krew w stolcu wraz z odsetkiem wypróżnień, w których ją zaobserwowano, nietrzymanie kału, ból brzucha/skurcze, tkliwość brzucha oraz potrzeba leków przeciwbiegunkowych), a maksymalną możliwą oceną jest 21 pkt.. Skala oraz definicje odpowiedzi na leczenie nie zostały jeszcze zwalidowane.⁸⁵



Wskaźnik Seo opiera się na 5 zmiennych (krew w stolcu, liczba wypróżnień, wskaźnik sedymentacji erytrocytów, stężenie hemoglobiny i albumin) skorelowanych z klasyfikacją Truelove'a i Witts'a. Remisję choroby lub chorobę łagodną definiowano w przypadku oceny <150 pkt., umiarkowaną – dla przedziału od 150 do 200 pkt, a ciężką dla >200 pkt.⁸⁶ Wskaźnik ten okazał się istotnym wskaźnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie i jest skorelowany z wynikami oceny endoskopowej.^{87,85}

Skala Mayo jest skalą oceny aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Oceny stanu pacjenta dokonuje się w 4 domenach: częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe oraz ocena przez lekarza prowadzącego. Jest wiarygodnym narzędziem oceny remisji choroby lub klinicznej poprawy stanu zdrowia chorego. Liczne badania kliniczne z wykorzystaniem skali Mayo i korelacje uzyskanych wyników z jakością życia związaną z chorobą i ogólną jakością życia, zostały uznane przez ekspertów i autorów wytycznych ECCO, mimo że skala nie została formalnie zwalidowana.^{85,88}

6 Dotychczasowe finansowanie

Infliksymab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie jest obecnie finansowany w Polsce.

Leczenie biologiczne, tj. infliksymab i adalimumab są finansowane w ramach programu terapeutycznego leczenia chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.⁸⁹

Cyklosporyna w postaci kapsułek elastycznych i roztworu finansowana jest w ramach listy leków refundowanych a podawana dożylnie wyceniona jest w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Wnioskowane jest finansowanie infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w ramach programu terapeutycznego skierowanego do chorych z ciężką postacią choroby, którzy nie reagują na leczenie standardowe i którzy mogą odnieść największą korzyść z proponowanego leczenia biologicznego.



7 Problem decyzyjny wg PICO

Celem analizy oceny technologii medycznej jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu (Remicade®, MSD) w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci (w tym zaostrzeń wymagających hospitalizacji) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 10. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli pacjenci z ciężką aktywną postacią (w tym zaostrzeń wymagających hospitalizacji) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA lub u których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
interwencja (I)	infliksymab (Remicade®)
komparator podstawowy (C)	<ul style="list-style-type: none"> • brak leczenia infliksymabem – porównanie z placebo, • cyklosporyna
efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony; • odpowiedź na leczenie, zmniejszenie aktywności choroby, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; • zabieg kolektomii, przeżycie wolne od kolektomii, czas do przebycia kolektomii; • liczba wypisów ze szpitala; • pozostałe punkty końcowe oceny skuteczności; <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie zdarzenia niepożądane; • liczba hospitalizowanych chorych; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • zdarzenia niepożądane po infuzji; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane powodujące zmniejszenie dawki; • pozostałe ZN zdarzenia niepożądane



Spis tabel

Tab. 1. Chorobowość chorób zapalnych jelit – przegląd badań epidemiologicznych.....	12
Tab. 2. Chorobowość wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – przegląd badań epidemiologicznych.	13
Tab. 3. Skala aktywności WZJG wg Mayo.	16
Tab. 4. Zestawienie wskazań do leczenia chirurgicznego.	23
Tab. 5. Zestawienie wytycznych leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.	26
Tab. 6. Zestawienie danych dotyczących interwencji.	30
Tab. 7. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu leku na rynek.	33
Tab. 8. Zestawienie danych dotyczących interwencji.	38
Tab. 9. Działania niepożądane - cyklosporyna.....	41
Tab. 10. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	47

Piśmiennictwo

- ¹ Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005;816-22.
- ² Binder V, Soltoft J, Gudmand-Hoyer E. Histological and histochemical changes in the jejunal mucosa in ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1974;9;293-7.
- ³ Valdez R, Appelman HD, Bronner MP i wsp. Diffuse duodenitis associated with ulcerative colitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000;24;1407-13.
- ⁴ Mitomi H, Atari E, Uesugi H i wsp. Distinctive diffuse duodenitis associated with ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.* 1997;42; 684-93.
- ⁵ Sasaki M, Okada K, Koyama S i wsp. Ulcerative colitis complicated by gastroduodenal lesions. *J. Gastroenterol.* 1996;31;585-9.
- ⁶ Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53:1-16.
- ⁷ Januszewicz W, Kokot F. Interna. PZWL, Warszawa 2002;502-7.
- ⁸ Rydzewska G, Małecka-Panas E. Choroba Leśniowskiego-Crohna – 100 lat diagnostyki i terapii. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2008.
- ⁹ Mizoguchi A, Mizoguchi E, Chiba C, Bhan AK. Role of appendix in the development of inflammatory bowel disease in TCR-alpha mutant mice. *J Exp Med* 1996;184:707-15.
- ¹⁰ Bezabeh T, Somorjai RL, Smith IC i wsp. The use of 1H magnetic resonance spectroscopy in inflammatory bowel diseases: distinguishing ulcerative colitis from Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:442-8.
- ¹¹ Dundas SAC, Dutton J, Skipworth P. Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis. *Histopathology* 1997;31:60-6.
- ¹² Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med* 1987;316:707-10.
- ¹³ Vasiliauskas EA, Plevy SE, Landers CJ i wsp. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup. *Gastroenterology* 1996;110:1810-9.
- ¹⁴ Gordon LK, Eggena M, Targan SR. Mast cell and neuroendocrine cytoplasmic autoantigens detected by monoclonal pANCA antibodies. *Clin Immunol* 2000;94:42-50.
- ¹⁵ Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004;57:1233-44.
- ¹⁶ Lotus EV, Silverstein et al. Ulcerative colitis in Olmstead county, Minnesota, 1940-1993: Incidence, prevalence and survival. *Gut* 2000;46:336-43.
- ¹⁷ American Gastroenterology Association. The burden of gastrointestinal disease. Chapter 4. Intestinal diseases. 2001:30-5.

18 Śliwiński ZK, Stobiński M. Postępy w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit- choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. *Przew Lek* 2003;6:62-70.

19 Calkins BM, Mendeloff AI. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Epidemiol Rev* 1986;8:60-91.

20 Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996 Nov;39(5):690-7.

21 Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, Prokopowicz D. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. *World J Gastroenterol*. 2005 May 7;11(17):2630-3.

22 Główny Urząd Statystyczny,
http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_L_podst_inf_o_rozwoju_dem_pl.pdf [dostęp 07.02.2011].

23 Rejestr choroby Leśniowskiego-Crohna; <http://www.chorobacrohna.pl/index/rejestr/wyniki>, [dostęp 28.01.2011].

24 Muszyński J. Nieswoiste zapalenia jelit. *Przew Lek*, 2001;4;6:22-30

25 Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2005;54:566.

26 Rubin GP, Hungin APS, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1553-9.

27 Juillerat P, Pittet V, Bulliard JL, Guessous I, Antonino AT, Mottet C, Felley C, Vader JP, Michetti P. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the Canton of Vaud (Switzerland): A population-based cohort study. *J Crohns Colitis*. 2008 Jun;2(2):131-41.

28 Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1247-56.

29 Lindberg E, Jörnerot G. The incidence of Crohn's disease is not decreasing in Sweden. *Scand J Gastroenterol*. 1991 May;26(5):495-500.

30 Lakatos L, Mester G, Erdélyi Z, Balogh M, Szipócs I, Kamarás G, Lakatos PL. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in Veszprém county of Western Hungary between 1977 and 2001. *Orv Hetil*. 2003 Sep 14;144(37):1819-27.

31 Montgomery SM, Morris DL, Thompson NP, Subhani J, Pounder RE, Wakefield AJ. Prevalence of inflammatory bowel disease in British 26 year olds: national longitudinal birth cohort. *BMJ* 1998;316:1058-9.

32 Trallori G, Palli D, Saieva C, Bardazzi G, Bonanomi AG, d'Albasio G, Galli M, Vannozzi G, Milla M, Tarantino O, Renai F, Messori A, Amorosi A, Pacini F, Morettini A. A population-based study of

inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978–92). *Scand J Gastroenterol* 1996;31:892–9.

³³ Loftus CG, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Update on incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota. (abstr) *Gastroenterology* 2003;124:A36.

³⁴ Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1999;149:916–24.

³⁵ Sood A, Midha V, Sood N, Bhatia AS, Avasthi G. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut* 2003; 52:1587–90.

³⁶ Morita N, Toki S, Hirohashi T, Minoda T, Ogawa K, Kono S, Tamakoshi A, Ohno Y, Sawada T, Muto T. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological survey during the year 1991. *J Gastroenterol* 1995;30:1–4.

³⁷ Salkic NN, Pavlovic-Calic N, Gegic A, Jovanovic P, Basic M. Ulcerative colitis in the Tuzla region of Bosnia and Herzegovina between 1995 and 2006: epidemiological and clinical characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Mar;22(3):346-53.

³⁸ Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ 3rd, Sandborn WJ. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Mar;13(3):254-61.

³⁹ Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, Fedorak R, Israel D, Blanchard JF. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2006 Jul;101(7):1559-68.

⁴⁰ Birkenfeld S, Zvidi I, Hazazi R, Niv Y. The prevalence of ulcerative colitis in Israel: a twenty-year survey. *J Clin Gastroenterol.* 2009 Sep;43(8):743-6.

⁴¹ Herrinton LJ, Liu L, Lewis JD, Griffin PM, Allison J. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a Northern California managed care organization, 1996-2002. *Am J Gastroenterol.* 2008 Aug;103(8):1998-2006.

⁴² Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Hibi T, Watanabe M, Takebayashi T. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol.* 2009;44(7):659-65.

⁴³ Edwards CN, Griffith SG, Hennis AJ, Hambleton IR. Inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and disease characteristics in Barbados, West Indies. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Oct;14(10):1419-24.

⁴⁴ Yang SK, Yun S, Kim JH, Park JY, Kim HY, Kim YH, Chang DK, Kim JS, Song IS, Park JB, Park ER, Kim KJ, Moon G, Yang SH. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Apr;14(4):542-9.

⁴⁵ Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2009 Jan-Mar;46(1):20-5.

-
- 46 Niriella MA, De Silva AP, Dayaratne AH, Ariyasinghe MH, Navarathne MM, Peiris RS, Samarassekara DN, Satharasinghe RL, Rajindrajith S, Dassanayake AS, Wickramasinghe AR, de Silva HJ. Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: a hospital based survey. *BMC Gastroenterol*. 2010 Mar 19;10:32.
- 47 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG i wsp. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–76.
- 48 Mayers S, Janowitz HD. The natural history of ulcerative colitis. An analysis of the placebo response. *Am J Gastroenterol* 1989;11:33-7.
- 49 Kornbluth A, Salomon P, Sacks HS i wsp. Meta-analysis of the effectiveness of current drug therapy of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:215-8.
- 50 Sugita A, Sachar DB, Bodian C i wsp. Colorectal cancer in ulcerative colitis: Influence of anatomical extent and age at onset on colitis-cancer interval. *Gut* 1991;32:167-9.
- 51 Gyde SN, Prior P, Allan RN i wsp. Colorectal cancer in ulcerative colitis. A cohort study of primary referrals from three centers. *Gut* 1988;29:206-17.
- 52 Greenstein AJ, Slater G, Heimann TM i wsp. Comparison of multiple synchronous colorectal cancers in ulcerative colitis, familial polyposis coli, and de novo cancer. *Ann Surg* 1986;203:123-8.
- 53 Sachar DB. Cancer risk in inflammatory bowel disease: Myths and metaphors. In: Riddel RH, ed. *Dysplasia and cancer in colitis*. New York: Elsevier, 1991:5-9
- 54 Tremaine WJ, Sandborn WJ, Lotus EV i wsp. A prospective cohort study of practice guidelines for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;2401-6.
- 55 Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines In adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*;2004:1371-85.
- 56 Paśnik K, Krupa J, Stanowski E. Współczesne poglądy na chirurgiczne leczenie nieswoistych zapalnych chorób jelit. *Pol Merkuriusz Lek* 2004;17(supl.1):44-6.
- 57 Kuśnierz K, Kuśnierz M. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – kiedy i jak leczymy chirurgicznie? *Pol Przegl Chir* 2003; 75: 615-22.
- 58 Mach T, Biesiada G. Choroba Leśniowskiego-Crohna – postępy terapii. *Nowa Klin Gastroenterol* 2003; 10: 41-7.
- 59 Wilding IR, Kenyon CJ, Chauhan S i wsp. Colonic spreading of a non-chlorofluorocarbon mesalazine rectal foam enema in patients with quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 161-6.
- 60 Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A i wsp. Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(6):1053-7.
- 61 Campieri M, Cottone M, Miglio F i wsp. Beclomethasone dipropionate enemas versus prednisolone sodium phosphate enemas in the treatment of distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:361-6.
-

- ⁶² Herold G, et al. *Medycyna wewnętrzna*. PZWL 1997;471-4.
- ⁶³ Mokrowiecka A, Wałęcka-Panas E. Różnicowanie i leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit. *Przew Lek* 2007;1:56-65.
- ⁶⁴ Yang Y-X, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:803-23.
- ⁶⁵ Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.
- ⁶⁶ Praca zbiorowa. Indeks leków Medycyny Praktycznej 2006. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2007.
- ⁶⁷ Wolff HP, Weihrauch TR. *Terapia internistyczna*. Urban&Partner, Wrocław 2003
- ⁶⁸ Jałocha Ł, Wojtuń S, Dyrła P, Błaszak A, Wojtkowiak M, Zyśko B, Stelmaszuk T, Gil J. Perspektywy leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit. *Pol. Merk. Lek.* 2009;XXVI(155):556.
- ⁶⁹ Owczarek D, Cibor D, Szczepanek M, Mach T. Leczenie biologiczne nieswoistych zapaleń jelit. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2009; 119 (1-2).
- ⁷⁰ Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007 May 12;369(9573):1641-57.
- ⁷¹ Stokkers PC, Hommes DW. Novel biological therapies for inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006 Jun;9(3):201-10.
- ⁷² ClinicalTrials.gov, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00488631?term=golimumab&rank=6>, [dostęp 30.08.2011].
- ⁷³ Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007;2 (5).
- ⁷⁴ Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruis W, Mortensen NJ, Penninckx F, Gassull M; for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008 Mar;2(1):24-62.
- ⁷⁵ Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):501-23; quiz 524.
- ⁷⁶ ECCO, https://www.ecco-ibd.eu/publications/us_consensus_2010.php?navId=292 [dostęp 07.02.2011].
- ⁷⁷ Infliximab for acute exacerbations of ulcerative colitis, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12104/42744/42744.pdf>, [dostęp 07.02.2011].
- ⁷⁸ Charakterystyka Produktu Leczniczego, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf, [dostęp 21.12.2010].

⁷⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa kwiecień 2009. [dostęp 21.09.2010].

⁸⁰ Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, Skillinge DD. Ulcerative Colitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2007;76(9):1323-30.

⁸¹Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <http://www.urpl.gov.pl/>, [dostęp 29.08.2011].

⁸² Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125(4):1025-31.

⁸³ Lichtiger S, Present DH, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330(26):1841-5.

⁸⁴ D'Haens G, Lemmens L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120(6):1323-9.

⁸⁵ D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007 Feb;132(2):763-86.

⁸⁶ Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:971-6.

⁸⁷ Seo M, Okada M, Maeda K, Oh K. Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2124-9.

⁸⁸ Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-ASA therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-9.

⁸⁹ Narodowy Fundusz Zdrowia, www.nfz.gov.pl, [dostęp 31.01.2011].