

LIJEČENJE LUMINALNOG OBLIKA CROHNOVE BOLESTI BIOLOŠKOM TERAPIJOM

MARKO BANIĆ i LIDIJA PRKA

*Klinička bolnica Dubrava, Zavod za gastroenterologiju,
Odjel za upalne bolesti crijeva i kliničku prehranu, Zagreb, Hrvatska*

Intenzivna terapija primjenom anti-TNF lijekova infliksimaba i adalimumaba u luminalnoj Crohnoj bolesti može biti učinkovitija od konvencionalne terapije u postizanju i održavanju kliničke remisije, zacjeljenju sluznice te postizanju i održavanju "duboke remisije". Odluka o početku terapije anti-TNF lijekovima ovisi o nekoliko čimbenika: aktivnosti, težini, lokalizaciji i proširenosti bolesti, o fenotipu i ponašanju bolesti, o pridruženim bolestima i odgovoru na druge terapijske opcije te o mogućim komplikacijama. Sve je više dokaza da je rana intenzivna terapija luminalnog oblika Crohnove bolesti primjenom anti-TNF lijekova i imunosupresiva povezana s povećanom vjerojatnošću cijeljenja sluznice i održavanjem remisije bolesti bez steroida. Također, sve je više podataka o kliničkim, epidemiološkim i laboratorijskim biljezima u času dijagnoze koji mogu predskazati nepovoljnu prognozu i nastanak teškog oblika bolesti te su bolesnici s nepovoljnim navedenim pokazateljima kandidati za rano započinjanje terapije anti-TNF lijekovima. Kandidati za anti-TNF terapiju su i bolesnici koji nisu odgovorili na konvencionalnu terapiju, bolesnici s umjerenim i teškim oblikom bolesti koji ne podnose steroide, bolesnici u kojih bi primjena steroida izazvala značajne neželjene učinke, bolesnici koji ne žele steroidnu terapiju te bolesnici s potrebom opetovanih ciklusa steroidne terapije.

Ključne riječi: biološka terapija, anti-TNF lijekovi, infliksimab, adalimumab, Crohnova bolest

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Marko Banić, FEBGH
Klinička bolnica Dubrava
Zavod za gastroenterologiju
Avenija Gojka Šuška 6
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel/faks: 01/290 - 2550
E-pošta: mbanic@kdbd.hr

1. UVOD

Unutar široke i raznolike skupine bioloških lijekova biološici upravljani protiv glavnog proupalnog posrednika u upalnoj bolesti crijeva – tumorskog nekrotizirajućeg činitelja alfa (engl. *Tumor Necrosis Factor* α : TNF α) predstavljaju vrlo učinkovitu i klinički dokazanu terapiju upalne bolesti crijeva. Meta-analize kliničkih ispitivanja i podaci iz svakodnevne kliničke prakse potvrđuju učinkovitost infliksimaba (IFX) i adalimumaba (ADA) u indukciji remisije i održavanju remisije bez steroida postignute primjenom istog biološkog lijeka u bolesnika s upalnim oblikom umjerene i teške luminalne Crohnove bolesti (1,2). Dokazana učinkovitost anti-TNF terapije na kliničku i laboratorijsku aktivnost luminalne bolesti, cijeljenje sluznice crijeva i mogućnost postizanja duboke i dugotrajne remisije bez steroida te promjena sveukupnog biološkog tijeka bolesti u značajnog broja bolesnika utjecala je i na ciljeve u te-

rapiji koji uključuju smanjenje komplikacija, smanjenje potrebe za hospitalizacijom i kirurškim zahvatom te poboljšanje kvalitete života, radne i reproduktivne sposobnosti i aktivnog života u zajednici (3). Primjena biološke terapije u liječenju luminalne Crohnove bolesti ponovno smješta odnos educiranog zdravstvenog tima i informiranog bolesnika u središte odlučivanja o indikaciji, postupku i tijeku terapije. Pretpostavke uspjeha liječenja uključuju selekciju bolesnika u kojih je primjena anti-TNF terapije moguća, pravodobnu primjenu lijeka i optimizaciju režima terapije u postizanju i održavanju postignute remisije.

Preduvjet za *indikaciju* primjene anti-TNF lijekova u bolesnika na konvencionalnoj terapiji jest rana procjena i identifikacija bolesnika s neuspjehom odgovarajuće konvencionalne terapije u kojih je anti-TNF terapija moguća, uz punu i detaljnu procjenu rizika i dobiti. Pravodobna primjena označava identifikaciju bolesni-

ka s najvećom dobrobiti od rane primjene anti-TNF terapije, uključivši i naivne bolesnike. Optimizacija terapije je primjena odgovarajuće doze i režima anti-TNF terapije u postizanju i održavanju postignute remisije te promjenu doze, režima, a moguće i vrste anti-TNF lijeka u bolesnika s gubitkom postignutog odgovora sa svrhom ponovnog postizanja učinkovitosti lijeka.

Općenito, terapijske preporuke ovise o aktivnosti i težini te proširenosti bolesti i o mogućim komplikacijama, zabilježenima u trenutku dijagnoze ili nastalim u biološkom tijeku bolesti. Budući da je terapija Crohnove bolesti sekvencijskog karaktera razlikujemo razdoblje akutne bolesti i postizanja remisije te razdoblje održavanja postignute remisije. Osim kirurškog pristupa u rješavanju lokalizirane luminalne ileocekalne bolesti - u pravilu - kirurški je pristup indiciran kod definitivnih stenoza/striktura, supurativnih komplikacija, preneoplastičkih i neoplastičkih promjena i kod in-traktabilne bolesti koju nije moguće kontrolirati lijekovima.

2. SELEKCIJA BOLESNIKA

U strategiji odabira bolesnika za anti-TNF terapiju primjenom IFX i ADA važnu ulogu ima nekoliko elemenata: aktivnost bolesti, fenotip i ponašanje bolesti te lokalizacija i proširenost bolesti. Odluka o izboru lijeka mora biti zajednički rezultat suradnje informiranog bolesnika i educiranog zdravstvenog tima. Za razliku od drugih kroničnih, progresivnih i destruktivnih bolesti poput reumatoidnog artritisa, za Crohnovu bolest još ne postoji "zlatni standard" procjene sveukupnih strukturnih oštećenja koji bi predstavljao glavni element selekcije bolesnika i pristupa terapijskoj odluci.

2.1. Aktivnost bolesti

Procjena aktivnosti luminalnog oblika Crohnove bolesti je složena zbog različitih obrazaca očitovanja bolesti u vezi sa sijelom i komplikacijama i otežana je mogućim postojanjem udruženih simptoma u okviru sindroma iritabilnog crijeva ili pridruženih bolesti (interkurentne crijevne infekcije, žučni kamenci, malapsorpcija). Također ne postoji jedinstveni indeks procjene koji bi predstavljao "zlatni standard" aktivnosti bolesti. Procjena aktivnosti luminalne Crohnove bolesti sa svrhom donošenja odluke o primjeni anti-TNF terapije neophodno se temelji se na tri elementa: kliničkoj procjeni koja bi trebala uključivati uporabu kliničkih indeksa aktivnosti, vrijednosti laboratorijskih pokazatelja upale i endoskopskoj procjeni stanja sluznice. Rezultati kliničkih ispitivanja učinka anti-TNF terapije pokazali su da široko prihvaćeni indeks

kliničke aktivnosti CDAI (engl. *Crohn's Disease Activity Index*) dobro korelira s protuupalnim učinkom anti-TNF lijekova na razini sluznice (4,5). Bolesnici s umjerenom (CDAI >220) i teškom (CDAI >450) luminalnom Crohnovom bolešću su skupina bolesnika koju čine potencijalni kandidati za anti-TNF terapiju (6). Zbog složenosti CDAI i potrebe za bolesnikovim dnevnikom simptoma tijekom 7 dana nastao je jednostavniji Harvey-Bradshawov indeks aktivnosti bolesti (HBI) (7). Korelacija između CDAI i HBI je zadovoljavajuća, ali daleko od vrlo dobre i prema rezultatima većine objavljenih studija CDAI je korišten u randomiziranim kliničkim istraživanjima, a HBI većinom u pilot istraživanjima i kohortnim studijama (8). U trenutku pisanja ovog članka u tijeku je projekt izrade novog indeksa aktivnosti bolesti (engl. *Crohn's Disease Digestive Damage score – the Lémann score*) koji bi uzimao u obzir lokalizaciju, težinu, proširenost i reverzibilnost oštećenja crijevne sluznice kao i anamnestičke podatke o ranijim kirurškim intervencijama i resekciji crijeva (9).

Koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) u krvi bolesnika je prihvaćeni i vrlo dostupan biljeg aktivnosti sistemne upale. Koncentracije CRP-a u krvi bolesnika dobro koreliraju s aktivnošću Crohnove bolesti i zacjeljenjem sluznice i povišene vrijednosti CRP-a (>10-20 mg/L) ukazuju na aktivnu bolest (10). Štoviše, visoke inicijalne vrijednosti CRP-a su prediktivne za dobar odgovor na anti-TNF terapiju, a povišene vrijednosti CRP-a (>20 mg/L) i ubrzana sedimentacija (>15 mm/h) su prediktori relapsa bolesti (11,12). Ograničavajući činitelji uporabe CRP-a kao biljega aktivnosti u Crohnovoj bolesti su činjenice da visoke vrijednosti mogu biti odraz bakterijske upale te da CRP ne korelira zadovoljavajuće s aktivnošću bolesti u tankom crijevu (10). Postoje istraživanja koja ukazuju na moguću bolju korelaciju hs-CRP-a (engl. *high-sensitivity C-reactive protein*) s aktivnošću bolesti no očekuje se da navedeni rezultati budu potkrijepljeni reproducibilnim rezultatima budućih istraživanja (13).

Laktoferin i kalprotektin u stolici bolesnika s Crohnovom bolešću također su biljezi crijevne upale na koje u pravilu ne utječe sistemna upala, ali spomenuti biljezi nisu specifični za samu upalnu bolest crijeva već njihove povišene vrijednosti ukazuju na upalno zbivanje u sluznici crijeva. U Crohnovoj bolesti povišene vrijednosti laktoferina i kalprotektina imaju pozitivnu prediktivnu vrijednost za endoskopski aktivnu bolest veću od 90 % (14). U usporedbi s CRP-om i CDAI, fekalni kalprotektin i laktoferin bolje odražavaju aktivnost upale u crijevnoj sluznici i koncentracije laktoferina u stolici djece i odraslih dobro koreliraju sa zacjeljenjem sluznice (15-17). Štoviše, povišena vrijednost kalprotektina je prediktor relapsa u bolesnika s Crohnovom bolešću koji su u kliničkoj remisiji (18-20). Ograniča-

vajući činitelj uporabe kalprotektina i laktoferina jest činjenica da njihove vrijednosti bolje koreliraju s aktivnošću upale u debelom crijevu nego u tankom crijevu (21).

U procjeni stanja sluznice oslanjamo se na dva sukladna endoskopska indeksa aktivnosti: engl. *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* (CDEIS) i engl. *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (CD-SES) (22,23). Oba navedena indeksa su validirana i zabilježena je vrlo dobra reproducibilnost i međusobna podudarnost ispitivača te podudarnost s CDAI (22). Međutim, klinička istraživanja primjene glukokortikoida (GK) u liječenju Crohnove bolesti pokazuju značajnu razliku u postizanju kliničke remisije (93 %) u odnosu na postotak postignute endoskopske remisije (17 %) i u procjeni učinka GK endoskopski indeksi ne koreliraju s kliničkom aktivnosti bolesti (24). Uporaba tih indeksa je vrlo složena i nije pogodna za kliničku praksu te se endoskopski indeksi pretežito koriste u kliničkim ispitivanjima. Rutgeertsov indeks endoskopske rekurencije bolesti nakon resekcije zbog Crohnove bolesti razlikuje bolesnike s odsutnim ili minimalnim lezijama u neoterminalnom ileumu (9 % kliničkog relapsa u sljedećih 7 godina) i bolesnike s izraženim endoskopskim promjenama (klinički relaps unutar 4 godine) što ukazuje na upalu i ulkuse sluznice kao jasnim prediktorima koji prethode kliničkom relapsu bolesti (25). Validirana definicija zacijeljenja sluznice ne postoji no prihvaćen je stav da zacijeljenje sluznice znači odsutnost aktivnih ulkusa sluznice (CD-SES = 0). Osobito su važni rezultati populacijske studije iz Norveške koja i prije ere biologika bilježi važnost zacijeljenja sluznice kao prediktora povoljnijeg dugotrajnog ishoda bolesti i smanjenja potrebe za kirurgijom (26). Zacijeljenje sluznice je dokumentirana kategorija u liječenju bolesti i jasni cilj koji je moguće u značajnom broju bolesnika dosegnuti primjenom biološke terapije infliksimabom i adalimumabom. Klinička istraživanja učinkovitosti anti-TNF terapije bilježe postizanje i održavanje zacijeljenja sluznice primjenom infliksimaba i adalimumaba i postotak bolesnika sa zacijeljenjem sluznice je veći ako se nakon indukcijske terapije nastavi planirana terapija održavanja (27-29). Za azatioprin i uz manje dokaza za metotreksat pokazana je učinkovitost u postizanju (AZA i MTX) i održavanju (AZA) zacijeljenja sluznice i rezultati nedavnog istraživanja (tako zvana "StepUp/TopDown study") pokazuju da je rana agresivna terapija kombinacijom primjene indukcijskih doza infliksimaba i kontinuirane primjene azatioprina/metotreksata učinkovitija u odnosu na konvencionalnu terapiju primjenom kortikosteroida u postizanju i održavanju potpunog zacijeljenja sluznice (u 104. tjednu: 73,1 % vs. 30,4 %; $p=0,0028$) (30-32). Važan je podatak da u navedenim istraživanjima potpuno zacijeljenje sluznice nije bilo povezano s kliničkom remisijom bolesti prema CDAI. Endoskopska procjena sta-

nja sluznice crijeva može unijeti svjetlo u neslaganje između kliničke i laboratorijske procjene aktivnosti bolesti i može identificirati neuspjeh liječenja. Potrebno je istaknuti da redovita procjena cijeljenja sluznice uporabom slikovnih metoda (endoskopija, magnetska rezonancija, ultrazvuk) u svakodnevnoj kliničkoj praksi ujedno znači i povećano opterećenje i korištenje zdravstvenih resursa. Realna su alternativa biološki biljezi (kalprotektin, laktoferin) kao mogući prediktori cijeljenja sluznice. Ostaje otvorenim pitanje može li procjena stanja sluznice utjecati na odluku o terapiji, neovisno o kliničkoj aktivnosti.

2.2. Fenotip i ponašanje bolesti

Rezultati kliničkog istraživanja provedenog prije ere biološke terapije čiji su podaci evaluirani modelom Markov pokazuju da je tipični bolesnik s Crohnovom bolesti sveukupno trajanje bolesti provodio: 24 % vremena u remisiji bez lijekova, 41 % vremena u remisiji nakon kirurgije, 27 % vremena na monoterapiji primjenom 5-ASA i 7 % vremena u teškom obliku aktivne bolesti koja je zahtijevala terapiju primjenom steroida i/ili imunosupresiva (33). Budući da je Crohnova bolest kroničnog tijeka koji je obilježen razdobljima pogoršanja zanimljiv je podatak da se u bilo kojem trenutku trajanja bolesti oko 50% bolesnika nalazi u remisiji i manje od 5 % bolesnika ima stalno aktivnu bolest (34). U fenotipskom razlikovanju izvanrednu važnost ima Montrealska revizija Bečke klasifikacije Crohnove bolesti budući da je pokazano da je tijekom vremena lokalizacija bolesti relativno stabilna, a mijenja se ponašanje bolesti, uz povećanu incidenciju progresije u strikturirajući i penetrirajući oblik bolesti (35-38). Istraživanja korelacije genotipa i fenotipa bilježe povezanost polimorfizma za NOD2 i lokalizacije bolesti u ileumu te povezanost haplotipa 5q31 i penetrirajuće perianalne bolesti (39,40). Međutim, u času dijagnoze Crohnove bolesti poznati serološki biljezi nemaju zadovoljavajuću prediktivnu vrijednost za buduće ponašanje bolesti niti postoji združeni genetički i serološki biljeg imunološke reaktivnosti koji bi mogao predvidjeti tijek bolesti (39). Saznanja i svijest o promjeni karakteristika fenotipa tijekom biološkog trajanja bolesti i nepostojanje kompozitnog genetičkog i serološkog biljega koji bi sa dostatnom sigurnošću mogao predvidjeti individualni tijek bolesti neophodno je sagledati u svjetlu novih ciljeva terapije, uključivši postizanje i održavanje makroskopskog (i histološkog) zacijeljenja sluznice koji impliciraju mogućnost promjene sveukupnog biološkog tijeka Crohnove bolesti (41). Sve je više dokaza da je rana intenzivna terapija luminalnog oblika Crohnove bolesti primjenom anti-TNF lijekova i imunosupresiva povezana s povećanom vjerojatnošću cijeljenja sluznice i održavanjem remisije bolesti bez steroida. S druge strane, sve je više podataka o

kliničkim i epidemiološkim biljezima u času dijagnoze koji mogu predskazati nepovoljnu prognozu i nastanak teškog oblika bolesti.

2.3. Lokalizacija bolesti

Endoskopske i radiološke metode su komplementarne tehnike u definiranju lokalizacije i proširenosti luminalne Crohnove bolesti i osobito je važna činjenica da u času dijagnoze 10 % bolesnika ima bolest ileuma izvan dosega endoskopa i/ili bolest u proksimalnom dijelu probavnog sustava, a u 15,5 % bolesnika se kod postavljanja dijagnoze bilježe penetrirajuće promjene (fistula, flegmona, apsces) što ima bitne implikacije na indikaciju o primjeni anti-TNF terapije (42). Anatomska distribucija i aktivnost bolesti imaju veliko značenje u izboru terapije za svakog individualnog bolesnika. Anatomska distribucija je važna za lijekove s ciljanim djelovanjem u pojedinim odsječcima probavne cijevi kao što su sulfasalazin, mesalazin i antibiotici. Steroidi primijenjeni peroralno ili parenteralno, azatioprin, metotreksat, infliksimab, adalimumab, ciklosporin i takrolim pokazuju svoje učinke u čitavoj probavnoj cijevi. U terapijskom pristupu je neophodno uzeti u obzir razlikovanje ograničene (zahvaćeni odsječak kraći od 30 cm: najčešće ileocekalna lokalizacija ili izolirana bolest kolona ili tankog crijeva) i proširene bolesti (zahvaćeni odsječak duži od 100 cm, bez obzira na lokaciju, u kontinuitetu ili kao zbroj zahvaćenih odsječaka) budući da je proširena aktivna bolest i veće "upalno opterećenje" (42).

3. TERAPIJA

3.1. Umjereni i teški oblik luminalne Crohnove bolesti

Sukladno aktivnosti, osim blagog oblika bolesti prepoznajemo umjereni (CDAI 220 - 450) i teški oblik (CDAI >450) luminalne Crohnove bolesti. Umjereni oblik je klinički karakteriziran bolovima u trbuhu praćenim mučninom i povraćanjem, osjetljivom palpabilnom rezistencijom u trbuhu, gubitkom težine (>10 %) i vrijednostima CRP u krvi iznad normale (obično > 10 mg/L). U umjereni oblik bolesti uključujemo i bolesnike s prethodnim blagim oblikom bolesti bez kliničkog odgovora na odgovarajuću konvencionalnu terapiju. Teški je oblik dodatno klinički karakteriziran vrućicom, kaheksijom (engl. "body mass index": BMI <18 kg m⁻²) i značajno povišenim vrijednostima CRP. Važno je istaknuti da luminalni oblik (B1: nestrikturnirajući i nepenetrirajući sukladno Montrealskoj reviziji Bečke klasifikacije) bolesti karakterizira nepostojanje opstrukcije (B2), fistula i kolekcija u trbuhu (B3), ali može biti udružen s perianalnom bolesti (p) (42).

Infliksimab (IFX) je učinkovit u postizanju remisije u bolesnika s umjerenom i teškom luminalnom Crohnovom bolesti koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju aminosalicilatima, antibioticima, steroidima i imunomodulatorima (43,44). Terapija primjenom kimeričnog protutijela IFX u infuziji je učinkovitija u planiranom režimu terapije: nakon indukcije (IFX 5 mg/kg u nultom, 2. i 6. tjednu) slijedi terapija održavanja (IFX 5 mg/kg svakih 8 tjedana) tijekom održane remisije (45). Rezultati objavljenih istraživanja ukazuju da su IFX monoterapija i terapija kombinacijom IFX i AZA učinkovitije od AZA monoterapije u liječenju bolesnika s umjerenim i teškim oblikom Crohnove bolesti koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju aminosalicilatima i steroidima, a nisu prethodno liječeni primjenom imunosupresiva i/ili biološkom terapijom (remisija bez steroida nakon 26 tjedana: IFX + AZA: 56,8 % vs. IFX: 44,4% vs. AZA: 30,0%; p<0,001: AZA vs. IFX+AZA, p=0,006: AZA vs. IFX) (46). Humano anti-TNF protutijelo ADA koje se primjenjuje supkutano je također učinkovito u liječenju bolesnika s umjerenim i teškim oblikom Crohnove bolesti i učinak je pokazan u bolesnika koji prije nisu liječeni biološkom terapijom, kao i u bolesnika koji su prije liječeni primjenom IFX (47,48). Najučinkovitija terapija je planirani režim terapije: nakon indukcije (ADA u prvoj dozi od 160 mg s.c. i nakon dva tjedna druga doza od 80 mg s.c. slijedi terapija održavanja (ADA 40 mg s.c. svaki drugi tjedan), uz napomenu da je u nekih bolesnika potrebno primijeniti ADA 40 mg s.c. svaki tjedan sa svrhom održavanja remisije (3,49,50). Sukladno rezultatima objavljenih istraživanja skupinu bolesnika koji su mogući kandidati za anti-TNF terapiju primjenom IFX ili ADA u obliku monoterapije ili u kombinaciji s AZA čine bolesnici s umjerenim i teškim oblikom upalne (luminalne) Crohnove bolesti koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju aminosalicilatima, antibioticima, steroidima i imunosupresivima (32,46). Skupinu kandidata za primjenu IFX i ADA čine i bolesnici s prethodnim blagim oblikom bolesti bez kliničkog odgovora na odgovarajuću konvencionalnu terapiju. Sve je više dokaza da rana terapija primjenom kombinacije IFX i AZA ima za posljedicu značajno manju potrebu za steroidima u bolesnika s umjerenim i teškim oblikom Crohnove bolesti koji prije nisu uzimali steroide (32). IFX i ADA je moguće primijeniti kao prvi izbor terapije u određenog broja bolesnika s umjerenim i teškim oblikom bolesti koji ne podnose steroide, u kojih bi primjena steroida izazvala značajne neželjene učinke ili u bolesnika koji ne žele steroidnu terapiju.

3.2. Umjereni aktivna, lokalizirana ileocekalna Crohnova bolest

Prihvaćeni stav da su steroidi osnova terapije umjereni lokalizirane ileocekalne Crohnove bolesti nužno je

promatrati kroz činjenicu o potrebi manjeg izlaganja bolesnika steroidima i kroz činjenicu izostanka učinka steroida u održavanju remisije bolesti (51). Odluka o izboru biološke terapije ovisi o kliničkim značajkama bolesti, fenotipu bolesti, pridruženim bolestima i odgovoru na druge terapijske opcije, ali nedavno istraživanje ukazuje da osim bolesti ovisne o steroidima i otporne na steroide dobrobit od rane terapije ima i bolest koja prethodno nije liječena steroidima, imunomodulatorima i anti-TNF terapijom (32). Spomenuta studija u 26. tjednu bilježi značajnu razliku u postotku remisije bez steroida i bez kirurške resekcije između bolesnika na ranoj kombiniranoj terapiji i konvencionalnoj terapiji ("TopDown": IFX+AZA: 60,0 % vs. "StepUp" konvencionalna terapija: 35,9 %; $p=0,006$). Rezultati studije SONIC ističu veću učinkovitost kombinirane terapije (IFX+AZA) u odnosu na monoterapiju primjenom IFX u postizanju i održavanju remisije bolesti bez steroida u bolesnika s ranim stadijem bolesti (46). Anti-TNF terapiju treba smatrati alternativom za bolesnike s jasno dokazanom aktivnom bolesti, poglavito za bolesnike čija je bolest ovisna o steroidima, otporna na steroide ili bolesnici pokazuju netoleranciju na steroide. Odluku o anti-TNF terapiji primjenom IFX i ADA za umjereno aktivnu lokaliziranu ileocekalnu bolest neophodno je detaljno raspraviti s bolesnikom kao alternativu konvencionalnoj terapiji, posebice u vezi s mogućim rizicima terapije.

3.3. Teška aktivna lokalizirana ileocekalna Crohnova bolest

Za ovaj oblik bolesti, osim konvencionalne terapije peroralno ili parenteralno primijenjenim steroidima kirurški pristup je realna opcija i u tom slučaju odluku je neophodno donijeti dogovorno - u suglasju između zdravstvenog tima (gastroenterolog, abdominalni kirurg) i bolesnika. U svjetlu navedenog važna je činjenica da biološka terapija primjenom IFX ili ADA sa svrhom postizanja i održavanja remisije značajno smanjuje potrebu za kirurgijom i hospitalizacijom (oko 30 % u 12 mjeseci) u bolesnika s aktivnom luminalnom Crohnovom bolesti (52). Prema rezultatima istraživanja, u bolesnika koji prethodno nisu liječeni imunosupresivima primjena kombinirane terapije (IFX+AZA) je učinkovitija od primjene IFX monoterapije u postizanju i održavanju remisije te u zacjeljenju sluznice, uz najveću dobrobit od IFX za bolesnike s povišenim vrijednostima CRP i promjenama sluznice na inicijalnoj kolonoskopiji (46). U bolesnika s teškom aktivnom lokaliziranom ileocekalnom Crohnovom bolesti biološka anti-TNF terapija primjenom IFX i ADA u monoterapiji ili u kombinaciji s imunosupresivom odgovarajuća je za bolesnike s relapsom i objektivno dokazanom aktivnom bolesti. Novija istraživanja bilježe učinkovitost IFX u prevenciji postoperativne reku-

rencije (kliničke i endoskopske) Crohnove bolesti nakon kurativne ileocekalne resekcije (53).

3.4. Crohnov kolitis

Upalne promjene u Crohnovu kolitisu dostupne su analizi slikovnim metodama, poglavito primjenom kolonoskopije i biopsije što omogućuje odgovarajuću procjenu i dokumentaciju tijekom inicijalne obrade i daljnjeg nadzora bolesnika, posebice u vezi s primjenom anti-TNF terapije (54). Budesonid pokazuje učinak ako bolest zahvaća proksimalni kolon, a za lokalnu primjenu mesalaminskih formulacija kao dodatnu terapiju kod lijevostranog kolitisa nema jedinstvenog stava. Steroidi su još uvijek terapija prvog izbora u liječenju Crohnova kolitisa, u kombinaciji s imunosupresivima za bolesnike s relapsom ili zbog smanjenja potrebe za steroidima. Za razliku od bolesnika s rijetkim relapsom u kojih je ponovno uvođenje steroida opravdano, bolesnici s potrebom opetovanih ciklusa steroidne terapije su kandidati za primjenu IFX i ADA. U bolesnika s izrazito aktivnim i teškim oblikom upale debelog crijeva, često u kombinaciji s kompliciranom perianalnom bolesti, potrebno je razmotriti postavljanje proksimalne stome sa svrhom oporavka kolona prije uvođenja anti-TNF terapije. Kod izostanka učinka ili gubitka odgovora na anti-TNF terapiju neophodno je razmotriti kiruršku opciju (55).

3.5. Proširena bolest tankih crijeva

U usporedbi s lokaliziranom bolesti, proširena Crohnova bolest tankih crijeva (>100 cm) karakterizirana je značajnim "upalnim opterećenjem" i nastankom nutritivnog deficita te njezin aktivni umjereni i teški oblik zahtijeva agresivnu terapiju u ranoj fazi bolesti, ponajprije u bolesnika s predskazateljima loše prognoze (v. u daljem tekstu). Rezultati objavljenih istraživanja ukazuju na značajno bolji učinak IFX i ADA u ranoj fazi Crohnove bolesti, uključivši i učinak IFX u prevenciji endoskopskog relapsa nakon kurativne ileokolične resekcije (3,32,56). Kirurški pristup u proširenoj bolesti tankih crijeva nosi rizik od nastanka sindroma kratkog crijeva. U odabranih bolesnika je moguće kombinirati strikturoplastiku za dugotrajne i definitivne strikture s nutritivnom potporom i anti-TNF terapijom. Proširenu bolest tankih crijeva opravdano je liječiti primjenom steroida i azatioprina ili metotreksata, a u bolesnika s aktivnim i umjerenim ili teškim oblikom bolesti u relapsu je moguće primijeniti IFX i ADA, eventualno u kombinaciji s imunosupresivnom terapijom (55). U prevenciji ponovne pojave bolesti, nakon resekcije crijeva moguće je primijeniti anti-TNF ili imunomodulatorsku terapiju, pozorno uvažavajući razdoblje proteklo

od prethodne resekcije i razdoblje od dijagnoze Crohnove bolesti do prve potrebe za resekcijom crijeva (57).

3.6. Bolest jednjaka i gastroduodenuma

Montrealaska revizija (2005.) Bečke klasifikacije Crohnove bolesti prepoznaje zahvaćenost gornjeg dijela probavnog sustava, uključivši jednjak, želudac i dvanaesnik (L4). Bolesnici nemaju simptome ili je bolest karakterizirana mučninom, bolovima u epigastriju, povraćanjem, a u težim slučajevima relativnom ili kompletnom stenozom izlaznog dijela želuca (58). Rezultat raširene uporabe gornje endoskopije probavnog sustava, uključivši i njezinu indikaciju u inicijalnoj obradi Crohnove bolesti je i povećano bilježenje pojavnosti Crohnove bolesti u gornjem probavnom sustavu (59). Rezultati istraživanja u bolesne djece pokazuju da prisutnost bolesti u gornjem probavnom sustavu kod djece s izoliranim kolitisom pomaže u razlikovanju Crohnove bolesti od ulceroznog kolitisa, a nalaz fokalnog gastritisa u djece bez dokaza *H. pylori* infekcije upućuje na postojanje Crohnove bolesti (60). Unatoč činjenici loše prognoze, za Crohnovu bolest jednjaka, želuca i dvanaesnika ne postoje kontrolirana istraživanja koja bi dala čvrst odgovor na terapijske dvojbe i najviše podataka pružaju retrospektivna istraživanja na manjem broju bolesnika (61). Preporučena je primjena inhibitora protonске crpke, kada je to potrebno u kombinaciji s konvencionalnom terapijom primjenom steroida i tiopurina ili metotreksata (62). S obzirom na lošu prognozu Crohnove bolesti gornjeg probavnog sustava, sve više prevladava mišljenje o primjeni anti-TNF terapije u ranoj fazi bolesti (63).

3.7. Biološka terapija pravodobnom primjenom infliksimaba i adalimumaba

Na odluku o izboru terapije za Crohnovu bolest bitno je utjecala težnja za ravnotežom između učinkovitosti i mogućih neželjenih učinaka lijeka i prethodnim odgovorom na terapiju, poglavito u bolesnika s ranim ili učestalim relapsom i u bolesnika čija bolest je ovisna ili otporna na steroide. Biološku terapiju pravodobnom primjenom IFX i ADA neophodno je sagledati u svjetlu relativne učinkovitosti konvencionalne terapije u indukciji i održavanju remisije Crohnove bolesti i činjenice o nepovoljnijem tijeku bolesti u pacijenata s ekstenzivnom primjenom steroida. Nepovoljni epidemiološki, klinički i laboratorijski pokazatelji za nastanak teškog oblika bolesti te stanje sluznice impliciraju odluku o primjeni biološke terapije i imaju značajan utjecaj na ranije uvođenje IFX i ADA u liječenje bolesnika s prepoznatim činiteljima loše prognoze bo-

lesti. S druge strane, uvažavajući činjenicu o određenom broju bolesnika koji u času dijagnoze već imaju teški oblik komplicirane bolesti, prije primjene biološke anti-TNF terapije neophodno je isključiti postojanje striktura ili supurativnih komplikacija poput intraabdominalnih fistula i kolekcija.

3.7.1. Rani i učestali relaps bolesti

Rani relaps (ponovna pojava aktivne bolesti unutar tri mjeseca nakon postizanja remisije određenom terapijom), učestali relaps (dva ili više relapsa bolesti unutar godinu dana) i neprekidni relaps (stalno prisutni simptomi aktivne bolesti bez razdoblja postignute remisije) klinički su relevantni pokazatelji tijeka/ponašanja bolesti i učinka primijenjene terapije. Ne postoji jedinstveno mišljenje treba li primijeniti korigiranu dozu i režim primjene istog lijeka za ponovno postizanje remisije ili posegnuti za indukcijskom terapijom koja može postići veći i brži učinak. Prema rezultatima objavljenih studija za očekivati je da će bolesnici s relapsom umjerenog i teškog oblika dobro reagirati na anti-TNF terapiju primjenom IFX ili ADA, uz napomenu da kombinacija IFX i azatioprina pokazuje značajnu prednost u odnosu na monoterapiju primjenom azatioprina ili IFX (46).

3.7.2. Bolest ovisna o steroidima i bolest otporna na steroide

U više od 50 % bolesnika inicijalno liječenih steroidima Crohnova bolest postaje otporna na steroide ili ovisna o steroidima, osobito u pušača i bolesnika s Crohnovim kolitisom i većina bolesnika inicijalno liječena steroidima u narednih godinu dana zahtijeva jedan od oblika specifične terapije održavanja (64-66). Istraživanja pokazuju da su bolesnici inicijalno liječeni steroidima u 38% slučajeva podvrgnuti kirurškom zahvatu unutar prve godine bolesti, a populacijsko istraživanje iz Kanade bilježi učestalost hospitalizacije zbog Crohnove bolesti od 27/100 000 stanovnika, prosječnu dužinu liječenja od 9 dana i potrebu za kirurgijom u oko polovine hospitaliziranih (64,65,67). Važno je istaknuti i podatak da klinička aktivnost bolesti na steroidnoj terapiji ne korelira sa zacjeljenjem sluznice, za razliku od anti-TNF terapije gdje je zabilježena bolja korelacija navedenih elemenata procjene terapijskog učinka (24,45). Rezultati istraživanja pokazuju da je dodatak steroidnoj terapiji u obliku aminosalicilata bez učinka, a AZA i 6-MP uz steroidnu terapiju pokazuju združeni učinak (NNT = 4) (68,69). Intramuskularna ili subkutana primjena MTX u dozi od 25 mg/tjedan je također učinkovita u liječenju bolesnika sa Crohnovom bolesti otpornom na steroide i ovisnom o steroidima (NNT = 5) (70). Rekurencija Crohnove bolesti (prvo

endoskopska, a kasnije i klinička) nakon kurativne resekcije zbog ileocekalne lokalizacije bolesti bilježi se u 25 % bolesnika godišnje ako nije primijenjena profilaktička terapija, a osnovni epidemiološki faktor rizika za rekurenciju predstavlja pušenje (25,71). Steroidi (prednison i budesonid) nisu učinkoviti, a mesalamin i AZA/6-MP pokazuju umjerenu učinkovitost u prevenciji postoperativne rekurencije Crohnove bolesti nakon kurativne ileocekalne resekcije i nedavno istraživanje bilježi učinak IFX u prevenciji kliničke i endoskopske rekurencije bolesti nakon ileocekalne resekcije (53). IFX i ADA u monoterapiji ili u kombinaciji s AZA ili MTX su učinkoviti u liječenju umjerene i teške Crohnove bolesti u bolesnika koji nisu odgovorili na potpunu i odgovarajuću terapiju steroidima ili imunosupresivom. IFX i ADA se mogu primijeniti u selekcioniranih bolesnika koji nisu prethodno liječeni steroidima, a u kojih su steroidi kontraindicirani ili bolesnici ne pristaju na steroidnu terapiju.

3.7.3. Bolesnici s predskazateljima nepovoljne prognoze i teškog tijeka bolesti

Infliksimumab i adalimumab su učinkovitiji ako se primijene u ranoj bolesti (<2 g.) i u bolesnika s endoskopskim promjenama sluznice (46). Sukladno navedenom, potrebno je identificirati one bolesnike s lošom prognozom koji bi imali najviše koristi od rane primjene imunosupresivne i/ili anti-TNF terapije s ciljem postizanja i održavanja remisije te promjene sveukupnog biološkog tijeka bolesti. Postoje dokazi da se određene kliničke značajke kod dijagnoze Crohnove bolesti mogu povezati s nepovoljnom prognozom i razvojem teškog i kompliciranog tijeka bolesti ("engl. *disabling disease*") unutar 5 godina nakon dijagnoze. Ne postoji čvrsta definicija teškog tijeka bolesti, ali takav tijek karakteriziraju smanjenje kvalitete života, opetovana pogoršanja i hospitalizacije, nastanak ireverzibilnih penetrirajućih ili strikturirajućih promjena, potrebom za opetovanim liječenjem steroidima i potreba za kirurškim zahvatom unutar pet godina od početka bolesti (42). Nezavisna kohortna istraživanja dokumentirala su pojedine epidemiološke i kliničke elemente u trenutku dijagnoze Crohnove bolesti koji upućuju na osobito teški tijek bolesti u sljedećih pet godina. U retrospektivnom dijelu istraživanja iz francuskog centra teški tijek bolesti je definiran potrebom za opetovanim steroidnom terapijom (>2 ciklusa), hospitalizacijom, potrebom za imunosupresivnom terapijom i kirurgijom unutar pet godina od dijagnoze (72). Prema rezultatima retrospektivnog dijela navedenog istraživanja, osobito teški tijek bolesti unutar pet godina je u času dijagnoze bio povezan s pojavom bolesti u mlađoj dobi (<40 g.), s inicijalnom potrebom za steroidnom terapijom i s prisutnošću perianalne bolesti. Prospektivni dio istog istraživanja bilježi teški tijek bolesti u

84 % bolesnika koji su imali dva kriterija kod dijagnoze i u 91 % bolesnika koji su imali sva tri kriterija kod dijagnoze Crohnove bolesti. Kohortno istraživanje iz Minnesote (Olmsted County) bilježi teški tijek bolesti u 54 % bolesnika unutar 5 godina od dijagnoze, a drugo istraživanje, uz strožu definiciju teške bolesti (kompleksna perianalna bolest, resekcija kolona, opetovane resekcije tankih crijeva ili definitivna stoma unutar pet godina od dijagnoze) bilježi teški tijek bolesti u 37 % bolesnika (73,74). Navedeno istraživanje potvrđuje prije dokumentiranu povezanost mlađe dobi (<40 g.), perianalne bolesti i potrebe za inicijalnom steroidnom terapijom s teškim tijekom bolesti, ali ukazuje i na strikturirajući oblik bolesti kod dijagnoze i gubitak više od 5 kg na tjelesnoj težini prije dijagnoze kao elemente povezane s nastankom teškog tijeka bolesti unutar pet godina od dijagnoze Crohnove bolesti. Sukladno navedenom, elementi zabilježeni kod dijagnoze – mlađa dob (<40 g.), proširena bolest, inicijalna potreba za steroidnom terapijom, postojanje perianalne bolesti – mogu se smatrati predskazateljima nepovoljne prognoze Crohnove bolesti (55).

U svjetlu mogućnosti primjene anti-TNF terapije u ranom tijeku bolesti neophodno je sagledati trajanje bolesti i prisutnost dubokih ulkusa na inicijalnoj kolonoskopiji koji imaju značajan utjecaj na sveukupni biološki tijek bolesti i učinak terapije. Kraće trajanje bolesti je značajno povezano sa zacjeljenjem sluznice nakon 12 tjedana terapije primjenom ADA (>5 godina: OR=15,27/≥5 godina: OR=1,21) (75). Duboki ulkusi na inicijalnoj kolonoskopiji predstavljaju predskazatelj veće potrebe za kolektomijom nakon tri godine bolesti (62 % vs. 18 %, p<0,0001.) (76). S druge strane, planirani režim anti-TNF terapije (postizanje i održavanje remisije) je učinkovit u postizanju zacjeljenja sluznice i postizanju duboke remisije (46,77). Rezultati objavljenih studija pokazuju da su upravo zacjeljenje sluznice i duboka remisija (CDAI < 150; CD-SES = 0) povezani s povoljnijim budućim tijekom bolesti (78). Mogućnost intervencije primjenom anti-TNF terapije u ranoj fazi bolesti nagovješćuju i rezultati terapije kombinacijom primjene indukcijskih doza infliksimuma i kontinuirane primjene azatioprina/metotreksata koja je učinkovitija u odnosu na konvencionalnu terapiju primjenom kortikosteroida u postizanju i održavanju potpunog zacjeljenja sluznice (u 104. tjednu: 73,1% vs. 30,4%; p=0,0028) (32).

Osnovno je pitanje mogućnosti terapijskog djelovanja u času dijagnoze Crohnove bolesti sa svrhom promjene sveukupnog biološkog tijeka bolesti uvažavajući predskazatelje loše prognoze i dugoročnu projekciju učinka inicijalne terapije. Prema rezultatima objavljenih istraživanja, intenzivna terapija primjenom IFX i ADA u luminalnoj bolesti može biti učinkovitija od konvencionalne terapije u postizanju realnih ciljeva:

postizanju i održavanju kliničke remisije, zacijeljenju sluznice te postizanju i održavanju "duboke remisije". Pri tome je važno istaknuti da u značajnom broju bolesnika Crohnova bolest vjerojatno neće imati osobito težak tijek koji bi zahtijevao intenzivnu inicijalnu terapiju. Stoga je primjena anti-TNF terapije u prvom redu moguća u bolesnika s visokim rizikom za nastanak teškog tijeka bolesti ("disabling disease"). Realni terapijski pristup u primjeni IFX i ADA se ponajprije oslanja na inicijalnu težinu / aktivnost Crohnove bolesti, težinu i učestalost relapsa te učinak prethodne terapije.

L I T E R A T U R A

1. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Suray N i sur. Efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 644-53.
2. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor – alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD006893
3. Colombel JF, Sandborn W, 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.
4. Best WR, Beckett JM, Singleton JW i sur. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's disease study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
5. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116: 1029-34.
6. Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD. A meta-analysis of the placebo rates of the remission and response in clinical trials of the active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1257-69.
7. Harvey JE, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
8. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity from the Harvey-Bradshaw index. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 304-10.
9. Pariente B, Cosnes J, Danese S i sur. Development of the Crohn's Disease Digestive Damage Score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1415-22.
10. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ i sur. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 707-12.
11. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P i sur. A positive response to infliximab in Crohn's disease: association with higher systemic inflammation before treatment but not with 308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 2003; 37: 351-9.
12. Consigny J, Modigliani R, Colombel JF i sur. A simple biological score for predicting of low-risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 551-7
13. Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R i sur. Relationships between disease activity and serum and faecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1218-24.
14. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Fakkila 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.
15. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J i sur. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin and PMN elastase, CRP and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 162-9.
16. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1017-20.
17. Canani RB, Terrin G, Rapacciuolo L i sur. Faecal calprotectin as reliable noninvasive marker to assess severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 547-53.
18. Tibble JA, Sightorsson G, Bridger S i sur. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15-22.
19. D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V i sur. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2007-14.
20. Gisber JP Bermejo F, Perez-Calle J i sur. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1190-98.
21. Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P i sur. Fecal calprotectin, lactoferrin and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1392-8.
22. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of severity for Crohn's disease: a prospective multicenter study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989; 30: 983-9.
23. 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. *Gastrointestinal Endosc* 2004; 60: 505-12.
24. Modigliani R, Mary JY, Simon JF i sur. Clinical, biological and endoscopic picture of Crohn's disease. Evolution of prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98: 811-18.
25. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Koremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-63.
26. Froslic KE, Jahmsen J, Moum BA i sur. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133: 412-22.

27. Sandborn W. One year data from Sonic study: a randomized, double blind trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 2009; 136(Suppl1): 751f.
28. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR i sur. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402-13.
29. Rutgeerts P. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease – First results of Extend trial. *Gastroenterology* 2009; 136(Suppl1): 751e.
30. D'Haens G, Goebes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo)colitis with azathioprine. *Gastrointestinal Endosc* 1999; 50: 667-71.
31. Manosa M, Naves J, Leal C i sur. Does methotrexate induce mucosal healing in Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 377-8.
32. D'Haens G, Baert F, van Assche G i sur. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 660-7.
33. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ i sur. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: a Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999; 117: 549-57.
34. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M i sur. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 699-706.
35. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T i sur. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of Working P of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19(SupplA): 5-36.
36. Gasche C, Schoelmerich 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.
37. Louis E, Collard A, Oger AF i sur. Behavior of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of disease. *Gut* 2001; 49: 777-82.
38. Cosnes J, Cattin C, Blain A i sur. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244-50.
39. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L i sur. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 61: 105-11.
40. Arnuzzi A, Ahmad T, Ling KL i sur. Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. *Gut* 2003; 52: 1133-9.
41. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: altering the natural history of Crohn's disease – evidence for and against current therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 3-12.
42. 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.
43. Travis SP, Stange EF, Lemann M i sur. European evidence based consensus on diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55(Suppl1): i16-35.
44. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R i sur. American Gastroenterological Association medical position statement on corticosteroids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 935-9.
45. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M i sur. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 433-42.
46. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W i sur. Infliximab, azathioprine or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-95.
47. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-610.
48. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns i sur. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-38.
49. Hanauer S, Lukas M, Macintosh D i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab for the induction of remission in patients with moderate to severely active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 332.
50. 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.
51. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 319-30.
52. Feagan BG, Pannacione R, Sandborn WJ i sur. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from CHARM study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1493-9.
53. Regueiro MMD, Schraut WMDP, Baldoo LMD i sur. Infliximab for prevention of Crohn's disease (CD) recurrence after ileal resection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(Suppl): S412.
54. Vermeire S, Louis E, Van Assche G i sur. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2357-63.
55. 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.
56. Regueiro M, Schraut W, Baldoo L i sur. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 136: 441-50.
57. 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.
58. Wagtmans WJ, Verspaget HW, Lamers CB i sur. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1647-71.

59. Turner D, Griffiths AM. Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 475-8.
60. Parente F, Cucino C, Bollani S i sur. Prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 705-11.
61. Jess T, Winther KW, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen county, Denmark. *Gastroenterology* 2002; 122: 1808-14.
62. Tremaine WJ. Gastroduodenal Crohn's disease: medical management. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 127-8.
63. Kwan LJ, Conklin JL, Papadakis KA. Esophageal Crohn's disease treated successfully with adalimumab. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 639-40.
64. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS i sur. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-50.
65. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M i sur. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 360-2.
66. Franchimont DP, Louis E, Croes F i sur. Clinical pattern of corticosteroid dependent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 821-5.
67. Bernstein CN, Nabalamba A. Hospitalizations, surgery and readmission rates of IBD in Canada. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 110-8.
68. Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL i sur. Mesalazine in Crohn's disease with steroid induced remission: effect on steroid-induced withdrawal and steroid maintenance, Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1996; 110: 688-93.
69. Pearson DC, May GR, Fick G i sur. Azathioprine for maintaining remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, CD000067.
70. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, CD003459.
71. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G i sur. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-63.
72. Yamamoto T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3971-9.
73. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 650-6.
74. Seksik P, Loftus EV, Beaugerie L, Harmsen WS i sur. Validation of predictors of 5-year disabling CD in a population-based cohort from Olmsted County, Minnesota 1983 - 1996. *Gastroenterology* 2007; 132: A-17.
75. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 948-54.
76. Sandborn WJ, Panaccione R, Thakkar R i sur. Duration of Crohn's disease affects mucosal healing in adalimumab treated patients: Results from EXTEND. *J Crohn's Colitis* 2010; S36: P060.
77. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 947-53.
78. Colombel JF, Rutgeerts P, Sandborn WJ i sur. Deep remission for adalimumab treated patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease: Results from EXTEND J Crohn's Colitis 2010; S10: P016.
79. Rutgeerts P, Thakkar R, Kaltenboeck A i sur. Mucosal healing predicts long-term clinical benefits for adalimumab treated patients with Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2010; S37: P061.

S U M M A R Y

ANTI-TNF THERAPY IN TREATMENT OF LUMINAL CROHN'S DISEASE

M. BANIĆ and L. PRKA

*Dubrava University Hospital, Division of Gastroenterology,
Section for IBD and Clinical Nutrition, Zagreb, Croatia*

Biologic drugs directed against main proinflammatory mediator in inflammatory bowel disease (IBD) - tumor necrosis factor α (TNF α) – represent very effective and clinically proven therapy of IBD. Meta-analysis and daily clinical practice confirm efficacy of infliximab and adalimumab in induction and maintenance of remission without steroids in patients with luminal Crohn's disease. Main therapeutic goals are reduction of complications, reduction of number of hospitalizations and surgical interventions and improvement of quality of life, work capacity and reproductive ability of patients. There are few very important issues that one must consider before starting an anti-TNF therapy in patients with luminal Crohn's disease. First, it is necessary to identify patients who failed to respond to conventional drugs and who would benefit the most from early application of biologics. It is very important to exclude presence of strictures or other complications like intraabdominal fistulas and collections before starting anti-TNF therapy. Once we decide to start biologic therapy, it is important to apply adequate dose and regime of anti-TNF therapy and to change and adjust treatment to achieve and maintain remission in patients who lose response. In general, treatment recommendations depend on disease activity and severity, extension and localization of lesions, comorbidities and possible complications of disease and/or treatment. There are few clinical instruments and laboratory surrogates that help us to assess disease activity. Most used are Crohn's Disease Activity Index (CDAI), Harvey – Bradshaw index (HBI), concentration of C-reactive protein (CRP) and fecal lactoferrin and calprotectin. In assessment of mucosal injury we rely on two complementary endoscopic indices of activity - Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) and Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (CD-SES). However, in time of diagnosis of Crohn's disease available clinical, serological or laboratory markers do not have acceptably predictive value for future disease behavior and there are still no genetic indicator that could predict disease course. There are some clinical and epidemiologic factors that could be related to unfavorable disease course. Age less than 40 years, extended disease, need for steroid therapy early after diagnosis and perianal disease are considered to predict worse prognosis in patients with luminal Crohn's disease. According to available data, it seems that early intensive therapy with anti-TNF drugs as monotherapy or in combination with immunosuppressive drugs in this group of patients increases possibility of induction of remission, mucosal healing and maintenance of steroid-free remission. Candidates for anti-TNF therapy are also patients who did not respond to conventional treatment, patients with moderate or severe disease who are intolerant to steroids, patients in whom we expect severe adverse effects from steroid treatment, patients who do not accept steroid treatment and patients with frequent relapses and need for steroids.

Key words: biologic drugs, anti-TNF therapy, Crohn's disease, adalimumab, infliximab