

Zastosowanie infliksymabu w leczeniu obwodowego wrzodziejącego zapalenia rogówki w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna

MARY PHAM, CLEMENT C. CHOW, DAVID BADAWI, ELMER Y. TU

Cel pracy

Przedstawienie skuteczności infliksymabu w leczeniu chorych na obwodowe wrzodziejące zapalenie rogówki (peripheral ulcerative keratitis, PUK) w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Projekt badania

Retrospektywne, opis serii przypadków chorych poddanych interwencji.

Metody

Uwarunkowania: chorzy skierowani do ośrodka uniwersyteckiego.

Chorzy lub populacja badana: sześćo oczu u 3 chorych na PUK w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna, u których tradycyjne leczenie immunosupresyjne podawanymi doustnie prednizonem i cyklofosfamidem okazało się nieskuteczne lub źle tolerowane.

Interwencja lub obserwacja: infliksymab podawano we wlewie dożylnym w dawce 5 mg/kg co 2-8 tygodni. Pierwszorzędowe punkty końcowe: subiektywna ocena złagodzenia bólu oraz obiektywna ocena takich wyników leczenia, jak ostrość wzroku, objawy zapalenia i postępujące ścięczenie rogówki.

Wyniki

Złagodzenie bólu zgłosili wszyscy chorzy. Ostrość wzroku była nadal stabilna w 4 spośród 6 oczu, poprawiła się w jednym spośród 6 oczu i pogorszyła w jednym z 6 oczu (wtórnie do zmian bliznowatych zęb). Szybkie ustąpienie stanu zapalnego i zahamowanie dalszego ścięczenia rogówki stwierdzono we wszystkich oczach. Podobne wyniki uzyskano po ponownym leczeniu infliksymabem w 5 spośród 6 oczu, w których nastąpił nawrót choroby.

Podsumowanie

Leczenie infliksymabem powodowało szybkie, wyraźne i powtarzalne zahamowanie stanu zapalnego rogówki, bólu i keratolizy obserwowanych podczas PUK w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna. Chociaż wyniki odległe takiego leczenia są nieznane, zastosowanie infliksymabu należy rozważyć u osób dotkniętych PUK w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna, które nie odpowiedziały na tradycyjne leczenie standardowe. Określenie skuteczności infliksymabu w tej agresywnej chorobie wymaga przeprowadzenia większych badań prospektywnych.

Illinois Eye and Ear Infirmary (M.P., C.C.C., D.B., E.Y.T.), Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois i Northwest Eye Physicians (D.B.), Arlington Heights, Illinois, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji: Elmer Y. Tu, Illinois Eye and Ear Infirmary, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University Illinois, Chicago, 1855 W. Taylor St (M/C 648), Chicago, Illinois 60612, USA; e-mail: elmer.tu@gmail.com

Am J Ophthalmol 2011;152:183-188

Choroza Leśniowskiego-Crohna jest rodzajem zapalenia jelit cechującego się występowaniem miejscowego zapalenia ściany jelita na całej grubości, w następstwie którego dochodzi do powstania zwężeń jelita, niedrożności i naciekania sąsiednich struktur. Zmiany oczne pojawiają się u około 10% osób dotkniętych chorobą Leśniowskiego-Crohna i polegają najczęściej na zapaleniu błony naczyniowej, nadtwardówki i twardówki [1]. Nie poznano zależności między obecnością zmian ocznych a występowaniem objawów układowych, ale zaostrzenia przebiegu choroby podstawowej często przyczyniają się do nasilenia zaburzeń oczu.

Zmiany rogówkowe w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna są opisywane rzadko. Należą do nich nacieki obwodowe, nadzórki obwodowe, powstawanie okrężnej łuszczyki rogówki i obwodowe wrzodziejące zapalenie rogówki (PUK). Zapalenie to pojawia się tylko u 1-2% osób dotkniętych chorobą Leśniowskiego-Crohna [2] pod postacią postępującego obwodowego owrzodzenia rogówki prowadzącego do jej ścieńczenia i czasem perforacji [3]. Tradycyjne leczenie stosowane w chorobie Leśniowskiego-Crohna i zwalczaniu jej objawów pozajelitowych polega na podawaniu salicylanów, antybiotyków i kortykosteroidów. Opisywano wprawdzie dobrą reakcję osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna na działanie kortykosteroidów lub leków immunomodulujących, chorzy ci mogą jednak nie tolerować dawek leków i czasu trwania leczenia wymaganego w celu opanowania keratolizy o charakterystycznym nawracającym i agresywnym przebiegu.

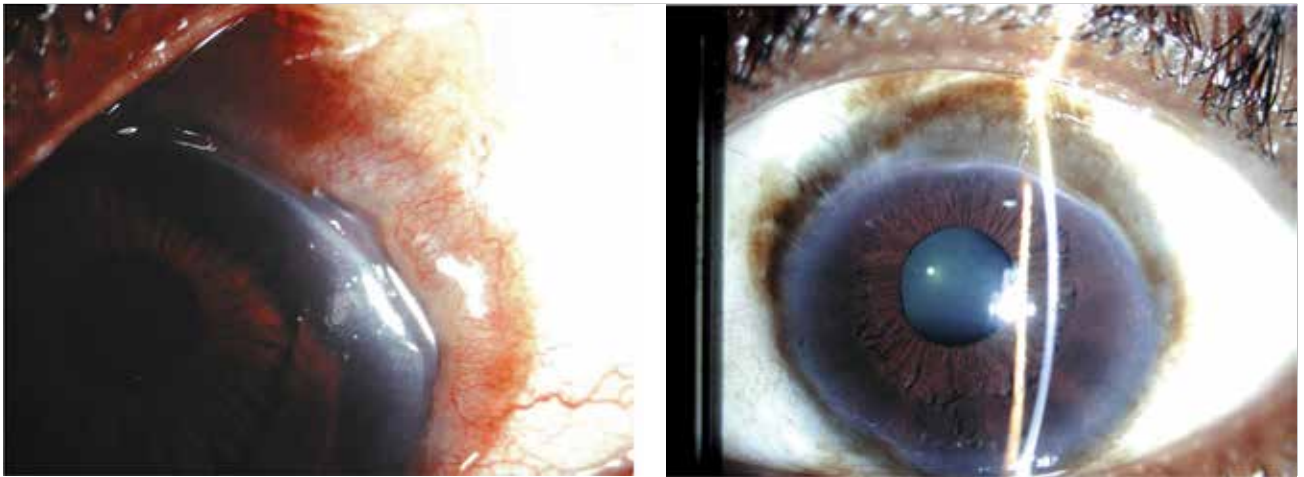
Infliksymab (Remicade, Centocor Ortho Biotech Inc, Horsham, Pensylwania, USA) jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym przeciw czynnikowi martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor α , TNF α), zarejestrowanym do leczenia osób dotkniętych układowymi chorobami zapalnymi, zwłaszcza chorobą Leśniowskiego-Crohna. Jest on na ogół dobrze tolerowany. Mimo że nie poznano dokładnie etiologii choroby Leśniowskiego-Crohna, badania próbek stolca i pobranych tkanek ujawniły zwiększenie wytwarzania TNF α w jej przebiegu, co przemawia za znaczeniem tej cytokiny prozapalnej [4-6]. W badaniach klinicznych oceniających leki ukierunkowane przeciw TNF α stwierdzono bardzo wyraźną poprawę w skalach oceniających wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (Crohn Disease Activity Index, CDAI) [7,8]. W pracy przedstawiono wyniki leczenia infliksymabem 3 osób z PUK w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Przypadek 1

Pięćdziesięcioletnią Afroamerykankę od 10 lat niezbyt skutecznie leczoną z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna skierowano do Cornea Service University of Illinois w celu dalszego leczenia rozpoznanego przed rokiem PUK. Chora zgłaszała okresowo występujący silny ból obojga oczu, silniejszy w prawym oku, słabo reagujący na stosowane miejscowo i układowo steroidy, a także na cofnięcie/skrócenie spojówki. Chorowała również na cukrzycę wywołaną leczeniem steroidami. W ciągu ostatnich 8 miesięcy przyjmowała cyklofosfamid, cyprofloksacynę oraz miejscowo w kroplach 1% roztwór cyklosporyny. Przeprowadzony pełny panel badań serologicznych w kierunku innych możliwych przyczyn przyniósł ujemne wyniki.

Podczas badania przedmiotowego najlepsza skorygowana ostrość wzroku (best-corrected visual acuity, BCVA) wyniosła 20/25 w oku prawym i 20/30 w oku lewym. Badanie oka prawego w lampie szczelinowej uwidocznilo rozległe obwodowe ścieńczenie rogówki w dolnej części z wytworzeniem rowka w górnej części. W lewym oku stwierdzono rowek w górnej części rogówki o długości 4 i pół godziny z kremowobiałym aktywnym naciekiem położonym centralnie w stosunku do łuszczyki naczyniowej. Ponad tym obszarem stwierdzono ubytek nabłonka na obwodzie.

Chora nie zgodziła się na zaproponowane zastosowanie układowych leków alkilujących, wybrała natomiast dołączenie do dotychczasowego postępowania leczenie prednizonem w dawce 30 mg/24 h. Obserwowano wprawdzie powolną poprawę, ale doszło do ciężkiej hiperglikemii (>500 mg/dl), która spowodowała konieczność zmniejszenia dawki kortykosteroidu. Po przeprowadzeniu wielospecjalistycznych konsultacji uznano dotychczasowe leczenie za nieskuteczne i zalecono podanie infliksymabu. W czasie oczekiwania na zaakceptowanie zaproponowanego leczenia przez ubezpieczalnię u chorej wystąpiło zaostrzenie przebiegu PUK. Podano zatem 0,3 cm³ triamcynolonu w dawce 40 mg/dl, który wstrzyknięto pod torebkę Tenona wyłącznie do oka prawego, jak opisano poprzednio [9]. Postępowanie to spowodowało szybkie ustąpienie bólu i złagodzenie zarówno stanu zapalnego rąbka, jak i keratolizy. Po tygodniu uzyskano zgodę na leczenie infliksymabem, który zaczęto podawać w dawce 5 mg/kg. W ciągu tygodnia obserwowano ustępowanie stanu zapalnego rogówki w lewym oku chorej, który po 2 tygodniach leczenia całkowicie zaniknął (ryc. 1). Nastąpiło również złagodzenie objawów układowych. Kolejne dawki leku podano chorej po 2 i 6 tygodniach. Niewielkie dawki steroidów



Rycina 1. Zdjęcia oka prawego pierwszej chorej wykonane podczas badania w lampie szczelinowej, przedstawiające znaczącą odpowiedź na leczenie infliksymabem z powodu obwodowego wrzodzącego zapalenia rogówki w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna. (Strona lewa) Nasilone zmiany zapalne przyrąbkowej spojówki oraz naciek rogówkowy i owrzodzenie obwodowe w górno-skroniowej części rąbka rogówki. (Strona prawa) Zdjęcie wykonane po tygodniu od podania infliksymabu we wlewie dożylnym w dawce 5 mg/kg. Zmiany zapalne w obrębie spojówki rogówki ustąpiły i utworzyła się tłuszczka pokrywająca owrzodzenie obwodowe. Chora zgłosiła szybkie ustąpienie silnego bólu oka.

i cyklofosfamidu stopniowo zmniejszano, aż do całkowitego zaprzestania ich podawania odpowiednio po dalszych 2 i 5 miesiącach, podczas gdy leczenie cyklosporyną kontynuowano. Po 3 miesiącach w prawym oku wystąpił nawrót stanu zapalnego i ścieńczenia rogówki. Objawy te ustąpiły w ciągu 3 dni po zastosowaniu wyłącznie kolejnego wlewu infliksymabu.

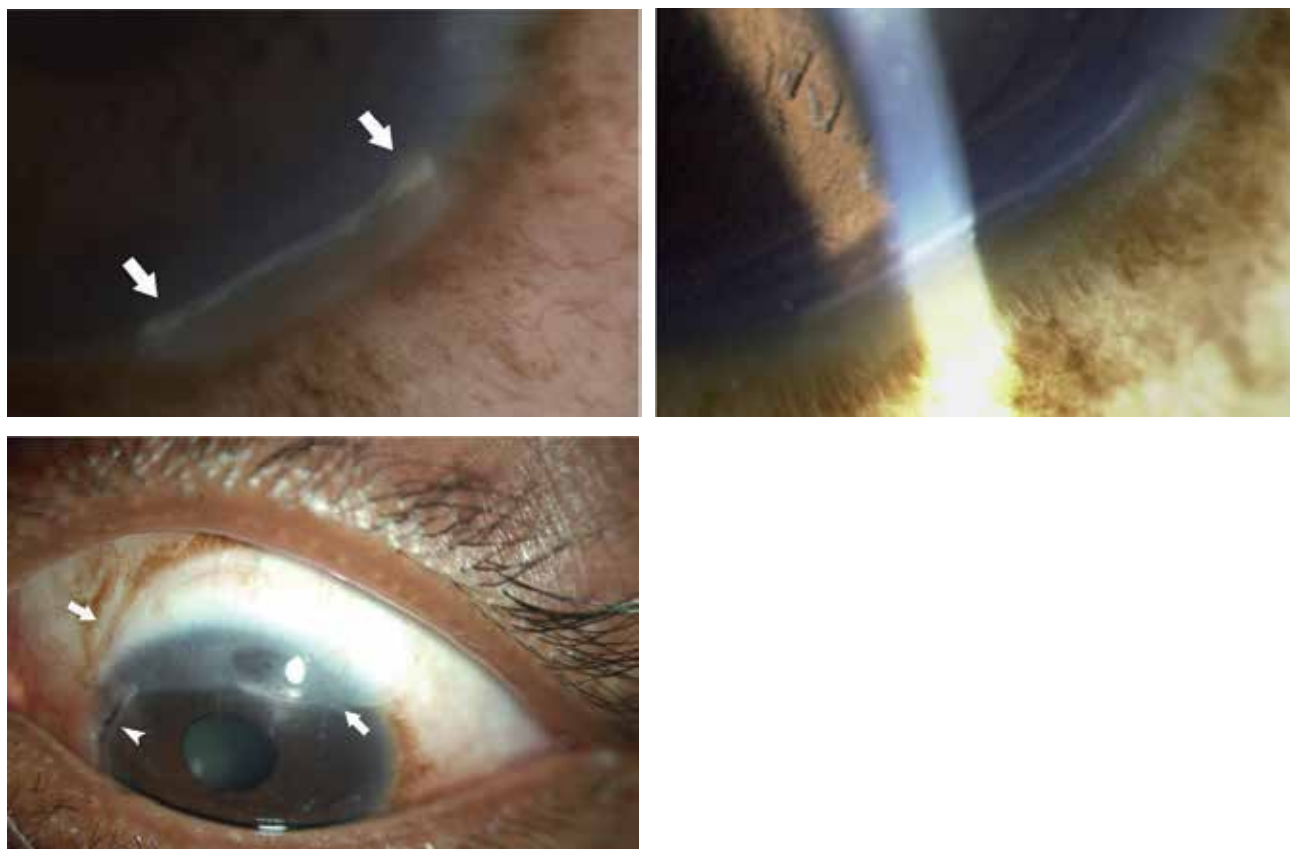
W następnym roku chora otrzymała 6 dawek infliksymabu, w tym 5 z powodu m.in. zaostrzenia przebiegu PUK. Po każdym podaniu leku obserwowano szybkie ustępowanie zapalenia rogówki. W trakcie ostatniego z epizodów zapalenia konieczne było ponadto wstrzyknięcie triamcynolonu pod torebkę Tenona z powodu nieoczekiwanego przerwania przez chorą miejscowego stosowania cyklosporyny i opóźnienia w podaniu wlewu z infliksymabu. Ostrość wzroku chorej utrzymała się na poziomie 20/25 i 20/30, nie obserwowano przy tym działań niepożądanych.

Przypadek 2

Trzydziestotrzyletnia Afroamerykanka, od 4 lat dotknięta chorobą Leśniowskiego-Crohna przebiegającą z piodermią zgorzelinową i PUK, zgłosiła się do Cornea Service University of Illinois z powodu światłowstrętu i podrażnienia oczu. Dolegliwości te utrzymywały się od 5 tygodni

i były bardziej nasilone w oku lewym. Z wywiadu wiadomo było, że chora przeżyła perforację rogówki oka prawego oraz obwodową tektoniczną keratoplastykę warstwową. Przyjmowała kortykosteroidy ogólnie i miejscowo. Z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna była wcześniej leczona talidomidem, mykofenolanem mofetylu, mesalazyną i infliksymabem.

Podczas badania przedmiotowego BCVA wyniosła 20/40 w oku prawym i 20/25 w oku lewym. W rogówce oka lewego stwierdzono ubytek tkanki w kształcie rowka od strony nosowej, nieregularność nabłonka i obrzęk, ale bez ubytku nabłonka. Rogówka oka prawego było stosunkowo przejrzyste w części środkowej, z wklęsłym ścieńczeniem od strony górno-skroniowej oraz ubytkiem nabłonka od strony dolno-nosowej. Ponownie włączono leczenie infliksymabem podawanym co 6 tygodni w dawce 5 mg/kg, natomiast dawkę podawanego układowo prednizonu stopniowo zmniejszano. Po pierwszym wstrzyknięciu infliksymabu chora odczuła subiektywną poprawę, która utrzymywała się przez kilka tygodni. Potem zgłosiła się ponownie z powodu bólu, łzawienia i światłowstrętu lewego oka. Podczas badania stwierdzono nowy obszar stanu zapalnego w obrębie rogówki z przebiegającym linijnie białym naciekiem w dolnej części rogówki oka lewego (ryc. 2). Z uwagi na opóźnienie w uzyskaniu zezwolenia na leczenie infliksymabem chorej wstrzyknięto triamcynolon pod torebkę



Rycina 2. Zdjęcia oka lewego drugiej chorej wykonane podczas badania w lampie szczelinowej, ukazujące wynik leczenia triamcynolonem podaną pod torebkę Tenona. Obwodowe wrzodziejące zapalenie rogówki (PUK) wystąpiło u niej w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna. (Strona lewa, część górna) Aktywny kremowobiałny naciek (strzałki) w części dolno-skroniowej centralnie od łuszczyki naczyniowej. (Strona prawa, część górna) Ze względu na późne uzyskanie zgody na leczenie infliksymabem chorej podano 0,3 cm³ triamcynolonu w dawce 40 mg/dl pod torebkę Tenona oka lewego w okolicy zapalenia rogówki. Ból ustąpił kilka godzin później, a po tygodniu ustąpiła większa część nastrojku spojówkowego i nacieku rogówkowego. (Część dolna) Zdjęcie z lampy szczelinowej ukazujące jeden z 3 twardówkowo-rogówkowych przeszczepów warstwowych (strzałki) umieszczony w pozycji między godzinami 10.00 a 2.00 w celu przykrycia niemal całkowitego descemetocela. Po stronie nosowej (grot strzałki) widać aktywne PUK w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Tenona. Spowodowało to ustąpienie bólu w ciągu kilku godzin i nacieku w ciągu tygodnia (ryc. 2). Częstość podawania infliksymabu zwiększono do 4 tygodni. Po jego podaniu uzyskano szybką poprawę kliniczną PUK, jednak odstępy w podawaniu infliksymabu zwiększono z 4 do 8 tygodni, zgodnie z dawkowaniem standardowym stosowanym na oddziale gastroenterologii. Ostrość wzroku w prawym oku stopniowo zmniejszyła się do 20/100 w następstwie bliznowacenia rogówki, natomiast w lewym oku pozostała niezmienną.

W kolejnych kilku latach kontynuowano leczenie infliksymabem. W tym czasie występowały dość długie okresy,

w trakcie których chora nie przestrzegała zaleceń, dlatego dawkowanie leku było nieregularne. Kobieta doznała urazu i doszło do perforacji w prawym oku. Przeprowadzono operację naprawczą gałki ocznej i witrektomię przez część płaską ciała rzęskowego. W późniejszych dwukrotnych nawrotach perforacji rogówki wykonano obwodową keratoplastykę warstwową, a następnie centralną optyczną keratoplastyką drążącą. Za przyczyny tych powikłań uznano przebyty poważny uraz mechaniczny i obserwowane wcześniej ścieńczenie rogówki. Profilaktycznie trzykrotnie przeprowadzono sekwencyjne tektoniczne przeszczepy warstwowe w oku lewym (ryc. 2). Ostatnią planową ke-



ratoplastykę poprzedziła zmiana leku z infliksymabu na równie skuteczny adalimumab. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej ostrość wzroku w prawym oku umożliwiła liczenie palców dłoni z odległości 120 cm, a w oku lewym wyniosła 20/30+1.

Przypadek 3

Pięćdziesięciopięcioletnia kobieta rasy białej dotknięta chorobą Leśniowskiego-Crohna od 30 lat zgłosiła się z powodu ostrego bólu, wydzieliny i pogorszenia ostrości wzroku oka lewego, które wystąpiły przed kilkoma dniami. Zastosowała krople z cyprofloksacyną, ale nie spowodowało to złagodzenia dolegliwości. Ważne dane z wywiadu to: choroba Leśniowskiego-Crohna opanowana niewielkimi dawkami prednizonu, przebyty zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze, kamica nerkowa, depresja, a także przebyty przed 20 laty uraz komunikacyjny, w następstwie którego wystąpiły śpiączka, drgawki i zaburzenia poznawcze. Wcześniej rozpoznawano znaczną dystrofię błony podstawnej śródbłonna nabłonka rogówki. Chora przyjmowała następujące leki: diltiazem, warfarynę, paroksetynę, karbamazepinę, metoprolol, oksybutyninę oraz prednizon w dawce 5 mg/24 h.

Podczas badania przedmiotowego BCVA wyniosła 20/30 w oku prawym i 20/400 w oku lewym. Ciśnienie wewnątrzgałkowe wyniosło 16 i 25 mm Hg. Badanie w lampie szczelinowej uwidocznilo w obojgu oczach linijne podnabłonkowe zmętnienia, z kilkoma niewielkimi naciekami w rogówce oka lewego. Stwierdzono również ubytek nabłonka od strony górno-nosowej oraz ropostek ze znaczną ilością włókniaka w komorze przedniej oka. W badaniu dna oka prawego przy rozszerzonej źrenicy nie stwierdzono istotnych zmian. W oku lewym badanie ultrasonograficzne w prezentacji B nie wykazało żadnego odwarstwienia siatkówki ani zmętnień w ciele szklistym.

Początkowo z powodu zakażenia rogówki chorą leczono wzmocnioną wankomycyną, gentamycyną oraz doustnie podawaną doksycyliną. W obawie przed ewentualnym zapaleniem wnętrza gałki ocznej zastosowano również podspojówkowe i doszkliskowe wstrzyknięcia antybiotyku. Wyniki posiewów pobranego materiału i barwienia metodą Grama były ujemne. W surowicy nie wykryto przeciwciał przeciw HCV, przeciwciał przeciwjądrowych (antinuclear antibody, ANA), czynnika reumatoidalnego ani przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA), stwierdzono natomiast zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego do 1,69 mg/dl. Rozpoznano PUK prawdopodobnie zwią-

zane z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Zwiększono dawkę prednizonu do 60 mg/24 h, po czym szybko ją zmniejszono. Po trzech tygodniach obserwowano ustąpienie ostrego ubytku nabłonka rogówki oka lewego, ale również cechy przetrwałego stanu zapalnego. Ostrość wzroku w tym oku była nadal słaba i wyniosła 20/400. Rozpoczęto leczenie infliksymabem podawanym dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniach 0, 2 i 4, a następnie co 8 tygodni, natomiast dawkowanie prednizonu stopniowo zmniejszono do wartości wyjściowej. W ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia podawania infliksymabu stwierdzono całkowite ustąpienie PUK. Ostrość wzroku poprawiła się do wartości 20/70, a po 3 miesiącach obserwowano dyskretne zmiany bliznowate w zrębie rogówki.

Omówienie

Leczenie chorych na PUK towarzyszące chorobom układowym polega na opanowaniu uogólnionego stanu zapalnego, zatrzymaniu progresji owrzodzenia i zapobieganiu perforacji rogówki. W opublikowanych wcześniej doniesieniach odnotowano ścisły związek czasowy między aktywnością zmian ocznych a aktywnością zmian układowych w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna, co sugeruje wpływ tego samego czynnika zapoczątkującego uszkodzenie tkanek [2]. Nie poznano patogeny PUK towarzyszącego chorobie Leśniowskiego-Crohna. Uzyskane dotąd dowody wskazują, że na uszkodzenie tkanek jelita, do którego dochodzi w jej przebiegu, wpływają metaloproteiny macierzy (matrix metalloproteinases, MMP) aktywowane przez TNF α . Podobny jest mechanizm uszkodzenia chrząstki stawowej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów [10,11]. Można zatem sądzić, że interakcja ta występuje powszechnie na szlaku przemian prowadzących do zniszczenia tkanek spowodowanego reakcją immunologiczną. Częściowo tłumaczy to również skuteczność infliksymabu w leczeniu osób dotkniętych każdą z tych chorób. Podanie infliksymabu chorym na reumatoidalne zapalenie stawów również znacząco zmniejsza liczbę krążących MMP. Nie wyjaśniono dotąd znaczenia TNF α w rozwoju PUK, wydaje się jednak, że odgrywają one główną rolę w rozkładzie kolagenu w obwodowym wrzodziejącym zapaleniu rogówki, a zahamowanie ich działania powstrzymuje keratolizę [12,13]. Obserwowana przez autorów niniejszej pracy odpowiedź chorych może być wyrazem zarówno zahamowania uogólnionego stanu zapalnego, jak i pośrednio miejscowego zahamowania aktywacji MMP. Autorzy zdobyli też doświadczenie w uzupełniającym leczeniu infliksymabem chorych z PUK

Tabela. Zmiany oczne w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna, z powodu których zastosowano leczenie infliksymabem^a

Wiek/płeć	Zmiany oczne	Choroba układowa	Wynik leczenia
33/M	Zapalenie twardówki obu oczu (OU) i zapalenie całej błony naczyniowej OU	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Poprawa
48/K	Zapalenie przedniej części błony naczyniowej	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Poprawa
14/M	Zapalenie przedniej części błony naczyniowej	JIA, choroba Leśniowskiego-Crohna	Poprawa
Nieznane	Zapalenie nadtwardówki	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Poprawa
Nieznane	Zapalenie błony naczyniowej oka	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Poprawa
Nieznane	Zapalenie błony naczyniowej oka	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Poprawa
39/K	Zapalenie całej błony naczyniowej	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Chorą stracono z obserwacji
25/K	Zapalenie błony naczyniowej oka	Choroba Leśniowskiego-Crohna, HLA-B27+	Poprawa
25/K	Nieswoiste przewlekłe zapalenie oka	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Poprawa
51/K	Nieswoiste przewlekłe zapalenie oka	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Poprawa
61/M	Zapalenie błony naczyniowej oka	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Poprawa

K – kobieta, M – mężczyzna, JIA – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.
^aPodsumowanie wcześniejszych doniesień w piśmiennictwie [18,19,21-25].

w przebiegu wrzodu Moorena i reumatoidalnego zapalenia stawów, u których uzyskali podobną odpowiedź.

Infliksymab jest swoistym chimerycznym przeciwciałem ukierunkowanym przeciw TNF α wiążącym się z zarówno z rozpuszczalną, jak i przezbłonową postacią TNF α i hamującą jego wiązanie z receptorem. Komórki z ekspresją przezbłonowego TNF α związanego z infliksymabem są również podatne na lizę zachodzącą za pośrednictwem układu dopełniacza, co może nasilać przeciwzapalne działanie leku. Tej właściwości jest pozbawiony etanercept (Engel, Immunex Corporation, Thousand Oaks, Kalifornia, USA). Opisywano skuteczność infliksymabu w leczeniu chorych na jałowe PUK [14] oraz PUK towarzyszące reumatoidalnemu zapaleniu stawów [15,16], a także chorych z innymi stanami zapalnymi oka występującymi w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna, takimi jak zapalenie twardówki lub błony naczyniowej [17-20].

W tabeli podsumowano opublikowane wyniki badań oceniających leczenie infliksymabem i opisy przypadków chorych otrzymujących ten lek z powodu zmian ocznych w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna [18,19,21-25]. Rezultaty dwóch badań sugerują, że optymalna przerwa w podtrzymującym dawkowaniu infliksymabu u chorych na zapalenie twardówki lub błony naczyniowej w prze-

biegu choroby Leśniowskiego-Crohna trwa zwykle krócej niż 4 tygodnie [17,19]. Takie postępowanie jest dobrze tolerowane i zapobiega występowaniu nawrotów zapalenia, w czasie dłuższych przerw w leczeniu. Zaleca się ustalenie właściwego dawkowania leku w porozumieniu z reumatologiem. U pierwszej z opisanych wyżej chorych stwierdzono PUK odporne na układowe leczenie cyklofosfamidem, miejscowe leczenie cyklosporyną i na skrócenie spojówki. Układowe leczenie steroidami złagodziło wprawdzie objawy, jednak chora nie tolerowała go. Po podaniu infliksymabu szybko uzyskano poprawę, a podtrzymujące leczenie spowodowało stabilizację utrzymującą się jak dotąd ponad rok. U drugiej z chorych nie obserwowano wyraźnej korzyści po wstępnym leczeniu infliksymabem, natomiast jego częstsze podawanie (co 4 tygodnie) spowodowało powolną poprawę. Wydłużenie odstępów między podaniem kolejnych dawek leku do standardowych 8 tygodni znacząco zmniejszyło korzystny wpływ infliksymabu. Potwierdza to słuszność spostrzeżenia, że osoby z objawami ocznymi towarzyszącymi chorobie Leśniowskiego-Crohna mogą wymagać częstszego dawkowania leku. W dodatku chora ta nie przestrzegала zaleceń. Wreszcie, przewlekłe leczenie infliksymabem może spowodować powstanie przeciwciał przeciw składowej mysiej leku, co skraca trwałość leku i czas jego działania, dodat-

kowo opóźnianego przez jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych, zwykle azatiopryny (Imuran, DSM Pharmaceuticals, Greenville, Karolina Północna, USA). Nietolerancja azatiopryny przez chorą spowodowała konieczność zmiany tego leku na adalimumab (Humira, Abbot Laboratories, Abbot Park, Illinois, USA), bez zmiany skuteczności leczenia. Trzecia z chorych zgłosiła się z ostrą postacią PUK, która była oporna na ogólną steroidoterapię, a bardzo szybko zareagowała na leczenie infliksymabem. U żadnej z przedstawionych chorych nie wystąpiły działania niepożądane infliksymabu, do których należą: ból głowy, kaszel, ból żołądka, zakażenia górnych dróg oddechowych, zmęczenie, zakażenia w miejscu podania wlewu, a także inne poważne powikłania, takie jak choroba demielinizacyjna, toczeń rumieniowaty układowy wywołany działaniem leków oraz choroby wątroby [26,27]. Rzadko zdarza się, że infliksymab aktywuje utajone zakażenie prątkiem gruźlicy lub rozwój nowego zakażenia gruźliczego [28,29]. Przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem zaleca się zatem wykonanie badań przesiewowych w kierunku gruźlicy.

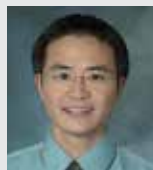
Idealnie byłoby ocenić skuteczność infliksymabu w wielośrodkowym prospektywnym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą. Podanie infliksymabu chorym opisanym w niniejszym doniesieniu wywołało jednak bardzo szybkie i powtarzalne zahamowanie stanu zapalnego rogówki oraz ustąpienie bólu i keratolizy. Doświadczenie w leczeniu takich chorych adalimumabem jest ograniczone, wydaje się on jednak cenną alternatywą w razie nieskuteczności infliksymabu, zwłaszcza wówczas, gdy powstają przeciwciała przeciw jego składowej mysiej. Leki te powinny być skuteczne u chorych na wszystkie rodzaje PUK, w przebiegu których do keratolizy prowadzi ten sam szlak przemian. Późne następstwa ich działania pozostają jednak nieznane. Ponadto leki te są bardzo kosztowne i nie wszędzie dostępne. Biorąc pod uwagę ograniczone, ale dobre doświadczenie z infliksymabem, jego zastosowanie należałoby rozważyć u chorych na obwodowe wrzodzące zapalenie rogówki występujące w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna lub innych jego postaciach powstałych na podłożu immunologicznym.

Publikacja niniejszego artykułu zyskała wsparcie pochodzące z bezwarunkowego grantu otrzymanego w ramach badań nad zapobieganiem ślepoty (Research to Prevent Blindness) z Nowego Jorku. Żadne z autorów nie zgłasza konfliktów interesów. Udział autorów w powstaniu artykułu jest następujący: opracowanie projektu badania (M.P., C.C., D.B., E.T.), gromadzenie danych (M.P., C.C., D.B., E.T.),

leczenie chorych (M.P., C.C., D.B., E.T.), analiza danych (M.P., C.C., D.B., E.T.), interpretacja danych (M.P., C.C., D.B., E.T.), przygotowanie danych (M.P., C.C., D.B., E.T.), przegląd manuskryptu (M.P., C.C., D.B., E.T.), zatwierdzenie rękopisu (M.P., C.C., D.B., E.T.). Uzyskano zgodę University of Illinois – Chicago Institutional Review Board na przeprowadzenie badania.

©Copyright 2011 by Elsevier Inc. All rights reserved. Reprinted from *Am J Ophthalmol* 2011;153:183-188. Mary Pham, Clement C. Chow, David Badawi, Elmer Y. Tu Use of Infliximab in the Treatment of Peripheral Ulcerative Keratitis in Crohn Disease with permission of Elsevier.

Biografia



Clement Chow uzyskał tytuł lekarza na University of Wisconsin School of Medicine and Public Health w Madison, Wisconsin. Obecnie kończy rezydenturę z okulistyki w Illinois Eye and Ear Infirmary na University of Illinois, na którym w 2011 r. rozpocznie szkolenie z chirurgii szklistkowo-siatkówkowej.



Mary Pham uzyskała stopień naukowy w inżynierii chemicznej na University of Kansas, na którym kończy obecnie studia medyczne. Zamierza rozpocząć rezydenturę z okulistyki.

Piśmiennictwo

- Ghanchi FD, Rembacken BJ. Inflammatory bowel disease and the eye. *Surv Ophthalmol* 2003;48(6):663–676.
- Hopkins DJ, Horan E, Burton IL, Clamp SE, de Dombal FT, Goligher JC. Ocular disorders in a series of 332 patients with Crohn's disease. *Br J Ophthalmol* 1974;58(8):732–737.
- Tan MH, Chen SD, Rubinstein A, Bron AJ. Corneal perforation due to severe peripheral ulcerative keratitis in Crohn disease. *Cornea* 2006;25(5):628–630.
- Murch SH, Braegger CP, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Location of tumour necrosis factor by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1993(12);34:1705–1709.
- Cappello M, Keshav S, Prince C, Jewell DP, Gordon S. Detection of mRNAs for macrophage products in inflammatory bowel disease by *in situ* hybridization. *Gut* 1992(9);33:1214–1219.
- Braegger CP, Nicholls S, Murch SH, Stephens S, MacDonald TT. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet* 1992;339(8785):89–91.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumour necrosis factor for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337(15):1029–1035.
- van Dulleman HM, van Deventer SJH, Hommes DW, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumour necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995;109(1):129–135.

- 9 Tu EY, Culbertson WW, Pflugfelder SC, Huang A, Chodosh JC. Therapy of nonnecrotizing anterior scleritis with subconjunctival corticosteroid injection. *Ophthalmology* 1995;102(5):718–724.
- 10 Müller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, et al. Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *Am J Pathol* 1996;149(5):1607–1615.
- 11 Van der Laan WH, Pap T, Ronday HK, et al. Cartilage degradation and invasion by rheumatoid synovial fibroblasts is inhibited by gene transfer of a cell surface-targeted plasmin inhibitor. *Arthritis Rheum* 2000;43(8):1710–1718.
- 12 Smith VA, Hoh HB, Easty DL. Role of ocular matrix metalloproteinases in peripheral ulcerative keratitis. *Br J Ophthalmol* 1999;83(12):1376–1383.
- 13 Smith VA, Rishmawi H, Hussein H, Easty DL. Tear film MMP accumulation and corneal disease. *Br J Ophthalmol* 2001;85(2):147–153.
- 14 Odorcic S, Keystone EC, Ma JJ. Infliximab for the treatment of refractory progressive sterile peripheral ulcerative keratitis associated with late corneal perforation: 3-year follow-up. *Cornea* 2009;28(1):89–92.
- 15 Thomas J, Pflugfelder S. Therapy of progressive rheumatoid arthritis-associated corneal ulceration with infliximab. *Cornea* 2005;24(6):742–744.
- 16 Atchia II, Kidd CE, Bell RW. Rheumatoid arthritis-associated necrotizing scleritis and peripheral ulcerative keratitis treated successfully with infliximab. *J Clin Rheumatol* 2006;12(6):291–293.
- 17 Doctor P, Sultan A, Syed S, Christen W, Bhat P, Foster CS. Infliximab for the treatment of refractory scleritis. *Br J Ophthalmol* 2010;94(5):579–583.
- 18 Rispo A, Scarpa R, Di Girolamo E, et al. Infliximab in the treatment of extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Scand J Rheumatol* 2005;34(5):387–391.
- 19 Sobrin L, Kim E, Christen W, Papadaki T, Letko E, Foster S. Infliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease. *Arch Ophthalmol* 2007;125(7):895–900.
- 20 Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Mankanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004;111(2):352–356.
- 21 Ally MR, Veerappan GR, Koff JM. Treatment of recurrent Crohn's uveitis with infliximab. *Am J Gastroenterol* 2008;103(8):2150–2151.
- 22 Galor A, Perez VL, Hammel JP, et al. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology* 2006;113(12):2317–2323.
- 23 Baughman RP, Bradley DA, Lower EE. Infliximab in chronic ocular inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43(1):7–11.
- 24 Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: Preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005;123(7):903–912.
- 25 Fries W, Giofre MR, Catanoso M, et al. Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab. *Am J Gastroenterol* 2002;97(2):499–500.
- 26 D'Haens G. Risks and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases. *Gut* 2007;56(5):725–732.
- 27 Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295(19):2275–2285.
- 28 Malaviya AN, Kapoor S, Garg S, et al. Preventing tuberculosis flare in patients with inflammatory rheumatic diseases receiving tumor necrosis factor-alpha inhibitors in India — An audit report. *J Rheumatol* 2009;36(7):1414–1420.
- 29 Kharbada P, Dagaonkar R, Balakrishnan C, Udawadia ZF. Tumor necrosis factor-alpha blocker induced tuberculosis. *J Rheumatol* 2010;37(7):1542.

KOMENTARZ



Dr hab. n. med.

Ewa Mrukwa-Kominek

Klinika Okulistyki Katedry Okulistyki,
Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach

NIESWOISTYM CHOROBYM ZAPALNYM JELIT towarzyszą często patologiczne zmiany narządu wzroku. W przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna występują najczęściej zmiany zapalne w obrębie błony naczyniowej, twardówki i nadtwardówki. Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej występuje u niektórych chorych nawet przy tzw. niemych objawach jelitowych, należy jednak pamiętać, iż nasilenie zmian jelitowych zazwyczaj wiąże się z zaostrzeniem objawów ocznych. Powikłania rogówkowe u chorych z zapaleniami jelit są niezwykle rzadkie. Występują jako nacieki i erozje obwodowe,

okrężne łuszczyki rogówki oraz obwodowe wrzodziejące zapalenie rogówki (PUK). Szacuje się, że PUK występuje u około 1–2% osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna, należy jednak pamiętać, iż leczenie tego pozajelitowego powikłania jest trudne. Stosowanie takich leków, jak salicylany, antybiotyki i kortykosteroidy, a nawet leki immunomodulujące, nie zawsze jest skuteczne.

Dzięki rozwojowi biologii molekularnej i inżynierii genetycznej oraz rozszerzeniu wiedzy o procesach immunologicznych, które wywołują nieswoiste zapalenia jelit, doszło do stworzenia nowej generacji leków zwanych biologicznymi. Należą do nich: drobnocząsteczkowe białka hamujące aktywację limfocytów T, przeciwciała monoklonalne dla limfocytów T, leki antycytokinowe, dla których celem działania są prozapalne cytokiny, cytokiny przeciwzapalne, leki hamujące jądrowy czynnik konwertujący NF-κB (nuclear factor κB), inhibitory enzymu konwertującego TNF (tumor necrosis converting enzyme, TNCE), inhibitory metaloproteinaz oraz przeciwciała monoklonalne dla limfocytów B.

Dotychczas wprowadzono na rynek trzy leki o działaniu neutralizującym TNF. Infliksymab (Remicade) jest chimeryzowanym mysio-ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG 1. Etanercept (Enbrel) jest białkiem fuzyjnym, składającym się z pozakomórkowej części ludzkiego receptora TNFp75 powiązanego z częścią Fc ludzkiej IgG 1 (oba leki są zarejestrowane w Polsce). Adalimumab (D2E7) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, wytworzonym metodą inżynierii genetycznej.

Infliksymab to chimeryczne mysio-ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciw TNF α . Badania prowadzone od 1997 r. wykazały jego znaczną skuteczność zarówno w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (rzs), aktywnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna, jak i w leczeniu towarzyszących im powikłań (przetoki, szczeliny, spondyloartropatia), które nie poddawały się leczeniu kortykosteroidami. Indukuje bardzo szybką remisję kliniczną, której podtrzymanie można uzyskać, powtarzając co 8 tygodni dożylnie wlewy leku. Badania pilotażowe, zarówno w chorobach jelit jak i rzs, przyniosły zachęcające rezultaty, a najnowsze wyniki dowodzą, że kuracja infliksymabem może być alternatywą u chorych ze wskazaniami do leczenia operacyjnego. Krótkotrwałe działania niepożądane są rzadkie i niegroźne. Leczenie infliksymabem należy jednak przerwać po wystąpieniu objawów sugerujących zespół toczeniopodobny lub wykryciu przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA. Pojedyncze doniesienia sugerują również skuteczność leku w powikłaniach ocznych towarzyszących chorobom zapalnym. Opisano stosowanie leków biologicznych (infliksymabu i etanerceptu) u chorych na zapalenie twardówki, błony naczyniowej, z powikłaniami ocznymi w przebiegu zespołu Sjögrena, młodzieńczego zapalenia stawów, w zapaleniach błony naczyniowej, m.in. w przebiegu młodzieńczego zapalenia stawów, wrzodzie Moorena oraz pemfigoidzie ocznym.

Pozwolenie na dopuszczenie preparatu Remicade na terenie Unii Europejskiej wydano w 1999 r. i przedłużono w 2004 r. Schorzenia, w których stosuje się obecnie leczenie infliksymabem, to: rzs, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów i łuszczycy.

Leczenie osób dotkniętych chorobami układowymi, u których występują zmiany o charakterze PUK, polega

na opanowaniu uogólnionego stanu zapalnego, zatrzymaniu progresji owrzedzenia i zapobieganiu wtórnej perforacji rogówki. U chorych leczonych nieskutecznie salicylanami, antybiotykami, steroidami, metotreksatem lub cyklofosfamidem możliwe jest włączenie leków biologicznych. Autorzy omawianego artykułu opisują zasadę działania i skuteczne zastosowanie infliksymabu w leczeniu chorych na PUK.

Osoba ze zmianami rogówkowymi w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna cierpi zarówno z powodu dolegliwości bólowych o różnym nasileniu, jak i obniżenia ostrości wzroku spowodowanego pojawieniem się niezborności nieregularnej i zamglonego widzenia. Nierzadko zmiany te są odporne na leczenie farmakologiczne. Dlatego zastosowanie leków biologicznych w tak trudnych sytuacjach jest bardzo ciekawą alternatywą i korzystną możliwością zapobiegania ciężkim powikłaniom, z perforacją rogówki włącznie.

Autorzy omawianego artykułu przedstawiają skuteczne zastosowanie infliksymabu w leczeniu osób dotkniętych chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których występowały brzeżne owrzedzenia rogówki, nieodpowiadające na zastosowane standardowe leczenie. Metoda opisana w przytoczonym artykule pozwoliła chorym nie tylko na wyleczenie zmian rogówkowych, poprawę ostrości wzroku i złagodzenie towarzyszących dolegliwości bólowych, ale również na powrót do normalnego funkcjonowania.

Należy dodać, że infliksymab jest lekiem bardzo drogim, a koszt kuracji nim sięga dziesiątków tysięcy złotych. Dlatego nadal jest ona zarezerwowana dla najtrudniejszych chorych, u których leczenie konwencjonalne okazało się nieskuteczne. Wprowadzenie programu lekowego pozwoliło na określenie ścisłych wskazań klinicznych do stosowania tej terapii. Ograniczenie dostępności leczenia dla chorych jest spowodowane m.in. wprowadzeniem kryteriów, które chory musi spełnić, by jego leczenie było refundowane. Należą do nich m.in. występowanie objawów brzusznych, utrata masy ciała i rygorystycznie przestrzegane kryteria BMI. Program nie uwzględnia jednak zmian ocznych.

Pojawia się zatem pytanie: czy nowoczesne leczenie, które okazało się skuteczne, nie powinno być dostępne dla wszystkich wymagających go chorych, niezależnie od jego kosztu?