

HRVATSKI KONSENZUS O LIJEČENJU UPALNIH BOLESTI CRIJEVA BIOLOŠKOM TERAPIJOM

BORIS VUCELIĆ, SILVIJA ČUKOVIĆ-ČAVKA, MARKO BANIĆ, ANTE BILIĆ, VLADIMIR BORZAN,
MARKO DUVNJAK, MIROSLAVA KATIČIĆ, SANJA KOLAČEK, ŽELJKO KRZNARIĆ,
MILAN KUJUNDŽIĆ, MARINKO MARUŠIĆ, SILVIO MIHALJEVIĆ, BRANKICA SINČIĆ MIJANDRUŠIĆ,
MLADEN PERŠIĆ, MIROSLAV ŠIMUNIĆ, BRUNO ŠKURLA, DAVOR ŠTIMAC, ANTE TONKIĆ i
BRANKO TROSKOT

*Referentni centar Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za kronične upalne bolesti crijeva,
Sekcija za upalne bolesti crijeva, Hrvatsko gastroenterološko društvo, Zagreb, Hrvatska*

Uvođenje biološke terapije u kliničku praksu je značajan napredak u liječenju kroničnih upalnih bolesti crijeva, prije svega zbog njihove dokazane djelotvornosti te činjenice da su to prvi lijekovi kojima se uspjelo promijeniti prirodni tijek tih bolesti. Radi se, međutim, o vrlo skupim lijekovima s vrlo kompleksnim mehanizmima djelovanja i mogućim nuspojavama, te njihovo korištenje u vrlo kompliciranim bolestima kakve su upalne bolesti crijeva zahtijeva smjernice bazirane na rezultatima dobro kontroliranih studija. Referentni centar Ministarstva zdravlja i Sekcija za upalne bolesti crijeva Hrvatskog gastroenterološkog društva organizirali su stoga konsenzus konferenciju tijekom koje su definirane hrvatske smjernice za liječenje upalnih bolesti crijeva anti-TNF lijekovima. Tekst sa smjernicama uključuje definicije upalnih bolesti crijeva, opće principe liječenja upalnih bolesti crijeva, važnost mukoznog cijeljenja, analizu razloga nedjelotvornosti i gubitka djelotvornosti anti-TNF terapije, daje preporuke o dužini terapije, daje smjernice za probir na oportunističke infekcije prije početka anti-TNF terapije, osvrće se na probleme reprodukcije vezane za anti-TNF terapiju te konačno daje smjernice za liječenje raznih fenotipova upalnih bolesti crijeva i ekstraintestinalnih manifestacija upalnih bolesti crijeva.

Ključne riječi: upalne bolesti crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, biološka terapija, hrvatski konsenzus

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Boris Vucelić, FRCP (London), FAGC, FACP
Referentni centar Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za kronične upalne bolesti crijeva
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb - Rebro
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: boris.vucelic@zg.t-com.hr

Sadržaj

- | | | | |
|------|--|------|--|
| 1.0 | Uvod | 4.0. | Liječenje ulceroznog kolitisa anti-TNF lijekovima |
| 2.0 | Definicije | 4.1. | Smjernice za liječenje ulceroznog kolitisa infliksimabom |
| 2.1. | Ulcerozni kolitis | 4.2. | Smjernice za liječenje ulceroznog kolitisa adalimumabom |
| 2.2. | Crohnova bolest | 5.0. | Liječenje Crohnove bolesti anti-TNF lijekovima |
| 2.3. | Neklasificirana upalna bolest crijeva | 5.1. | Smjernice za liječenje luminalne bolesti |
| 3.0. | Terapijska strategija | 5.2. | Smjernice za liječenje fistulirajuće bolesti |
| 3.1. | Opći principi liječenja upalnih bolesti crijeva | 6.0. | Liječenje ekstraintestinalnih komplikacija upalnih bolesti crijeva anti-TNF lijekovima |
| 3.2. | Mukozno cijeljenje | 7.0. | Liječenje upalnih bolesti crijeva anti-TNF lijekovima u dječjoj dobi |
| 3.3. | Nedjelotvornost i gubitak djelotvornosti anti-TNF terapije | | |
| 3.4. | Kada prekinuti anti-TNF terapiju? | | |
| 3.5. | Biološka terapija i oportunističke infekcije | | |
| 3.6. | Biološka terapija i reprodukcija | | |

1. UVOD

Uvodjenje biološke terapije u kliničku praksu je značajan napredak u liječenju kroničnih upalnih bolesti crijeva (engl. IBD – *Inflammatory Bowel Disease*). Niz kontroliranih randomiziranih kliničkih pokusa omogućio je etabliranje indikacija za ovu terapiju u IBD i publiciranje nacionalnih i svjetskih smjernica za njihovu upotrebu. Nacionalne smjernice su bitan element u liječenju tih teških i kompleksnih bolesti, kako sa stručnog tako i s gledišta racionalnog propisivanja terapije koja je vrlo skupa i povezana s potencijalnim značajnim komplikacijama. Najvažnije smjernice za Europu su ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) smjernice za ulcerozni kolitis (1,2,3) i Crohnovu bolest (4,5,6) kojima se definira uloga anti-TNFa terapije, s obzirom da drugi biološki lijekovi nisu za sada odobreni od EMEA (*European Medicine Agency*). Biološki lijekovi trenutno odobreni za IBD u Hrvatskoj su infliksimab i adalimumab. Referentni centar za upalne bolesti crijeva Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske i Sekcija za upalne bolesti crijeva Hrvatskog gastroenterološkog društva organizirali su konsenzus konferenciju o ovoj temi i njeni rezultati s hrvatskim smjernicama za liječenje IBD biološkom terapijom nalaze se u ovom radu. Grupa je obradila sve aspekte upalnih bolesti crijeva kroz niz članaka koji se nalaze u ovom tematskom broju i baza su teksta sa smjernicama. Stupanj dokaza djelotvornosti bioloških lijekova (engl. *evidence level - EL*) označen je sukladno kriterijima *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (7).

2. DEFINICIJE

Spektar upalnih bolesti crijeva čine ulcerozni kolitis, Crohnova bolest i neklasificirana upalna bolest crijeva. Radi se o kroničnim upalnim bolestima crijeva nepoznate etiologije praćenim brojnim ekstraintestinalnim manifestacijama.

2.1. Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis karakterizira kontinuirana kronična upala sluznice rektuma i kolona s kliničkim tijekom obilježenim razdobljima remisije i relapsa bolesti. Proširenost ulceroznog kolitisa ocjenjuje se prema Montrealskoj klasifikaciji i to tako da se opiše maksimalna makroskopska ekstenzija bolesti kod kolonoskopije (8,9). Kategorije su proktitis (E1), lijevostrani kolitis (E2) (bolest distalno od lijenalne fleksure, raniji termin - distalni kolitis) i ekstenzivni kolitis (E3) (bolest proširena proksimalno od lijenalne fleksure uključujući pankolitis). Važna je dob početka bolesti (A1: <16, A2: 16-40, A3: >40 godina), budući da je pojava bolesti ra-

nije od 16. godine života povezana s agresivnijim oblikom bolesti (10). Aktivnost bolesti se obilježava kao remisija, blaga bolest, umjerena bolest i teška bolest a procjenjuje se prema kliničkim kriterijima i procjeni endoskopske aktivnosti (1). Termin teški kolitis preferira se u odnosu na termin fulminantni kolitis. Toksični megakolon se definira kao totalna ili segmentna neopstruktivna dilatacija kolona na $\geq 5,5$ cm udružena sa sistemnom toksičnošću. Učestalost toksičnog megakolona je 5 % u skupini bolesnika koji su hospitalizirani s akutnim teškim kolitisom.

Aktivnost prema kliničkim kriterijima ocjenjuje se po Truelove Wittsovom indeksu (11). U procjeni endoskopske aktivnosti koristimo indeks po Baronu (12). Danas se u praksu uvodi validirani endoskopski indeks aktivnosti (UCEIS – *Ulcerative Colitis Index of Severity*) kao najobuhvatniji indeks jer dobro pokriva sve stupnjeve endoskopske aktivnosti (13). Za ukupnu procjenu aktivnosti i proširenosti bolesti koristi se kliničko-endoskopski indeks Mayo (14,15).

Remisija bolesti se definira kao kompletni nestanak simptoma i endoskopsko mukozno cijeljenje. Relaps se odnosi na situaciju kada dođe do pojave simptoma u etabliiranom ulceroznom kolitisu u remisiji (rektalno krvarenje, povećan broj stolica i endoskopski znakovi upale). Rani relaps je pojava simptoma u razdoblju <3 mjeseca nakon postignuća remisije. Relaps može biti rijedak (≤ 1 /godinu), čest (≥ 2 /godinu) ili se može raditi o kontinuirano aktivnoj bolesti.

Terapijska ovisnost i refrakternost. Steroid-refrakтерна bolest je bolest koja je aktivna unatoč terapije prednisolonom 0,75 mg/kg/dan tijekom 4 tjedna. Steroid-ovisna bolest je ona u kojoj se doza prednisolona ne može spustiti ispod 10 mg/dan unutar 3 mjeseca od početka terapije steroidima bez relapsa ili ona u kojoj se javlja relaps bolesti unutar 3 mjeseca od prekida steroida.

Refrakterni distalni kolitis se definira kao perzistencija simptoma zbog upale kolona koja zahvaća rektum (proktitis) ili lijevi kolon usprkos terapije oralnim plus topičkim steroidima i 5-ASA tijekom 4-8 tjedana.

Azatioprin-refrakтерна bolest je bolest koja je aktivna ili se radi o relapsu usprkos adekvatnoj terapiji azatioprinom (2,0-2,5mg/kg/dan u odsutnosti leukopenije) tijekom najmanje 3 mjeseca.

2.2. Crohnova bolest

Crohnova bolest je kronična upalna bolest crijeva nepoznate etiologije koja može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, od usne šupljine do anusa. Karakte-

rizirana je transmuralnošću upale i diskontinuitetom upalnih promjena. Razlikujemo tri osnovna fenotipa bolesti: upalni (luminalni) fenotip, stenozirajući fenotip i penetrirajući (fistulirajući) fenotip (4). Simptomatologija bolesti ovisi o zahvaćenosti pojedinih segmenata probavnog trakta. Tijek bolesti je karakteriziran razdobljima aktivnosti i remisije bolesti (bilo spontane ili inducirane terapijom).

Proširenost bolesti se ocjenjuje montrealском revizijom Bečke klasifikacije, gdje se uz dob i lokalizaciju bolesti naglašava predominantni fenotip bolesti (nestrikturnirajuća nepenetrirajuća bolest, strikturnirajuća bolest, penetrirajuća bolest i perianalna bolest) (9).

Lokalizirana Crohnova bolest se definira kao bolest koja zahvaća ukupno manje od 30 cm crijeva, dok ekstenzivna Crohnova bolest zahvaća više od 100 cm crijeva (bilo samo jedan zahvaćeni segment ili zbroj diskontinuiranih segmenata).

Aktivnost bolesti se klinički najčešće ocjenjuje s CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) (15,16). Kako bolesnici s perianalnom bolešću mogu imati nizak CDAI, to se za ocjenu aktivnosti perianalne bolesti koristi PDAI (*Perianal Disease Activity Index*) (17).

Klinička remisija bolesti se definira kao CDAI <150. Aktivnost bolesti se definira kao blaga bolest (CDAI 150-220), umjereno teška bolest (CDAI 220-450) i teška bolest (CDAI >450). Relaps bolesti je pojava simptoma u bolesnika s etabliranom dijagnozom Crohnove bolesti koji je bio u kliničkoj remisiji (povećanje CDAI indeksa od ≥ 100 bodova od bazalne vrijednosti). Rani relaps je pojava simptoma nakon manje od 3 mjeseca nakon etabliranja remisije. Relaps može biti rijedak (≤ 1 relaps godišnje), čest (≥ 2 relapsa godišnje) ili kontinuiran (trajno aktivna bolest bez razdoblja remisije).

Endoskopska aktivnost bolesti ocjenjuje se pomoću tri indeksa: CDEIS (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*) (18), SES-CD (*Simplified Endoscopic activity Score for Crohn's disease*) (19) i indeksa postoperativnog recidiva bolesti na neoterminalnom ileumu (Rutgeerts score) (20) u bolesnika s ilealnom ili ileokoličnom lokalizacijom Crohnove bolesti koji su podvrgnuti kirurškoj resekciji s ileokoloničkom anastomozom.

Terapijska refrakternost i ovisnost. Steroid-refrakтерна bolest se definira kao aktivna bolest unatoč terapiji prednisolonom u dozi od 0,75 mg/kg/dan tijekom 4 tjedna. Steroid-ovisna bolest se definira kao: a) nemogućnost redukcije doze steroida ispod 10 mg prednisolona dnevno (ili ispod 3 mg budesonida dnevno) unutar 3 mjeseca od početka terapije kortikosteroidima bez rekurentne aktivne bolesti; b) kao relaps bolesti unutar 3 mjeseca od prekida kortikosteroida

2.3. *Neklasificirana upalna bolest crijeva (IBDU – unclassified IBD)* je termin koji opisuje bolesnike u kojih se ni nakon detaljne evaluacije ne može razlikovati radi li se o ulceroznom kolitisu, Crohnovoj bolesti ili nekom drugom obliku kolitisa. *Nedeterminirani kolitis (indeterminate colitis)* je termin rezerviran za patologe koji tako opisuju preparat kolona nakon resekcije s preklapanjem karakteristika obih fenotipa IBD (21,22).

3. TERAPIJSKA STRATEGIJA

3.1. Opći principi liječenja upalnih bolesti crijeva

Klinički pristup bolesniku s IBD uključuje nekoliko važnih koraka: postavljanje dijagnoze, definiranje fenotipa bolesti, ocjenu proširenosti i aktivnosti bolesti, detekciju ekstraintestinalnih manifestacija, ocjenu tijeka bolesti te ocjenu djelotvornosti ranije korištene terapije. Osnovni cilj terapije je godinama bio kontrola simptoma i uvođenje bolesti u kliničku remisiju. Primjenjivao se tzv. "step-up" pristup, gdje se terapija s najmanjom toksičnošću koristila u ranoj fazi bolesti, a slijedeća terapija se dodavala zbog nedostatka odgovora ili zbog toksičnosti prethodne terapije. Pokazalo se, međutim, da je rezultat takvog terapijskog pristupa bila progresija bolesti s razvojem komplikacija koje su zahtijevale brojne hospitalizacije i kirurške zahvate uz lošu kvalitetu života i razvoj invaliditeta. Loši rezultati takvog pristupa nalagali su prije svega da se djelotvornost neke terapije mora ocijeniti u točno određenim terminima: za preparate 5-ASA je to nakon 4–8 tjedana, za sistemne steroide nakon 2–4 tjedna, a za imunomodulatore (azatioprin, metotreksat) nakon 16–24 tjedna (23). Pojavom biološke terapije dobili smo po prvi puta lijekove kojima se može promijeniti prirodni tijek bolesti što se očituje postizanjem dugotrajne remisije bez kortikosteroida te prevencijom progresivne destrukcije tkiva što rezultira smanjenom potrebom za kirurškim intervencijama i hospitalizacijama uz značajno poboljšanje kvalitete života i radne sposobnosti. Nizom kontroliranih studija se dokazala djelotvornost anti-TNF lijekova u tom kontekstu (24-33).

Sve su analize terapijske strategije jasno pokazale da djelotvornu terapiju treba uključiti što ranije, prije pojave lokalnih i sistemnih komplikacija, te je prihvaćen tzv. akcelerirani "step-up" pristup što znači da se ne oklijeva predugo s eskaliranjem terapije koristeći najdjelotvornije lijekove, uključujući anti-TNF lijekove. Takozvani "top-down" pristup, dakle započinjanje terapije odmah s najdjelotvornijim lijekovima (anti-TNF lijekovima) nije za sada prihvaćen, prije svega zato što se u najranijim fazama bolesti ne mogu sa sigurnošću identificirati bolesnici koji će imati progresivni tijek

bolesti te postoji opasnost da s anti-TNF lijekovima nepotrebno liječimo nekoga s blagom bolesti.

Ključni element današnje terapijske strategije je brzo postizanje duboke remisije, pod čime podrazumijevamo istodobnu kliničku, laboratorijsku i endoskopsku remisiju odnosno mukozno cijeljenje. Najveći utjecaj na tijek bolesti imat ćemo ako primijenimo djelotvornu terapiju u ranoj fazi bolesti prije razvoja komplikacija, što podrazumijeva ranu dijagnozu i dobru procjenu bolesti s identifikacijom parametara koji ukazuju na agresivnost bolesti. Istodobno se nadamo da će se ranom i djelotvornom kontrolom upalnog procesa smanjiti rizik kolorektalnog karcinoma u bolesnika s IBD.

U Republici Hrvatskoj trenutno su dostupna dva biološka lijeka za liječenje IBD – infliksimab i adalimumab. Oba su anti-TNF lijekovi. Podjednake su učinkovitosti i sličnog spektra nuspojava. Odluka o primjeni pojedinog lijeka ovisi ponajprije o dostupnosti, načinu primjene, preferencijama bolesnika (intravenska vs supkutana primjena) te cijeni (34).

3.2. Mukozno cijeljenje

Mukozno cijeljenje je najvažniji terapijski cilj u terapiji IBD. Strukturna osnova mukoznog cijeljenja je postizanje intaktne funkcije crijevnog epitela kao intestinalne barijere koja sprečava translokaciju komenzalnih bakterija u sluznicu i submukozu s rezultirajućom aktivacijom imunih stanica. Stoga mukozno cijeljenje treba promatrati kao inicijalni događaj u supresiji upale dubljih slojeva crijevne stijenke. U kontekstu IBD-a, sluzničko cijeljenje se odnosi na ocjenu endoskopske aktivnosti bolesti i obično se shvaća kao cijeljenje vidljivih ulceracija.

Prag endoskopske remisije je kod Crohnove bolesti postavljen kao CDEIS <6 uz dodatne kriterije poput odgovora na terapiju (smanjenje CDEIS >5), kompletnu endoskopsku remisiju (CDEIS <3) i mukozno cijeljenje (odsutnost ulceracija). U slučaju ulceroznog kolitisa, mukozno cijeljenje se definira kao endoskopski subskor *Mayo Clinic score*-a od <1 (normalna sluznica ili gubitak vaskularnog crteža, ali bez frijabilnosti sluznice). Recentna analiza djelotvornosti pojedinih lijekova u ostvarivanju mukoznog cijeljenja data je u našoj literaturi (35).

Bitno je, međutim, shvatiti da mukozno cijeljenje nije dokaz potpune kontrole upale, prije svega u slučaju transmuralne upale kakva je prisutna kod Crohnove bolesti, gdje sluznica čini samo 15 % debljine crijevne stijenke. Stoga moramo definiciju duboke remisije nadopuniti verifikacijom histološkog cijeljenja i novim endoskopskim metodama poput konfokalne laserske

endomikroskopije te dobiti uvid u zbivanja u svim slojevima crijevne stijenke pomoću biomarkera i slikovnih metoda (MR-enterografija, ultrazvuk).

3.3. Nedjelotvornost i gubitak djelotvornosti anti-TNF terapije

Infliksimab i adalimumab su se pokazali vrlo djelotvornima u liječenju svih oblika IBD uz dokazani pozitivni utjecaj na ishode bolesti poput smanjenja broja hospitalizacija i kirurških zahvata te smanjenja invaliditeta uz značajno poboljšanje kvalitete života. Međutim, pokazalo se da dio bolesnika ne reagira na anti-TNF terapiju (primarni nonresponderi) dok dio bolesnika vremenom gubi odgovor na terapiju. Broj primarnih nonrespondera ovisi prije svega o pravilnom izboru bolesnika za anti-TNF terapiju, gdje se povoljan odgovor ne može očekivati u bolesnika bez ili s minimalnom upalom aktivnosti u trenutku inicijacije terapije. Procjena je u ovom trenutku da će kod adekvatnog izbora bolesnika primarnih nonrespondera biti 10 %-30 % kod Crohnove bolesti i oko 40 % kod ulceroznog kolitisa.

Gubitak odgovora je oko 50 % godišnje u placebo-kontroliranim studijama, dok je oko 10 % u manjim studijama iz centara koji adekvatno optimiziraju terapiju (36). Osnova terapijske djelotvornosti je adekvatna koncentracija lijeka u krvi na koju utječe niz čimbenika, prije svega prisutnost antitijela na lijek i klirens lijeka kroz upalom oštećenu stijenku crijeva. U slučaju nedetektabilnih koncentracija lijeka u krvi uz visoki titar antitijela najbolje je promijeniti lijek.

Gubitak odgovora na anti-TNF terapiju prevenira se konkomitantnom terapijom s imunomodulatorom (azatioprin) koja smanjuje imunogeničnost anti-TNF lijeka kao i terapijom održavanja u redovitim intervalima. Pojava gubitka odgovora na anti-TNF lijek obično korespondira s niskom ili intermedijarnom koncentracijom lijeka u krvi, na što treba reagirati povišenjem doze lijeka i/ili skraćanjem intervala između dviju doza. U bolesnika u kojih i nakon provedenih navedenih mjera nema dobrog odgovora na terapiju potrebno je promijeniti anti-TNF lijek (34).

Smjernica 1. Smanjeni ili suboptimalni odgovor na anti-TNF terapiju treba tretirati smanjenjem intervala između doza i/ili povišenjem doze anti-TNF lijeka (EL 1b).

U bolesnika koji imaju smanjen odgovor na anti-TNF terapiju ili ga potpuno izgube nakon povišenja doze lijeka treba promijeniti anti-TNF lijek (EL 1b).

3.4. Kada prekinuti anti-TNF terapiju?

Trenutno postojeća literatura ne daje odgovor na pitanje kada prekinuti anti-TNF terapiju (34,37-41). Preduvjet za prekid terapije je postizanje stabilne remisije bolesti bez kortikosteroida što podrazumijeva postizanje "duboke" remisije odnosno kliničke, laboratorijske i endoskopske remisije. Već je naglašeno da bi definiciju duboke remisije trebalo proširiti na histološku remisiju kao i na verifikaciju cijeljenja upale u dubljim slojevima stijenke crijeva. Kliničke su studije pokazale da nakon postizanja duboke remisije po sadašnjoj definiciji prekid anti-TNF terapije dovodi u značajnom broju bolesnika do relativno brzog relapsa bolesti gdje srećom ponovnim uvođenjem lijeka dobijamo najčešće brzi odgovor.

U razrješavanju ovog problema važnu ulogu ima trenutak kada se uvodi anti-TNF terapija, odnosno radi li se o ranoj ili kasnoj bolesti, između ostalog i zbog toga što se tijekom bolesti mijenja imunološki status bolesti (42). Terapija je dokazano uspješnija u ranoj bolesti. Kasna bolest je uz to karakterizirana značajnim anatomskim promjenama (promjene arhitekture sluznice i submukoze, fibroza, strikture, fistule) što dovodi do pojačane imunizacije na luminalni sadržaj čime se stvaraju uvjeti za perpetuiranje upale. S druge strane, moramo voditi računa i o mogućim nuspojavama kao posljedici dugotrajnog uzimanja lijeka te o činjenici da su materijalna sredstva ograničena i da prekid terapije omogućuje uvođenje novih bolesnika u anti-TNF terapiju. Stav naše skupine je, uzimajući sve ove činjenice u obzir, da anti-TNF terapiju možemo prekinuti najranije godinu dana od trenutka verifikacije duboke remisije uz trajno normalne laboratorijske biljege mukoznog cijeljenja poput hsCRP i fekalnog kalprotektina te uz dokaze cijeljenja upale u dubokim slojevima stijenke crijeva (MR-enterografija) što je osobito važno kod bolesti tankog crijeva (34).

Smjernica 2. Anti-TNF terapija se može prekinuti najranije godinu dana nakon postizanja verifikirane duboke remisije bez znakova upale tijekom terapije održavanja remisije (EL 2b).

3.5. Biološka terapija i oportunističke infekcije

Oportunističke infekcije definiramo kao teške, obično progresivne infekcije s mikroorganizmima koji imaju ograničeni ili nikakav patogeni kapacitet u uobičajenim okolnostima, no uzrokuju ozbiljne bolesti kao rezultat predisponirajućeg učinka druge bolesti ili njene terapije. Bolesnici s IBD postaju imunokompromitirani uzimanjem imunomodulatorne terapije (kortikosteroidi, azatioprin, metotreksat, ciklosporin, takrolimus, anti-TNF lijekovi). Nažalost, ne postoji objektivna način mjerenja stupnja imunokompromitiranosti u bole-

snika s IBD. Poznato je, međutim, da je rizik najveći u bolesnika koji uzimaju kombinaciju imunomodulatornih lijekova i u bolesnika s malnutricijom koja je povezana s težinom bolesti. Dob bolesnika i komorbiditet su također važni rizični čimbenici za razvoj oportunističkih infekcija (43). Naša praksa i stavovi o oportunističkim infekcijama izneseni su u posebnom radu u ovom tematskom broju (44).

Smjernica 3. Probir na virusne infekcije u svih bolesnika prije terapije anti-TNF lijekovima obuhvaća testiranje na hepatitis B i C, HIV, EBV i HPV. Obavezan je probir na aktivnu i latentnu tuberkulozu koji čine detaljna anamneza, radiogram pluća, PPD i IGRA test.

3.5.1. Cijepljenje

Cijepljenje živim cjepivom kontraindicirano je za vrijeme anti-TNF- α terapije.

Cijepljenje protiv vodenih kozica indicirano je u bolesnika s negativnom anamnezom za preboljele vodene kozice ili herpes zoster te u bolesnika koji nisu cijepljeni i imaju negativan serološki test na VZV. S obzirom da se radi o živoj vakcini cijepljenje se provodi isključivo u vremenu kada bolesnici ne uzimaju imunosupresivnu terapiju - najmanje tri tjedna prije i tri ili više mjeseci nakon prestanka terapije.

Cjepivo za humani papiloma virus (HPV) se aplicira u dobi između 11. i 12. godine. Djevojke se mogu cijepiti još i u dobi od 13-18 godina. Ne preporučuje se cijepljenje muškaraca, niti djevojčica prije 9 godina i žena starijih od 26 godina. Cjepivo je neživo i može se aplicirati u imunokompromitiranih bolesnika.

Smjernica 4. Prije započinjanja anti-TNF terapije potrebno je cijepljenje protiv hepatitisa B u seronegativnih bolesnika, a protiv VZV i HPV u specifičnim slučajevima. Jednom godišnje aplicira se trivalentno inaktivirano cjepivo za sezonsku gripu (svim bolesnicima s IBD), a jednom u pet godina 23-valentno pneumokokno cjepivo.

3.6. Biološka terapija i reprodukcija

Upalne bolesti crijeva javljaju se u pravilu u reproduktivnim godinama. Studije pokazuju da mnoge bolesnice odustaju od trudnoće zbog straha od ishoda i nuspojava lijekova. Informiranost liječnika i bolesnika glede tih problema je često nedovoljna. Zbrinjavanje bolesnica tijekom trudnoće je pak zahtjevan proces uz rizik komplikacija. Stoga je ECCO publicirao europske smjernice za sve probleme reprodukcije (fertilitet, trudnoća, postupak kod poroda, rizik za fetus i novorođenčad, laktacija) (45). Osnovni je princip da aktivnu bolest tijekom trudnoće treba liječiti kao da bolesnica nije trudna budući da je rizik bolesti značajno

veći od mogućeg rizika terapije. Za većinu lijekova koji se koriste u terapiji IBD smatra se da nose niski rizik tijekom trudnoće. Iznimka su metotreksat i talidomid koji su kontraindicirani u trudnoći.

Bolesnice je potrebno savjetovati da svakako pokušaju ući u trudnoću u fazi remisije bolesti što smanjuje moguće rizike. Treba, međutim, znati da se i u takvoj situaciji relaps bolesti može pojaviti u gotovo trećine bolesnica tijekom trudnoće. S druge strane, ako žena zatrudni u fazi aktivne bolesti, dvije trećine bolesnica će imati aktivnu bolest tijekom cijele trudnoće, a od tih će dvije trećine imati pogoršanje. Ako je tijekom trudnoće bolest medikamentno kontrolirana, rizik relapsa nakon poroda nije povećan ako se nastavi terapijom održavanja.

Infliksimumab i adalimumab su IgG1 protutijela koja mogu proći kroz placentu, osobito u drugom i trećem trimestru. Stoga je za očekivati da će biti prisutni u fetalnoj cirkulaciji i u dojenačkoj cirkulaciji do 6 mjeseci nakon poroda. Preporuča se stoga da se posljednja doza anti-TNF lijeka aplicira što je moguće ranije u trećem trimestru. Do sada u djece nisu zabilježene infektivne komplikacije niti poremećenje imunih reakcija na vakcine u razdoblju od 6 mjeseci nakon poroda. Anti-TNF lijekovi se izlučuju u majčino mlijeko u malim količinama, no do sada nisu zabilježeni nikakvi problemi u tako hranjene djece.

Naša svakodnevna praksa već duže prati europske smjernice. Naša je skupina u ovom tematskom broju definirala našu praksu vezanu za probleme reprodukcije (46).

4. LIJEČENJE ULCEROZNOG KOLITISA ANTI-TNF LIJEKOVIMA

Izbor terapije kod ulceroznog kolitisa ovisi o aktivnosti bolesti, proširenosti bolesti i tipu bolesti (učestalost relapsa, tijek bolesti, odgovor na raniju terapiju, nuspojave lijekova i prisustvo ekstraintestinalnih manifestacija bolesti) te o dobi bolesnika i dužini trajanja bolesti. Osnovno je razlikovati bolesnike s blagom i umjerenom aktivnosti bolesti koji se u pravilu liječe ambulantno od bolesnika s teškim oblikom bolesti koje treba hospitalizirati. Anti-TNF lijekove (infliksimumab i adalimumab) treba koristiti u sljedećim situacijama: teški ekstenzivni kolitis, ulcerozni kolitis bilo koje ekstenzije refraktoran na kortikosteroide i/ili imunomodulatore, održavanje remisije inducirane anti-TNF lijekovima i kronični refraktorni pouchitis. Anti-TNF lijekovi su indicirani i kod ekstraintestinalnih komplikacija bolesti: ankilozantnog spondilitisa, pioderme gangrenozum i uveitisa.

4.1. Ulcerozni kolitis refraktoran na kortikosteroide i/ili imunomodulatore

U slučaju bolesti refraktorne na kortikosteroide ili azatioprin treba prije uvođenja anti-TNF terapije isključiti druge uzroke simptoma, prije svega infekcije s citomegalovirusom ili s *Clostridium difficile*. Ako se potvrdi da se radi o refraktornom ulceroznom kolitisu treba uvesti anti-TNF lijek.

Smjernica 5. Infliksimumab i adalimumab su indicirani u bolesnika sa srednje teškim i teškim ulceroznim kolitisom refraktornim na peroralnu primjenu kortikosteroida i/ili azatioprina (EL 1b).

Infliksimumab se primjenjuje u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine u infuziji tijekom dva sata uz praćenje vitalnih znakova (krvni tlak, puls, tjelesna temperatura) i kliničkog stanja bolesnika. Indukcijska terapija se sastoji od 3 doze lijeka (0, nakon 2 tjedna i nakon 6 tjedana od prve doze), a odgovor se procjenjuje nakon 10-12 tjedana od prve doze. U bolesnika kod kojih je postignuta remisija ili je došlo do značajno smanjene aktivnosti bolesti, liječenje se nastavlja svakih 8 tjedana. U slučaju gubitka odgovora moguće mjere su povišenje doze lijeka, smanjenje intervala između pojedinih doza ili promjena terapije u adalimumab. Adalimumab se u toj indikaciji uključuje po istim pravilima koja važe za infliksimumab. U indukcijskom se protokolu bolesnicima aplicira 160 mg supkutano (4 x 40 mg s.c. isti dan ili 2 x 40 mg s.c. prvi dan i 2 x 40 mg s.c. sljedeći dan), a potom nakon dva tjedna 80 mg (2 x 40 mg s.c.). Nakon toga se nastavljaju aplikacije svakih dva tjedna u dozi od 40 mg s.c. Liječenje adalimumabom prema protokolu održavanja treba nastaviti bolesnicima kod kojih je uspostavljena remisija bolesti. U slučaju gubitka odgovora moguće mjere su povišenje doze lijeka, smanjenje intervala između pojedinih doza ili promjena terapije u infliksimumab.

U slučaju refraktorne distalne bolesti ima malo rigoroznih kliničkih studija. Prije uvođenja anti-TNF lijeka potrebno je isključiti nekoliko mogućih razloga za refraktornost: neredovito uzimanje lijekova, neadekvatna koncentracija aktivnog lijeka na upaljenu sluznicu (izbor preparata aminosalicilata, lokalna terapija), neprepoznate komplikacije (proksimalna konstipacija, infekcija) i netočna dijagnoza (sindrom iritabilnog crijeva, Crohnova bolest, karcinom).

Smjernica 6. Infliksimumab je indiciran za liječenje refraktornog proktitisa (EL 4).

4.2. Teški ulcerozni kolitis

Akutni teški ulcerozni kolitis je bolest koja ugrožava život. Današnjom terapijom bi smrtnost od ovog obli-

ka bolesti trebala biti manja od 1 %. Inicijalna terapija su uvijek intravenski kortikosteroidi uz nadoknadu tekućine i korekciju svih deficita. Uobičajena intravenska doza kortikosteroida je metilprednisolon 60 mg/24 sata ili hidrokortizon 400 mg/24 sata. Bolus injekcija kortikosteroida je jednako djelotvorna kao kontinuirana infuzija. Odgovor na kortikosteroide se procjenjuje treći dan od početka terapije. Prediktori lošeg odgovora na steroide i povećanog rizika za kolektomiju su težina bolesti i ekstenzija kolitisa te perzistencija broja stolica većeg od 8/dan ili vrijednost CRP-a iznad 45 mg/L nakon trodnevnog tretmana parenteralnim steroidima. Bolesnici koji ne odgovore na primjenu parenteralno datih kortikosteroida trebaju biti pripremljeni za medikamentnu terapiju spašavanja kolona ("rescue therapy") s infliksimabom ili ciklosporinom ili za kolektomiju. Ako nema poboljšanja unutar 4-7 dana od početka davanja terapije spašavanja kolona, preporuča se proktokolektomija.

Infliksimab se može primijeniti kao treća linija medikamentozne terapije za bolesnike s akutnim teškim ulceroznim kolitisom nakon neuspjeha terapije kortikosteroidima i ciklosporinom samo u posebno selekcioniranim slučajevima, isključivo u specijaliziranim IBD centrima, imajući u vidu povećani rizik razvoja komplikacija (EL 4).

Smjernica 7. Infliksimab je indiciran kao druga linija terapije u bolesnika s akutnim teškim ulceroznim kolitisom refraktornim na intravensku primjenu kortikosteroida (EL 1).

4.3. Održavanje remisije

Smjernica 8. Infliksimab je indiciran za održavanje remisije u bolesnika kod kojih je bolest uvedena u remisiju infliksimabom (EL4).

Nema definitivne preporuke za dužinu terapije održavanja.

4.4. Kronični refraktorni pouchitis

Većina bolesnika s pouchitis-om dobro reagira na antibiotsku terapiju (metronidazol i/ili ciprofloksacin), gdje je kombinirana terapija djelotvorna kod kroničnog pouchitis-a. Alternativna je terapija budesonid. Infliksimab se pokazao djelotvoran u nekoliko studija bolesnika s refraktornim pouchitis-om od kojih je većina bila na konkomitantnoj terapiji s azatioprinom (47,48). Moguća alternativa u bolesnika s kroničnim refraktornim pouchitis-om koji su ranije liječeni infliksimabom je primjena adalimumaba, gdje je u španjolskoj studiji 50 % bolesnika izbjeglo trajnu ileostomu nakon godine dana terapije adalimumabom (49).

Smjernica 9. Infliksimab se može primijeniti za liječenje kroničnog refraktornog pouchitis-a (EL 4). Adalimumab je indiciran za liječenje kroničnog refraktornog pouchitis-a kao moguća alternativa za bolesnike koji su prethodno neuspješno tretirani infliksimabom (EL 4).

5. LIJEČENJE CROHNOVE BOLESTI ANTI-TNF LIJEKOVIMA

Terapija Crohnove bolesti je vrlo kompleksna zbog kompleksnosti same bolesti. Terapijski plan treba uzeti u obzir lokalizaciju i proširenost bolesti, aktivnost bolesti te tijek bolesti odnosno njen fenotip. Izbor lijeka je determiniran je balansom između djelotvornosti lijeka i njegovih nuspojava, ranijim rezultatom liječenja nekim lijekom te prisustvom lokalnih i ekstraintestinalnih komplikacija. Stoga je jasno da se terapija kreira prema nekim općim principima, no istodobno mora biti individualizirana.

5.1. Smjernice za liječenje luminalne bolesti (nestrikturirajuća nepenetrirajuća bolest)

Pristup terapiji luminalne bolesti ovisi o lokalizaciji bolesti. Analizirat ćemo terapiju ileocekalne bolesti, kolitisa, ekstenzivne bolesti tankoga crijeva te ezofagealne i gastroduodenalne bolesti. Ovdje treba upozoriti na potrebu identifikacije bolesnika koji imaju blagi oblik bolesti i koji ne zahtijevaju agresivnu imunoterapiju.

5.1.1. Indukcija remisije

Većina bolesnika svih fenotipova ima kod prve prezentacije luminalnu bolest i stoga je važno da se što brže postigne dugotrajna stabilna remisija kako bi prevenirali progresiju bolesti i razvoj komplikacija.

5.1.1.1. Ileocekalna bolest

Smjernica 10. Ileocekalna lokalizacija bolesti: infliksimab i adalimumab su indicirani u bolesnika s umjerenom i teškom aktivnom bolešću koji su refraktorni na kortikosteroide, ovisni o kortikosteroidima ili ne toleriraju kortikosteroide [EL 1].

U slučaju umjerenom aktivne Crohnove bolesti u ovoj lokalizaciji inicijalna terapija su kortikosteroidi (budesonid ili prednisolon). Ekspoziciju kortikosteroidima treba svesti na minimum, ne samo zbog nuspojava kortikosteroida nego i zbog toga što se njima ne može održavati remisija. Djelotvoran je pristup u tom kontekstu rano uvođenje anti-TNF terapije. Osobito je to

važno učiniti u bolesti koja je steroid-ovisna i steroid-refraktorna.

Kod teške ileocekalne Crohnove bolesti inicijalna su terapija kortikosteroidi (prednisolon ili intravenski hidrokortizon) Bolje prepoznavanje rizičnih čimbenika za progresiju bolesti spustilo je prag za davanje anti-TNF terapije. S obzirom na specifičnost ove lokalizacije bolesti glede dugotrajne uspješnosti kirurške terapije, ista je opcija koju treba razmotriti sučelice odluci o davanju anti-TNF terapije.

5.1.1.2. Bolest kolona

Smjernica 11. Bolest kolona: infliksimab i adalimumab su indicirani u bolesnika s umjereno teškim i teškim aktivnim kolitisom koji su refraktorni na kortikosteroide i u bolesnika koji razvijaju relaps nakon liječenja kortikosteroidima [EL 1].

Klinički je lakše ocijeniti aktivnost i težinu bolesti kolona nego je to slučaj s tankim crijevom što je razlog da se čini da bolest kolona bolje reagira na anti-TNF terapiju nego bolest tankoga crijeva. Kortikosteroidi su prva linija terapije uz imunomodulatore kojima održavamo remisiju. Današnja strategija je, međutim, prepoznala činjenicu da je ciklička terapija ponavljanih relapsa kortikosteroidima s imunomodulatorima ili bez njih daleko inferiornija anti-TNF terapiji koja osigurava trajnu remisiju i sprečava dodatna oštećenja crijeva i komplikacije. U slučajevima kada je teška bolest kolona udružena s perianalnom bolesti, potrebno je katkada prvo kirurški intervenirati kako bi se stvorili uvjeti za anti-TNF terapiju.

5.1.1.3. Bolest tankog crijeva

Smjernica 12. Ekstenzivna bolest tankog crijeva: infliksimab i adalimumab su indicirani u bolesnika s aktivnom bolešću koji su refraktorni na kortikosteroide i imunomodulatore [EL 5].

Ekstenzivna bolest tankoga crijeva (>100 cm) često rezultira nutritivnim deficitima koji se moraju korigirati uz antiupalnu terapiju koju inicijalno čine kortikosteroidi s/bez imunomodulatora. Kako sve studije pokazuju da je anti-TNF terapija to djelotvornija što se aplicira ranije u toku bolesti, a kako je bolest tankoga crijeva često karakterizirana progresivnim tijekom (strikture, fistule, apscesi, malnutricija), to bolesnicima koji imaju lošu prognozu treba što ranije dati anti-TNF terapiju. Ovdje treba upozoriti da kirurška terapija ekstenzivne bolesti tankoga crijeva može dovesti do sindroma kratkog crijeva. Isto tako je važno djelotvorno održavati remisiju nakon operativnih zahvata.

5.1.1.4. Bolest gornjeg GI trakta

Smjernica 13. Ezofagealna i gastroduodenalna lokalizacija bolesti: infliksimab i adalimumab su indicirani u bolesnika refraktornih na inhibitor protonske pumpe u kombinaciji s kortikosteroidnom terapijom [EL 4].

U literaturi manjkaju kontrolirane prospektivne studije terapije ovog oblika bolesti, iako je poznato da bolest proksimalnog gastrointestinalnog trakta nosi lošu prognozu. Većina kliničara će dati kombiniranu terapiju inhibitorom protonske pumpe i induksijsku protuupalnu terapiju, no prag za davanje anti-TNF terapije je vrlo nizak s obzirom na prognozu bolesti

Smjernica 14. Infliksimab i adalimumab su indicirani kod bolesnika refraktornih na imunomodulatornu terapiju azatioprinom i/ili metotreksatom neovisno o lokalizaciji bolesti [EL 1].

5.1.2. Održavanje remisije

Izbor terapije održavanja remisije ovisi o nekoliko čimbenika: tijeku bolesti (inicijalna prezentacija, učestalost i težina relapsa), ekstenziji bolesti i djelotvornosti lijekova korištenih za indukciju remisije i održavanje remisije. U obzir treba uzeti prisutnost bioloških i endoskopskih znakova upale te potencijala za razvoj komplikacija. Bolesnike u remisiji treba redovito kontrolirati uobičajenim metodama. Prva terapija izbora su do sada bili imunomodulatori, prije svega azatioprin, no prospektivne su studije uz ovu terapiju pokazale veliki broj relapsa bolesti.

U slučaju relapsa bolesti u bolesnika koji su na terapiji održavanja imunomodulatorom potrebno je uvesti anti-TNF terapiju. Ako je remisija postignuta s anti-TNF lijekom, potrebno je istim nastaviti terapiju održavanja remisije. Konkomitantna terapija s azatioprinom je posebno djelotvorna ako su bolesnici naivni za oba lijeka.

Smjernica 15. Bolesnici koji su steroid-ovisni trebaju biti liječeni azatioprinom ili metotreksatom s ili bez anti-TNF lijekova (EL 1).

Bolesnicima koji dožive relaps na terapiji azatioprinom treba uključiti anti-TNF lijek. (EL 1).

U bolesnika u kojih je indukcija remisije postignuta biološkom terapijom, indicirana je primjena biološke terapije u održavanju remisije [EL 1b]

Terapiju održavanja anti-TNF lijekom treba primjenjivati najmanje godinu dana nakon verificirane duboke remisije bolesti (kliničke i endoskopske remisije) (EL 3).

5.1.3. Profilaksa postoperativnog recidiva

Temeljeno na endoskopskim studijama, učestalost postoperativnog recidiva nakon resekcije ileocekalne bolesti je 65-90 % unutar 3 godine od operacije, dok je učestalost kliničkog recidiva 20-25 % u istom razdoblju. Profilaktičku terapiju treba početi unutar 2 tjedna od operacije i davati je kontinuirano najmanje 2 godine. Lijekovi koji se koriste za postoperativnu profilaksu su azatioprin i aminosalicilati kod izolirane resekcije ileuma.

U ovom trenutku ne postoji dovoljno kvalitetnih podataka u literaturi u pogledu uspješnosti biološke terapije u profilaksi postoperativnog recidiva te se biološka terapija u ovoj indikaciji ne preporučuje.

5.2. Smjernice za liječenje fistulirajuće bolesti

Fistulirajuća Crohnova bolest se javlja najčešće u perianalnoj regiji, a rjeđe između crijeva i ostalih organa ili abdominalne stijenke. Odluka o terapijskom pristupu zahtijeva identifikaciju lokacije fistule i njenu anatomiju, ocjenu vijuge crijeva iz koje izlazi fistula (stenoza ili upala), isključenje lokalnog apscesa, identifikaciju organa koji su zahvaćeni te procjenu nutritivnog statusa.

5.2.1. Neperianalne fistule

Simptomatske fistule (enterokutane, enteroenteralne, enterokolonične, enterovezikalne, enterovaginalne) najčešće zahtijevaju aktivno kirurško liječenje. Aktivnu Crohnovu bolest osobito s rektalnom upalom treba liječiti prije kirurškog zahvata. Izuzetak su niske, asimptomatske anovaginalne fistule koje u pravilu ne zahtijevaju aktivnu terapiju.

5.2.2. Perianalne fistule

Perianalnu bolest klasificiramo najčešće kao jednostavnu i kompleksnu. Kirurzi preferiraju Parksovu klasifikaciju. Za ocjenu aktivnosti perianalne bolesti koristi se poseban indeks budući da CDAI može kod ovog oblika dati niski skor (17). Perianalnu bolest treba detaljno dijagnostički obraditi prije početka terapije. Inicijalni dijagnostički pristup uključuje MR zdjelice, pregled anorektalne regije od iskusnog kirurga u anesteziji te endoskopski ultrazvuk rektuma. Rutinski je potrebno učiniti rektosigmoidoskopiju s obzirom da popratni proktitis bitno utječe na prognozu i terapijsku strategiju. U slučaju prisutnosti perianalnog apscesa nužna je hitna kirurška drenaža.

Jednostavne, asimptomatske perianalne fistule najčešće ne zahtijevaju poseban tretman. One koje su simptomatske tretiraju se postavljanjem setona ili fistulotomijom najčešće u kombinaciji s antibioticima metronidazolom i/ili ciprofloksacinom u dužem razdoblju.

Kompleksna perianalna bolest liječi se antibioticima i azatioprinom kao prvom terapijskom linijom u kombinaciji s kirurškim postavljanjem seton drenaže. Istodobno treba liječiti aktivnu luminalnu bolest. Anti-TNF terapija se koristi kao druga linija terapije iako sazrijeva mišljenje da anti-TNF terapiju treba koristiti što ranije s obzirom na destruktivni karakter perianalne bolesti. Prije uvođenja anti-TNF terapije imperativno je isključiti apsces vezan uz fistulirajuću bolest, a ako postoji treba ga prethodno adekvatno drenirati. Ako bolesnici ne odgovore na svu dostupnu terapiju javlja se indikacija za kiruršku terapiju (divertirajuća stoma, prokterektomija).

Smjernica 16. Infliksimab i adalimumab su druga linija medikamentne terapije za kompleksnu perianalnu bolest u kombinaciji s kirurškom drenažom (EL 1). Infliksimab i adalimumab su uz seton drenažu indicirani kao terapija održavanja kod kompleksne perianalne bolesti. Terapiju održavanja treba provoditi tijekom najmanje godinu dana (EL 1b).

Terapija održavanja perianalne bolesti uključuje azatioprin i anti-TNF lijekove sa seton drenažom u trajanju od najmanje godinu dana, no najčešće je potrebna dugotrajnija terapija. Bolesnici u kojih je kompleksna perianalna bolest prva manifestacija bolesti u pravilu zahtijevaju dugotrajnu biološku terapiju. Djelotvornost terapije i odluka o prekidu terapije bazira se na pažljivom monitoriranju bolesti, gdje se status fistula ocjenjuje svakih 24-52 tjedna kliničkim, endoskopskim i po mogućnosti slikovnim metodama (MR zdjelice). U slučaju recidiva fistule reevaluacija će odrediti terapijski pristup gdje su opcije kirurška intervencija, kombinirana kirurško-medikamentna terapija ili ponovno uvođenje terapije održavanja (34, 50).

6.0 SMJERNICE ZA LIJEČENJE EKSTRAINTESTINALNIH KOMPLIKACIJA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA ANTI-TNF LIJEKOVIMA

Upalne bolesti crijeva su praćene brojnim ekstraintestinalnim manifestacijama koje se javljaju u 35-40 % bolesnika. Neke od tih manifestacija povezane su s kliničkom aktivnosti bolesti (periferna artropatija, nodozni eritem, episkleritis, aftozni stomatitis) dok druge imaju tijekom neovisan o trenutnoj aktivnosti bolesti (*pyoderma gangrenosum*, uveitis, aksijalna artropatija,

primarni sklerozirajući kolangitis). Ekstraintestinalne manifestacije koje prate aktivnost bolesti liječe se u pravilu terapijom crijevne bolesti dok one koje ne prate aktivnost osnovne bolesti zahtijevaju specifičniju terapiju. Ovdje ćemo navesti samo one kod kojih je u liječenju indicirana biološka terapija.

6.1. Koštano-zglobne manifestacije

6.1.1. Periferna artropatija

Periferna artropatija se klasificira kao tip I i II gdje je tip I povezan s aktivnošću crijevne bolesti. Tip I zahvaća do pet zglobova, predominantno velikih (koljena, skočni zglobovi, kukovi, laktovi, rameni zglobovi), tipično je akutan, asimetričan i kratkotrajan. Javlja se u 4-15 % bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Tip II je poliartikularan i zahvaća male zglobove šake, neovisan je o tijeku crijevne bolesti i javlja se u 2-3 % bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Bolne zglobove ovog tipa treba razlikovati od artralgijskih uzrokovanih ustezanjem kortikosteroida ili od osteonekroze vezane uz kortikosteroide.

Periferna artropatija se uz terapiju osnovne crijevne bolesti liječi nesteroidnim antireumaticima, lokalnom aplikacijom kortikosteroida, sulfasalazinom i fizikalnom terapijom.

6.1.2. Aksijalna artropatija

Aksijalna artropatija uključuje sakroiliitis i spondilitis. Neovisno o boli, radiološki se sakroiliitis može naći u 25-50 % bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Učestalost spondilitisa u svih bolesnika s IBD je 4-10 %. HLA-B27 pozitivitet se nalazi u 25-75 % bolesnika s IBD i spondilitisom te u 7-15 % bolesnika sa izoliranim sakroiliitisom.

Liječenje aksijalnih artropatija provodi se liječenjem osnovne bolesti uz fizikalnu terapiju i nesteroidne protuupalne lijekove, gdje dugotrajnu uporabu tih lijekova u bolesnika s upalnim bolestima crijeva treba izbjegavati. Sulfasalazin, metotreksat i azatioprin su neučinkoviti u liječenju aksijalnih artropatija. Učinkovitost anti-TNF lijekova u liječenju bolesnika s ankilozantnim spondilitisom i Crohnovom bolešću koji ne toleriraju ili su refraktorni na nesteroidne protuupalne lijekove je neupitna.

Smjernica 17. Infliksimab i adalimumab su indicirani za liječenje ankilozantnog spondilitisa rezistentnog na nesteroidne antireumatike i kod intolerancije na nesteroidne antireumatike (EL 1b).

6.2. Kožne manifestacije upalnih bolesti crijeva

6.2.1. Pyoderma gangrenosum (PG)

Lezije kod PG (duboke ekskavirajuće ulceracije koje sadrže purulentni sterilni materijal) javljaju se na mjestima traume fenomenom patergije. Mogu se javiti bilo gdje na tijelu, no najčešće na potkoljenicama i uz stome. Prevalencija ovih lezija u IBD je 0,6-2,1%. Cilj terapije je brzo cijeljenje. Osnova terapije je imunosupresija. Tradicionalno su se najčešće koristili kortikosteroidi kao prva linija terapije te kalcineurinski inhibitori (ciklosporin, takrolimus) kod refraktornih slučajeva. Pojava anti-TNF lijekova promijenila je terapiju PG tako da ih danas koristimo kao lijek izbora u slučaju brzog izostanka odgovora na kortikosteroide.

Smjernica 18. Infliksimab (EL 1b) i adalimumab (EL 3b) su indicirani za liječenje pioderme gangrenozum, ako izostane brzi odgovor na kortikosteroide.

6.2.2. Erythema nodosum (EN)

EN lezije se najčešće nalaze na ekstenzornim površinama ekstremiteta, osobito pretibijalno, i prate aktivnost crijevne bolesti. Prevalencija EN u IBD je 4,2-7,5 %, češće kod Crohnove bolesti nego kod ulceroznog kolitisa. Liječenje nodoznog eritema u kontekstu upalnih bolesti crijeva temelji se na liječenju osnovne bolesti. Uobičajena je upotreba sistemskih kortikosteroida. U refraktornim slučajevima ili učestalim relapsima nodoznog eritema mogu se koristiti i infliksimab ili adalimumab.

6.3. Očne manifestacije upalnih bolesti crijeva

Episkleritis i uveitis su najčešće očne manifestacije upalnih bolesti crijeva. Episkleritis se može spontano povući, no obično dobro reagira na terapiju osnovne bolesti i na lokalnu aplikaciju kortikosteroida i nesteroidnih antireumatika.

6.3.1. Uveitis

Uveitis je rjeđa očna manifestacija IBD no može imati mnogo ozbiljnije posljedice. Obično je bilateralan, a bolesnici se tuže na bol u očima, fotofobiju, zamućen vid i glavobolju. Postoji rizik gubitka vida tako da bolesnike treba promptno uputiti oftalmologu. Uobičajena inicijalna terapija su kortikosteroidi, najčešće kombinacija topičkih i sistemskih kortikosteroida. U slučajevima rezistentnim na kortikosteroide indicirani su anti-TNF lijekovi.

Smjernica 19. Infliksimab i adalimumab su indicirani za liječenje uveitisa kod upalnih bolesti crijeva rezistentnih na kortikosteroide (EL4).

7. LIJEČENJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA ANTI-TNF LIJEKOVIMA U DJEČJOJ DOBI

Dijagnoza upalnih bolesti crijeva postavlja se sve češće u dječjoj dobi, tj. prije navršene osamnaeste godine života. Dob pojave bolesti je vrlo važna, jer je bolest u pravilu to teža što se ranije javi. Smjernice za liječenje upalnih bolesti crijeva u djece date su u posebnom tekstu ovog tematskog broja (51). Važan moment u liječenju IBD u pedijatrijskoj populaciji je tranzicija u odraslu dob kada liječenje preuzima adultni gastroenterolog. Taj je proces vrlo kompleksan i zahtjevan i morao bi se organizirati u svim većim centrima koji zbirnjavaju te bolesnike.

LITERATURA

1. Dignass A, Eliakim R, Magro F i sur. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2012; 6: 965-90.
2. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A i sur. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohn's Colitis* 2012; 6: 991-1030.
3. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B i sur. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations. *J Crohn's Colitis* 2013; 7: 1-33.
4. Van Assche G, Dignass A, Panes J i sur. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn's and Colitis* 2010; 4: 7-27.
5. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO i sur. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 28-62.
6. 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 Crohn's Colitis* 2010; 4: 63-101.
7. Anonymous, Centre of Evidence Based Medicine, Oxford. Levels of evidence and grades of recommendation. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.
8. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T i sur. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5-36.

9. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
10. Levine A, Griffiths A, Markowitz J i sur. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1314-21.
11. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 2: 1041-8.
12. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *BMJ* 1964; 1: 89-92.
13. Travis SPL, 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.
14. Schroeder KW, Treamaine WJ, Lstrup DM. Coated oral 5-ASA therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-9.
15. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG i sur. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-86.
16. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
17. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 27-32.
18. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989; 30: 983-9.
19. 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 Endoscopy* 2004; 60: 505-12.
20. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G i sur. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-63.
21. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease - "colitis indeterminata". *J Clin Pathol* 1978; 31: 567-77.
22. Vucelic B. Colitis indeterminada. U: Gassull MA, Gomollon F, Hinojosa J, Obrador A. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Madrid: Aran, 2007, 407-13.
23. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ i sur. Review article: Treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 674-88.
24. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ i sur. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
25. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR i sur. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.

26. Present DH, Rutgeerts P, Targan S i sur. Influximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405.
27. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN i sur. Influximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
28. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG i sur. Influximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
29. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P i sur. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.
30. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P i sur. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132:52-65.
31. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P i sur. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232-9.
32. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW i sur. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60: 780-7.
33. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W i sur. Adalimumab induces and maintains clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.
34. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR i sur. The London Position statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: when to start, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199-212.
35. Vucelić B. Današnja strategija liječenja upalnih bolesti crijeva: važnost mukoznog cijeljenja. *Medicus* 2012; 21: 171-8.
36. Allez M, Karmiris K, Louis E i sur. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases : Definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 355-6.
37. Louis E, Belaiche J, Reenaers C. Anti-TNF and Crohn's disease: when should we stop? *Curr Drug Targets* 2010; 11: 148-51.
38. Kamm MA, Ng SC, Cruz PD i sur. Practical application of anti-TNF therapy for luminal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2366-91.
39. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G i sur. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after influximab is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142: 63-70.
40. Steenholdt C, Molazahi A, Ainsworth MA i sur. Outcome after discontinuation of influximab in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: an observational Danish single center study. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 518-27.
41. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P i sur. Long term influximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and ACT-2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 201-11.
42. Kugathasan S, Saubermann L, Smith L i sur. Mucosal T-cell immunoregulation varies in early and late inflammatory bowel disease. *Gut* 2007; 56: 1696-1705.
43. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y i sur. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2009; 3: 47-91.
44. Sinčić Mijandrušić B, Vince A. Screening na oportunističke infekcije i cijeljenje prije početka biološke terapije. *Acta Medica Croatica* 2013; 67: 165-70
45. Van der Woude CJ, Kolaček S, Dotan I i sur. European evidence-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 493-510.
46. Peršić M. Primjena anti-TNF lijekova u upalnim bolestima crijeva tijekom trudnoće i dojenja. *Acta Medica Croatica* 2013; 67: 157-64
47. Ferrante M, D'Haens G, Dewit O i sur. Efficacy of influximab in refractory pouchitis: a Belgian case series. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 243-9.
48. Barreiro de Costa M, Garcia-Bosch O, Souto R i sur. Efficacy of influximab rescue therapy in patients with refractory pouchitis: a multicentre study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 812-7.
49. Barreiro de Costa M, Garcia-Bosch O, Gordillo J i sur. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with influximab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 756-8.
50. Theede K, Dahlerup JF, Fallingborg J i sur. Biologic therapy in inflammatory bowel disease, Danish Clinical Guidelines. *Dan Med J* 2013; 60: C4652.
51. Kolaček S. Primjena biološke terapije u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva. *Acta Med Croatica* 2013; 67: 89-92.

S U M M A R Y

CROATIAN CONSENSUS ON THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES WITH BIOLOGIC THERAPY

B. VUCELIĆ, S. ČUKOVIĆ-ČAVKA, M. BANIĆ, A. BILIĆ, V. BORZAN, M. DUVNJAK, M. KATIČIĆ, S. KOLAČEK, Ž. KRZNARIĆ, M. KUJUNDŽIĆ, M. MARUŠIĆ, S. MIHALJEVIĆ, B. SINČIĆ MIJANDRUŠIĆ, M. PERŠIĆ, M. ŠIMUNIĆ, B. ŠKURLA, D. ŠTIMAC, A. TONKIĆ and B. TROSKOT

Referral Center of the Ministry of Health of the Republic of Croatia for Chronic Inflammatory Bowel Diseases, IBD Section, Croatian Society of Gastroenterology, Zagreb, Croatia

Introduction of biologic therapy in clinical practice represented significant progress in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD) because of its proven efficacy and due to the fact that biologics are the first drugs used in the treatment of IBD that can change the natural course of this diseases. At the same time, biologics are very expensive drugs with complex mechanism of action and important side effects and their use requires evidence-based clinical guidelines. These were the reasons that Referral Center of the Croatian Ministry of Health for IBD and the IBD Section of the Croatian Society of Gastroenterology organised Croatian consensus conference that defined guidelines for the treatment of IBD with anti-TNF drugs. The text below includes definitions of IBD, general principles of IBD therapy, comments on the importance of mucosal healing, analysis of reasons for nonresponse and loss of response to anti-TNF drugs, recommendation for the duration of anti-TNF therapy, rules of screening for opportunistic infections prior to anti-TNF therapy, comments on the problems with reproduction in IBD and finally guidelines for the treatment of various phenotypes of IBD including extraintestinal manifestations with anti-TNF therapy.

Key words: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, biologic therapy, Croatian consensus