

Današnja strategija liječenja upalnih bolesti crijeva: važnost mukoznog cijeljenja

Current Therapeutic Strategy in Inflammatory Bowel Diseases: The Importance of Mucosal Healing

Boris Vucelić

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutarnje bolesti

KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Upalne bolesti crijeva, osobito Crohnova bolest, karakterizirane su intermitentnim tijekom bolesti, gdje svaki relaps bolesti dovodi do dodatnog oštećenja crijeva s rezultirajućim komplikacijama i potrebom za čestim hospitalizacijama i kirurškim zahvatima. Stoga se današnja terapija bazira na akceleriranom "step-up" pristupu gdje se što ranije nastoje uključiti najdjelotvorniji lijekovi kako bi rano zaustavili destruktivni upalni proces i prevenirali komplikacije. Ključni uvjet za postizanje duge stabilne remisije jest mukozno cijeljenje koje se definira kao endoskopska remisija, odnosno odsutnost mukoznih ulceracija. Mukozno cijeljenje samo je inicijalni, ali bitan događaj u supresiji upale u dubljim slojevima stijenke crijeva. U radu se opisuju mehanizmi procesa mukoznog cijeljenja te djelotvornost danas dostupnih lijekova u postizanju mukoznog cijeljenja. Ostaju mnoga otvorena pitanja poput izbora trenutka prekida biološke terapije te razvoja lijekova s alternativnim mehanizmima djelovanja važnih za bolesnike koji ne reagiraju na anti-TNF-terapiju.

Ključne riječi: upalne bolesti crijeva, mukozno cijeljenje, terapijska strategija

Summary Inflammatory bowel diseases, particularly Crohn's disease, are characterized by intermittent clinical course, where each relapse leads to additional bowel injuries with resultant complications and the need for frequent hospitalisations and surgeries. Our current therapeutic strategy is therefore to apply an accelerated step-up approach. This approach consist in an obligatory early introduction of most efficient drugs in order to achieve early control of destructive inflammatory processes and thereby prevent their complications. A key to the achievement of a long and stable remission is mucosal healing, which is defined as endoscopic remission with absence of mucosal ulcerations. Although mucosal healing is only the initial event, it is critical in the suppression of inflammation in deeper layers of the bowel wall. This paper describes the mechanisms of mucosal healing and evaluates the ability of presently available drugs to induce mucosal healing. Many questions remain open like timing of discontinuation of biological therapy and development of new drugs with alternative mechanisms of action, so important for patients who are primary non-responders to anti-TNF therapy.

Key words: inflammatory bowel diseases, mucosal healing, therapeutic strategy

Spektar upalnih bolesti crijeva (IBD – *inflammatory bowel diseases*) čine ulcerozni kolitis, *Crohnova* bolest i nedeterminirani (neklasificirani) kolitis, gdje kod *Crohnove* bolesti razlikujemo tri osnovna fenotipa: upalni (luminalni), stenozirajući i penetrirajući (fistulirajući). Radi se o teškim kroničnim bolestima koje u velikog broja bolesnika značajno utječu na kvalitetu života i radnu produktivnost. Ulcerozni kolitis možemo izliječiti kirurški proktokolektomijom, no i nakon te operacije bolesnici često imaju razne komplikacije vezane za "pouch" i ileoanalnu anastomozu. Klinički tijek IBD-a, osobito *Crohnove* bolesti, karakteriziran je intermitentnim tijekom s brojnim relapsima bolesti i komplikacijama, i intestinalnim i ekstraintestinalnim, koje zahti-

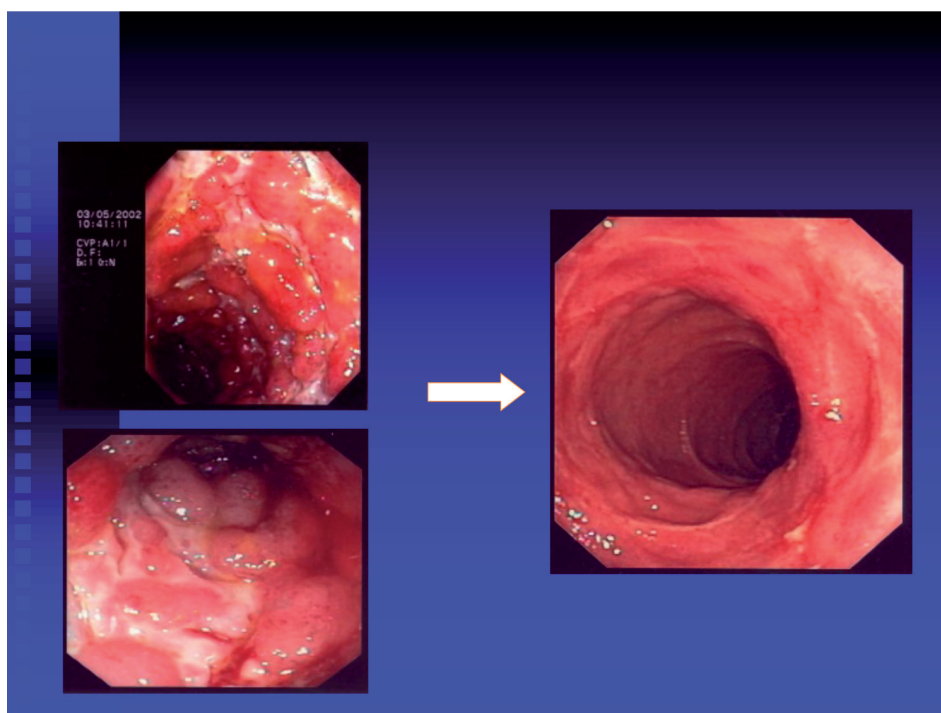
jevaju česte hospitalizacije i kirurške zahvate. Ciljevi naše terapije danas su brza indukcija remisije i održavanje tzv. duboke remisije koju definiramo kao kliničku remisiju uz normalizaciju laboratorijskih nalaza i endoskopsku remisiju odnosno cijeljenje upale. Dugotrajna stabilna remisija rezultirat će manjim brojem hospitalizacija, manjim brojem kirurških zahvata i dobrom kvalitetom života uz povratak radne sposobnosti. Analiza kliničkog tijeka IBD-a u mnogih bolesnika pokazuje da je naša terapija još manjkava, budući da je broj kirurških intervencija koje smatramo markerom neuspješnosti terapije još i sada velik. Postalo je očito da nije dovoljno uvesti bolest u kliničku remisiju brzo nakon relapsa, budući da svaki relaps dovodi do dodat-

ne destrukcije crijeva i akumulacije komplikacija. Stoga se strateški mora iskoristiti vrlo uski prozor mogućnosti utjecaja na prirodni tijek bolesti u samom početku bolesti i rano djelovati najdjelotvornijom terapijom kako bi se preveniralo oštećenje organa i postigla duga stabilna remisija. Ključni uvjet za postizanje duge stabilne remisije jest mukozno cijeljenje koje se definira kao kontrola upale s odsutnosti ulkusa na crijevnoj sluznici (slika 1). Brojne su studije pokazale da mukozno cijeljenje korelira sa smanjenim rizikom od relapsa, smanjenim rizikom od kirurškog zahvata, smanjenim brojem hospitalizacija i vjerojatno smanjenim rizikom od razvoja karcinoma kolona. Cilj je ovog pregleda da osvijetli proces mukoznog cijeljenja analizirajući mehanizme cijeljenja i utjecaj dostupnih lijekova na taj proces.

Mehanizmi mukoznog cijeljenja

Ključne morfološke i funkcionalne karakteristike upalnih bolesti crijeva jesu oštećenje intestinalnog epitela (IEC – *intestinal epithelial cell*) i disrupcija funkcije intestinalne barijere (1, 2). Oštećenja funkcije intestinalne barijere rezultiraju translokacijom komezalnih bakterija u crijevnu stijenku, što dovodi do nekontrolirane aktivacije T-stanica i kronične intestinalne upale (3). Mukozno cijeljenje kompleksan je i sofisticirano reguliran proces koji dovodi do oporavka intestinalne barijere i supresije intestinalne upale. On primarno ovisi o ravnoteži migracije, proliferacije i funkcionalne diferencijacije IEC-a uz područja oštećenja sluznice. U normalnim se okolnostima IEC stalno ljušte s vrha resica nakon njihove smrti. Stoga je za održavanje intestinalne homeostaze i prevenciju gubitka funkcije intestinalne barijere potrebna stalna kontrolirana proliferacija IEC-a.

Strukturne i funkcionalne promjene intestinalne barijere u kontekstu IBD-a negativno utječu na same IEC, na čvrste veze (*tight junctions*) i adherentne veze (*adherens junctions*), dezmosome, mucine i defenzine koji djeluju kao antibakterijski peptidi (4). Čvrste veze su semipermeabilna vrata koja reguliraju pasivni protok luminalne tekućine i pasivnu difuziju proteina i lipida, dok adherentne veze reguliraju intercelularnu adheziju. Glavne makromolekularne komponente tih apikalnih veznih kompleksa jesu transmembranski proteini (okludin, klaudin, tricelulin, E-cadherin itd.) čija je ekspresija strogo kontrolirana intracelularnom signalizacijom i regulatornim proteinima. Proliferacija samih IEC-a kontrolirana je faktorima rasta i solubilnim proteinima. Epitelni faktor rasta (EGF) veže se na svoj receptor (EGFR) na IEC-u i aktivira intracelularne kinaze i transkripcijske faktore. Ti proteini posreduju u proliferaciji IEC-a koja je bitna za zatvaranje defekata i mukozno cijeljenje. Proces je kontroliran regulatornim faktorima rasta, peptidima i imunoregulatornim citokinima (5), kao i aktivacijom signalnih putova uključujući TLR (*toll-like receptors*) koji su uključeni u proces cijeljenja intestinalne epitelne ozljede. Odmah nakon pojave ozljede i erozija, susjedne IEC brzo migriraju u denudirano područje da bi uspostavile integritet barijere, što nazivamo restitucijom epitela. Proliferacija IEC-a rezultira prekrivanjem sluzničnog defekta. Daljnja diferencijacija IEC-a potrebna je za ponovno uspostavljanje mukozne barijere i epitelne funkcije. Taj je proces pod kontrolom regulatornih proteina (kemokini, npr. CXCR4, CXCL12), defenzina i brojnih faktora rasta poput TGF- α i TGF- β (*transforming growth factor*), epidermalnog faktora rasta, faktora rasta fibroblasta (FGF), faktora rasta keratinocita (KGF), faktora rasta hepatocita (HGF) i niza citokina (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-22). Mnogi od tih proteina promoviraju restituciju epitelnih stanica inducirajući pove-



Slika 1. Mukozno cijeljenje u Crohnovoj bolesti uz biološku terapiju

čanu produkciju centralnog regulatora epitelne restitucije, a to je bioaktivni TGF- β . Mnogobrojni signalni putovi aktivirani u *Panethovim* stanicama, IEC-u i vrčastim stanicama pridonose cijeljenju sluznice. Procesi prirodne imunosti također pridonose restituciji epitela. Crijevna flora prepoznata od TLR2 i TLR4 u normalnim okolnostima kontrolira homeostazu IEC-a, tako da aktivacija tih receptora štiti sluznicu od ozljede. Primjerice, flagelin koji je TLR5-agonist štiti IEC od apoptoze inducirane bakterijama putem aktivacije NF- κ B-signalne. Isto tako, signalizacija putem TLR9 inducirana bakterijskim DNK pridonosi intestinalnoj homeostazi IEC-a (6). Tijekom procesa cijeljenja IEC primaju brojne signale iz okoliša putem faktora rasta, citokina i bakterijskih produkata. Ti faktori induciraju intracelularne signalne kaskade koje dovode do aktivacije ključnih faktora transkripcije u IEC-u poput NF- κ B i STAT-3. Taj hijerarhijski sustav favorizira cijeljenje intestinalnih lezija i esencijalan je za cijeljenje rane u sluzničnoj upali.

Kliničke konzekvencije ultrastrukturnog, histološkog i endoskopskoga mukoznog cijeljenja tek treba definirati, no one impliciraju mehanizme koji su podložni farmakološkim manipulacijama. Tako se ultrastrukturne promjene u sluzničnom cijeljenju mogu identificirati unutar 4 tjedna od početka anti-TNF-terapije kod ulceroznog kolitisa. Anti-TNF-terapija dovodi do oporavka mikrovila, ojačanja epitelnih veza, oporavka strukturalnih promjena u mitohondrijima i *Golgijevu* aparatu, normalizacije formacije sluzi i smanjenja infiltracije mononuklearima (7). Anti-TNF-terapija također inducira regulatorne makrofage i promovira cijeljenje ozljede u *in vitro* modelima (8). Nadalje, adalimumab, certolizumab pegol i infliksimab suprimiraju upalu i promoviraju cijeljenje sluznice blokadom rezistencije T-stanica na apoptozu posredovane s pomoću TNFR2 (9, 10).

Klinička definicija mukoznog cijeljenja u IBD-u

U kontekstu IBD-a mukozno se cijeljenje obično shvaća kao cijeljenje vidljivih ulceracija, što implicira endoskopsku verifikaciju aktivnosti bolesti. Odsutnost ulceracija nije naravno jedini kriterij poboljšanja. Za procjenu aktivnosti upale većina studija *Crohnove* bolesti rabi CDEIS (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*) (11) ili jednostavniji SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn's disease*) (12) te *Rutgeertsov* indeks za evaluaciju ileokolikne anastomoze nakon resekcije (13). CDEIS se smatra zlatnim standardom za procjenu endoskopske aktivnosti u *Crohnovoj* bolesti (raspon od 0 do 44 boda) gdje je prag endoskopske remisije postavljen kao CDEIS < 6 uz dodatne kriterije poput odgovora na terapiju (smanjenje CDEIS > 5), kompletnu endoskopsku remisiju (CDEIS < 3) i mukozno cijeljenje (odsutnost ulceracija). Kako je ulcerozni kolitis rjeđe povezan s vidljivim ulceracijama, to je kod te bolesti teže verifikirati mukozno cijeljenje. Najčešće korišteni indeks endoskopske aktivnosti kod ulceroznog kolitisa jest endoskopski *supskor Mayo Clinic Scorea* koji definira mukozno cijeljenje kao skor < 1 (normalna sluznica ili gubitak vaskularnog crteža bez frijabilnosti sluznice). Problem

velikih razlika u procjeni aktivnosti među ispitivačima je rezultirao razvojem prvog validiranog indeksa endoskopske aktivnosti kod ulceroznog kolitisa, a to je UCEIS (*Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*) koji uključuje tri elementa: vaskularni crtež, krvarenje i erozije/ulkusi, svaki s preciznom definicijom i nekoliko nivoa težine (14). Ovaj se indeks čini dobrim za procjenu težine endoskopskih promjena kod ulceroznog kolitisa, no prag za mukozno cijeljenje još nije određen. U posljednje je vrijeme razvijen niz sofisticiranih endoskopskih metoda poput HD endoskopije, filter endoskopije, kromoendoskopije, kofokalne laserske endomikroskopije i niza drugih koje će omogućiti bolju procjenu stanja sluznice crijeva. *Kiesslich* je recentno razvio bodovni (*skoring*) sustav (*Watson score*) za procjenu disfunkcije intestinalne barijere, što bi moglo imati veliko značenje u predikciji kliničkih relapsa (15).

Mukozno cijeljenje u Crohnovoj bolesti

Prvi lijek kod kojeg je prepoznato kliničko značenje mukoznog cijeljenja bio je azatioprin. Azatioprin je imunosupresiv koji djelovanjem na T-stanice inducira programiranu smrt (apoptozu) aktiviranih intestinalnih limfocita u IBD-u. Grupa istraživača iz *Leuvena* opazila je da je terapija azatioprinom u odsutnosti kortikosteroida u grupi od 19 bolesnika s teškim rekurentnim ileitisom dovela endoskopski do potpunog ili gotovo potpunog makroskopskog cijeljenja (odsutnost ulkusa) u 73% bolesnika te do parcijalnog cijeljenja u 20% bolesnika nakon 6 mjeseci terapije (16). U to je vrijeme značenje tog kliničkog opažanja bilo nejasno. Kako se nije našla korelacija između sluzničnog cijeljenja i učestalosti relapsa u bolesnika liječenih kortikosteroidima, pristup baziran na simptomima bio je dominantan u 90-im godinama prošlog stoljeća. Pojava biološke terapije koja dovodi do visokog stupnja mukoznog cijeljenja rezultirala je drugačijim pristupom. Velike su kontrolirane studije jasno pokazale da anti-TNF-terapija inducira i održava remisiju u znatnog broja bolesnika (17). Ključno je postalo pitanje znače li duboke ulceracije visoki rizik od kolektomije ili od penetracijskih komplikacija. Ključna studija koja je odgovorila na to pitanje analizirala je 102 bolesnika s *Crohnovom* bolesti od kojih su 53 imala duboke ulkuse kod inicijalne kolonoskopije koje su pokrivala više od 10% površine sluznice u bar jednom segmentu kolona. Rizik od kolektomije bio je 31% i 6% nakon jedne godine, 42% i 8% nakon 3 godine i 62% i 18% nakon 8 godina u onih s dubokim ulkusima ili bez njih. To je pokazivalo da bolesnici s dubokim ulkusima imaju agresivniji klinički tijek i veći broj komplikacija i kirurških zahvata (18). Ako dakle prihvatimo tezu da duboke ulceracije upućuju na agresivniju bolest, tada bi mukozno cijeljenje trebalo reducirati rizik od komplikacija. Grupa iz *Leuvena* prva je pokazala da mukozno cijeljenje tijekom terapije održavanja infliksimabom rezultira boljim dugoročnim ishodom bolesti i manjim brojem operacija (19). Endoskopska podstudija ACCENT I analizirala je broj hospitalizacija tijekom godine dana. Pokazalo se da nitko od bolesnika s mukoznim cijeljenjem u 10. i

54. tjednu nije trebao hospitalizaciju. U grupi bolesnika koja je pokazivala mukozno cijeljenje samo u jednoj od točaka promatranja hospitalizaciju je trebalo 25% bolesnika, dok je u grupi bez mukoznog cijeljenja 46% bolesnika trebalo hospitalizaciju (20). Daljnje ključno pitanje bilo je ima li mukozno cijeljenje dugoročne efekte na prirodni tijek bolesti. U norveškoj populacijskoj studiji s 227 bolesnika koji su praćeni 7 godina pokazalo se da je mukozno cijeljenje udruženo s manje upale, manjom potrebom za steroidima i manjim brojem resekcija (21). Još impresivniji rezultati dobiveni su u belgijsko-nizozemskoj studiji sa 133 bolesnika gdje je u onih s postignutim mukoznim cijeljenjem u točki kraj 2. godine bilo značajno više kliničkih remisija, remisija bez steroida i remisija bez steroida i bez relapsa tijekom četiri godine (22).

Prepoznavanje mukoznog cijeljenja kao parametra koji bitno utječe na tijek bolesti zahtijevalo je objektivnu ocjenu učinka pojedinih lijekova u postizanju mukoznog cijeljenja, gdje je objektivni problem činjenica da je većina studija imala promjenu CDAI kao primarni cilj ispitivanja (*primary end point*), dok je mukozno cijeljenje tretiralo kao sekundarni cilj. Jedini izuzetak do danas je EXTEND studija koja je kao primarni cilj imala ocjenu cijeljenja ulkusa (10).

Planiranje terapije kod bolesnika s Crohnovom bolesti zahtijeva poznavanje djelotvornosti pojedinih lijekova u smislu postizanja mukoznog cijeljenja.

Kortikosteroidi imaju malen ili nikakav učinak na mukozno cijeljenje u *Crohnovoj* bolesti. Dapače, analiza kohorte IBSEN pokazala je da je terapija bez kortikosteroida prediktor mukoznog cijeljenja jer upućuje na činjenicu da kortikosteroidi čak interferiraju s mukoznim cijeljenjem (21). Kortikosteroidi ne mogu održavati remisiju bolesti pa tako ni inducirati mukozno cijeljenje (23).

Azatioprin promovira mukozno cijeljenje u *Crohnovoj* bolesti (16). Niz je studija pokazao da azatioprin dovodi do mukoznog cijeljenja, no s vrlo različitim rezultatima, od 16% u studiji SONIC (17) do 80% u više manjih studija (24, 25). Mukozno cijeljenje često je vremenski odgođeno zbog mehanizma djelovanja lijeka, tako da treba pažljivo analizirati vremena promatranja u kojima su pojedine studije evaluirale mukozno cijeljenje. Niz je studija također pokazao da je mukozno cijeljenje inducirano azatioprinom povezano s održavanjem remisije.

Metotreksat je ispitivan samo u nekoliko malih studija iz kojih proizlazi da lijek u nekih bolesnika može promovirati mukozno cijeljenje, no to je znatno rjeđe nego u slučaju azatioprina ili bioloških lijekova (26).

Biološki lijekovi: publiciran je niz studija koje su ispitivale učinak infliksimaba, adalimumaba, certolizumab pegola i natalizumaba na mukozno cijeljenje. U studiji ACCENT I nađeno je nakon 10 tjedana terapije infliksimabom mukozno cijeljenje u 29% bolesnika, a nakon 54 tjedna u 44% bolesnika (27). Studijom SONIC našlo se u 26. tjednu mukozno cijeljenje u 30% bolesnika s infliksimabom, 17% bolesnika s azatioprinom i u 44% bolesnika s kombiniranom terapijom ovim dvama lijekovima (17). Što se tiče adalimumaba, u studiji EXTEND u 12. je tjednu postignuto mukozno cijeljenje u 27% bolesnika, a u 54. tjednu u 24% bolesnika

(10). Bolesnici u kojih je postignuto mukozno cijeljenje imali su znatno manje hospitalizacija i kirurških zahvata. Djelotvornost certolizumab pegola na mukozno cijeljenje evaluirana je u studiji MUSIC gdje se pokazalo da terapija pridonosi cijeljenju u 10. tjednu i da može održati cijeljenje do 54. tjedna (28). Nedostatak je ove studije izostanak kontrolne skupine. Natalizumab (antagonist $\alpha 4$ -integrina) ne rabi se u Europi. U studiji ENACT-1 postignuto je mukozno cijeljenje u 22% bolesnika čime se dokazalo da ga i taj lijek može inducirati (29).

Enteralna prehrana u djece u manjoj je studiji s 19 bolesnika dovela do mukoznog cijeljenja u 74% bolesnika (30), a taj se učinak potvrdio i u nekoliko pojedinačnih slučajeva.

Mukozno cijeljenje u ulceroznom kolitisu

Mukozno cijeljenje već se dugo postavlja kao terapijski cilj kod ulceroznog kolitisa (31). Poznato je da endoskopske i histološke promjene perzistiraju u rektumu unatoč kliničkoj remisiji kod terapije kortikosteroidima. Gledajući na dugoročne implikacije mukoznog cijeljenja u ulceroznom kolitisu, analiza kohorte IBSEN od 513 bolesnika pokazala je da je mukozno cijeljenje godinu dana nakon postavljanja dijagnoze signifikantno povezano s nižim rizikom od kolektomije u idućih 5 godina (21). To je opažanje potvrđeno u studijama ACT 1 i 2, gdje su bolesnici na infliksimabu s endoskopskim skorom 0 i 1 u 8. tjednu imali znatno manji rizik od kolektomije u sljedećoj godini (32). Važan aspekt mukoznog cijeljenja u ulceroznom kolitisu jest odnos s nastankom karcinoma. Kohorta iz bolnice *St. Mark's* u Londonu jasno je pokazala da su teška upala (kojoj je marker pseudopolipoza) i perzistentna upala neovisno udružene s rizikom od karcinoma (33), što bi značilo da bi djelotvorna protuupalna terapija mogla smanjiti rizik od karcinoma. Dvije velike studije iz Francuske i Italije potvrdile su da dugotrajno uzimanje azatioprina (10, odnosno 17 godina) uz mukozno cijeljenje značajno smanjuje rizik od razvoja karcinoma kolona (34, 35).

Aminosalicilati: više je studija pokazalo da 5-ASA u višim dozama promovira mukozno cijeljenje. Studija kontrolirana placebom s MMX mesalazinom 4,8 g/dan pokazala je mukozno cijeljenje u 8. tjednu u 78% bolesnika, no i u 47% bolesnika u placebo skupini (36). Druga studija s MMX mesalazinom 2,4 g/dan pokazala je mukozno cijeljenje u 32% bolesnika te u 16% na placebo (37). Treća je studija usporidila 3 g/dan s 1 g tri puta na dan gdje je u obje skupine mukozno cijeljenje u 8. tjednu bilo 70% (38). Konačno, randomizirana studija ASCEND pokazala je mukozno cijeljenje u 68-71% bolesnika ovisno o dozi (39).

Kortikosteroidi: za razliku od *Crohnove* bolesti, čini se da kortikosteroidi mogu inducirati mukozno cijeljenje u blažim oblicima bolesti, i to neovisno o načinu davanja i preparatu (40). Međutim u slučaju teških oblika ulceroznog kolitisa s ekstenzivnim dubokim ulceracijama kortikosteroidi su se pokazali nedjelotvornima (41). Treba naglasiti da se korti-

kosteroidi ne mogu rabiti kao terapija održavanja remisije.

Azatioprin: neke su studije pokazale mukozno cijeljenje uz azatioprin u 53-69% bolesnika nakon 6 mjeseci terapije (42, 43), no čini se da su precijenile efekt lijeka, jer su kasnije prospektivne studije gdje se azatioprin davao u kombinaciji s infliksimabom pokazale cijeljenje s azatioprinom u 37% bolesnika (44). Analizirajući literaturu, može se reći da azatioprin inducira mukozno cijeljenje u polovine bolesnika nakon 6 mjeseci terapije, dok kombinirana terapija s kortikosteroidima ili infliksimabom ubrzava mukozno cijeljenje (45).

Ciklosporin se pokazao djelotvornijim od kortikosteroida u cijeljenju sluznice nakon 4 tjedna terapije (46). Retrospektivna studija pokazala je da je rano endoskopsko poboljšanje nakon 14 dana terapije udruženo sa smanjenim rizikom od kolektomije unutar godine dana, no duže je promatranje pokazalo da je kolektomija bila potrebna kod 54% bolesnika unutar 11 godina (47).

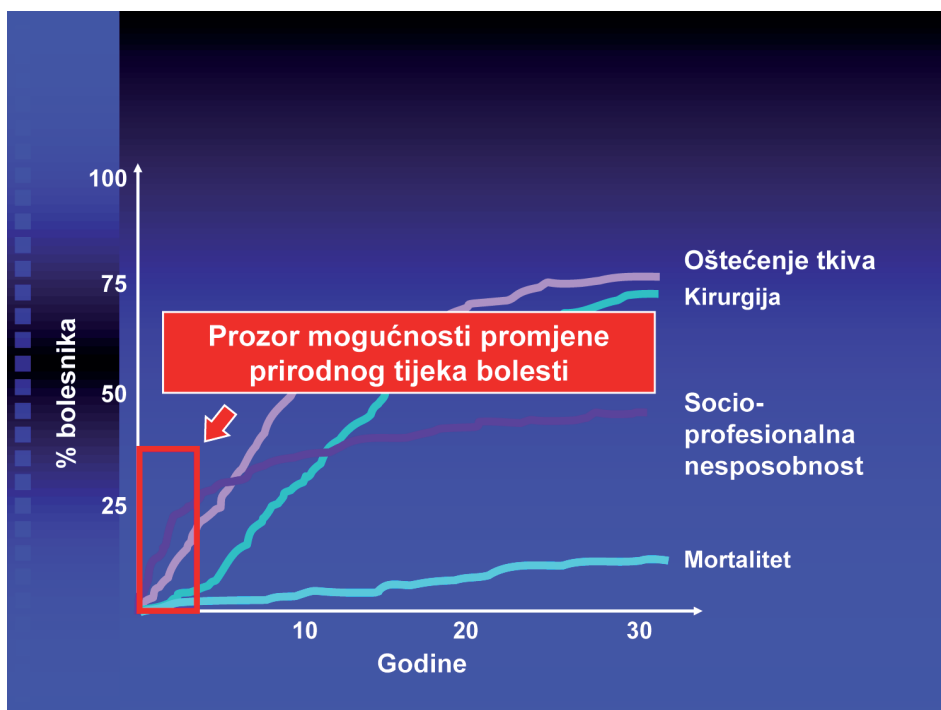
Slični su rezultati postignuti **takrolimusom**, gdje je postignuto mukozno cijeljenje u 44% bolesnika nakon 2 tjedna, no literatura je ovdje oskudna (48).

Biološka terapija: *Infliksimab* se u studijama ACT 1 i 2 pokazao kao lijek kojim se mukozno cijeljenje postiže u 60% bolesnika (32). Redovitom terapijom održavanja mukozno se cijeljenje održalo u 46% bolesnika nakon 54 tjedna. Efekt infliksimaba može biti trajan, jer se nakon 3 godine praćenja u studiji gdje je infliksimab dan nakon dokazane nedjelotvornosti kortikosteroida pokazalo da nitko od bolesnika koji su bili u endoskopskoj remisiji nakon indukcijske terapije infliksimabom u 3. mjesecu nije trebao kolektomiju, dok je u istom periodu 50% bolesnika bez endoskopske remisije imalo kolektomiju (49). *Adalimumab* također dovodi do mukoznog cijeljenja u oko 40% bolesni-

ka nakon 8 tjedana terapije (50, 51). Novo anti-TNF-antitijelo, *golimumab*, također inducira mukozno cijeljenje (52). Prema tome, pokazalo se da svi anti-TNF-lijekovi induciraju mukozno cijeljenje. Međutim, kao i kod *Crohnove* bolesti, ključno je trajanje tog efekta. Studije ULTRA 1 i ULTRA 2 pokazale su da se taj efekt održava i u 52. tjednu (51). Indukcija mukoznog cijeljenja u 41% slučajeva nakon 6 tjedana u bolesnika liječenih *vedolizumabom* (oralni antagonist $\alpha 4\beta 7$ -integrina) pokazuje da blokada hominga T-stanica u crijevu također inducira mukozno cijeljenje (53).

Zaključak

Današnja saznanja o prirodnom tijeku IBD-a jasno upućuju na potrebu da se crijevna upala stavi što prije pod kontrolu kako bi se izbjegla destrukcija crijeva i razvoj komplikacija (slika 2). To zahtijeva promjenu u terapijskom pristupu u smislu da se primijeni akcelerirani "step-up" pristup, što znači da se ne oklijeva predugo s uvođenjem djelotvornih lijekova. Terapijski cilj mora biti trajna stabilna remisija postignuta rano u tijeku bolesti. Marker takve stabilne remisije jest mukozno cijeljenje, endoskopska remisija bez prisutnosti sluzničnih ulceracija. Pojavom bioloških lijekova danas možemo to postići u značajnog broja bolesnika u svim fenotipovima IBD-a. Verifikacija mukoznog cijeljenja zahtijeva endoskopski pregled koji katkada teško podnose mnogi bolesnici, no svakako je najvažniji alat u procjeni i odluci o terapiji, važniji od kliničke evaluacije. Dobar je primjer praksa da se endoskopija rutinski provodi unutar godine dana nakon ileokolonične resekcije i da njezin nalaz diktira profilaktičku terapiju. Većina će stručnjaka za IBD kod nalaza *Rutgeertsova skora* > i2 unutar 6-12 mjeseci od resekcije eskalirati terapiju bilo azatioprinom



Slika 2. Prirodni tijek *Crohnove* bolesti

ili anti-TNF-lijeekom (54). Endoskopska je evaluacija važna i kod odluke o trenutku prekida anti-TNF-terapije. Kombinacija endoskopske remisije (CDEIS=0), niskog CRP-a i normalnog hemoglobina uz kliničku remisiju prediktor je dugotrajne remisije u oko 80% bolesnika. Trenutak prekida biološke terapije je danas predmet diskusije, no moramo biti svjesni da je ta odluka često pod utjecajem bolesnika ili regulatornih tijela u nekoj zemlji.

Naglašeno je ranije u tekstu da je endoskopski definirano mukozno cijeljenje samo inicijalni događaj u supresiji upale u dubljim slojevima crijevne stijenke i nije konačni znak cijeljenja upale. *Crohnova* je bolest karakterizirana transmuralnom upalom, a sluznica čini samo 15% debljine crijevne stijenke. Stoga je MRI enterografija odlična komplementarna metoda procjene transmuralne crijevne upale i treba je prospektivno evaluirati u odnosu na endoskopiju. Ultrazvuk ima također potencijalnu ulogu u procjeni trans-

muralne upale, no nedostatak mu je što je visoko ovisan o ispitivaču (*operator dependent procedure*). Biomarkeri poput CRP-a, laktoferina i fekalnog kalprotektina potencijalno su korisni u procjeni mukoznog cijeljenja (55).

Današnji trenutak terapije IBD-a prekretnica je u našem pristupu liječenju ovih teških bolesti. Saznanja o prirodnom tijeku bolesti dovela su nas u situaciju da inzistiramo na ranoj djelotvornoj terapiji kako bismo postigli dugotrajnu i stabilnu remisiju i prevenirali razvoj destruktivnih komplikacija i potrebu za kirurškim intervencijama. Potrebna su nam dodatna saznanja o mehanizmu upale u IBD-u jer je očito da znatan broj bolesnika aktivira upalu alternativnim putovima na koje danas dostupni lijekovi ne djeluju. Ohrabruje zbog toga što su mnogi novi lijekovi u uznapredovalim fazama ispitivanja i da bi uskoro mogli biti dostupni našim bolesnicima.

Literatura

- HENDERSON P, Van LIMBERGEN JE, SCHWARZE J i sur. Function of the intestinal epithelium and its dysregulation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:382-95.
- SALIM SY, SODERHOLM JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:362-81.
- McDONALD TT, MONTELEONE I, FANTINI MC i sur. Regulation of homeostasis and inflammation in the intestine. *Gastroenterology* 2011;140:1768-75.
- BEISNER J, STANGE EF, WEHKAMP J. Innate antimicrobial immunity in inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:809-18.
- STURM A, DIGNASS AU. Epithelial restitution and wound healing in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:348-53.
- LEE J, MO JH, SHEN C i sur. Toll-like receptor signaling in intestinal epithelial cells contributes to colonic homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:27-31.
- FRATILA OC, CRACIUN C. Ultrastructural evidence of mucosal healing after infliximab in ulcerative colitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:147-53.
- VOS AC, WILDENBERG ME, ARIJS I i sur. Regulatory macrophages induced by infliximab are involved in healing in vivo and in vitro. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:401-8.
- ATREYA R, ZIMMER M, BARTSCH B i sur. Antibodies against tumor necrosis factor (TNF) induce T-cell apoptosis in patients with inflammatory bowel diseases via TNF receptor 2 and intestinal CD14 macrophages. *Gastroenterology* 2011;141:2026-38.
- RUTGEERTS P, Van ASSCHE G, SANDBORN WJ i sur. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102-11.
- MARY JY, MODIGLIANI R. Development and validation of an endoscopic index of severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut* 1989;30:983-9.
- DAPERNO M, D'HAENS G, Van ASSCHE G i sur. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505-12.
- RUTGEERTS P, GEBOES K, VANTRAPPEN G i sur. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63.

14. TRAVIS SP, SCHNELL D, KRZESKI P i sur. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012;61:535-42.
15. KIESSLICH R, DUCKWORTH CA, MOUSSATA D i sur. Local barrier dysfunction identified by confocal laser endomicroscopy predicts relapse in inflammatory bowel disease. *Gut* 2012;61:1146-53.
16. D'HAENS G, GEBOES K, PONETTE E i sur. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:1475-81.
17. COLOMBEL JF, SANDBORN WJ, REINISCH W i sur. Infliximab, azathioprine or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
18. ALLEZ M, LEMANN M, BONNET J i sur. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:947-53.
19. SCHNITZLER F, FIDDER H, FERRANTE M i sur. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295-301.
20. RUTGEERTS P, DIAMOND RH, BALA M i sur. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:433-42.
21. FROSLIE KF, JANSEN J, MOUM BA i sur. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412-22.
22. BAERT F, MOORTGAT L, Van ASSCHE G i sur. Belgian inflammatory bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463-8.
23. TRAVIS SP, STANGE EF, LEMANN M i sur. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55(Suppl 1): i 16-35.
24. MANTZARIS GJ, CHRISTIDOU A, SFAKIANAKIS M i sur. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:375-82.
25. D'HAENS G, GOEBOES K, RUTGEERTS P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's ileo-colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc* 1999;50:667-71.
26. LAHARIE D, REFFET A, BELLEANNEE G i sur. Mucosal healing with metotrexate in Crohn's disease: a prospective comparative study with azathioprine and infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:714-21.
27. HANAUER SB, FEAGAN BG, LICHTENSTEIN GR i sur. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
28. HEBUTERNE X, LEMANN M, BOUHNIC Y i sur. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut*. Published Online First: 19 June 2012. doi:10.1136/gutjnl-2012-302262.
29. SANDBORN WK, COLOMBEL JF, ENNS R i sur. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:1912-25.
30. BORRELLI O, CORDISCHI L, CIRULLI M i sur. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:744-53.
31. LICHTENSTEIN GR, RUTGEERTS P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:338-46.
32. COLOMBEL JF, RUTGEERTS PJ, REINISCH W i sur. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-201.
33. RUTTER MD, SAUNDERS BP, WILKINSON KH i sur. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-8.
34. BEAUGERIE L, SEKSIK P, BOUVIER A. Thiopurine therapy is associated with a three-fold decrease in the incidence of advanced colorectal neoplasia in IBD patients with longstanding extensive colitis: results from the CESAME cohort. *Gastroenterology* 2009;136:A54.
35. ACTIS GC, PELLICANO R, DAVID E i sur. Azathioprine, mucosal healing in ulcerative colitis, and the chemoprevention of colitis cancer: a clinical-practice-based forecast. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010;9:6-9.
36. KAMM MA, SANDBORN WJ, GASSULL M i sur. Once-daily, high-concentration MMX mesalazine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132:66-75.
37. LICHTENSTEIN GR, KAMM MA, BODDU P i sur. Effect of once-or twice-daily MMX mesalazine for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:95-102.
38. KRUIS W, KIUDELIS G, RACZ I i sur. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double blind, double dummy, randomized, non-inferiority trial. *Gut* 2009;58:233-40.
39. LICHTENSTEIN GR, RAMSEY D, RUBIN DT. Randomized clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4,8 g/day vs 2,4 g/day in endoscopic mucosal healing ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:672-8.
40. GIONCHETTI P, AMADINI C, RIZZELLO F i sur. Review article: treatment of mild to moderate ulcerative colitis and pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 4):13-19.
41. CARBONNEL F, GARGOURI D, LEMANN M i sur. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:273-9.
42. PAOLUZI OA, PICA R, MARCHEGGIANO A i sur. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependant or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1751-9.
43. ARDIZZONE S, MACONI G, RUSSO A i sur. Randomized controlled trial of azathioprine and 5-ASA for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47-53.
44. PANACCIONE R, GHOSH S, MIDDLETON S i sur. Infliximab, azathioprine or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: the UC SUCCESS trial. ECCO meeting 2011:A-13.
45. LOPEZ-PALACIOS N, MENDOZA JL, TAXONERA C i sur. Mucosal healing for predicting clinical outcome in patients with ulcerative colitis using thiopurines monotherapy. *Eur J Intern Med* 2011;22:621-5.

46. D'HAENS G, LEMMENS L, GEBOES K i sur. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-9.
47. KOBAYASHI T, NAGANUMA M, OKAMOTO S i sur. Rapid endoscopic improvement is important for 1-year avoidance of colectomy but not for the long-term prognosis in cyclosporine A treatment for ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2010;45:1129-37.
48. OGATA H, KATO J, HIRAI F i sur. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:803-8.
49. GUSTAVSSON A, JARNEROT G, HERTEVRIG E i sur. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis. 3-year follow-up of the Swedish-Danish infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:984-9.
50. SANDBORN WJ, Van ASSCHE G, REINISCH W i sur. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-65.
51. REINISCH W, SANDBORN WJ, HOMMES DW i sur. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2011;60:780-7.
52. SANDBORN WJ, FEAGAN BG, MARANO C i sur. A phase 2/3 randomized, placebo-controlled double-blind study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous golimumab induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: pursuit SC. *Gastroenterology* 2012;142 (Suppl 1):S 161.
53. FEAGAN BG, RUTGEERTS PJ, SANDS BE i sur. Vedolizumab induction therapy for ulcerative colitis: results of GEMINI I, a randomized placebo-controlled double-blind multicenter phase 3 trial. *Gastroenterology* 2012;142 (Suppl 1):S160-1.
54. Van ASSCHE G, DIGNASS A, REINISCH W i sur. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010;4:63-101.
55. NEURATH MF, TRAVIS SPL. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012;61:1619-35.

Adresa za dopisivanje/Corresponding Address:

Prof. dr. sc. Boris Vucelić, FRCP (London) FACG FACP
 Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
 Klinika za unutarnje bolesti
 KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
 10000 Zagreb, Kišpatičeva 12
 e-mail: boris.vucelic@zg.t-com.hr

Primljeno/Received:

26. 11. 2012.
 November 26, 2012

Prihvaćeno/Accepted:

3. 12. 2012.
 December 3, 2012