

INDEKSI AKTIVNOSTI UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

MIROSLAVA KATIČIĆ

Klinička bolnica "Mercur", Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Kronične upalne bolesti crijeva (IBD) čine dva entiteta: Crohnova bolest (CD) i ulcerozni kolitis (UC). Oba pripadaju skupini idiopatskih bolesti probavnog trakta karakteriziranih rekurentnim razdobljima značajne upalne aktivnosti i razdobljima remisije. Važno obilježje obih bolesti je izrazita raznolikost kliničkih značajki, kao i biokemijskih, endoskopskih i histoloških nalaza, između različitih bolesnika. Upravo ta raznolikost aktivnosti bolesti zahtijeva objektivno mjerenje te aktivnosti kao preduvjeta za racionalan odabir terapije. U današnje je vrijeme dostupan veliki broj indeksa aktivnosti za obje bolesti. Mogu se podijeliti na pretežno subjektivne (kliničke), donekle objektivne (endoskopsko-histološke, biokemijske) ili kombinaciju obih pristupa. Međutim, svi su ti indeksi komplicirani i zahtijevaju dosta vremena, pa je njihova uporaba vezana uglavnom za klinička istraživanja. Unatoč postojanju različitih indeksa aktivnosti, još uvijek u literaturi ne postoji dogovor koji bi od njih bio najbolji. U svakodnevnoj se praksi većina gastroenterologa oslanja na svoju opću kliničku prosudbu, što je manje reproducibilno, ali puno jednostavnije za donošenje odluka u vođenju bolesnika. Zadatak ovoga rada je dati pregled indeksa aktivnosti bolesti (s naglaskom na one koji su u najčešćoj uporabi), uz analizu njihove primjenjivosti, značenja i ograničenja.

Ključne riječi: upalne bolesti crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, indeksi aktivnosti

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Miroslava Katičić, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju
Klinička bolnica "Mercur"
Zajčeva 19
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: mkaticic@mef.hr

1. ULCEROZNI KOLITIS

Ulcerozni kolitis (UC) karakteriziran je kroničnom negranulomatoznom upalom sluznice kolona. Bolest zahvaća rektum i širi se u kontinuitetu proksimalno. S obzirom da je klinička slika izrazito varijabilna s razdobljima relapsa i remisije bolesti, vrlo je važno definirati aktivnost bolesti, posebno zato jer o tome uvelike ovisi terapijski pristup.

1.1. Procjena proširenosti bolesti

Prije same definicije aktivnosti, potrebno je ustanoviti proširenost bolesti. Montrealskom se klasifikacijom iz 2005. godine (1), koju je podržalo i Europsko društvo za Crohnovu bolest i kolitis (ECCO *European evidence-based Consensus*) (2) ulcerozni kolitis prema makroskopskom izgledu sluznice tijekom kolonoskopskog pregleda može definirati kao proktitis, lijevostrani i prošireni kolitis (tablica 1.). Populacijske skandinavske studije su pokazale da u vrijeme postavljanja dijagnoze 40 % bolesnika s UC ima bolest ogra-

ničenu samo na rektum (ulcerozni proktitis, distalni ulcerozni kolitis), 30-40 % ima zahvaćenu sluznicu sve do lijenalne fleksure (ulcerozni proktosigmoiditis, lijevostrani kolitis), a u 20-30 % bolest je aktivna i proksimalnije od lijenalne fleksure odnosno zahvaća cijeli kolon (prošireni UC, pankolitis) (3,4).

Tablica 1.

Proširenost ulceroznog kolitisa (Montrealski konsensus)

Oznaka	Proširenost	Opis
E1	Proktitis	UC zahvaća samo rektum (proksimalna granica bolesti niže je od rektosigmoidalnog prijelaza)
E2	Lijevostrani kolitis	UC proširen na kolon distalnije od lijenalne fleksure (analogno 'distalnom' kolitisu)
E3	Prošireni (ekstenzivni) kolitis	UC proširen i proksimalnije od lijenalne fleksure, uključujući i pankolitis

Proširenost kolitisa ima značajan utjecaj na odluku o načinu liječenja bolesnika (ECCO Statement 2A); temeljem proširenosti određuje se ne samo treba li bolesnik sistemsku ili/i topičku terapiju [EL1b, RG B], već i način i potrebu za daljnjim kliničkim praćenjem bolesti [EL2, RG B]. Primjerice, topička terapija je prvi izbor za bolest lokaliziranu na rektum (supozitorije) i sigmoidu, odnosno lijevi kolon (klizme), dok se sistem-ska (oralna ili parenteralna) terapija dodaje (uz topičku) pri proširenosti bolesti proksimalnije od lijevalne fleksure odnosno u slučaju ekstenzivnog kolitisa (prije nazvanog pankolitisa) [EL1b, RG B]. Populacijske studije dugotrajnog praćenja bolesnika s UC pokazale su da o proširenosti bolesti ovisi i rizik razvoja karcinoma kolona. Rizik je neznatan ili ga nema u slučaju bolesti lokalizirane samo na rektum, a raste s proširenosti bolesti na 2,8 (95 %CI 1,6-4,4) kod lijevostranog kolitisa i na 14,8 (95 %CI 11,4-18,9) u slučaju ekstenzivnog kolitisa. Stoga se savjetuje da se bolesnici s lijevostranim i proširenim kolitisom podvrgavaju kontrolnim kolonoskopijama u razmacima ne manjim od 8 do 10 godina.

1.2. Mjerenja aktivnosti bolesti u UC

Većina indeksa aktivnosti bolesti u UC kreirana je tijekom različitih kliničkih terapijskih pokusa. Često su temeljeni na nedovoljno definiranim kriterijima, poseb-

no ako uzimaju u obzir kliničke podatke poput broja pražnjenja stolica, "nelagode" ili boli u trbuhu, "općeg" stanja bolesnika ili slično s obzirom da su "normalni" nalazi za te kriterije nedovoljno definirani i ovisni o subjektivnoj procjeni bolesnika ili liječnika. Zbog toga sve radne skupine naglašavaju da se u budućnosti treba razmatrati pokušaj ocjene aktivnosti bolesti temeljen na čvršćim i strogo definiranim kriterijima.

1.2.1. Indeksi aktivnosti bolesti temeljeni na kliničkim i biokemijskim parametrima

1.2.1.1. Trueloveov i Wittsov indeks aktivnosti bolesti

Truelove i Witts su 1955. godine (5), ocjenjujući rezultate liječenja aktivnog UC oralnim kortikosteroidom, bolest podijelili u tri kategorije: blagu, umjereno tešku i tešku. Podjela je bazirana na 6 varijabli: broju stolica na dan, pojavi krvi u stolici, temperaturi, pulsu, hemoglobinu i sedimentaciji eritrocita (tablica 2). Autori su definirali "kliničku remisiju" kao 1-2 stolice na dan, bez primjesa krvi, bez sistemskih simptoma kao što su povišena temperatura i tahikardija, uz "normalni" hemoglobin i sedimentaciju. Mada ovaj indeks može biti uspješan, uz endoskopski nalaz kao dokaz mukozne aktivnosti, u odabiru bolesnika za kliničko-terapijske pokuse, glavni mu je nedostatak mali broj (samo tri) razine težine bolesti i niska senzitivnost zbog loše definiranih kliničkih kriterija i nemogućnosti kreiranja kvantitativnog zbroja ("score") potrebnog za ocjenu aktivnosti kod praćenja bolesti i uspjeha terapije.

Tablica 2.

Indeks aktivnosti bolesti u UC, prema Truelove and Wittsu

	Blaga	Umjereno teška	Teška
Krvave stolice/dan	<4	4 ili više, ako je	≥6 uz to
Puls	<90/min	≤90/min	>90/min ili
Temperatura	<37.5 °C	≤37.8 °C	>37.8 °C ili
Hemoglobin	>11.5 g/dL	≥10.5 g/dL	<10.5 g/dL ili
SE	<20 mm/h	≤30 mm/h	>30 mm/h ili
ili CRP	Normalan	≤30 mg/L	>30 mg/L

1.2.1.2. Montrealska klasifikacija aktivnosti bolesti

Ova je klasifikacija bazirana gotovo u potpunosti na Trueloveovim i Wittsovim kriterijima, ali je modificirana prema sadašnjim kliničkim potrebama (tablica 3) (6). Naglašena je potreba odvajanja blagog od umjereno aktivnog kolitisa s obzirom da mogu postojati razlike u djelotvornosti liječenja. Jednostavni klinički test za postavljanje razlike između blagog i umjereno ak-

Tablica 3.

Montrealska klasifikacija aktivnosti bolesti u UC

	S0	S1	S2	S3
	Remisija	Blagi	Umjereni	Teški
Broj stolice/dan	Bez simptoma bolesti	≤4	>4	≥6
Krv u stolici		Može biti prisutna	Prisutna	Prisutna
Puls		Sve normalno	Nedostaju ili su minimalni znaci sistemske toksičnosti	>90/min ili
Temperatura				>37.5 °C ili
Hemoglobin				<10.5 g/dL ili
SE				>30 mm/h ili
ili CRP				>30 mg/L

ktivnog UC je pozitivan test sluzničke vulnerabilnosti (engl. "mucosal friability"). Test je pozitivan ako se tijekom rekto-sigmoido-kolonoskopije izazove krvarenje laganim pritiskom sluznice crijeva zatvorenim bioptičkim kliještima.

1.2.1.3. Powell-Tuckov indeks aktivnosti (St. Mark's Index)

Powell-Tuck su 1978. godine (7), ocjenjujući rezultate kontrolirane oralne primjene prednisolona, opisali mjerenje aktivnosti bolesti (kasnije nazvanim Powell-Tuckovim indeksom) temeljeno na 10 kliničkih varijabli (tablica 4.). Raspon bodova bio je 0 do 20. Dodatno je uvrštena i 11. varijabla - nalaz sigmoidoskopije, koja je povećala broj mogućih bodova na 22. Remisija je definirana sa 0 bodova, a poboljšanje smanjenjem početnog zbroja za 2 boda. Međutim, ni Powell-Tuckov indeks, niti definicija remisije ili poboljšanja nije prošla provjeru valjanosti (engl. *validation*).

1.2.1.4. Ostali indeksi aktivnosti bolesti temeljeni na kliničkim i biokemijskim pokazateljima

U literaturi se može naći veliki broj različitih indeksa aktivnosti u UC, uglavnom vezanih za ocjenjivanje djelotvornosti pojedinih terapijskih protokola, od kojih su samo neki prošli provjeru valjanosti.

1.2.1.4.1. Indeks kliničke aktivnosti (Clinical Activity Index – CAI, Rachmilewicz indeks)

Rachmilewitz i sur. su 1988. godine (8) za ocjenu rezultata liječenja mesalazinom koristili 7 kliničkih varijabli: broj stolica, krv u stolici, opći utisak istraživača o stanju simptoma (engl. *investigator's global assessment of symptomatic state*), bol ili grčevi u trbuhu, povišenu temperaturu ovisnu o kolitisu, ekstraintestinalne manifestacije i laboratorijske nalaze. Broj bodova varirao je od 0 do 29. Veći broj bodova označavao je i teži oblik bolesti, a značajnost je provjerena na jednoj studiji u kojoj je klinička remisija definirana sa ≤ 4 bodova (9).

1.2.1.4.2. Indeks aktivnosti (Activity Index AI - Seo indeks)

Seo i suradnici su 1992. godine (10) opisali indeks aktivnosti testiran na 18 kliničkih, laboratorijskih i endoskopskih varijabli od kojih je 5 varijabli prošlo multivarijatnu regresijsku analizu. AI su računali iz sljedeće formule: $AI = 60 \times \text{krvave stolice} + 13 \times \text{broj stolica} + 0.5 \times \text{sedimentacija eritrocita} - 4 \times \text{hemoglobin} - 15 \times \text{albumin} + 200$.

Tablica 4.
 Powell-Tuckov indeks aktivnosti – bodovni sistem

Simptomi i nalazi		Bodovi
Simptomi		
Broj stolica	3-6	1
	>6	2
Konzistencija stolice	Formirana	0
	Poluformirana (kašasta)	1
	Tekuća	2
Bol u trbuhu	Prije/iza pražnjenja stolice	1
	Dugotrajna	2
Anoreksija		1
Mučnina/povraćanje		1
Opće stanje	Normalno	0
	Lagano poremećeno	1
	Smanjene aktivnosti	2
	Nemogućnost rada	3
Ekstrakoloničke manifestacije (oko, usta, zglobovi, koža)	Jedna/lagane	1
	Više od jedne/teške	2
Nalazi		
Osjetljivost trbuha na palpaciju	Lagana	1
	Značajna	2
	Brani stijenku	3
Tjelesna temperatura (°C)	<37,1	0
	37,1–38	1
	>38	2
Krv u stolici	Tragovi	1
	Više od tragova	2
Sigmoidoskopija	Bez krvarenja	0
	Vulnerabilnost	1
	Spontano krvarenje	2

Zbroj mogućih bodova kreće se od 50 do 250. Broj bodova <150, 150-200 i >200 dobro je korelirao s blagim, umjerenom teškim i teškim oblikom kolitisa prema Trueloveovom i Wittsovom indeksu aktivnosti. U daljnjim studijama liječenja bolesnika s teškim UC, AI broj bodova <180 nakon dvotjedne i.v. kortikosteroidne terapije pretpostavlja remisiju, a broj >200 označava potrebu za kolektomijom (11). AI indeks značajno je korelirao s endoskopskim nalazima i drugim indeksima (12) kao i s kliničkom remisijom ili potrebom za kolektomiju pri terapiji s infliksimabom (13).

1.2.1.4.3. Lichtigerov indeks (Modified Truelove and Witts Severity Index - MTWSI)

Lichtiger i sur. su 1990. godine (14) u pilot-studiji ocjene djelotvornosti intravenske primjene ciklosporina koristili modificirani Trueloveov i Wittsov indeks. Uz originalne varijable dodali su: noćna pražnjenja, fekal-

nu inkontinenciju, opće stanje, osjetljivost trbuha i potrebu za antidijaroičima.

1.2.1.4.4. Jednostavan klinički indeks aktivnosti kolitisa (Simple Clinical Colitis Activity Index – SCCAI)

Walmsley i sur. su 1998. godine (15) opisali novu modifikaciju Powell-Tuckovog indeksa. Originalnih 10 varijanti nadopunili su sa sigmoidoskopskim nalazom, noćnim pražnjenjem i potrebom za urgentnim defekacijama. Multivarijatnom regresijskom analizom razvili su formulu koju je činilo 6 varijabli: broj stolica (danju), broj stolica (noću), urgentno pražnjenje, krv u stolici, opće stanje i ekstrakolonijeke manifestacije, a koja je dobro korelirala u ocjeni postizanja remisije i poboljšanja s drugim indeksima i smanjivala potrebu za kontrolnim endoskopskim pregledima.

1.2.1.4.5. Physician's Global Assessment – PGA, Investigators Global Evaluation, Improvement Based On Individual Symptom Scores, Ulcerative Colitis Clinical Score – UCCS i Patient-defined remission – PDR

U navedenih 5 indeksa aktivnosti, autori su više pozornosti obratili subjektivnim ocjenama istraživača i/ili bolesnika u evaluaciji rezultata liječenja pojedinim metodama. Hanauer i sur. su 1993. godine (16) uspjeh djelovanja mesalazina mjerili poboljšanjem ili pogoršanjem niza kliničkih parametara uključujući i individualnu ocjenu istraživača, slično kao i 1998. godine (17), kada su na sličan način kreirali novi indeks ocjenjujući djelovanje budesonidskih klizmi. Levin i suradnici su 2002. godine (18) pri ispitivanju djelovanja balsalazida, u mjerenje poboljšanja bolesti, uz uobičajeno bodovanje za broj stolica, krv u stolici, bol u trbuhu i si-

gmoidoskopski nalaz, uveli i ocjenu stanja samog bolesnika, slično kao i Feagen 2005. godine (19) u mjerenju aktivnosti bolesti nakon uporabe anti- $\alpha 4\beta 7$ integrinskog protutijela (MLN-02). U 2005. godini Higgins i sur. (20) su objavili ocjenu aktivnosti bolesti temeljenu samo na subjektivnom osjećaju bolesnika. Bolesnici su tijekom svakog posjeta liječnicima uspoređivali svoje stanje s onim prilikom prethodne kontrole i bodovali ga kao: 1-značajno bolje, 2-nešto bolje, 3-neznatno bolje, 4-nepromijenjeno, 5-neznatno lošije, 5-nešto lošije i 7-znatno lošije. Bolesnici koji su svoje stanje ocijenili kao znatno bolje i nešto bolje definirani su kao poboljšani, dok su ostali smatrani nepromijenjeni. Ocjena remisije ovim načinom imala je osjetljivost od 86 % i specifičnost od 76 %.

1.2.2. Indeksi aktivnosti bolesti temeljeni samo na procjeni endoskopske aktivnosti

U pregledu literature može se naći niz studija koje pokušavaju procijeniti djelotvornost terapijskih postupaka temeljem procjene endoskopske aktivnosti UC. Najpoznatiji indeksi aktivnosti, poput Truelove-Wittsovog i Powell-Tuckovog indeksa, imaju i dodatnu sigmoidoskopsku procjenu. Od studije do studije se za ocjenu endoskopske aktivnosti rabe različiti kriteriji (tablica 5.), poput stupnja hiperemije, nodulariteta, nalaza krvnih žila, vulnerabilnosti sluznice, stupnja krvarenja ili oštećenja sluznice (nalaza eksudata, erozija, ulkusa, pseudopolipa ili sl.). Međutim, naglašeno je da nedostaci preciznih definicija endoskopskih opisa mogu dovesti do značajnih razlika u procjenama između različitih istraživača (*interobserver variability*), zbog čega procjene aktivnosti bolesti temeljene samo na endoskopskim nalazima uglavnom nisu prošle ozbiljne provjere valjanosti (19,21,22).

Tablica 5.

Endoskopski indeksi aktivnosti bolesti

Indeks	0	1	2	3
Baron JH	Normalni nalaz: mat sluznica, krvožilni splet dobro vidljiv, bez spontanog krvarenja ili krvarenja na lagani dodir.	Patološki nalaz, ali bez krvarenja: između 0 i 2	Umjereno krvarenje: bez spontanog krvarenja, ali krvarenje na lagani dodir	Ozbiljno krvarenje: spontano krvarenje vidljivo ispred instrumenta i nakon laganog dodira
Schroeder KW	Normalni nalaz – inaktivna bolest.	Blaga aktivnost (eritem, smanjen krvožilni crtež, blaga vulnerabilnost)	Umjerena (značajni eritem, eodostatak krvožilnog crteža, vulnerabilnost, erozije)	Teški oblik: (spontano krvarenje, ulceracije)
Feagan i sur.	Normalna glatka i sjajna sluznica, vidljive krvne žile, bez vulnerabilnosti	Granulirana sluznica bez vidljivih krvnih žila, hiperemija, bez vulnerabilnosti	Kao 1, postoji vulnerabilnost, ali nema spontanog krvarenja	Kao 2, postoji spontano krvarenje

Tablica 6.
 Mayo indeks (zbroj)

Mayo indeks	0	1	2	3
Broj stolica	Normalan	1–2/dnevno >od normale	3–4/dnevno >od normale	5/dnevno >od normale
Krv u stolici	Nema	Tragovi	Povremeno	Uglavnom
Sluznica crijeva	Normalan nalaz	Blaga vulnerabilnost	Srednje izražena vulnerabilnost	Spontano krvarenje
Procjena općeg stanja	Normalno	Blago poremećeno	Srednje poremećeno	Teško poremećeno

1.2.3. Indeksi aktivnosti bolesti temeljeni na zajedničkoj procjeni aktivnosti bolesti: kliničkoj i endoskopskoj

Mnoge procjene aktivnosti bolesti inkorporiraju obje vrste parametara, kliničke i endoskopske, u jedan zajednički indeks aktivnosti. Međutim, zanimljive su komparacije između posve kliničkih procjena aktivnosti i onih kojima su dodani endoskopski parametri. Najčešće autori ovih studija zaključuju da “invazivnost” (uključenje endoskopskih parametara) ne doprinosi značajno kvaliteti procjene aktivnosti bolesti u usporedbi s onom temeljenom samo na kliničkim parametrima.

1.2.3.1. Mayo Clinic indeks (Mayo Clinic Score, Disease Activity Index – DAI)

Schroeder i sur. su 1987. Godine (22) publicirali rezultate kliničke studije djelotvornosti sporo otpuštajućeg mesalazina (Asacol-a) u liječenju UC. Pri tome su aktivnost bolesti prije i nakon liječenja mjerili novim indeksom koji je uključivao 4 parametra: broj stolica, krv u stolici, endoskopski nalaz sluznice i ocjenu istraživača o općem stanju bolesnika, u koju je bila uključena i bolesnikova procjena svog stanja (tablica 5). Broj mogućih bodova iznosio je od 0 do 12. Kompletna remisija je definirana kao normalizacija broja stolica bez primjese krvi, uz uredan endoskopski nalaz sluznice kolona i dobro opće stanje bolesnika. Djelomično poboljšanje zahtijeva poboljšanje (minimalno 1 bod) u ocjeni općeg stanja, poboljšanje barem jednog, s izostankom pogoršanja ostalih parametara. Međutim, ni Mayo indeks, niti definicije potpune remisije i djelomičnog poboljšanja nisu formalno prošli provjeru valjanosti (23).

Unatoč tome, njihova je klinička valjanost pokazana i na kliničkim studijama djelotvornosti infliksimaba, jer su se obje definicije poboljšanja značajno podudarale s drugim indeksima poboljšanja kvalitete života bolesnika (24).

1.2.3.2. Sutherlandov indeks (Disease Activity Index – DAI, UC Disease Activity Index - UCDAI)

Sutherland i sur. (25) su 1987. godine koristili vrlo sličan indeks za procjenu djelotvornosti mesalazinskih klizmi u aktivnom distalnom UC. Jednako kao u Mayo Clinic indeksu bodovali su 4 parametra: broj stolica, rektalno krvarenje, nalaz sluznice crijeva i liječnikovu procjenu aktivnosti bolesti. Poboljšanje nakon liječenja definirano je statistički značajnim smanjenjem zbroja početnih bodova. Iako ni ovaj indeks nije prošao formalnu procjenu vrijednosti, pokazao je dobru korelaciju s naprijed navedenim indeksom “Patient-Defined-Remission” indeksom.

Zbirni prikaz najvažnijih indeksa aktivnosti temeljenih na kliničkim i biokemijskim parametrima prikazan je na tablici 7 (26).

Tablica 7.

Najčešće korišteni indeksi aktivnosti bolesti kod ulceroznog kolitisa

	Powell-Tuck	Sutherland	Rachmilewitz	Mayo
Učestalost stolica	X	X	X	X
Krv u stolici	X	X	X	X
Opće osjećanje	X	X		
Bol u trbuhu	X		X	
Konzistencija stolice	X			
Mučnina	X			
Gubitak težine	X			
Ekstraintestinalne manifestacije	X		X	
Temperatura	X			
Sedimentacija			X	
Opća ocjena liječnika				X
Sigmoidoskopija	X	X	X	X

1.2.4. Metode mjerenja kvalitete življenja bolesnika s UC

Aktivnost bolesti ima direktan utjecaj na kvalitetu življenja bolesnika. Stoga se uvid u kvalitetu življenja bolesnika može shvatiti kao jednu od metoda procjene aktivnosti bolesti. U tu se svrhu može koristiti, jednako kao i u bolesnika s Crohnovom bolešću, Upitnik za upalne bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ*) (27). Njegovih 32 pitanja pokrivaju 4 područja (funkciju crijeva, emocionalno stanje, opće simptome i socijalni status). Broj bodova dobiven ovim indeksom kreće se od 32 do 224; veći zbroj ukazuje na bolju kvalitetu življenja.

1.2.5. Metode mjerenja histološke aktivnosti bolesti

S obzirom da je u bolesnika s UC bolešću uglavnom zahvaćen rektum, a upalni proces difuzno prožima mukozu koja je lako dostupna uzimanju histoloških uzoraka, rektalna biopsija može biti korisna metoda evaluacije aktivnosti bolesti (28). U obzir se uzima intenzitet polimorfonuklearne i mononuklearne infiltracije, formiranje kriptalnih apscesa i ulceracija, kao i strukturne abnormalnosti površine i kripta. Broj uzoraka potrebnih za analizu nije definiran. Reproducibilnost histološke upalne aktivnosti nije puno proučavan; ograničeni broj rezultata pokazuje dobru podudarnost nalaza različitih patohistologa (29). Korelacija između histološke upalne aktivnosti i ostalih indeksa aktivnosti bolesti, naročito endoskopske, je zadovoljavajuća, posebno ako su uzorci sluznice uzeti u fazi aktivne bolesti. Međutim, mikroskopski nalaz aktivnosti može perzistirati i pri inaktivnom makroskopskom nalazu. Trenutno ni jedan histološki indeks nije optimalni izbor, ali postoji opća preporuka da se i histološka analiza uključi u procjenu aktivnosti bolesti i odgovora na različite terapijske pokušaje. U primjeni su najčešće dva indeksa histološke aktivnosti. Geboesov indeks (30) obuhvaća 6 parametara: strukturne promjene, kronični upalni infiltrat, neutrofilnu i eozinofilnu infiltraciju lamine proprije, neutrofilnu infiltraciju epitela, destrukciju kripta i erozije i ulceracije sluznice. Broj bodova se kreće između 0 i 5,4, a što je zbroj veći to je teža histološka upala. Rileyev indeks (31) analizira također 6 parametara: polimorfonuklearnu infiltraciju lamine proprije, mononuklearnu infiltraciju lamine proprije, kriptalne apscese, depleciju sluzi, integritet sluzničke površine i neregularnost kriptalne arhitekture. Oba su indeksa prošla procjenu valjanosti i posjeduju dobru reproducibilnost.

1.2.6. Zaključak

Iako je u posljednjih pedesetak godina predložen veliki broj različitih indeksa aktivnosti bolesti (32), dosada nijedan nije prošao postupak adekvatnog vrednovanja. Posljednji ECCO konsenzus iz 2008. godine prepoznao je potrebu određivanja stupnja aktivnosti bolesti (ECCO *Statement 2B*) s obzirom da je ona preduvjet donošenja pravilne odluke o načinu liječenja bolesnika [EL1b, RG B]. O aktivnosti bolesti ovisi odluka treba li uopće bolesnik liječenje, odnosno, ako treba, koju razinu: peroralnu, intravensku ili biološku medikamentnu terapiju ili kirurški zahvat. Iz sistematskih je pregleda literature vidljivo da se u dnevnoj praksi najčešće koristi neka od modifikacija Trueloveovog and Wittsovog indeksa, a u kliničkim studijama originalni ili modificirani Mayo Clinic indeks (zbroj). Za sve bolesnike koji ispunjavaju kriterije za teški oblik kolitisa prema Truelove i Wittsu, potrebna je hitna hospitalizacija kako bi se izbjeglo prekasno donošenje važnih odluka i smanjio perioperativni morbiditet i mortalitet [EL4, RGD]. ECCO konsenzus pokazuje da će kombinacija kliničkih, laboratorijskih i endoskopskih parametara s histologijom crijevne sluznice najbolje pomoći kliničarima u odlukama o praćenju i liječenju bolesnika s UC [EL 2, RG B], ali naglašava potrebu boljeg definiranja i vrednovanja kliničkih i endoskopskih indeksa aktivnosti bolesti u UC (ECCO *statement 3K*).

2. CROHNOVA BOLEST

Crohnova je bolest kronična, izrazito heterogena, granulomatozna upala probavnoga trakta. Može zauzeti bilo koji dio probavnog trakta, od usta do anusa, ali su najčešća sjela terminalni dio tankoga crijeva, proksimalni kolon i rektum. Upala uzrokuje dugotrajne i neugodne tegobe i može dovesti do ozbiljnih oštećenja probavnoga trakta. Zbog vrlo različitih kliničkih manifestacija i endoskopske ekspresije, dijagnostika i terapija ove bolesti uglavnom uvijek zahtjeva individualni pristup.

2.1. Procjena proširenosti bolesti

Prvi pokušaji klasifikacije Crohnove bolesti iz 1975. godine (33) bili su temeljeni na anatomske lokalizaciji bolesti, primarno zbog odluke o načinu liječenja, indikacijama za kirurško liječenje i riziku recidiva bolesti. Uz to je primijećeno da su pojedine lokalizacije povezane sa određenim serološkim i genetskim biljezima, primjerice s antineutrofilnim protutijelima. Nešto kasnije, Greenstein (34) dijeli bolesnike s Crohnovom bolesti u dvije različite kliničke skupine, one s perforacijom (fistula, apsces ili slobodna perforacija) ili bez

perforacije (opstrukcija, stalna upalna aktivnost, krvarenje, toksična dilatacija). Navodi da bolesnici s nalazom perforacije nakon kirurškog zahvata brže razvijaju potrebu za reoperacijom nego bolesnici bez perforacije. Tu mogućnost da se pomoću navedenih preoperativnih značajki bolesti predvidi opasnost od postoperativnog recidiva potvrdile su i druge studije (35). Opisane fenotipske značajke su kasnije ugrađene u tzv. "Rimsku klasifikaciju" Crohnove bolesti temeljenu na anatomskoj distribuciji (želudac/dvanaesnik, jejunum, ileum, kolon, rektum, perianalna regija), proširenosti (lokalizirana ili difuzna bolest), potrebi za operacijom (primarni ili rekurentni oblik) i kliničkoj prezentaciji (upalni, fistulirajući ili stenozirajući oblik) (36).

S obzirom da se i ta klasifikacija pokazala nepraktičnom za kliničku uporabu, radne su skupine nastavile s radom. Između 1996. i 1998. godine, na još 5 internacionalnih sastanaka tražila se klasifikacija koja bi bila lakše primjenjiva u rutinskom kliničkom praćenju. Uz naprijed navedene "konstantne" parametre, kao novi se parametri razmatraju: klinički odgovor na kortikosteroidnu terapiju ("Washington draft"), ili pojava ekstraintestinalnih manifestacija bolesti ("Paris draft" i "New York draft"). I dalje prevelik broj subtipova dobivenih predloženim klasifikacijama nužno je tražio daljnje evaluacije. Tijekom svjetskog kongresa u Beču, predložena je nova, jednostavnija klasifikacija, nazvana "Bečka klasifikacija". Ona je uključivala: dob bolesnika kod postavljanja dijagnoze bolesti (A – age: A1 – manje od 40 god. i A2 – jednako ili više od 40 god.), lokalizaciju bolesti (L- location: terminalni ileum - L1, kolon - L2, ileum/kolon - L3 i gornji GI trakt - L4) i kliničku fenotipsku dominantnu prezentaciju (B – behaviour: nestrikturirajući, nepenetrirajući – B1, strikturirajući - B2, penetrirajući – B3) (37). Međutim, nedovoljno definirana fenotipska klasifikacija dovela je i dalje do prevelikih individualnih razlika u procjenama, što je uvelike ograničavalo kliničku primjenu i ove klasifikacije.

Zbog toga su radne skupine ponovo nastavile radom. Tzv. "Montrealska revizija" Bečke klasifikacije (tablica 8.) prezentirana na Svjetskom gastroenterološkom kongresu u Montrealu 2005. godine danas se smatra internacionalnim standardom fenotipske klasifikacije Crohnove bolesti (1). I dalje su ostala tri osnovna kriterija: dob kod postavljanja dijagnoze, lokalizacija bolesti i dominantni fenotip, ali su unutar njih učinjene neke izmjene. Uz dosadašnje lokalizacije: L1 – terminalni ileum, L2 – kolon, L3 – ileum i kolon, dodana je još jedna lokalizacija: L4 – gornji GI trakt. Drugo, i dalje su ostale nepromijenjene dominantne fenotipske prezentacije: B1 – nestrikturirajuća nepenetrirajuća i B2 – strikturirajuća. Međutim, B3 – penetrirajući fenotip obuhvaća samo intra-abdominalne fistule i apscese, dok su perianalne fistule i perianalni apscesi iz-

Tablica 8.

Bečka i Montrealska klasifikacija Crohnove bolesti

	klasifikacija	
	Bečka	Montrealska
Dob kod dijagnoze	A1 ispod 40 god.	A1 ispod 16 god.
	A2 iznad 40 god.	A2 između 17 i 40 god.
		A3 iznad 40 god.
Lokalizacija	L1 ileum	L1 ileum
	L2 kolon	L2 kolon
	L3 ileum i kolon	L3 ileum i kolon
	L4 gornji GI trakt	L4 samo gornji GI trakt*
Dominantni fenotip	B1 nestrikturirajući, nepenetrirajući	B1 nestrikturirajući, nepenetrirajući
	B2 strikturirajući	B2 strikturirajući
	B3 penetrirajući	B3 penetrirajući
		p perianalna bolest promjenjena†

*L4 je modificiran i može biti dodan lokalizaciji L1–L3 ako je uz nju postoji i bolest gornjeg probavnog sustava.

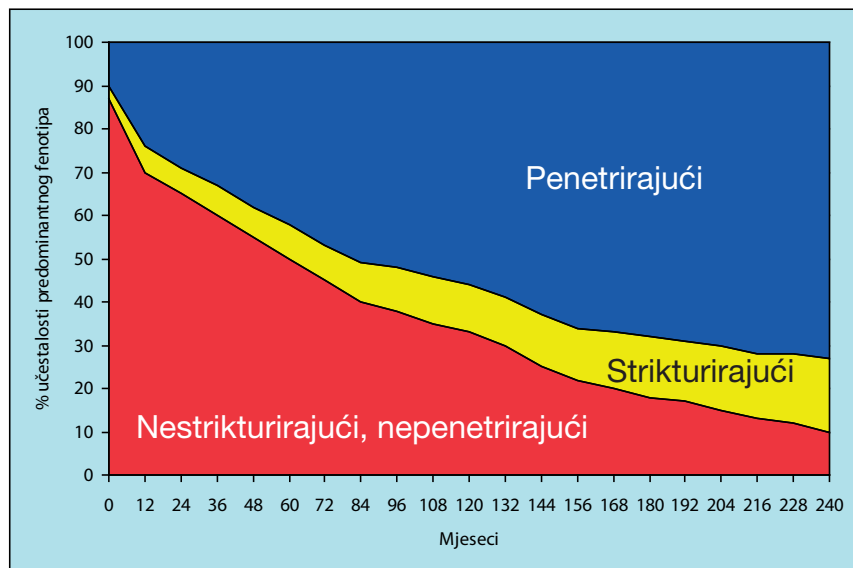
†"p" se dodaje fenotipu B1–B3 ako uz njega postoji i pridružena perianalna bolest.

dvojeni kao "p" (*perianal*) oznaka, koja se, ako postoji, dodaje fenotipovima B1, B2 i B3 (38).

Iskustvo je pokazalo da u odraslih ljudi lokalizacija bolesti nakon postavljanja dijagnoze najčešće ostaje stabilna tijekom praćenja, ali se dominantna fenotipska prezentacija kontinuirano mijenja - uz porast broja bolesnika koji iz nestrikturirajućeg i nepenetrirajućeg oblika razvijaju tijekom vremena strikturirajući ili penetrirajući oblik - sl. 1 (39).

Prema rezultatima radne skupine 4, 69,9 % bolesnika je u vrijeme postavljanja dijagnoze Crohnove bolesti bilo mlađe od 40 god (skupina A1), a samo je 30,1 % bilo starije (skupina A2). Bolest je u terminalnom ileumu imalo 26,1 % bolesnika (L1), u kolonu 35,8 % (L2), 23,3 % u ileumu i kolonu (L3), a 14,7 % u gornjem probavnom traktu (L4). B1 fenotip (nestrikturirajući, nepenetrirajući) nađen je u 52,4 %; B2 (strikturirajući) u 21,7 %, a B3 (penetrirajući) u 25,9 % bolesnika. Endoskopijska i radiologija su se pokazale komplementarnim dijagnostičkim metodama za definiranje lokaliteta i proširenosti bolesti.

Montrealsku klasifikaciju Crohnove bolesti podržava i Europsko društvo za Crohnovu bolest i kolitis (ECCO *European evidence-based Consensus*) - ECCO *statement 4A* (40). Zaključuje se da prednost "Montrealske" pred "Bečkom" klasifikacijom leži u boljoj mogućnosti detekcije onih ranih promjena dominantnog fenotipa koje su udružene s kasnijom potrebom ozbilj-



Sl. 1. Promjene fenotipske slike Crohnove bolesti tijekom dugotrajnog praćenja

njih kirurških intervencija (41). Ova mogućnost predviđanja tijeka Crohnove bolesti uz pomoć određenih kliničkih parametara već u vrijeme postavljanja dijagnoze može pomoći pri donošenju odluke o vrsti inicijalne terapijske strategije (ECCO statement 4B - EL2b RG C).

2.2. Ocjena aktivnosti Crohnove bolesti

Jednako kao i kod ulceroznog kolitisa, zbog potrebe terapijskih kliničkih pokusa, godinama se traži klinički indeks kojim bi se sa sigurnošću mogla odrediti težina Crohnove bolesti i stupanj upalne aktivnosti. Najstariji pokušaji ocjene aktivnosti bolesti bazirani su, uz procjenu proširenosti bolesti, na kliničkim i biokemijskim parametrima, potom na odgovoru na pojedine vrste terapije, kao i na morfološkim (endoskopskim, histološkim ili radiološkim) nalazima. U zadnje se vrijeme intenzivno traže i različiti genetski ili serološki parametri kojima bi se mogli u budućnosti izgraditi novi, kompleksniji i sigurniji prediktivni indeksi.

2.2.1. Indeksi aktivnosti bolesti bazirani na kliničkim i biokemijskim parametrima

2.2.1.1. CDAI - The Crohn's disease activity indeks

Prije 1979. god. malo je kliničkih, placebo kontroliranih studija liječenja Crohnove bolesti uopće provedeno. Te su studije provedene na malom broju bolesnika, uz nedovoljno definirane kriterije aktivnosti bolesti, koji uz to nisu prošli ozbiljnije provjere valjanosti.

The National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS) pokrenuo je provjeru djelotvornosti prednisolona, sulfasalazina i azatioprina u liječenju Crohnove bolesti i u tu je svrhu, prije početka placebo kontrolirane studije, razvio i proveo vrednovanje novog instrumenta za mjerenje aktivnosti bolesti, nazvanog CDAI - "The Crohn Disease Activity Index" (42). Iz 18 potencijalnih prediktorskih varijabli istraživači su odredili 8 varijabli kojima definiraju CDAI zbroj ("score") (tablica 9.). Zbrojem od 0 do približno 600 bodova pokušava se odrediti stupanj aktivnosti bolesti. Prema broju bodova definirane su 3 kategorije aktivnosti: blaga bolest - od 150 do 220 bodova, umjereno aktivna - od 220 do 450 bodova i teška - više od 450 bodova (tablica 10).

Postoji više kritika tog sustava. Prvo, pri pokušaju bodovanja pojedinih slučajeva bolesti ustanovljene su značajne razlike između pojedinih istraživača (engl. "interobserver variability"), koje su se ipak smanjile nakon rasprava i bolje edukacije. Drugo, rubrike: opće stanje i intenzitet boli izrazito su ovisne o subjektivnoj procjeni bolesnika i teško ih je objektivno ocijeniti. Treće, sve tri prve kategorije se odnose na 7 dana prije ocjenjivanja što znači da se često podaci unose retrogradno, prema sjećanju bolesnika. Zbog toga su autori sugerirali da se ti podaci unesu iz dnevnika koji bolesnik bilježi tijekom 7 dana. Još su dva nedostatka primijećena kod CAID kalkulacije: CDAI nije pogodan za ocjenu aktivnosti u bolesnika s fistulama ili jačom stenozom, u bolesnika s perianalnom bolesti kao i u bolesnika nakon učinjenih opsežnijih kirurških resekcija. CDAI je kompleksni indeks aktivnosti i relativno ga je teško izračunavati u dnevnoj praksi. Zbog toga se nastavilo tražiti jednostavnije indekse pogodnije za rutinsku uporabu.

Tablica 9.
CDAI - kliničke ili laboratorijske varijable

	Faktor težine
Broj tekućih ili mekanih stolica svaki dan tijekom 7 dana	x 2
Bol u trbuhu (graduira se po jačini od 0 do 3) svaki dan tijekom 7 dana	x 5
Opće osjećanje, subjektivna procjena od 0 (dobro stanje) do 4 (izrazito loše stanje) svaki dan tijekom 7 dana	x 7
- Postojanje komplikacija - artritis ili artralgijska - iritis ili uveitis - Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum, Aphthous stomatitis - analna fisura, fistula ili perirektalni apsces - druge crijevne fistule - febrilitet (groznica) preko 100 stupnjeva Fr tijekom proteklih tjedan dana	x 20
Uzimanje Lomitila ili opijata zbog proljeva	x 30
Nalaz rezistencije u trbuhu (0 ako nema, 2 pri sumnji, 5 siguran nalaz)	x 10
Odstupanje vrijednosti hematokrita 47% za muškarce i 42% za žene	x 6
Postotak odstupanja od standardne težine	x 1

2.2.1.2. Harvey Bradshawov indeks (Jednostavni indeks, engl. "Simple Index")

Harvey-Bradshawov indeks publiciran je 1980. godine kao jednostavnija verzija CDAI, pogodnija za rutinsku primjenu (43). On uključuje u obračun aktivnosti samo 5 kliničkih varijabli od CDAI (tablica 11.). Lakši je za izračunavanje, ali ima nedostatke kao i CDAI, a to je problem objektivnog vrednovanja općih kliničkih varijabli.

2.2.1.3. The Therapeutic Goals Score, The Cape Town Index, OMGE Index

Za ocjenu aktivnosti Crohnove bolesti tijekom različitih kliničkih studija, u vremenskom razdoblju između 1980. i 1985. godine, publicirano je još nekoliko kliničkih indeksa, koji su, uz različite kliničke parametre, rabili i neke laboratorijske parametre. Neki od njih ocjenjuju aktivnost bolesti temeljeno samo na kliničkim parametrima slično kao i CDAI, poput *The Therapeutic Goals Score* (44), međutim, on nije prošao provjeru valjanosti i zbog toga je rijetko primjenjivan u kliničkim studijama. Drugi indeksi aktivnosti, kao što su: *The Cape Town Index* (45) ili Indeks Svjetskog gastroenterološkog društva (*OMGE Index*) (46) koreliraju također dobro s CDAI i pogodni su za ocjenu simptoma tijekom različitih kliničkih terapijskih studija.

Tablica 10.
CDAI - stupnjevi aktivnosti bolesti

Blaga bolesti	Umjereno aktivna bolest	Teška bolest
CDAI 150 – 220	CDAI 220 – 450	CDAI > 450
Ambulantna obrada, jelo i piće - < 10% gubitka težine - Bez nalaza opstrukcije, povišene temperature, rezistencije u trbuhu ili napinjanja stjenke, - CRP najčešće povišen iznad donje granice	- Intermitentno povraćanje - Gubitak težine > 10% - Nedjelotvorno liječenje za blagu bolest - Nema znakova opstrukcije - CRP najčešće povišen iznad donje granice	- Kaheksija, BMI<18kg/m ² ili nalaz opstrukcije ili apscesa - Perzistiranje tegoba unatoč intenzivnom liječenju - Povišen CRP
Upozorenje: simptomi opstrukcije nisu uvijek vezani uz upalnu aktivnost i trebaju biti vrednovani kao dodatni parameter		

Tablica 11.

Znakovi i simptomi za izračunavanje Harvey & Bradshawog indeksa

Br. parametra	Klinički nalaz	Harvey & Bradshaw index
1	Opće stanje	
	Dobro	0
	Srednje	1
	Loše	2
	Vrlo loše	3
2	Izrazito loše	4
	Bol u trbuhu	
	Nema	0
	Blaga	1
	Umjerena	2
3	Ozbiljna	3
	Palpatorna rezistencija	
	Nema	0
	Nesiguran nalaz	1
	Siguran nalaz	2
4	Siguran nalaz uz bolnost	3
	Broj stolica na dan	
	Svaka stolica	1
5	Komplikacije	
	artralgijska, uveitis, eritema nodozum, afte, pioderma gangrenozum, analne fistule, nove fistule, apscesi	
	Svaka komplikacija	1
	HBI zbroj (score)	

2.2.1.4. Van Hees indeks ili Nizozemski indeks

Zbog relativno slabe objektivnosti indeksa temeljenih samo na tegobama koje navodi bolesnik, razvijen je još jedan indeks kojim se aktivnost bolesti računa samo objektivnim parametrima – tzv. Van Heesov ili Nizozemski indeks (47) – tablica 12. Van Heesov indeks ne korelira dobro s naprijed spomenutim indeksima, uključujući i CDAI. On je, prema sadašnjim istraživanjima, dobar za ona klinička ispitivanja kod kojih se aktivnost bolesti mjeri i korelira s upalnim parametrima kao što su citokini.

Zbirni prikaz najvažnijih indeksa aktivnosti temeljenih na kliničkim i biokemijskim parametrima prikazan je na tablici 13.

2.2.2. Indeksi aktivnosti bolesti temeljeni na postojanju fistula

Bolesnici kojima je vodeći simptom sekrecija iz enterokutanih fistula obično imaju nizak CDAI zbroj, s obzirom da prisustvo aktivnih fistula donosi samo 20 CDAI bodova. Zbog toga CDAI, kao i ostali indeksi ak-

Tablica 12.
 Van Heesov indeks (VHI)

Serumski albumin g/l	- x -5,48	----
Sedimentacija eritrocita mm/h	- x 0,29	----
BMI		
Težina = Visina ²	- x -0,22	----
Rezistenca u abdomenu 1 = 0 2 = upitan nalaz 3 = < 6 cm 4 = 6 – 12 cm 5 = > 12 cm	- x 7,83	----
Spol 1 = muškarac 2 = žena	- x -12,3	----
Temperatura 0C	- x 16,4	----
Konzistencija stolice 1 = normalna 2 = kašasta 3 = tekuća	- x 8,46	----
Resekcija 1 = nema 2 = ima	- x -9,17	----
Ekstraintestinalne manifestacije 1 = nema 2 = ima	- x 10,7	----
	Ukupno	----
Oduzeti		-209
VHI	Ukupno	----

Tablica 13.

Indeksi aktivnosti bolesti kod Crohnove bolesti

	CDAI	Harvey&Bradshaw	VHI	Oxford	Cape Town
Bol u trbuhu	X	X		X	X
Pražnjenje stolice	X	X	X	X	X
Perianalne komplikacije				X	X
Ostale komplikacije	X	X	X	X	X
Rezistenca u trbuhu	X	X	X	X	X
Tjelesna težina	X			X	X
Hemoglobin	X			X	X
Opće osjećanje	X	X			X
Antidijaroici	X				
BMI			X		
Temperatura			X	X	X
Serumski albumin			X		
Sedimentacija			X		
Spol			X		
Resekcija crijeva			X		
Napetost trbuha				X	X
Fistule				X	

ktivnosti temeljeni na kliničkim simptomima nisu pogodni za mjerenje aktivnosti sekrecije iz abdominalnih ili perianalnih enterokutanih fistula. Istraživači su stoga predložili nove indekse aktivnosti.

Još 1980. godine Present i Korelitz (45) su u već spomenutom *The therapeutic goals score*, mjerili zatvaranje fistula pod 6-merkaptopurinomskom terapijom. Iako je indeks bio relativno jednostavan za primjenu nije prošao provjeru valjanosti, zbog čega je vrlo rijetko korišten u drugim studijama.

2.2.2.1. The perianal disease activity Index (PDAI)

Godine 1995. Irvin je publicirao novi instrument za mjerenje aktivnosti perianalne Crohnove bolesti nazvan *The Perianal Disease Activity Index* (PDAI) – tablica 14 (48). Sastoji se od 5 kategorija i 5 stupnjeva u svakoj kategoriji: sekrecija iz fistule, bol s ograničenjem aktivnosti, ograničenje seksualne aktivnosti, vrsta perianalne bolesti i stupanj perianalne induracije. Viši zbroj bodova označava teži oblik bolesti. PDAI je korišten kao sekundarna završna točka (engl. “secondary endpoint”) u placebom kontroliranoj kliničkoj studiji

Tablica 14.

Perianalni indeks aktivnosti Crohnove bolesti
 (The Perianal Crohn's Disease Activity Index)

Kategorije ovisne o fistulama	Zbroj
Sekrecija	0
- Bez sekrecije	0
- Minimalna sluzava sekrecija	1
- Umjerena sluzava ili purulentna sekrecija	2
- Obilna sekrecija	3
- Obilna fekalna sekrecija	
Bol / ograničenje aktivnosti	
- Bez ograničenja	0
- Nelagoda, bez ograničenja	1
- Umjerena nelagoda, neka ograničenja	2
- Značajna nelagoda, značajno ograničenje	3
- Jaka bol, jako ograničenje	4
Ograničenja seksualne aktivnosti	
- Bez ograničenja	0
- Blago ograničenje	1
- Umjereno ograničenje	2
- Značajno ograničenje	3
- Nemogućnost obavljanja	4
Vrsta perianalne bolesti	
- Bez perianalne bolesti	0
- Analne fisure	1
- < 3 perianalne fistule	2
- > 3 perianalne fistule	3
- Ulceracije ili fistule analnog sfinktera	4
Stupanj perianalne induracije	
- Bez induracije	0
- Minimalna induracija	1
- Umjerena induracija	2
- Jaka induracija	3
- Jaka fluktuacija, apscesi	4

uporabe infliksimaba za zatvaranje perianalnih fistula (49). Međutim, pri provjeri valjanosti ovog indeksa ustanovljeno je više problema; sve fistule nisu perianalne, a nije postignut ni konsenzus o aktivnosti fistula, o vremenu potrebnom da se fistule zatvore, kao niti o broju (postotku) fistula koje trebaju biti inaktivne.

2.2.2.2. Fistula Drainage Assessment

Fistula drainage assessment nudi novi jednostavniji način za klasificiranje enterokutanih ili perianalnih fistula koje su ili otvorene i aktualno secerniraju, ili su zatvorene (tablica 15). Fistula se smatra otvorenom ako se na blagi pritisak prstima okoline fistuloznog kanala dobije istjecanje purulentnog sadržaja. Ovaj se instrument koristio kao primarna završna točka (engl. "primary endpoint") u već spomenutoj kliničkoj studiji djelovanja infliksimaba za zatvaranje perianalnih fistu-

Tablica 15.

Praćenje sekrecije iz fistula

Rezultat	Definicija
Poboljšanje	Zatvaranje pojedinih fistula definirano kao: bez sekrecije iz fistule i nakon blagog pritiska prstima. Poboljšanje je definirano kao smanjenje broja secernirajućih fistula barem za 50 % tijekom zadnja 2 posjeta liječniku (najmanje 4 tjedna)
Remisija	Zatvaranje svih fistula definirano kao: bez sekrecije iz fistule i nakon blagog pritiska prstima. Remisija definirana kao zatvaranje svih fistula koje su secernirale na početku, tijekom zadnja 2 posjeta liječniku (najmanje 4 tjedna)

la, a temeljem rezultata kojima je infliksimab odobren i registriran u Europi i Americi. I u drugoj placebo-kontroliranoj studiji zatvaranja fistula s infliksimabom, tacrolimusom ili humaniziranim anti-tumor nekrotizirajućim protutijelom (CDP571) kao primarna je mjera ishoda korišten *Fistula drainage assessment*.

Za odluku koji će od tih dvaju instrumenata, PDAI ili *Fistula drainage assessment* u budućnosti postati standard za mjerenje zatvaranja fistula u Crohnovoj bolesti potrebne su daljnje studije. Smatra se da su oba indeksa pogodna za ocjenu aktivnosti bolesti samo za one bolesnike s Crohnovom bolesti čiji su glavni simptomi primarno vezani za aktivnu sekreciju iz enterokutanih ili perianalnih fistula.

2.2.3. Indeksi aktivnosti bolesti temeljeni samo na procjeni endoskopske aktivnosti

Između 1987. i 1990. godine publicirana su 4 indeksa aktivnosti temeljena na endoskopskom nalazu kolona. Od njih su dva prošla provjeru valjanosti za klinička ispitivanja (50,51), dok preostala dva nisu (52,53), te se ne preporučuje njihova primjena.

2.2.3.1. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)

Ovaj je indeks korišten, kao sekundarna mjera ishoda, za ocjenu endoskopskog izliječenja nakon terapije s kortikosteroidima i infliksimabom (tablica 16. i 17.). Viši zbroj bodova ukazivao je na teži oblik bolesti. Zasad još nije određena ona promjena u broju bodova koja bi sa sigurnošću definirala remisiju.

Tablica 16.

Endoskopski indeks aktivnosti Crohnove bolesti (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS))

Varijabla	Opis varijable	Čimbenik težine	Zbroj
1	Broj rektokoloničkih segmenata (rektum, sigma i lijevi kolon, transversum, desni kolon, ileum) sa vidljivim dubokim ulceracijama, podijeljen s brojem pregledanih segmenata	12	
2	Broj rektokoloničkih segmenata (rektum, sigma i lijevi kolon, transversum, desni kolon, ileum) sa vidljivim površnim ulceracijama, podijeljen s brojem pregledanih segmenata	6	
3	Površina segmenata zauzetih bolešću. Stupanj bolesti na svakom se segmentu određuje prema prisustvu 9 lezija (pseudopolipi, izlječene ulceracije, eritem, edem sluznice, afte, površni ulkusi, duboki ulkusi, neulcerirane stenoze, ulcerirane stenoze) i izračuna broj cm sluznice s prisutnom 1 ili više lezija u reprezentativnih 10 cm svakog segmenta. Srednja segmentalna zahvaćenost sluznice izračunava se dijeljenjem zbroja zahvaćenosti površine pojedinih segmenata s brojem pregledanih segmenata	1	
4	Površina segmenata zauzetih ulceracijama. Stupanj ulceracija na svakom se segmentu određuje prema prisustvu ulceracija (afta, površnih ulkusa, dubokih ulkusa, ulcerirane stenoze) i izračuna broj cm sluznice s prisutnom ulceracija u reprezentativnih 10 cm svakog segmenta. Srednja segmentalna zahvaćenost sluznice ulceracijama izračunava se dijeljenjem zbroja ulkusima zahvaćene površine pojedinih segmenata s brojem pregledanih segmenata	1	
5	Nalaz neulcerirane stenoze na svakom pregledanom dijelu crijeva	3	
6	Nalaz ulcerirane stenoze na svakom pregledanom dijelu crijeva	3	
Ukupno CDEIS			

Tablica 17.

Način izračunavanja CDEIS indeksa

	Rektum	Sigma i L kolon	Transverzum	D-kolon	Ileum	Zbroj
Duboke ulceracije (12 ako ih ima)						Suma 1.
Površne ulceracije (12 ako ih ima)						Suma 2.
Površina sluznice zauzeta bolešću (cm)						Suma 3.
Površina sluznice zauzeta ulceracijama (cm)						Suma 4.
					Suma 1 + suma 2 + suma 3 + suma 4	Suma A
					Broj segmenata kompletno ili djelomično pregledan	n
					Suma A/n	Suma B
					Ako postoji ulcerirana stenoza na bilo kojem mjestu dodaj 3	C
					Ako postoji neulcerirana stenoza na bilo kojem mjestu dodaj 3	D
					Zbroj B + C + D	CDEIS

2.2.3.2. Endoscopic scoring system for postoperative recurrence (Rutgeerts score)

Drugi indeks, tzv. Rutgeertsov score (52) uporabljen je za bolesnike s ilealnom ili ileokoličnom lokalizacijom Crohnove bolesti koji su podvrgnuti kirurškoj resekciji s ileokoloničkom anastomozom, za mjerenje opasnosti od postoperativnog recidiva bolesti na neoterminalnom ileumu (tablica 18). Rutgeerts score 3 i 4 bili su povezani s velikom vjerojatnošću recidiva bolesti. Ovaj je indeks korišten kao sekundarna mjera ishoda terapije s metronidazolom, budesonidom, mesalazinom i 6-merkaptopurinom za prevenciju recidiva bolesti nakon resekcije.

Tablica 18.

Endoskopski bodovni sistem za postoperativni relaps bolesti (Rutgeerts score)

Stupanj	Endoskopski nalaz
0	Bez lezija u distalnom ileumu
1	≤ 5 aftoidnih lezija
2	> 5 aftoidnih lezija s normalnom sluznicom između njih, ili mjestimična područja s većim lezijama ili lezije povezane s ileokoloničnom anastomozom
3	Difuzni aftoidni ileitis s difuzno inflamiranom mukozom
4	Difuzna inflamacija s većim ulkusima, nodularitetom ili suženjima

Tablica 19.

Jednostavni endoskopski bodovni system za Crohnovu bolest (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD))

Varijable	SES-CD score			
	0	1	2	3
Prisustvo ulkusa	Nema	Aftozni ulkusi (Ø 0,1–0,5 cm)	Veliki ulkusi (Ø 0,5–2 cm)	Vrlo veliki ulkusi (Ø > 2 cm)
Ulcerirana površina	Nema	< 10%	10–30%	> 30%
Zahvaćena površina	Nezahvaćena Površina	< 50%	50–75%	> 75%
Prisustvo stenoza	Nema	Jedna, može se proći	Više, mogu se proći	Nemoguć prolaz
Broj zahvaćenih segmenata	Sve varijable = 0	Barem 1 varijabla ≥ 1		

2.2.3.3. SES-CD

Među zadnjim endoskopskim indeksima predložen je SES-CD indeks (54) da pojednostavni vrlo komplicirani zbroj CDEIS. SES-CD je temeljen na 4 endoskopske varijable sa zbrojem 0–3 u 5 ileokoloničkih segmenata predloženim u CDEIS (tablica 19.). Slaganje među istraživačima (engl. "interobserver agreement") bilo je ocijenjeno kao dobro do odlično, reproducibilnost je bila ista, ako ne i bolja od CDEIS.

Dugo je vrijeme bilo prihvaćeno mišljenje radnih skupina da endoskopski indeksi aktivnosti bolesti moraju proći daljnje prospektivne kliničke studije za provjeru njihove prognostičke valjanosti. Za kliničke studije koje prate endoskopsku aktivnost bolesti preporučala se uporaba indeksa CDEIS, a za one koje prate stanje nakon resekcije – *Rutgeerts score*. Međutim, čini se da je SES-CD mogući odgovor na probleme s endoskopskim indeksima. Jednostavniji je i brži nego CDEIS, a rezultati su reproducibilni i dobro koreliraju s danas priznatim standardima za klinička istraživanja.

2.2.3.4. Endoskopska kapsula za pregled tankog i debelog crijeva

Iako pregled endoskopskom kapsulom nije zasa da uključen ni u jedan indeks ocjene aktivnosti bolesti, ima visoku osjetljivost i specifičnost u dijagnosticiranju aktivnosti Crohnove bolesti u tankom crijevu. ECCO konsensusom iz 2010. godine zaključuje se da je endoskopska kapsula indicirana za bolesnike kod kojih postoji jaka sumnja na postojanje Crohnove bolesti tankog crijeva, a ileo-kolonoskopija i radiološki pregledi crijeva su uredni (EL2, RG B).

2.2.3.5. Potpuno izliječenje sluznice (engl. *Mucosal healing*)

Iako je uloga endoskopskih indeksa u svakodnevnoj praksi još uvijek upitna, endoskopski potvrđeno pot-

Tablica 20.

Razlozi nastojanja da se postigne potpuno izliječenje sluznice

Hipoteza	Korist od sluzničkog izliječenja?
Sluzničke lezije su povezane s kliničkim simptomima	Poboljšanje simptoma
Ulceracije su prijeteća fistula i translokacije bakterija (toksični megakolon, perforacije)	Smanjenje učestalosti komplikacija i potrebe za kirurgijom
Perzistentna upala uzrokuje relaps/rekurenciju bolesti	Smanjuje relaps/rekurenciju bolesti
Upala potiče rizik razvoja karcinoma	Smanjuje incidenciju razvoja karcinoma, a time i pridruženi mortalitet

puno izliječenje sluznice (engl. *endoscopic mucosal healing*) postaje sve češći cilj terapije Crohnove bolesti. Razlozi su navedeni u tablici 20 (56).

S novim saznanjima, posebno nakon kliničkih iskustava s infliksimabom i drugim sličnim i sve dostupnijim lijekovima koji mogu dostići taj novi cilj – potpuno izliječenje sluznice, vjerojatno će doći do promjena i u postavljanju glavnih ciljeva kliničkih ispitivanja; umjesto smanjenja simptoma bolesti - smanjenje progresije bolesti. Da bi se to postiglo, važno je i vrijeme uključivanja terapije kojom se može postići taj novi cilj. Stoga je u bolesnika s visokim rizikom razvoja ozbiljnih komplikacija, za promjenu prirodnog tijeka bolesti rano a neophodno uvođenje imunomodulatora i bioloških lijekova.

2.2.4. Indeksi aktivnosti bolesti temeljeni na procjeni histološke aktivnosti

The scoring system for histologic abnormalities in Crohn's disease mucosal biopsy specimens (tablica 21) (56) korišten je za ocjenu histološkog poboljšanja u pacijentima liječenih azatioprinom i infliksimabom. Međutim,

Tablica 21.

Bodovni sistem za praćenje histoloških abnormalnosti u biopsijskim uzorcima kod Crohnove bolesti

Histološki nalaz	Zbroj bodova
Oštećenja površine	0 – normalno 1 – fokalna patološki nalaz 2 – ekstenzivni patološki nalaz
Promjene u arhitekturi	0 – normalno 1 – umjereno poremećena (< 50 %) 2 – teško poremećena (> 50 %)
Infiltracija mononukleara u lamini propriji	0 – normalno 1 – umjereno povećana 2 – izrazito povećana
Infiltracija polimorfonukleara u lamini propriji	0 – normalno 1 – umjereno povećana 2 – izrazito povećana
Polimorfonukleari u epitelu	1 – na površini epitela 2 – u kriptama 3 – kriptalni apscesi
Prisustvo erozija i/ili ulkusa	0 – nema 1 – ima
Prisustvo granuloma	0 – nema 1 – ima
Broj zahvaćenih biopsijskih uzoraka	0 – nijedan (0 od 6) 1 – ≤33 % (1 ili 2 od 6) 2 – 33-66 % (3 ili 4 od 6) 3 – ≥ 60 % (5 ili 6 od 6)
Ukupno	

korelacija između histološke aktivnosti i ostalih pokazatelja aktivnosti bolesti bila je vrlo loša. Stoga autori ne preporučuju da se mjerenjem histološke aktivnosti bolesti uopće ocjenjuje ishod liječenja Crohnove bolesti. Čak i ECCO statement 3K iz 2010. godine ukazuje na problem histološke ocjene aktivnosti bolesti; patohistološko izvješće treba dati ocjenu aktivnosti bolesti, mada niska histološka aktivnost, ne reflektira uvijek i nisku kliničku aktivnost bolesti (EL5, RG D)

2.2.5. Biokemijski, serološki i genetski biljezi aktivnosti Crohnove bolesti

Još 1986. godine Brignola i sur (57) ukazivali su novi laboratorijski biokemijski indeks za predviđanje relapsa Crohnove bolesti u asimptomatskih bolesnika. U svojoj su studiji aktivnost bolesti pratili s CDAI i mjerenjem sedimentacije eritrocita, broja leukocita, razine hemoglobina, albumina, a2-globulina, serumskog željeza, C-reaktivnog proteina (CRP), a1-glikoproteina i a2-antitripsina. Patološki nalaz sedimentacije eritrocita, a1-glikoproteina i a2-globulina na početku praćenja bili su značajno povezani s povećanom incidencijom relapsa bolesti.

Biokemijski biljezi CRP, fekalni kalprotektin i intestinalni permeabilitet danas su tzv. sub-klinički biljezi aktivnosti bolesti, često korišteni i u kliničkoj praksi, i u kliničkim istraživanjima. CRP je uobičajeno povišen u bolesnika s aktivnom bolesti i značajno korelira s CDAI vrijednosti (58). Praćenje CRP nalaza tijekom remisije bolesti ima i prognostičko značenje – porastom vrijednosti može se predvidjeti relaps bolesti (59). Prognostička vrijednost CRP-a još je izraženija u djece s Crohnovom bolesti. ECCO konsenzus iz 2010. godine (56) potvrđuje vrijednost CRP-a kao biokemijskog biljega aktivnosti Crohnove bolesti (EL2a, RG B) koji može rano ukazati na rizik od recidiva (EL2b, RG B). Najnovije studije ukazuju da je visoko osjetljivi CRP (engl. *high-sensitivity CRP*) još značajniji biljeg aktivnosti upale od standardnog CRP (60), ali ti SE podaci moraju prije provjeriti novim studijama, nego što se visoko osjetljivi CRP uvede u rutinsku uporabu.

Fekalna koncentracija kalprotektina i laktoferina ukazuje na migraciju neutrofila iz inflamiranog crijeva u mukozu i direktno ukazuje na aktivno sluzničko oštećenje. Lako ih je izmjeriti u stolici komercijalnim ELISA testovima. Pokazalo se da povišene vrijednosti kalprotektina i laktoferina u stolici imaju 90 % pozitivnu prediktivnu vrijednost za endoskopski aktivnu bolest (EL2b, RG B) (61), a vrijednosti iznad 50 mg/L tijekom remisije upućuju na vjerojatan relaps bolesti unutar godinu dana (62).

Intestinalni permeabilitet, mjeren s 51Cr-EDTA ili selektivnim šećernim testom permeabilnosti, pomoćni je biljeg intestinalne upale. Pokazalo se da je intestinalni permeabilitet povećan u aktivnoj Crohnovoj bolesti, a značajno pada 4 tjedna iza terapije infliksimabom do granica nađenih kod zdravih dobrovoljaca (63,64).

Posljednjih godina ekstenzivno se proučavaju genetski i serološki biljezi koji bi mogli biti odgovorni za nastanak i fenotipsku prezentaciju Crohnove bolesti. Mada određeni radovi ukazuju na genotipsko – fenotipsku korelaciju (65), rutinsku uporabu ovih biljega ECCO konsensus (ECCO *statement* 2B; EL5, RG D) nije preporučio.

Iako su široko proučavani, niti jedan laboratorijski biljeg se nije pokazao idealnim niti boljim od uobičajene dijagnostičke obrade. Međutim, oni su korisni i trebaju biti integrirani u kontrolu i praćenje IBD bolesnika (66,67).

2.2.6. Radiološki i ultrazvučni biljezi aktivnosti Crohnove bolesti

Iako je endoskopski pregled probavnoga sustava s ciljanim uzimanjem biopsijskih uzoraka sluznice osnovna

metoda za dijagnosticiranje i praćenje Crohnove bolesti i sastavni dio svih indeksa aktivnosti koji uključuju i morfološke nalaze crijeva, radiološke metode imaju također određeno mjesto. Klasični radiološki pregled barijevom kontrastom ima relativno nisku osjetljivost u ocjeni aktivnosti bolesti, ali CT i MR enterografija ili enterokliza ocijenjene su od ECCO konsensusa kao morfološka metoda najviše sigurnosti za dijagnostiku i ocjenu aktivnosti intestinalne upale kod penetrantnih lezija (EL1b, RGA) (68).

Transabdominalni ultrazvuk može također poslužiti u ocjeni aktivnosti Crohnove bolesti, primarno kada se radi o lokalizaciji u terminalnom ileumu, ali mu je dijagnostička sigurnost niska (EL2b, RG B). Dodatnim doplerskim snimanjem povećava se osjetljivost i specifičnost u ocjeni aktivnosti Crohnove bolesti.

2.2.7. Metode mjerenja kvalitete življenja u Crohnovoj bolesti (IBDQ)

Slično kao i u bolesnika s ulceroznim kolitisom, aktivnost Crohnove bolesti ima direktni utjecaj na kvalitetu življenja bolesnika. Stoga se i u Crohnovoj bolesti uvid u kvalitetu življenja bolesnika može shvatiti kao jedna od metoda procjene aktivnosti bolesti. U tu se svrhu može koristiti, jednako kao i u bolesnika s UC, Upitnik za upalne bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* – IBDQ). Studije koje su proučavale kvalitetu življenja bolesnika s Crohnovom bolesti naglašavale su da ponekad bolesnikovo funkcionalno stanje, kako on to doživljava, može bolje ukazivati na aktivnost bolesti, nego stav liječnika koji bolesnika prati. Broj bodova dobiven ovim indeksom kreće se od 32 do 224, s time da bolesnici u remisiji Crohnove bolesti obično imaju IBDQ 170-190 bodova (69).

Praćenje kvalitete življenja danas je sastavni i, obično, jedan od obvezatnih sekundarnih ciljeva kliničkih istraživanja.

2.2.8. Zaključak

Još od 1976. godine kada je predstavljen, CDAI je postao "zlatni" standard za određivanje aktivnosti Crohnove bolesti s kojim se uspoređuju svi ostali kasniji indeksi aktivnosti. Iako je CDAI prošao široke provjere valjanosti, ipak nije primjenjiv za sve skupine bolesnika s Crohnovom bolesti (npr. za djecu, za perianalnu bolest). Isto tako, korelacija CDAI s biljezima sluzničke inflamacije nije uvijek konzistentna, što može dovesti i do određenih problema u praćenju bolesnika. Nakon CDAI, publicirano je još dosta različitih indeksa aktivnosti, uglavnom pokušavajući pojednostaviti donoše-

nje odluka o liječenju i praćenju bolesnika s Crohnovom bolesti.

Zbog sadašnjih saznanja o dobrobiti rane agresivne imunomodulatorske ili biološke terapije, traže se novi prognostički biljezi aktivnosti s kojima bi se već pri postavljanju dijagnoze moglo identificirati bolesnike koji će najvjerojatnije imati tešku i kompliciranu bolest. Smatra se da upravo ta skupina bolesnika može imati korist od rane primjene imunomodulatora ili bioloških lijekova.

LITERATURA

1. 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.
2. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S i sur. European consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2008; 2: 1-23.
3. Ekblom A, Helmick C, Zack M i sur. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology*. 1991; 100: 350-8.
4. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1247-56.
5. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 2: 1041-8.
6. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
7. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol*. 1978; 13: 833-7.
8. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298: 82-6.
9. Rutgeerts P. Comparative efficacy of coated, oral 5-aminosalicylic acid (Claversal) and sulphasalazine for maintaining remission of ulcerative colitis. *International Study Group. Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3: 183-91.
10. Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 971-6.
11. Seo M, Okada M, Yao T, Mataka H, Maeda K. Evaluation of the clinical course of acute attacks in patients with ulcerative colitis through the use of an activity index. *J Gastroenterol* 2002; 37: 29-34.
12. Seo M, Okada M, Maeda K, Oh K. Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2124-9.

13. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I i sur. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
14. Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis (comment). *Lancet* 1990; 336: 16-19.
15. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998; 43: 29-32.
16. Hanauer S, Schwartz J, Robinson M i sur. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1188-97.
17. Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R i sur. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. US Budesonide Enema Study Group. *Gastroenterology* 1998; 115: 525-32.
18. Levine DS, Riff DS, Pruitt R i sur. A randomized, double-blind, dose-response comparison of balsalazide (6.75 g), balsalazide (2.25 g), and mesalamine (2.4 g) in the treatment of active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1398-1407.
19. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G i sur. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin. *N Engl J Med* 2005; 352: 2499-2507.
20. Higgins PDR, Schwartz M, Mapili J, Krokos I, Leung J, Zimmerman EM. Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54: 782-8.
21. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *BMJ* 1964; 1: 89-92.
22. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-9.
23. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A i sur. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: The ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2478-85.
24. Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W i sur. Response and remission are associated with improved quality of life in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54(Suppl VII): A58.
25. Sutherland LR, Martin F, Greer S i sur. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 894-8.
26. Naber AHJ, de Jong DJ. Assessment of disease activity in inflammatory bowel disease; relevance for clinical trials. *Ned J Med* 2003; 61: 105-10.
27. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ i sur. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 804-10.
28. Truelove SC, Richards WCD. Biopsy studies in ulcerative colitis. *BMJ* 1956; 4979: 1315-18.
29. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S i sur. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol* 1997; 50: 93-105.
30. Geboes K, Riddell R, Ost A, Jensfelt B, Persson T, Lofberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis (comment). *Gut* 2000; 47: 404-09.
31. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991; 32: 174-8.
32. 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.
33. Farmer RG, Hawk WA, Tumbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease. A statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 70: 369-70.
34. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB i sur. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence of two clinical forms. *Gut* 1988; 29: 588-92.
35. Aeberhard P, Berchtold W, Riedtmann HJ, Stadelmann G. Surgical recurrence of perforating and nonperforating Crohn's disease: a study of 101 surgically treated patients. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 30-7.
36. Sachar DB, Andrews HA, Farmer RG i sur. Proposed classification of patient subgroups in Crohn's disease. *Gastroenterol Int* 1992; 5: 141-54.
37. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J i sur. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 8-15.
38. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
39. Cosnes J, Cattan S, Blain A i sur. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244-50.
40. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S i sur. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55: i1-i15.
41. Chow DK, Leong RW, Lai LH i sur. Changes in Crohn's disease phenotype over time in the Chinese population: validation of the Montreal classification system. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 536-41.
42. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976; 70: 439-44.
43. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
44. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn disease with 6 mercaptopurine. A long-term randomized double-blind study. *N Engl J Med* 1980; 302: 981-7.
45. Wright JB, Marks IN, Parfitt A. A simple clinical index of Crohn's disease activity - The Cape town index. *S Afr Med J* 1985; 68: 902-3.
46. Myren J, Bouchier IA, Watkinson G, Softley A, Clamp SE, Dombal FT de. The O.M.G.E. Multinational Inflammatory Survey 1976-1982. A further report on 2657 cases. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1984; 95: 1-27.

47. van Hees PA, van Elteren PH, van Lier HJ, van Tongeren JH. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut* 1980; 21: 279-86.
48. 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.
49. Present DH, Rutgeerts P, Targan S i sur. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405.
50. 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.
51. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-63.
52. Olaison G, Sjodahl R, Tagesson C. Glucocorticoid treatment in ileal Crohn's disease: relief of symptoms but not of endoscopically viewed inflammation. *Gut* 1990; 31: 325-8.
53. Reproducibility of colonoscopic findings in Crohn's disease: a prospective multicenter study of interobserver variation. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Dig Dis Sci* 1987; 32: 1370-9.
54. 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.
55. 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 Colitis* 2010; 4: 7-27
56. Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998; 114: 262-7.
57. Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G, Farruggia P, Tragnone A, Lanfranchi GA. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1986; 91: 1490-4.
58. Vucelić B, Krznarić Z, Sentić M i sur. Value of C-reactive protein in the evaluation of activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Lijec Vjesn* 1990; 112: 281-4.
59. Karoui S, Ouediane S, Serghini M i sur. Correlation between levels of C-reactive protein and clinical activity in Crohn's disease. *Digest Liver Dis* 2007; 39: 1006-10.
60. Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R i sur. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1218-24.
61. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 40-6.
62. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15-22.
63. Suenart P, Bulteel V, Lemmens L i sur. Anti-tumor necrosis factor treatment restores the gut barrier in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1867-8.
64. D'Inca R, Di Leo V, Corrao G i sur. Intestinal permeability test as a predictor of clinical course in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2956-60.
65. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L i sur. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1105-11.
66. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 247-55.
67. Horsthuis K, Stokkers PC, Stoker J. Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities. *Abdom Imaging* 2008; 33: 407-16.
68. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: metaanalysis of prospective studies. *Radiology* 2008; 247: 64-79.
69. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J i sur. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* 1994; 106: 287-96.

S U M M A R Y

ACTIVITY INDICES IN IBD

M. KATIČIĆ

Merkur University Hospital, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Inflammatory bowel disease (IBD) encompasses two medical conditions, Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). These are chronic idiopathic conditions, marked by recurrent episodes of inflammation of the gastrointestinal tract, interspersed with periods of remission. An important feature of both disorders is that patients vary significantly in their clinical, endoscopic, biochemical and histologic features. The heterogeneity in disease activity makes objective assessment of disease activity a prerequisite for rationale choice of therapy. At present, a number of activity indices are available for both conditions. These indices may be distinguished in more subjective (clinical), more objective (endoscopic-histological, biochemical) or a combination of the two. All these indices are rather complex and time-consuming; therefore their use is limited to clinical trials.

Despite the different indices available, there is no consensus in the literature as to which is the most valid. In everyday clinical practice most gastroenterologists rely on their global clinical judgement, which is less reproducible, but simpler for decision-making in patients treatment.

The aim of this article is to provide an overview of the disease activity indices (with a focus on the most frequently used), with analysis of their utilities, strengths and limitations.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, activity indices