

Srđan Marković, Petar Svorcan

INFLAMATORNE BOLESTI CREVA U 12 LEKCIJA



Inflamatorne bolesti creva u 12 lekcija

Recenzenti:

Prof. dr Njegica Jojić

Akademik, prof. dr Zoran Krivokapić

Urednici:

Prof. dr Petar Svorcan

Ass. dr sci. med. Srđan Marković

Odgovorni urednik

Ass. dr sci. med. Srđan Marković

Za izdavača

Prof. dr Petar Svorcan

Izdavač

Kliničko-bolnički Centar "Zvezdara"

ISBN 978-86-903988-0-5

© Kliničko-bolnički Centar "Zvezdara"

Ovo delo se ne sme umnožavati, fotokopirati i na bilo koji drugi način reprodukovati, ni u celini ni u delovima, bez pismenog odobrenja izdavača.

Srđan Marković, Petar Svorcan

Inflamatorne bolesti creva u 12 lekcija



Kliničko bolnički centar "Zvezdara"
Beograd, 2022.

AUTORI:

Petar Svorcan,

specijalista interne medicine,
gastroenterohepatolog, doktor medicinskih nauka,
redovni profesor Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

Srđan Marković,

specijalista interne medicine,
gastroenterohepatolog, doktor medicinskih nauka,
klinički asistent na Medicinskom
fakultetu Univerziteta u Beogradu

Igor Krdžić,

specijalista opšte hirurgije, doktor medicinskih nauka,
klinički asistent na Medicinskom fakultetu
Univerziteta u Beogradu

Nina Ristić,

specijalista pedijatrije, gastroenterohepatolog,
doktor medicinskih nauka, klinički asistent na
Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu,
Univerzitetska dečja klinika

Marko Kenić,

specijalista opšte hirurgije, klinički asistent na
Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu,
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“

Slobodan Srećković,

specijalista interne medicine, gastroenterohepatolog,
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“

Dušica Vrinić - Kalem,

specijalista interne medicine, gastroenterohepatolog,
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“

Ana Kalaba,

specijalista interne medicine, gastroenterohepatolog,
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“

Lela Trikoš,

specijalista psihijatrije, Kliničko-bolnički centar "Zvezdara"

Aleksandra Paunović Marković,

specijalista patološke anatomije,
magistar medicinskih nauka,
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“

Vesna Janković,

specijalista farmaceutske tehnologije,
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“

Miloš Dujović,

specijalista radiologije, Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“

Olga Mitrović,

zamenik predsednika Udruženja pacijenata sa
Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom (UKUKS)

Dorđe Kralj

specijalizant interne medicine,
Kliničko-bolnički Centar „Zvezdara“

Marijana Janković

specijalizant interne medicine,
Kliničko-bolnički Centar „Zvezdara“

Olga Odanović

specijalizant interne medicine,
Kliničko-bolnički Centar „Zvezdara“

Tamara Knežević Ivanovski

specijalizant interne medicine,
Kliničko-bolnički Centar „Zvezdara“

REČ UREDNIKA

Ova knjiga je nastala iz potrebe da se u našoj zemlji poboljša lečenje, praćenje i poboljšaju odluke u vezi sa dijagnostikom i lečenjem pacijenta sa inflamatornim bolestima creva (nadalje IBD od engl. "Inflammatory Bowel Disease"). Ideja o "IBD u 12 lekcija" nastala je početkom COVID-19 pandemije i rezultirala je objavljivanjem ove monografije. Inflamatorne bolesti creva su hronične, doživotne bolesti i samo pravovremenom dijagnostikom, efikasnost terapije će biti značajnija. U osnovi ovih bolesti, koje mogu dovesti i do nevidljive invalidnosti, leži inflamacija u digestivnoj cevi što vodi u niz potencijalnih komplikacija. Pravovremenom terapijom u većini slučajeva sprečavaju se komplikacije i dolazi do povoljnog ishoda. Nadamo se da će ova monografija doprinostiti potpunijim bavljenjem IBD problematikom na svakodnevnom kliničkom nivou. Razmotrene su i kliničke situacije u kojima se IBD pacijenti mogu naći.

KBC "Zvezdara" ima svoj IBD centar sa tradicijom u kojem se leči preko 1000 IBD pacijenata. Koristimo ovu priliku da spomenemo i naše učitelje i kolege koji su svoj dugogodišnji staž, rad i trud ugradili u razvoj ovog centra, i to su: Prof. dr Milan Andrejević, Prof. dr Obren Popović, Prof. dr Branka Dapčević, Prof. dr Vladimir Vukčević, Prof. dr Njegica Jojić.

U pisanju poglavlja su učestvovali eksperti i mlađi doktori, koji su dali svoje viđenje date situacije kroz prizmu višegodišnjeg iskustva Referentnog centra za lečenje inflamatornih bolesti creva KBC "Zvezdara".

Srđan Marković
Petar Svorcan

UVOD – Opšta razmatranja o inflamatornim bolestima creva	1
Ulcerozni kolitis – opšta razmatranja	4
Šta je neophodno uraditi pacijentu u inicijalnoj proceni?	5
Kronova bolest – opšta razmatranja	6
Ekstraintestinalne manifestacije	9
Diferencijalna dijagnoza inflamatornih bolesti creva	10
Neinfektivne diferencijalno-dijagnostičke bolesti	10
Infektivne diferencijalno-dijagnostičke bolesti	12
Literatura	14
 LEKCIJA 1 - Skorovi u kliničkoj praksi inflamatornih bolesti creva	 15
 LEKCIJA 1A - Klinički skorovi u inflamatornim bolestima creva	 17
Klinički skorovi u IBD	18
Klinički skorovi u ulceroznom kolitisu	20
Klinički skorovi u Kronovoj bolesti	27
Procena kvaliteta života pacijenata sa IBD	33
Klinički skorovi u inflamatornim bolestima creva – Prikaz slučaja 1	35
Klinički skorovi u inflamatornim bolestima creva – PRIMERI IZ PRAKSE	37
Klinički skorovi u inflamatornim bolestima creva – Prikaz slučaja 2	37
Literatura	38

LEKCIJA 1B – Radiološki skorovi u inflamatornim bolestima creva	39
Karakteristike promena na zidu creva kod Kronove bolesti	42
Karakteristike penetrantne/fistulizirajuće forme Kronove bolesti	46
Mezenterijalne karakteristike Kronove bolesti	47
<i>Magnetic Resonance Index of Activity (MaRIA)</i>	50
DWI - MaRIA score (Clermont Score)	51
CD MRI index (CDMI) i MRE global score (MEGS)	51
Skor akutne inflamacije (AIS)	53
Lemann indeks	53
Van Assche Index	54
Ultrazvuk u IBD	56
Literatura	59
 LEKCIJA 1C – Histološki skorovi u inflamatornim bolestima creva	 61
Šta patolog očekuje od endoskopiste?	62
Histološki skorovi u Kronovoj bolesti	62
Histološki indeksi u ulceroznom kolitisu	65
Literatura	69
 LEKCIJA 2 – Hronično-aktivni ulcerozni kolitis	 71
Mehanizam steroidne zavisnosti	74
Pregled lekova koji se koriste u hronično-aktivnom ulceroznom kolitisu	75
Sekvencioniranje biološke terapije u ulceroznom kolitisu	79
Literatura	86

LEKCIJA 3 – Fulminantni ulcerozni kolitis i paučitis	89
Fulminantni ulcerozni kolitis	90
Kako proceniti i predvideti ishod terapije?	92
Oksfordski kriterijumi za procenu terapije – koraci za postupanje u vođenju pacijenta	92
Komplikacije fulminantnog ulceroznog kolitisa	94
Hirurško lečenje ulceroznog kolitisa	96
Hitna hirurgija	98
Elektivna hirurgija	99
Laparoskopska hirurgija kod ulceroznog kolitisa	101
Hirurško lečenje UC – ključne poruke:	103
Smernice Američkog gastroenterološkog udruženja (AGA) za lečenje ulceroznog kolitisa (2021)	104
Paučitis	106
Literatura	117
 LEKCIJA 4 – Operativno lečenje Kronove bolesti	 119
Preoperativna priprema	120
Resekcija	121
Strikturoplastika	123
Crevna opstrukcija	124
Perforacija	124
Krvarenje	125
Apsces	125
Laparoskopska hirurgija	125
Postoperativni recidiv Kronove bolesti	131
Operativno lečenje Kronove bolesti – PRIKAZ SLUČAJA	134
Literatura	139

LEKCIJA 5 – Penetrantna forma Kronove bolesti	141
Perianalna Kronova bolest kroz pitanja i odgovore	145
Dijagnostičke metode u perianalnoj bolesti	145
Medikamentozno i hirurško lečenje	146
Praćenje tokom terapije	148
Penetrantna forma Kronove bolesti – PRIKAZ SLUČAJA	150
Literatura	153
 LEKCIJA 6 – Ekstraintestinalne manifestacije u inflamatornim bolestima creva	 155
Muskuloskeletne manifestacije	156
Kožne manifestacije	159
Oralne lezije	162
Okularne manifestacije	162
Hepato-pankreatično-bilijarne manifestacije	163
Tromboembolijske i kardiovaskularne komplikacije	167
Renalne komplikacije	168
Neurološke komplikacije	168
Pulmološke manifestacije	169
Ekstraintestinalne manifestacije IBD – terapijski pristup	169
Ekstraintestinalne manifestacije u inflamatornim bolestima creva – PRIKAZ SLUČAJA 1	172
Ekstraintestinalne manifestacije u inflamatornim bolestima creva – PRIKAZ SLUČAJA 2	174
Literatura	177

LEKCIJA 7 – Optimizacija terapije u inflamatornim bolestima creva	179
Fekalni kalprotektin	183
C-reaktivni protein	183
Multifaktorijalni indeksi aktivnosti bolesti	184
Primena imidžinga tankog creva	184
Multidisciplinarna nega	185
Algoritmi za proaktivni pristup	186
Pristup terapiji kod B1 subfenotipa CD	186
Pristup terapiji kod B2 subfenotipa CD	187
Pristup terapiji kod B3 subfenotipa CD	187
Optimizacija terapije mesalazinima (5-ASA preparati)	189
Dostupni mesalazinski preparati u RSrbiji	189
Preparati 5-ASA u indukciji i održavanju postignute remisije kod pacijenata sa UC	189
Optimizacija imunomodulatorne terapije	190
Optimizacija antiTNF α terapije	196
Klinička primena antiTNF α terapije	198
Optimizacija vedolizumaba	206
Optimizacija terapije u IBD – PRIKAZ SLUČAJA 1	209
Optimizacija terapije u IBD – PRIKAZ SLUČAJA 2	213
Literatura	216
 LEKCIJA 8 – Trudnoća i inflamatorne bolesti creva	 219
Fertilitet	220
Trudnoća	222
Terapija	223
Težak relaps bolesti u trudnoći	228
Porodaj	229

Uticaj IBD i hronične IBD terapije na plod	229
IBD i potomstvo	230
Postpartalni tok bolesti i laktacija	230
Trudnoća i IBD – PRIKAZ SLUČAJA 1	232
Trudnoća i IBD – PRIKAZ SLUČAJA 2	234
Literatura	236

LEKCIJA 9 – Terapija u inflamatornim bolestima creva: interakcije sa drugim lekovima i neželjene reakcije	239
I Antiinflamatorni lekovi	240
II ANTIBIOTICI	244
III IMUNOSUPRESIVI	249
IV BIOLOŠKI LEKOVI	254
Literatura	258

LEKCIJA 10 – COVID-19 i inflamatorne bolesti creva	259
Tropizam SARS-CoV2 i ulazak u ćeliju	260
Imunski odgovor na SARS-CoV2	261
Intestinalna SARS-CoV2 infekcija	262
SARS-CoV2 infekcija u IBD pacijenata	262
Uticaj imunosupresije na SARS-CoV2 infekciju u IBD pacijenata	265
Vakcinacija IBD pacijenata protiv COVID-19	267
COVID-19 i IBD – PRIKAZ SLUČAJA 1	269
COVID-19 i IBD – PRIKAZ SLUČAJA 2	274
Literatura	276

LEKCIJA 11 – Specifičnosti lečenja inflamatornih bolesti creva u pedijatrijskoj populaciji	277
Lečenje inflamatornih bolesti creva kod dece	279
Inflamatorna bolest creva veoma ranog početka	284
Tranzicija pedijatrijskih pacijenata sa inflamatornim bolestima creva	284
Kronova bolest u pedijatrijskom uzrastu – PRIKAZ SLUČAJA	286
Literatura	291
 LEKCIJA 12A – Psihosocijalni faktori i inflamatorne bolesti creva	 293
Istorijat	294
Psihosocijalni faktori – iskustva i stavovi obolelih	295
Psihosocijalni faktori – sistematizacija	296
Kulturološki faktori	296
Sociodemografski faktori	297
Socijalna podrška	297
Psihički poremećaji	297
Psihosocijalna podrška	302
Literatura	303
 LEKCIJA 12B – Kako poboljšati kvalitet lečenja pacijenata sa inflamatornim bolestima creva?	 307
Lečenje danas	308
Poboljšanje kvaliteta zdravstvene zaštite	309
Zajednički globalni cilj	309
Ključne tačke u poboljšanju kvaliteta lečenja	310

Novi pristupi koji vode u poboljšanje kvaliteta lečenja pacijenata	312
Kvalitet lečenja IBD u Srbiji	313
Zaključak	314
Literatura	315

ZAKLJUČAK – Savremeni pristupi u inflamatornim bolestima creva

Ograničene korelacije između inflamacije, simptoma i komplikacija	318
Kašnjenje u dijagnostici dovodi do neželjenih ishoda	318
Dokazi o aktivnosti bolesti pre dijagnoze	319
Zastoj u rastu i kašnjenje u pubertetu kod dece	319
Rano lečenje može promeniti tok bolesti i sprečiti komplikacije	319
Kako rano dijagnostikovati inflamatornu bolest creva	319
Stratifikacija rizika i prognoza u dijagnostici	320
Rana terapija za Kronovu bolest	322
Rana terapija ulceroznog kolitisa	324
Prediktori neželjenih događaja sa terapijom inflamatornih bolesti creva	325
Strategija lečenja prema cilju	326
Novi blokatori proinflamatornih citokina i signalizacije citokina	329
Kombinovanje biološke terapije	330
Preventivna nega	332
Zašto je važno prepoznati malnutriciju kod IBD pacijenata?	332
Prednosti enteralne ishrane	333
Anemija	334
Lečenje anemije	334

Kako odabrati preparat gvožđa za IBD pacijenta?	334
Ishrana	335
Psihobihevioralna podrška	335
Upravljanje lekovima	335
Pružanje podrške osobama sa invaliditetom	335
Komunikacija	336
Zaključci	336
Literatura	337
Skraćenice	339
Indeks pojmova	340

UVOD

Opšta razmatranja o inflamatornim bolestima creva

Priredili: Srđan Marković
Petar Svorcan

Inflamatorne bolesti creva (engl. Inflammatory Bowel Disease – IBD) obuhvataju dve slične bolesti: Kronovu bolest (engl. Crohn's disease – CD) i ulcerozni kolitis (engl. ulcerative colitis – UC), uz treći entitet indeterminantni kolitis koji obuhvata one forme kolitisa kod oko 10% bolesnika gde se UC i CD ne mogu razlikovati. UC je inflamatorna bolest creva koja zahvata debelo crevo (kolon, slika 1) i karakteriše se prisustvom inflamatornih lezija, specifičnih ulceracija i erozija na sluznici kolona. Glavni simptomi aktivne bolesti su konstantna dijareja sa primesama krvi i sluzi (krvavi proliv), urgentna pražnjenja i tenezmi. Ulcerozni kolitis ima nekih sličnosti sa Kronovom bolešću (CD), još jednom formom inflamatornih bolesti creva. Kronova bolest za razliku od ulceroznog kolitisa, može da zahvati bilo koji segment digestivnog trakta, od usta do anusa. Ulcerozni kolitis je intermitentna hronična bolest koja se karakteriše periodima egzacerbacije (relaps, pogoršanje) i periodima remisije (mirna faza bolesti bez tegoba). Obe bolesti obično zahtevaju terapiju kako bi došlo do remisije. Ulcerozni kolitis se javlja kod 35-100 ljudi na svakih 100.000 u SAD ili manje od 0,1% populacije SAD. Bolest je mnogo češća u severnim delovima sveta, kao i u severnim delovima pojedinih država ili regiona sveta (SAD, Kanada, Skandinavija). Najčešće oboljevaju osobe starosti 15-25 godina, odnosno osobe u šestoj deceniji života. Češće oboljevaju žene u odnosu na muškarce. Apendektomija pre 20. godine i pušenje cigareta su protektivni faktori protiv razvoja ulceroznog kolitisa. Iako je uzrok ulceroznog kolitisa nepoznat, pretpostavlja se da genetski faktori igraju glavnu ulogu u nastanku bolesti. Bolest kod pojedinih osoba može biti izazvana i faktorima sredine. Iako dijeta i način ishrane mogu ublažiti simptome bolesti, smatra se da ulcerozni

kolitis nije izazvan načinom ishrane. Ulcerozni kolitis se leči kao autoimuna bolest. Terapija antiinflamatornim lekovima, imunosupresivima i biološka terapija su usmerene na specifične komponente imunog sistema. Kolektomija (kompletno uklanjanje kolona hirurškim putem, laparoskopskim ili klasičnim pristupom) je povremeno potrebna u slučaju komplikacija bolesti, ili izostanka odgovora na medikamentozno lečenje. Klinička prezentacija ulceroznog kolitisa zavisi od stepena inflamacije u obolelom kolonu tj. aktivnosti bolesti, ali i koliko je kolona zahvaćeno inflamacijom tj. od ekstenzivnosti bolesti. Pacijenti se obično žale na učestale vodenaste stolice sa primesama krvi i sluzi koje traju i po nekoliko nedelja, uz urgentna pražnjenja, tenezme, povremeno i grčeve u trbuhu. Takođe, mogu imati i gubitak u težini i prisustvo krvi prilikom rektalnog pregleda. Hronični gubitak krvi stolicom dovodi do anemije. Bolest je često udružena i sa različitim tipovima bola u trbuhu (tup, oštar, grčevit bol, krčanje i pretakanje u crevima) koje ne prestaje nakon pražnjenja. Ulcerozni kolitis je povremeno praćen sa inflamatornim procesom koji zahvata i ostale delove tela. Tako se javljaju ekstraintestinalne manifestacije bolesti u vidu bolova i otežane pokretljivosti zglobova i bolest ostaje neprepoznata do pojave crevnih simptoma bolesti.

Nepoznat je tačan uzročnik ulceroznog kolitisa, ali postoje brojni faktori koji se smatraju odgovornim za nastanak bolesti:

- Genetski faktori
- Faktori životne sredine (ishrana, dojenje...)
- Izmenjeni imunološki procesi u sluznici creva
- Ostali uzročnici (brojne eksperimentalne teorije, uloga mikrobioma)

Gastrointestinalni mikrobiom čini više od 100 triliona različitih mikroorganizama pod kojima podrazumevamo bakterije, gljivice i protozoe. Zanimljivo je da intestinalni mi-

krobiom ima 100 puta više gena u sebi nego sam domaćin. Većina bakterija koje naseljavaju naš gastrointestinalni trakt pripadaju sledećim rodovima:

1. Firmicutes,
2. Bacteroides,
3. Proteobacteria,
4. Actinobacteria.

Kod zdravih odraslih osoba predominantno nalazimo Firmicutes i Bacteroides. Broj bakterija varira duž digestivne cevi, međutim u kolonu je svakako mikrobiom najbogatiji i što se tiče broja i što se tiče raznovrsnosti. Mikrobiom igra ključnu ulogu u brojnim fundamentalnim procesima u cilju održanja homeostaze domaćina kao što su npr. nutritivna, razvoj imuniteta, metabolizam i odbrana od patogena. Za inflamatorne bolesti creva se smatra da nastaju kao rezultat interakcije između spoljašnjih faktora, mikroba, kao i imunog sistema kod genetički predisponiranih osoba. Postoje podaci iz studija pružaju ubedljive argumente u prilog tome da je intestinalna inflamacija posledica disbioze ili aberantnog imunog odgovora na mikrobiom. U studijama sprovedenim na miševima, dokazano je da sterilna sredina, prevenira nastanak kolitisa u genetički predisponiranih miševa. Kao dodatni argument, može se navesti i to da transfer proinflamatornih bakterija ili mikrobiote obolelih miševa u zdrave miševе može da indukuje inflamaciju, a kao dodatak na sve to treba navesti i činjenicu da kolonizacija creva intestinalnom mikrobiotom IBD donora, dovodi do egzacerbacije kolitisa usled alteracije imunog odgovora. Transfer naivnih CD4⁺ limfocita zdravih miševa, u miševе koji imaju nedostatak T i B limfocita, može indukovati kolitis, a stepen verovatnoće da će se javiti kolitis kod ovih miševa upravo zavisi od različitosti njihove mikrobiote.

Međutim, jedan od najevidentnijih argumenta je upravo taj da je bolest predomi-

nantno najaktivnija u delovima digestivne cevi koja je najbogatija bakterijskom populacijom tj. kolinu. Međutim, dalje se može postaviti pitanje kako se objašnjava bolest u terminalnom ileumu? Upravo u terminalnom ileumu i rektumu, dolazi do relativne staze fekalnog sadržaja.

Još jedna klinička činjenica ide u prilog involviranosti mikrobioma u IBD. Patogenezu – to je upravo podatak da je fekalna diverzija (najčešće ileostoma) efikasna strategija u težim slučajevima Kronove sa ciljem da se postigne remisija bolesti u isključenom segmetnu.

Mnoge mutacije u genomu povezane sa IBD su u vezi sa funkcijom imunološkog sistema, tačnije odnose se se mahom na interakciju između imunog sistema i mikrobioma. NOD2, ATG16L1, CARD9 i mnogi drugi učestvuju u kompleksnoj aktivaciji procesa inflamacije u digestivnom traktu.

NOD2 (*Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 2*) gen kodira intracelularni PRR (pattern recognition receptor) koji interaguje sa peptidoglikanom koji ulazi u sastav bakterijskog zida i gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija. NOD2 se eksprimira u intestinalnim epitelnim ćelijama, a glavna funkcija mu je u odbrani od intracelularnih patogenih bakterija, a takođe učestvuje i u regulaciji odgovora na komensale. NOD2 mutacije dovode do smanjenja nivoa antiinflamatornih citokina, kao što je IL10, a sa druge strane dovode do porasta u broju mukozalnih bakterija. U miševa koji su imali mutaciju NOD2 gena, postoji povećana šansa da će razviti kolitis, a bakterije koje su inače komensali, kao što je to *Bacteroides vulgatus*, uzrokuju promene u funkciji mukozne barijere i povećane ekspresije inflamatornih gena. U ljudi sa NOD2 mutacijom, intestinalna flora je „bogatija“ bakterijama iz *Escherichia* spp., a „siromašnija“ bakterijama iz *Faecalibacte-*

rium spp. Dalje, u pacijenata sa CD, NOD2 mutacija se povezuje sa bolešću ilealne lokalizacije, povećanim postoperativnim recidivima nakon ileocekalne resekcije i sa agresivnim penetrantnim i stenozantnim fenotipom bolesti.

ATG16L1 (Autophagy Related 16 Like 1) doprinosi regulaciji autofagije, koji uključuje razlaganje lizozoma i intracelularni klirens bakterija. NOD2 regrutuje ATG16L1 do plazma membrane, upravo na mesto ulaska invazivnih bakterija. Mutacije u NOD2 ili ATG16L1 u pacijenata sa CD dovode do smanjenja interakcije između njih, što utiče na bakterijski klirens i samu prezentaciju antigena. Varianta ATG16L1, T300A, doprinosi povećanom broju *Bacteroides* spp. i pojačanju Th1 i Th17 imunog odgovora u intestinalnoj lamini proprijii.

CARD9 (*Caspase recruitment domain-containing protein 9*) je centralni signalni molekul u urođenom imunološkom sistemu, koji je neophodan za odbranu domaćina od infekcije. Štaviše, polimorfizmi u CARD9 su ključni faktori rizika za razvoj IBD, što ukazuje da je CARD9 signalizacija ključna za intestinalnu imunološku homeostazu. CARD9 protein je citosolni adapter protein u mijeloidnim ćelijama, koji igra važnu ulogu u odgovoru imuniteta. CARD9 može pokrenuti NF-κB i MAPK signalne puteve, indukovati kaskadu citokina inflamacije i nakon toga zaštititi domaćina od mikrobne invazije.

Ulcerozni kolitis – opšta razmatranja

Ulcerozni kolitis je zapaljenjska bolest debelog creva koja uvek zahvata rektum i može se širiti dalje duž čitavog debelog creva. Bolest se klasifikuje na osnovu ekstenzivnosti, odnosno toga koji deo kolona je zahvaćen:

- Proktitis – zahvaćen samo rektum

- Distalni kolitis – zahvaćen rektum, sigmoidni kolon i descendntni kolon sve do lijevalne fleksure (levi kolon).
- Ekstenzivni kolitis se odnosi na upalu kolona iza lijevalne fleksure kolona.

U upotrebi je i izraz pankolitis koji označava da je zahvaćeno čitavo debelo crevo do ileocekalne valvule (početak tankog creva). Anatomski prikaz kolona dat je na slici 1.

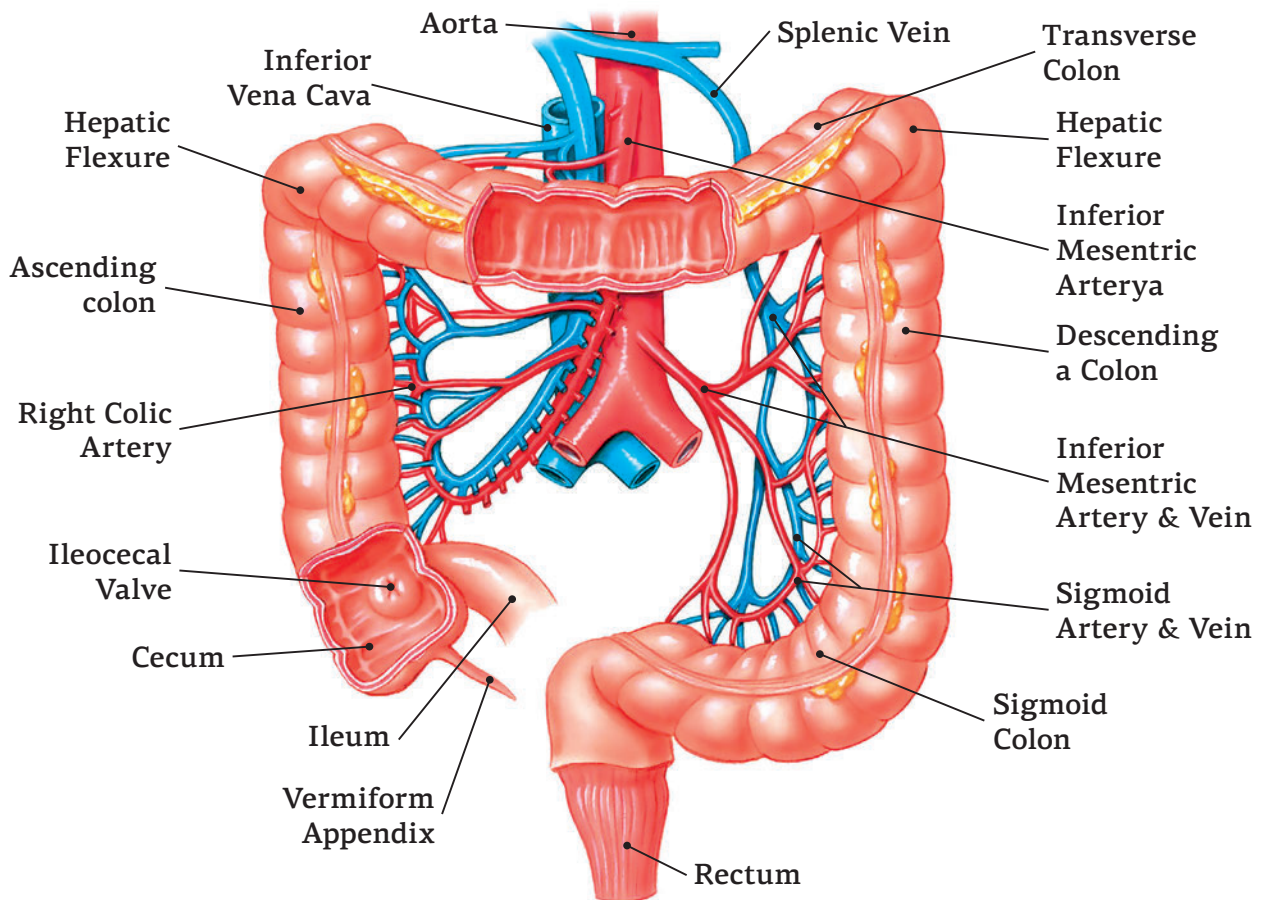
Klasifikacija ulceroznog kolitisa prema aktivnosti bolesti

Blaga aktivnost: Povezana sa <4 stolice dnevno, sa ili bez primesa krvi, bez sistemskih znakova inflamacije i normalnim vrednostima SE (sedimentacija eritrocita) i CRP (C-reaktivni protein). Moguće su pojave blagog bola u trbuhu ili grčeva. Česti su tenezmi - lažni pozivi na stolicu.

Umerena aktivnost: Povezana sa >4 krvave stolice dnevno, sa minimalnim znacima inflamacije. Javlja se anemija koja ne zahteva transfuziju krvi, umeren bol u trbuhu i povišena temperatura od 38 do 39°C.

Teška aktivnost: Povezana sa >6 krvavih stolica dnevno, sa sistemskim znacima inflamacije, tahikardija, visoko febrilne temperature, groznica, anemija i povišene vrednosti SE i CRP.

Fulminantna bolest: Povezana sa više od 10 krvavih stolica dnevno, prisustvom krvi i nevezano za stolicu, bol u trbuhu i distenzija trbuha, anemija koja zahteva transfuziju i dilatacija debelog creva uz znakove teške sistemske inflamacije. Sve ovo dovodi do pojave toksičnog megakolona sa pojavom moguće perforacije što, ukoliko se ne leči, dovodi do smrtnog ishoda.

Slika 1. Debelo crevo kod čoveka

Šta je neophodno uraditi pacijentu u inicijalnoj proceni?

- Kompletna krvna slika (anemija, povišene vrednosti trombocita se sreću kod aktivne bolesti)
- Elektroliti, urea, kreatinin, hepatogram (testovi funkcije jetre), SE i CRP
- Nativna radiografija abdomena, radiografski pregled srca i pluća
- Pregled urina
- Koprokultura (*Yersinia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp.), pregled stolice na *C. Dificile* i parazite
- Podatak o prestanku pušenja ili upotrebi preparata gvožđa ili vitamina B6 kao trigger mehanizmima.
- Endoskopija (kolonoskopija sa ileoskopi-
jom sa serijskim biopsijama). (Slika 2) U aktivnoj bolesti ne forsira se totalna kolonoskopija, već je kod izrazito aktivne bolesti dovoljna i sigmoidoskopija.
- Patohistološki nalazi
- Ukoliko je neophodna biološka terapija, i/ili u slučaju visoko aktivne bolesti prilikom hospitalizacije odmah planirati sledeće analize: Quantiferon Gold test, virusni markeri (HbsAg, antiHCVat, antiHIVat).
- Radiološka dijagnostika (CT/MR abdomena i male karlice, CT/MR enterografija) u zavisnosti od inicijalne prezentacije.

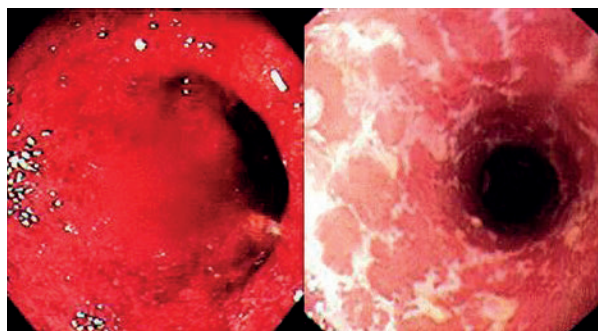
Standardna terapija ulceroznog kolitisa zavisi od ekstenzivnosti i težine aktivnosti bolesti. Cilj terapije je postizanje remisije (klinički, laboratorijski, endoskopski) lekovima, a potom uvođenjem terapije održavanja, koja bi trebalo da spreči ponovni relaps i komplikacije u dužem vremenskom periodu.

Postoje brojni lekovi koji se koriste u terapiji ulceroznog kolitisa:

- Aminosalicilati (sulfasalazin, mesalazin)
- Kortikosteroidi (lokalni, sistemski, oralni)
- Imunosupresivi (azatioprin, metotreksat)
- Biološka terapija (antiTNF α agensi: infliximab, adalimumab, golimumab; antiintegrinska terapija: vedolizumab, anti-IL12/IL23: ustekinumab) i mali molekul - JAK inhibitor (tofacitinib)
- eksperimentalna terapija – kliničke studije (inhibitori IL23, mali molekuli – S1F inhibitori, selektivni JAK inhibitori)

Ukoliko medikamentna terapija uz simptomatsku terapiju ne da odgovarajuće rezultate ili se dese komplikacije bolesti (toksični megakolon, profuzno krvarenje) ostaje hirurgija kao terapijski izbor (kolektomija).

Slika 2. Ulcerozni kolitis (slike sa kolonoskopije, izvor: KBC "Zvezdara")



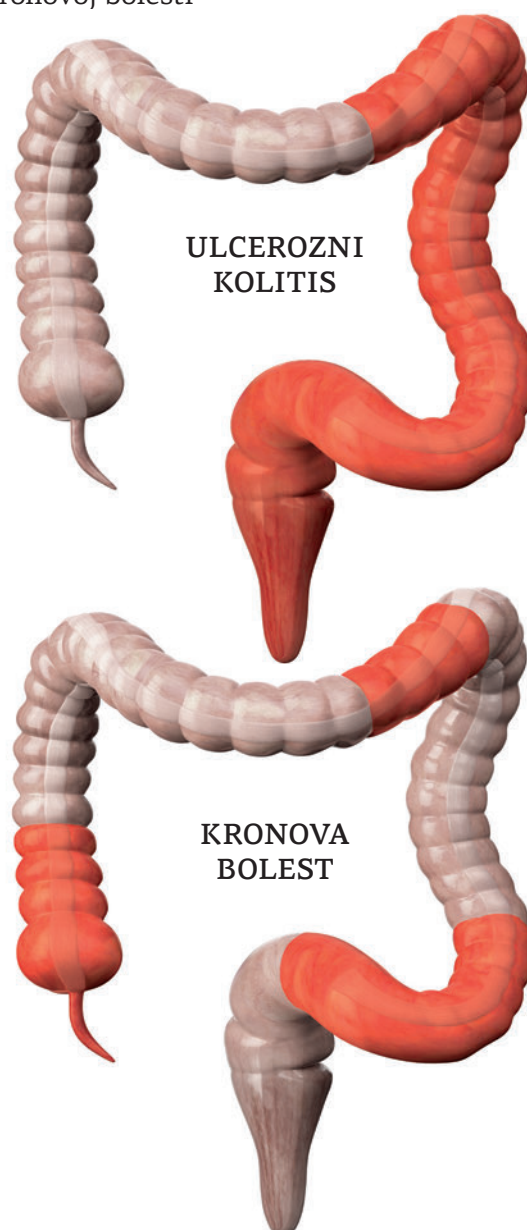
Kronova bolest - opšta razmatranja

Kronova bolest je nespecifično zapaljenjsko oboljenje digestivnog trakta i spada u grupu inflamatornih bolesti creva. Kronova bolest

može da zahvati bilo koji segment digestivnog trakta, od usta do anusa, ali u većini slučajeva ileum (deo tankog creva) i kolon (debelo crevo). (Slika 3) Kronova bolest ima još nekoliko naziva: ileitis, regionalni enteritis, ileokolitis.

Naziv bolesti potiče od dr Burrill B. Crohn, koji je 1932. godine sa kolegama publikovao rad u kojem je do detalja opisao bolest. Prethodno je bolest opisivana kao intestinalna tuberkuloza.

Slika 3. Tipična distribucija inflamatornih lezija u ulceroznom kolitisu, odnosno u Kronovoj bolesti



U razvijenim zemljama Zapadne Evrope učestalost Kronove bolesti je 2-6 slučajeva u populaciji od 100 hiljada stanovnika. Češća je na zapadu Evrope i severu Amerike gde po- gađa 100-150 na 100.000 osoba sa rastućom prevalencom (2 do 3 puta češće) kod belaca i Aškenezi Jevreja nego u drugim etničkim grupama, a najređa je kod crnaca. Zastuplje- nost polova je približno ista. Kronova bolest može da se ispolji u bilo kojem životnom dobu, najčešće između 15. i 35. godine.

Uzrok Kronove bolesti: Ova bolest je go- dinama unazad predmet mnogih istraživača. Danas se misli da u osnovi ove bolesti leži naglašeni imuni odgovor na određene stim- uluse tj. antigene koji mogu biti poreklom iz samog organizma, ali i bakterijskog porekla. Ovi antigeni nisu štetni za većinu ljudi, ali u pojedinim slučajevima mogu biti u osnovi Kronove bolesti i predstavljaju njen okidač (engl. trigger). Naglašenim imunim odgov- orom nastaje produkcija proinflamatornih citokina koji stoje u osnovi zapaljenjskog pro- cesa. Najpoznatiji citokin je faktor tumorske nekroze α (engl. Tumor necrosis factor α).

Različita klinička istraživanja su pokazala da i genetski faktori imaju veoma bitnu ulogu u nastanku ove bolesti. Mutacije na NOD2 (*Nucleotid binding Oligomerisation Domain containing 2*) genu su visoko udružene sa in- flamatornim bolestima creva i mogu uzroko- vati bolest, inicirajući abnormalni odgovor na mikrobiom. NOD2 varijante nisu jasno povezane ili dovoljne da uzrokuju Kronovu bolest. Procene su da NOD2 varijante utiču za 20% od genetske predispozicije za IBD. U prilog genetske osnove IBD ide činjenica da postoji visok stepen konkordantnosti obolje- vanja monozigotnih blizanaca. Opšti rizik da dete pacijenta sa Kronovom bolešću razvije bolest je od oko 2 do 8% i opada u drugom stepenu srodstva na oko 0,1-0,2%, što je mno- go u odnosu na opštu populaciju. Heterozig- oti imaju 1,5 do 4 puta veći rizik, dok ho-

mozigoti ili složeni heterozigoti imaju od 15 do 40 puta veći rizik. Znači da apsolutni rizik kod homozigota prelazi 1-2%. U prilog infek- tivnoj etiologiji bolesti ide činjenica da bak- terija *Micobacterium paratuberculosis* izaziva kod preživara Johneovu bolest, hronično zapaljenjsko oboljenje tankog creva, slično Kronovoj bolesti. Kao predisponirajući fakto- ri Kronove bolesti pominju se dijeta sa dosta rafiniranih šećera i upotreba kontraceptiva. Pušenje je, takođe, jedan od mogućih sin- ergetičkih okidača u nastanku ove bolesti i nepovoljno utiče na tok bolesti.

Kronova bolest je najčešće lokalizovana na završnom delu ileuma (terminalni ile- um), uzlaznom delu debelog creva, čitavom debelom crevu ili ileumu i jejunumu (delovi tankog creva). Zid creva je u celini otečen i zadebljan. Postoje duboke ranice (ulkusi, ul- ceracije), obično su u vidu žlebova. Duboke ulceracije mogu da prodru kroz zid creva i uzrokuju apscese ili fistule. Fistule mogu da nastanu između susednih vijuga creva ili zahvaćenih segmenata creva i mokraćne bešike, vagine ili kože perineuma.

Kronova bolest je hronično oboljenje sa nepredvidljivim pojačanjima (relaps) i pobol- jšanjima (remisija) kliničkog toka. Način is- poljavanja i simptomi zavise od zahvaćenosti regiona creva i opsežnosti bolesti. Simptomi zavise od toga koji je segment digestivnog trakta zahvaćen, stepena ožiljavanja ili suža- vanja creva, prisustva fistula i na osnovu toga mogu biti klasifikovani od blagih do jakih sa periodičnim javljanjem. Kliničke osobenosti Kronove bolesti su najčešće proliv, obično bez krvi, i bol u trbuhu (> 75%) koji ne prestaje nakon defekacije, zatim povišena telesna tem- peratura (>50%), kao i opšta slabost, a moguć je i gubitak u težini. Ponekad, posebno kod dece i starih jedini simptomi mogu da budu povišena telesna temperatura i gubitak u težini. Oblasti ožiljavanja i striktura dovode do abdominalnih bolova sa nadutošću, mukom, povraćanjem,

gubitkom apetita i težine. Abdominalni bol je najčešće lokalizovan oko pupka ili u donjem desnom kvadrantu. Kako je inflamirano tkivo otečeno i fragilno, podložno je stvaranju rana i erozija između vijuga creva, ali i okolnih struktura: petlji creva, creva i bešike, vagine ili kože. Fistule oko analne regije su česte, praćene infekcijom, krvarenjem, bolne su, neprijatne, a apscesi često zahtevaju operaciju.

Efekti Kronove bolesti izvan digestivnog trakta se mogu pojaviti na koži u obliku kožnih osipa (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum), crvenih očiju (konjuktivitis), bolnih zglobova, artritisa i bolesti jetre (primarni sklerozirajući holangitis), hiperkoagulabilnosti, i to su već pomenute ekstraintestinalne manifestacije IBD. Postoji povećan rizik od adenokarcinoma creva kod dugogodišnje bolesti, iako ne tako visok kao kod ulceroznog kolitisa. Komplikacije Kronove bolesti su fistule, opstrukcija creva, apscesi, malnutricija i deficit vitamina B12, gvožđa, kalcijuma, artritis, kožne lezije, lezije očiju, poremećaj rasta i razvoja dece.

Dijagnozu Kronove bolesti treba uzeti u obzir kod svih bolesnika sa hroničnim prolivom, sa ili bez krvi, i bolom u trbuhu. Moguća su atipična ispoljavanja, povišena telesna temperatura neobjašnjenog porekla bez crevnih simptoma ili vancrevna ispoljavanja, recimo artritis ili oboljenje jetre. Kako Kronova bolest može da zahvati i tanko crevo, treba je uzeti u obzir u svim oblicima malapsorpcionih sindroma, intermitentnoj crevnoj opstrukciji i abdominalnim, perianalnim fistulama. Analize krvi su nespecifične. Mogu da pokažu umerenu anemiju (normohromnu, normocitnu ili hipohromnu), povišenu sedimentaciju, leuko i trombocitozu, hipoproteinemiju. Stepene anemije, i stepen inflamatornog sindroma (sedimentacija eritrocita i C-reaktivni protein) su laboratorijski pokazatelji aktivnosti bolesti. Proliv može da dovede

do poremećaja elektrolita, a malapsorpcija u Kronovoj bolesti do steatoreje.

Kronovu bolest je neophodno patohistološki potvrditi, kada je to moguće. Po postavljanju dijagnoze, zadatak lekara jeste da odredi aktivnost (stepen inflamacije) i proširenost bolesti (zahvaćeni segmenti digestivnog trakta). Za postavljanje dijagnoze, određivanje stepena aktivnosti i proširenosti bolesti služe endoskopske i radiološke metode. Kolonoskopija sa ileoskopijom (endoskopski pregled debelog creva i završnog dela tankog creva, terminalnog ileuma) predstavlja nezaobilazan pregled bolesnika sa sumnjom na Kronovu bolest. (Slika 4) Jasna je razlika endoskopske slike u odnosu na sliku zdravog creva, a tome težimo prilikom lečenja ovih pacijenata da crevo bude zdravo, baš kao na slici 5. Prisustvo bolesti u tankom crevu može se ispitati sa rendgenskim pregledom tankog creva barijumom koji se polako napušta (patognomonični „znak vrpce ili žice”), budući da postoje sofisticiranije radiološke metode - CT ili NMR enterografija. Lezije creva su obično diskontinuirane.

Za Kronovu bolest nema leka koji će dovesti do potpunog izlečenja. Ciljevi terapije uključuju uvođenje u remisiju, održavanje remisije, minimalizaciju sporednih efekata lekova i poboljšanje kvaliteta života. Postoje tri glavne kategorije lekova koji se koriste za lečenje Kronove bolesti, a to su: kortikosteroidi, imunomodulatori (azatioprin i metotreksat) i biološka terapija. U toku akutizacije bolesti, kortikosteroidi su terapija izbora, ali se ne koriste u terapiji održavanja. Dijetetski režim podrazumeva manji unos vlakana jer se ona slabo vare, kao i nadoknadu folata, Fe, Ca i vitamina B12, koji nedostaju zbog česte neuhranjenosti ovih pacijenata. Ponekad su simptomi i tok bolesti takvi da je neophodna operacija kako bi se uklonilo obolelo crevo, izdrenirao apsces ili zatvorili fistulozni kanali. Poštedne resek-

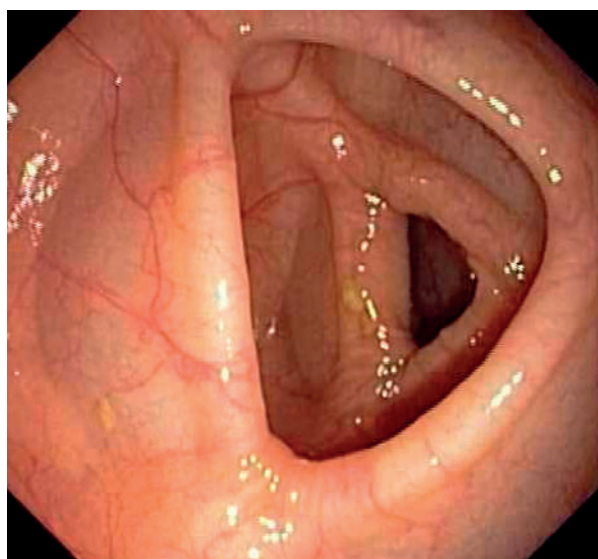
cije tankog creva i/ili kolona su operacije izbora u Kronovoj bolesti. U imunomodulatorima, koji se koriste u našoj zemlji, spadaju azatioprin i metotreksat. Biološka terapija obuhvata monoklonska antitela koja vezuju proinflamatorne citokine i onemogućavaju njihovo dalje učešće u procesu inflamacije. U ovoj grupi lekova najpoznatiji su infliksimab i adalimumab koji deluju na proinflamatorni citokin TNF α . Biološka terapija

koja se koristi za lečenje Kronove bolesti i deluje drugim mehanizmom je antiintegrinska terapija, vedolizumab. Ustekinumab, inhibitor IL23/p40 je biološki lek koji se koristi za lečenje Kronove bolesti. Obećavajuću efikasnost kod pacijenata sa Kronovom bolešću imaju inhibitori IL23 (rizankizumab, guselkumab, mirikizumab, brazikumab). Klinička ispitivanja efikasnosti i bezbednosti ovih lekova su u toku.

Slika 4. Endoskopski nalazi na sluznici kolona i terminalnog ileuma u Kronovoj bolesti (ulceracije, granulomi, inflamatorni polipi) (izvor: KBC "Zvezdara")



Slika 5. Normalna sluznica kolona (izvor: KBC "Zvezdara")



Ekstraintestinalne manifestacije

Pacijenti sa inflamatornim bolestima creva povremeno mogu imati aftozne ulceracije na jeziku, usnama, nepcu i farinksu. Budući da se ulcerozni kolitis smatra sistemskim oboljenjem autoimune etiologije pacijenti mogu imati simptome i komplikacije ostalih organa osim kolona. Učestalost ovih ekstraintestinalnih manifestacija bolesti iznosi 6-47% (više o EIM u Lekciji br. 6). Češće se EIM javljaju kod pacijenata sa Kronovom bolešću, i one su uvek pokazatelj teže forme bolesti.

Neke od EIM u IBD su:

- Aftozne ulceracije usne duplje
- Oftalmološke komplikacije (očne komplikacije):
 - Iritis ili uveitis
 - Episkleritis

- Mišićnoskeletne:
 - Seronegativni artritis (zglobovi)
 - Ankilozirajući spondilitis, artritis kičmenog stuba
 - Sacroiliitis, artritis donjeg dela kičmenog stuba
- Kožne manifestacije:
 - Erythema nodosum (panniculitis ili inflamacija subkutanog tkiva koje zahvata donje ekstremitete)
 - Pyoderma gangrenosum (bolne ulceracije kože)
- Duboka venska tromboza i plućna embolija
- Autoimuna hemolitička anemija
- Primarni sklerozirajući holangitis

Diferencijalna dijagnoza inflamatornih bolesti creva

Poznato je da IBD može da imitira veliki broj bolesti, te je uspostavljanje dijagnoze nekada pravi izazov. Sa jedne strane, simptomi često mogu da zavaraju trag, te da lekara usmere ka drugom pravcu razmišljanja, što može dovesti do kašnjenja u postavljanju dijagnoze, a sa druge strane brzo postavljanje IBD dijagnoze može da prevari i da bude pogrešno, jer simptomi mogu biti i posledica neke druge bolesti.

Postoji čitav spektar bolesti koje dolaze u obzir kada se govori o diferencijalnoj dijagnozi inflamatornih bolesti creva, ali se grubo mogu podeliti na dve grupe – infektivne i neinfektivne.

Za postavljanje dijagnoze pored anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijskih pregleda krvi i stolice, od suštinskog značaja je kolonoskopija sa ileoskopijom, serijskim biopsijama sluznice terminalnog ileuma i kolona, kada god je to moguće. Uz donju endoskopiju, biopsija tankog creva gornjom endoskopijom je od pomoći u postavljanju dijagnoze Kronove bolesti u gornjim segmentima digestivnog

trakta. MR/CT enterografija pruža dragocene podatke o debljini zida creva zahvaćenog inflamacijom. Pregled tankog creva endoskopskom kapsulom ima limitirane indikacije, a isto tako i enteroskopija koja je rezervisana za strogo selektovane slučajeve u referentnim IBD centrima, u slučajevima prisutne Kronove bolesti na tankom crevu.

Pristup u obe bolesti zahteva individualne odluke prilikom upotrebe dijagnostičkih procedura tokom postavljanja dijagnoze. Individualni pristup je, takođe, ključan za uspešno lečenje.

Neinfektivne diferencijalno-dijagnostičke bolesti

Granulomatozne autoimune bolesti, uključujući sarkoidozu i neke **imunodeficijencije**, mogu imati sličnu prezentaciju kao IBD. Sarkoidoza zahvata mnoge organske sisteme, ali se zahvatanje GIT dešava u <1% slučajeva i može se manifestovati abdominalnim bolom, nadimanjem, dijarejom i nespecifičnim nalazima na endoskopiji. Imunodeficijencije su obično bolesti vezane za sinopulmonalni trakt, međutim mogu da dovedu i do enteropatija u oko 10% slučajeva. Simptomi uključuju abdominalni bol i dijareju, a ključno obeležje ove bolesti je izostanak B limocita na patohistološkom preparatu.

Čak i do 30% pacijenata sa vaskulitisom mogu imati gastrointestinalne manifestacije. **Vaskulitisi** malih krvnih sudova, ANCA + vaskulitisi, uključujući mikroskopski polinangitis, Vegenerovu granulomatozu, Churg-Strauss sindrom, Henoh-Schonlein purpura, spadaju upravo u ovu kategoriju. Behčetova bolest može imitirati Kronovu bolest i sa oralnim i genitalnim ulceroznim lezijama, sa malim procentom pacijenata koji imaju i lumi-

nalnu bolest, a dodatno mogu zavarati dodati simptomi Behčetove bolesti, koji mogu ličiti na ekstraintestinalne manifestacije inflamatornih bolesti creva.

Intestinalna ishemija uzrokovana je smanjenim protokom krvi kroz određene regije GIT, najčešće u kolonu, zbog anatomske limitiranog snabdevanja krvlju. Pacijenti sa ishemijskim kolitisom, najčešće se prezentuju grčevitim abdominalnim bolom i krvavim prolivastim stolicama. Endoskopska evaluacija je neophodna kako bi se postavila dijagnoza. Na kolonoskopiji vide se promene u vidu edematozne, fragilne sluznice, eritema, a između ovih regija vidi se bleđa sluznica.

Solitarni rektalni ulkusi su posledica pelvične disfunkcije, te se prezentuju rektalnim krvarenjem i nepotpunom defekacijom. Endoskopski može se videti eritematozna sluznica sa jednim ili pak multiplim ulkusima. Anorektalnom manometrijom otkriva se paradoksalne kontrakcije poda pelvisa i prisustvo kolagenske infiltracije u lamini propriji na patohistološkim preparatima.

Endoskopski nalaz u ulceroznom kolitisu

- Inflamacija rektuma sa proksimalnim širenjem i jasnom demarkacijom u distalnom UC
- Edem sluznice, eritem, gubitak vaskularne šare, kontaktno krvarenje
- Erozijske, ulceracijske, spontano krvarenje
- Suženje lumena, pseudopolipi na terenu hronične inflamacije
- Fokalna inflamacija oko ušća apendiksa – 75% UC pacijenata

Na prvi pogled i **divertikulitis** može ličiti na IBD, međutim, nakon CT nalaza sa kontrastom ili nakon endoskopije ne treba

imati dileme. Dodatno postavljanje dijagnoze može otežati postojanje segmentalnog kolitisa udruženog sa divertikulitisom, ali endoskopski znaci zapaljenja su limitirani samo na regije oko divertikuluma i patohistološki nema znakova hroniciteta.

Bol u trbuhu, gastrointestinalno krvarenje sa ulceracijama u GIT-u Misliti o ...

- Ishemijski kolitis
- Postiradijacioni kolitis
- AV malformacijama
- NSAID enteropatije
- Behčetova bolest
- Intestinalna tuberkuloza
- Kolorektalni karcinomi

Lekovima indukovani enteritis i kolitis se često viđa nakon zloupotrebe NSAID ili nakon hemoterapije. NSAID mogu izazvati ulceracije duž celog GIT, pa čak mogu nastati i stirkutne kao kod Kronove bolesti. Pored toga, kod određenih vrsta hemoterapije mogu se pacijenti prezentovati enteritisom i kolitisom koji podsećaju na IBD, međutim uz pravilnu kliničku korelaciju i uzevši u obzir osnovnu bolest uz dalje nalaze, može se postaviti definitivna dijagnoza.

Karcinom kolona naravno ne treba zaboraviti u diferencijalnoj dijagnozi. Karcinom daje slične simptome, uključujući abdominalni bol, pa i dijereju, potom i rektalno krvarenje, međutim ukoliko klinička slika može da navede da se u diferencijalnoj dijagnozi pojavi sumnja na IBD, nakon endoskopije ne treba imati sumnje. Međutim, **primarni gastrointestinalni limfomi** (obično difuzni krupnoćelijski) mogu često endoskopski biti zamenjeni sa IBD. Ovi tumori su retki i obično se javljaju kod starijih ljudi na imunosupresivnoj terapiji.

Infektivne diferencijalno-dijagnostičke bolesti

Infektivne bolesti mogu da se prezentuju slično kao i IBD sa simptomima u vidu abdominalnog bola, dijareje i endoskopskih/histoloških promena (uključujući i hronicitet). U ovom delu treba da napomenemo da **“nije svaki terminalni ileitis Kronova bolest”**, što je vrlo važno imati na umu prilikom postavljanja dijagnoze.

Endoskopski nalaz u Kronovoj bolesti

- Segmentna distribucija longitudinalnih ulceracija (veći od 4 cm) 37.2%
- Aftozne ulceracije 59.3%
- Sluznica kao kaldrma 23.9%
- * Ne-kazeozni granulom u 13% do 36% biopsija

Najpre treba izdvojiti **Mycobacterium tuberculosis** (“veliki imitator” engl. “the great mimic”). Upravo ovakve nadimke je stekla zbog toga što može da dovede do procesa na različitim organima, te i tako da imitira razne druge bolesti. U gastrointestinalnom traktu, infekcija se najpe javlja kod ljudi koji su imunosuprimirani, ali može se javiti i kod pacijenata sa nekompromitovanim imunitetom. Diferencijacija između CD i intestinalne tuberkuloze može biti vrlo zahtevna, kako u kliničkom tako i u histološkom smislu, posebno zato što se na patohistološkim preparatima mogu videti kazeozni i ne-kazeozni granulomi. Endoskopski promene se najčešće vide upravo na terminalnom ileumu i okolonim crevnim strukturama, povremeno na cekumu, upravo zbog toga što se na ovim mestima nalazi gusto limfoidno tkivo, neutralna pH sredina, a i apsorptivna sredina koja omogućava da se progutane mikobak-

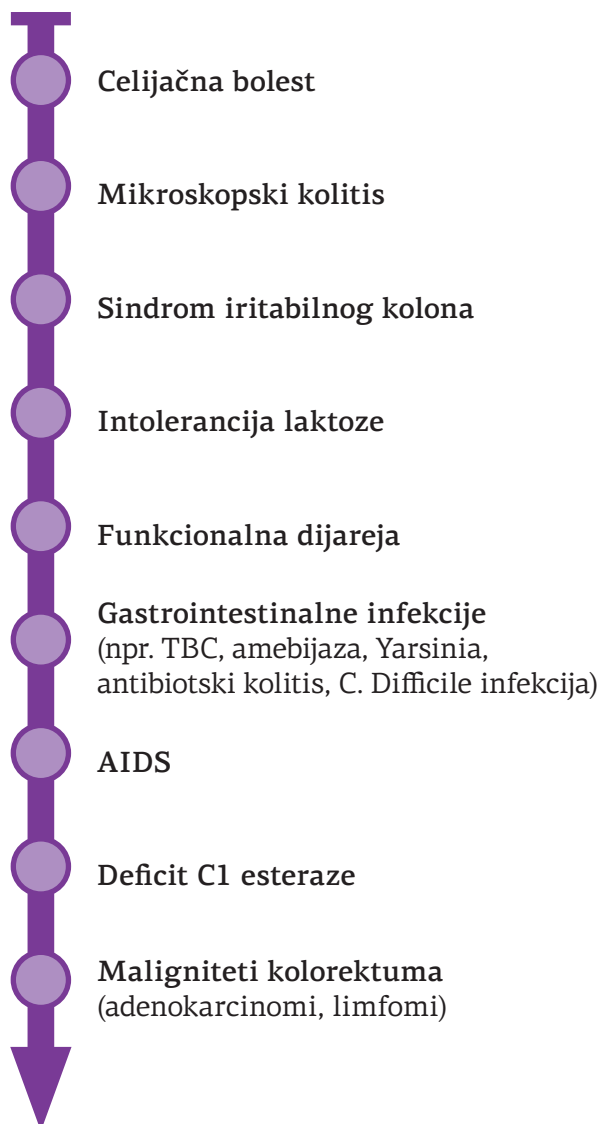
terije apsorbuju upravo na ovom mestu. Ono šta je najbitnije zapamtiti je to da je prilikom postavljanja dijagnoze CD neophodno najpre isključiti infekciju *Mycobacterium tuberculosis*, jer ove dve bolesti u nekim slučajevima mogu i da koegzistiraju, a pogotovu je važno isključiti infekciju *Mycobacterium* pre uvođenja i započinjanja biološke terapije. U praksi kod nas najraširenija je upotreba Quantiferon GOLD testa.

Ostali infektivni agensi koji se mogu otkriti u koprokulturi su: *Yersinia enterocolitica* je bakterijska infekcija do koje dolazi usled ingestije različitih vrsta mesa. A najčešće zahvata terminalni ileum i cekum, dovodeći do ulceracija i oštećenja mukoze, imitirajući CD. Međutim, na patohistološkim preparatima može se napraviti jasna razlika između dve bolesti. **Salmonella**, može zahvatiti i terminalni ileum i kolon, nakon ingestije kontaminirane hrane i vode. Simptomatologija obično podrazumeva povišenu telesnu temperaturu, dijareju, abdominalni bol uz moguću progresiju u vidu sistemske bolesti. Koprokulture doprinose postavljanju dijagnoze, kako najčešće endoskopski i patohistološki nalazi ne mogu napraviti jasnu diferencijaciju. Infekcije kolona, pored *Salmonelle*, uključuju i *Clostridium difficile* (*C. Difficile*), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Campylobacter*, *Aeromonas* i *Entamoeba histolytica*. **Shigella** je invazivna, gram negativna bakterija koja se prenosi fekalnim načinom transmisije, i najčešće uzrokuje “left side” kolitis i može biti detektovana u koprokulturama, te se tako i uspostavlja definitivna dijagnoza. Takođe, na sličan način postavlja se i diferencijalna dijagnoza sa **E. coli** i njenim mnogim varijantama, koje mogu dovesti do abdominalnog bola i krvavih dijareja. *Campylobacter* je takođe gram negativna bakterija koja se prenosi feko-oralnim vidom transmisije, putem kontaminirane hrane i može dovesti do abdominalnog bola, povišene telesne tem-

perature i dijareje. Takođe se može prezentovati kao left side kolitis, međutim detektuje se u koprokulturama i na taj način postavlja se dijagnoza. Bitno je napomenuti da se nakon **Campylobacter** infekcije može razviti i postinfekcioni IBS, te je tada dalja dijagnoza dodatno komplikovana. **C. Difficile** je gram pozitivni bacil, koji najčešće izaziva nozokomijalne infekcije nakon upotrebe antibiotika, međutim sa povećanom incidencom se javlja u IBD pacijenata, posebno kod pacijenata koji se leče od ulceroznog kolitisa, tako da ove dve bolesti mogu koegzistirati. Takođe se otkriva testiranjem stolice na toksine, a pored toga radi se i PCR testiranje.

Na kraju, možda čak i najčešći problem je, sa kojim se gastroenterolozi susreću u svakodnevnoj praksi, napraviti diferencijalnu dijagnozu između funkcionalnih promena digestivnog trakta najpre iritabilnog crevnog sindroma (engl. Irritable Bowel Syndrome – IBS) i inflamatornih bolesti creva. Klinički simptomi ove dve bolesti su jako slični, u vidu abdominalnog bola i dijareja, međutim neophodne su prvenstveno laboratorijske pretrage koje uključuju CRP (u IBS vrednostima unutar referentnih) kao i fekalni kalprotektin (u IBS vrednosti $<50 \mu\text{g/g}$). Diferencijalna dijagnoza hroničnog proliva pored IBD može da obuhvati i dijagnoze pomenute u slici 6.

Slika 6. Diferencijalna dijagnoza hroničnog proliva



Literatura

- Abbott JK, Gelfand EW. Common variable immunodeficiency: diagnosis, management, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015; 35:637–58.
- Bojic D, Markovic S. Terminal ileitis is not always Crohn's disease *Annals of Gastroenterology*. 2011; 24, 271-275.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6:965–90.
- Drummond RA, Franco LM, Lionakis MS. Human CARD9: a critical molecule of fungal immune surveillance. *Front Immunol*. 2018;9:1836.
- D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indexes and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007; 132:763–86.
- Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):16-27.
- Goethel A, Turpin W, Rouquier S, Zanello G, Robertson SJ, Streutker CJ, et al. Nod2 influences microbial resilience and susceptibility to colitis following antibiotic exposure. *Mucosal Immunol*. 2019;12:720-32.
- Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, Krokos I, Leung J, Zimmermann EM. Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. *Gut*. 2005;54:782–8.
- Humbert S, Guilpain P, Puechal X, et al. Inflammatory bowel diseases in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: 11 retrospective cases from the French Vasculitis Study Group. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 ;54(11):1970-5.
- Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14:1660–6.
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease [STRIDE]: determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324–38.
- Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317:1625–9.
- Sutherland LR, Martin F, Greer S, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology*. 1987; 92:1894–8.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; nal report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041–8.
- Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multi-center study. *Gastroenterology*. 2007;133:423–32.
- Turner D, Seow CH, Greenberg GR, Griffiths AM, Silverberg MS, Steinhardt AH. A systematic prospective comparison of noninvasive disease activity indexes in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1081–8.
- Uzzan M, Ko HM, Mehandru S, et al. Gastrointestinal disorders associated with common variable immune deficiency (CVID) and chronic granulomatous disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18:17.
- Vahid B, Spodik M, Braun KN, et al. Sarcoidosis of gastrointestinal tract: a rare disease. *Dig Dis Sci*. 2007; 52:3316–3320.
- Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43:29–32.

LEKCIJA

1

Skorovi u kliničkoj praksi inflamatornih bolesti creva

Priredili: Slobodan Srećković
Marijana Janković
Đorđe Kralj
Miloš Dujović
Aleksandra Paunović Marković
Srđan Marković

LEKCIJA

1A

Klinički skorovi u inflamatornim bolestima creva

Priredili: Slobodan Srećković
Marijana Janković
Đorđe Kralj
Srđan Marković

Klinički skorovi u IBD

Tema sa kojom započinjemo su skorovi kako bismo ujedno i istakli njihovu važnost u kliničkoj praksi. Skorovi nam omogućavaju klasifikaciju bolesti na subtipove, olakšavaju donošenje kliničkih odluka u odabiru terapije, doprinose lakšoj komunikaciji među lekarima i olakšavaju merenje efikasnosti terapije. Nadamo se da su Vas navedeni razlozi ubedili u značaj skorova u svakodnevnoj praksi, stoga ćemo u daljem izlaganju obraditi najvažnije i najkorisnije skorove.

“Red Flag” indeks

Godine 2015. IBD radna grupa definisala je skor pod nazivom “Red Flag” indeks, radi lakšeg i bržeg postavljanja dijagnoze Kronove bolesti ili ulceroznog kolitisa.

Ovaj skor prvenstveno je namenjen primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti, a i samim pacijentima kako bi se na vreme posumnjalo na IBD, a pacijent uputio na dalju dijagnostiku gastroenterologu. Brže prepoznavanje IBD pacijenta i brže postavljanje dijagnoze, dovodi do ranijeg započinjanja sa lečenjem i samim tim sprečavanja komplikacija.

Tabela 1. “Red Flag” indeks – simptomi potencijalnog IBD

1.	Nezaceljujuća ili kompleksna perianalna fistula ili apsces ili perianalna lezija (ne računajući hemoroide)
2.	Blaga febrilnost u protekla 3 meseca
3.	Gubitak u težini (>5% telesne težine) u protekla 3 meseca
4.	Hronična ili rekurentna anemija
5.	Hronična dijareja (> 3 pražnjenja dnevno, tegobe traju duže od 4 nedelje)
6.	Noćna dijareja
7.	Hronični abdominalni bol (> 3 meseca)
8.	Analni bol
9.	Rektalno krvarenje
10.	Postojeća ili prethodno postojeća ekstraintestinalna manifestacija
11.	Urgencije
12.	Rektalna inkontinencija
13.	Rođak prvog kolena sa potvrđenom inflamatornom bolešću creva
14.	Pušač/bivši pušač
15.	Početak rektalnog krvarenja nakon prestanka pušenja cigareta
16.	Bez abdominalnog bola 30-45 min nakon obroka, predominantno nakon povrća
17.	Bilo koji rođak sa autoimunom bolešću
18.	Kontinuirani abdominalni bol
19.	Aškenazi – jevrejskog porekla
20.	Abdominalni bol i dijareja povezana sa upotrebom NSAIL
21.	Istorija <i>Campylobacter</i> infekcije

Poznato je da se kod IBD pacijenata kasni sa postavljanjem dijagnoze. Upravo ovaj skor omogućava da se napravi diferencijalna dijagnoza između funkcionalnih poremećaja gastrointestinalnog trakta i inflamatornih bolesti creva.

Inicijalni “Red Flag” indeks (Tabela 1) se sastoji od 21 simptoma bolesti, zbog kojih

kliničar treba da posumnja na inflamatorne bolesti creva i zatim pacijenta uputi u Referentni IBD centar radi dalje dijagnostike. Multifaktorijskim predikcionim modelom izolovan je “Red Flag” indeks za Kronovu bolest sa 8 parametara i prostim sabiranjem bodova, koji svaki pojedinačni parametar nosi, postavlja se sumnja na IBD. (Slika 1)

Slika 1. “Red flag” indeks za Kronovu bolest

Perianalna fistula - kompleksna ili koja ne zarasta / absces / perianalna bolest ali NE hemoroidi	5
Dijagnoza IBC u prvom kolenu (potvrđena)	4
Gubitak u TT (5% uobičajene TT) u toku prethodna 3 meseca	3
Hronični bol u trbuhu (>3 meseca)	3
Noćni prolivi	3
Blago povišena temperatura u prethodna 3 meseca	2
Nema bola 30-45 minuta posle obroka, uglavnom nakon unosa povrća	2
Odsustvo urgencije na stolicu	2

Skor računati za svakoga ko na jedno pitanje odgovori sa DA. Izračunati ukupan skor i ako je on veći od 8, postavlja se sumnja da bolesnik ima Kronovu bolesti, te dijagnostiku treba usmeriti u tom pravcu.

Inflamatorne bolesti creva (IBD) su idiopatska hronična zapaljenja creva, u čijem nastanku ulogu igra neadekvatan imunološki odgovor uz uticaj kompleksne interakcije genetskih faktora, faktora sredine i crevne mikrobiote. Dijagnoza IBD postavlja se na osnovu kliničke slike, laboratorijskih analiza i endoskopskih procedura sa patohistološkim pregledom biopsijskih uzoraka, a kod nekih pacijenata su potrebne i dopunske radiografske vizualizacione tehnike. Važno obeležje ovih bolesti jeste izrazita raznovrsnost kliničkih, biohemijskih,

endoskopskih i patohistoloskih nalaza kod različitih pacijenata, zbog čega je neophodno objektivno merenje aktivnosti.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi korišćenje indeksa aktivnosti bolesti treba da omogućiti adekvatan individualizovani pristup pacijentu i racionalni izbor odgovarajuće terapije. Danas postoji veliki broj indeksa aktivnosti bolesti za obe bolesti, u daljem tekstu biće opisani najčešće korišćeni skorovi za procenu ulceroznog kolitisa i Kronove bolesti u kliničkoj praksi.

Klinički skorovi u ulceroznom kolitisu

Ulcerozni kolitis je hronično inflamatorno oboljenje debelog creva lokalizovano u mukozu. Klinička slika je izrazito varijabilna sa periodima remisije i relapsa bolesti, zbog čega je veoma važno definisati aktivnost bolesti od koje će zavisiti terapijski pristup, a isto tako neophodno je definisati i ekstenzivnost same bolesti.

Montrealska klasifikacija

Procena aktivnosti i ekstenzivnosti bolesti može se izvršiti na osnovu Montrealske klasifikacije, koja je u širokoj upotrebi.

Ekstenzivnost bolesti ima značajan uticaj na odluku o načinu lečenja bolesnika.

Ekstenzivnost bolesti se određuje na osnovu proširenosti zapaljenja sluznice debelog creva tokom kolonoskopije. Zapaljenje može da bude ograničeno samo na rektum – proktitis (E1), lokalizovano u levoj polovini kolona kada se definiše kao levostrani – distalni kolitis (E2), dok se bolest koja je

proširena i izvan leve polovine kolona označava kao ekstenzivni kolitis (E3). Zahvatanje čitavog debelog creva označava se kao pankolitis. (Tabela 2)

Na osnovu proširenosti bolesti određuje se ne samo da li je pacijentu potrebna sistemska i/ili topikalna terapija, već i način i potreba za daljim praćenjem bolesti. Topikalna terapija bi bila prva linija za bolest lokalizovanu samo na rektumu (supozitorije) i distalnom sigmoidnom kolonu (klizme), dok se sistemska terapija dodaje u slučaju ekstenzivnog kolitisa kao prva inicijalna terapijska opcija, ili u slučaju neuspeha topikalne terapije u E1 ili E2, mada je kombinovana terapija uvek efikasnija. Populacione studije dugotrajnog praćenja bolesnika sa ulceroznim kolitisom ukazale su da od ekstenzivnosti bolesti zavisi i rizik od razvoja karcinoma kolona (CRC), koji raste sa većom proširenošću bolesti. Rizik od razvoja karcinoma kolona je neznatan kod proktitisa, za levostrani kolitis se procenjuje kao 2,8 puta povišen, a kod ekstenzivnog kolitisa na 14,8 puta veću šansu za nastanak CRC. Zbog toga se pacijentima sa levostranim i ekstenzivnim kolitisom savetuju kontrolne kolonoskopije u razmacima ne manjim od 8 do 10 godina.

Tabela 2. Montrealska klasifikacija ekstenzivnosti ulceroznog kolitisa

Oznaka	Proširenost	Opis
E1	Proktitis	Zahvata samo rektum – distalno od rektosigmoidnog prelaza
E2	Levostrani kolitis – distalni	Zahvata delove distalno do lijenalne fleksure
E3	Ekstenzivni kolitis	Zahvata i delove proksimalno od lijenalne fleksure

Sa druge strane, pored ekstenzivnosti bolesti, Montrealska klasifikacija nam definiše i aktivnost bolesti. Zapaljenje može biti bez obzira na lokalizaciju blago, umereno i teško, na osnovu čega se određuje aktivnost bolesti. (Tabela 3) Ovom klasifikacijom je naglašeno razdvajanje blage i umerene aktivnosti

bolesti, budući da mogu postojati razlike u efikasnosti lečenja. Jednostavni klinički test kojim se može postaviti razlika između ove dve kategorije je postojanje vulnerabilnosti sluznice tokom kolonoskopije, tzv. mucosal friability. Test je pozitivan ukoliko se tokom kolonoskopije laganim pritiskom sluznice

creva zatvorenim bioptičkim kleštima izazove krvarenje i ukazuje na umereno tešku

bolest. Ulceracije na endoskopiji ukazuju na tešku formu bolesti.

Tabela 3. Montrealska klasifikacija aktivnosti bolesti u ulceroznom kolitisu

S0 klinička remisija	Asimptomatski
S1 blaga	<4 stolice/dan, bez sistemskih efekata, normalni markeri inflamacije
S2 umerena	>4 stolice/dan, minimalni znaci sistemske toksičnosti
S3 Teška (zahteva hospitalizaciju, parenteralnu kortikosteroidnu terapiju)	>6 krvavih stolica/dan, puls 90/min, ili temperatura >37,5°C, ili Hgb<105 g/l ili SE >30 mm/h

Truelove-Witts indeks aktivnosti bolesti

Ovaj indeks je nastao pedesetih godina prošlog veka i jedan je od najprimenjivanih u praksi. Nastao je kako bi se definisalo akutno teško pogoršanje ulceroznog kolitisa. Podela je izvršena u tri kategorije – blaga, umerena i teška bolest, a na osnovu šest varijabli (Tabela 4):

- broj stolica na dan
- pojava krvi u stolici
- temperatura
- puls
- hemoglobin
- sedimentacija eritrocita i CRP

Ovaj indeks može biti uspešan uz endoskopski nalaz mukozne aktivnosti, a glavni

nedostatak je mali broj kategorija težine bolesti i niska senzitivnost, zbog loše definisanih kliničkih kriterijuma i nemogućnosti kreiranja kvantitativnog skora, potrebnog za pro-

Klinička remisija ulceroznog kolitisa se definiše kao 1-2 stolice na dan, bez primesa krvi, bez sistemskih simptoma kao što su povišena temperatura i tahikardija, uz normalne vrednosti hemoglobina i sedimentacije / CRP.

cenu aktivnosti kod praćenja bolesti i uspeha terapije (više o primeni Truelove - Witts skora u akutnom teškom ataku UC u lekciji 3).

Tabela 4. Truelove - Witts indeks aktivnosti bolesti

	Blaga	Umereno teška	Teška
Krvave stolice / dan	<4	4 ili više ako je	>6 uz to i
Puls	<90/min	<90/min	>90/min ili
Temperatura	<37.5°C	<37.8°C	>37.8°C
Hemoglobin	>11.5 g/dl	>10.5 g/dl	<10.5 g/dl
SE CRP	<20 mm/h / normalan	<30 mm/h <30 mg/l	>30 mm/h ili >30 mg/l

Powell-Tuck indeks aktivnosti

Powell-Tuck je 1978. godine, ocenjujući rezultate kontrolisane oralne primene prednizolona, opisao merenje aktivnosti bolesti koje je kasnije nazvano **Powell-Tuck indeks aktivnosti (St. Marks index)**. Ovaj indeks se temelji na 10 kliničkih varijabli: broj stolica, konzistencija stolice, bol u trbuhu, anoreksija, mučnina/povraćanje, opšte stanje, ekstraintestinalne manifestacije, palpatorna osetljivost trbuha, telesna temperatura, krv u stolici i sigmoidoskopijska. Remisija je definirana sa 0 bodova, a poboljšanje – smanjenjem početnog zbira za 2 boda. Međutim, za Po-

well-Tuck indeks, ni definicija remisije i poboljšanja nisu prošla proveru validnosti.

Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI)

Walmsley i saradnici su 1998. godine opisali novu modifikaciju Powell-Tuck indeksa. Originalnih 10 varijanti dopunili su sigmoidoskopskim nalazom, noćnim pražnjenjem i urgencijama. Daljom analizom razvili su indeks koji obuhvata 6 varijabli (Tabela 5): broj stolica tokom dana, broj noćnih stolica, urgentno pražnjenje, krv u stolici, opšte stanje, ekstraintestinalne manifestacije, a koji je dobro korelirao

Tabela 5. Jednostavan klinički indeks aktivnosti kolitisa (Simple Clinical Colitis Activity Index - SCCAI)

Crevno pražnjenje (broj stolica tokom dana)	
1-3	0
4-6	1
7-9	2
>9	3
Crevno pražnjenje (broj stolica tokom noći)	
0	0
1-3	1
4-6	2
Urgencije	
Bez	0
Uz žurbu	1
Odmah	2
Inkontinencija	3
Krv u stolici	
Bez	0
Trag krvi	1
Povremena pojava krvi	2
Uobičajena pojava krvi	3
Opšte stanje	
Veoma dobro	0
Blago ispod proseka	1
Loše	2
Veoma loše	3
Izrazito loše	4
Ekstraintestinalne manifestacije (uveitis, pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, artropatija)	1 za ekstraintestinalnu manifestaciju

u proceni postizanja remisije i poboljšanja sa drugim indeksima i smanjivao potrebu za kontrolnim endoskopskim pregledima. Zbir varijabli manji od 5 ukazuje na blagu aktivnost, 6 do 10 umereno aktivnu bolest. Zbir preko 10 ukazuje na teško aktivnu bolest.

Mayo Clinic indeks

Schroider i saradnici 1987. godine publikovali su rezultate kliničke studije delotvornosti jednog od mesalazina u lečenju ulceroznog kolitisa. Nisu ni slutili da će tada upravo ovaj skor postati jedan od najčešće korišćenih skorova u kliničkoj praksi. (Slika 2, Tabela 6, Tabela 7) Aktivnost bolesti pre i nakon lečenja su merili novim indeksom koji je uključivao 4 parametra:

- Broj (učestalost) stolica
 - Krv u stolici (rektalno krvarenje)
 - Endoskopski nalaz
 - Ocenu istraživača o opštem stanju bolesnika, koja je obuhvatala i bolesnikovu procenu stanja
- Broj mogućih bodova iznosio je od **0 do 12**.

Kompletna remisija je definisana kao normalizacija broja stolica bez primesa krvi, uz uredan endoskopski nalaz sluznice kolona i dobro opšte stanje bolesnika. (Tabela 6)

Postoji i modifikovani Mayo score, bez endoskopske procene, koji je validan upitnik za procenu aktivnosti bolesti gde vrednost Mayo score ≤ 3 pokazuje remisiju bolesti, 4-6 blago aktivnu bolest, 7-9 umereno aktivnu bolest, a 10-12 predstavlja tešku formu bolesti. (Tabela 7)

Danas se najčešće koristi endoskopski indeks aktivnosti u randomiziranim studijama koje se tiču UC endoskopski *subscore* koji je u sklopu totalnog Mayo skora. Isto tako, totalni Mayo skor bez endoskopskog *subscore* predstavlja modifikovani tj. parcijalni Mayo skor, takođe široko korišćen. (Tabela 7)

Endoskopski Mayo *subscore* koristi šest varijabli u proceni oštećenja sluznice:

- Eritem sluznice
- Vaskularni crtež
- Fragilnost sluznice
- Erozije
- Ulceracije
- Krvarenja

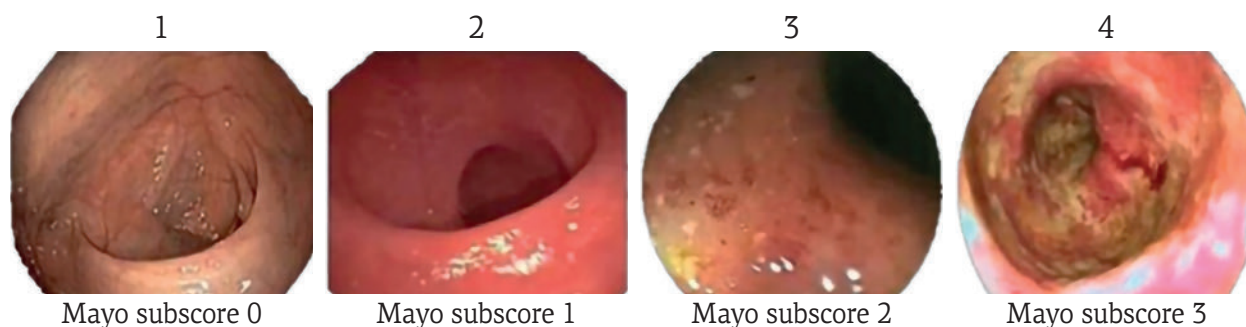
Aktivnost bolesti se klasifikuje ocenom od 0 do 3:

- 0 - neaktivna bolest
- 1 - blago aktivna bolest (eritem, manje izražen vaskularni crtež, blaga fragilnost)
- 2 - umereno aktivna bolest (izraženi eritem, bez vaskularnog crteža, fragilnost, erozije)
- 3 - teška bolest (ulceracije, spontano krvarenje) (Slika 2)

Ocena aktivnosti se uvek procenjuje iz dela kolona gde su promene najizraženije, tako da ovaj indeks ne uzima u obzir ekstenzivnost bolesti.

Iako kao ni ostali spomenuti indeksi aktivnosti nije validiran, Mayo indeks je najčešće korišćen indeks, zbog svoje jednostavne upotrebe i dobre reproducibilnosti među istraživačima.

Slika 2. Endoskopsko ocenjivanje prema Mayo skor



1 - Mayo 0 = neaktivna bolest

2 - Mayo 1 = blago aktivna bolest

3 - Mayo 2 = umereno aktivna bolest (kontaktana osetljivost sluznice, bez ulceracija)

4 - Mayo 3 = teško aktivna bolest (ulceracije)

Tabela 6. Mayo Clinic Indeks (MayoClinic Score, Disease Activity Index - DAI)

Skor	Učestalost stolica	Rektalno krvarenje	Endoskopski nalaz	Opšta procena lekara
0	Normalan broj stolica za pacijenta	Bez rektalnog krvarenja	Normalan ili bez aktivne bolesti	Normalno
1	1 - 2 stolice više od uobičajenog	Tragovi krvi u stolici u manje od polovine broja stolica tokom dana	Blaga aktivnost (eritem, smanjena vaskularna šara, blaga fragilnost)	Blago poremećeno
2	3 - 4 stolice više od uobičajenog	Očigledno prisustvo krvi u većini stolica	Umerena aktivnost (ograničen eritem, odsustvo vaskularne šare, fragilnost, erozije)	Srednje poremećeno
3	5 i više stolica više od uobičajenog	Samo prisustvo krvi	Izrazita aktivnost (spontano krvarenje, ulceracije)	Teško poremećeno
INTERPRETACIJA MAYO SKORA			≤ 2 i subskor ne > 1 Klinička remisija 3 - 5 Blag 6 - 10 Umeren 11 - 12 Težak	

Tabela 7. Modifikovani (parcijalni) Mayo skor

Broj stolica	Skor
Normalan	0
1 - 2	1
3 - 4	2
5 i više	3
Krv u stolici	Skor
Nema	0
Tragovi krvi	1
Krv u manje od polovine stolica	2
Uglavnom krv	3
Klinička procena lekara	Skor
Bolest u remisiji	0
Blaga	1
Umerena	2
Teška	3

Ostali endoskopski skorovi za procenu UC

Godine 1964. Baron i saradnici publikuju rad u kojem gradiraju izgled sluznice rektuma kod 60 UC bolesnika, u zavisnosti od aktivnosti bolesti. Indeks se temelji na skali od 0 do 3, u zavisnosti od težine krvarenja. U ovom je indeksu predstavljen koncept mukozne fragilnosti, ali ovaj indeks ne uzima u obzir postojanje ulceracija. Remisija je definisana kao Baron ≤ 1 . U narednim godinama pojavili su se novi skorovi poput St. Mark's index (Powell-Tuck indeks) i „The Sutherland“ indeksa (UC – DAI indeks), razvijenih

za potrebe kliničkih studija o uticaju mesalamina u lečenju distalnog ulceroznog kolitisa. Godine 1989. predstavljen je novi Rachmilewitz indeks. Indeks je uključivao četiri varijable: vaskularnu šaru, granuliranost, oštećenje sluznice i krvarenje. Kasnije, Feagan i saradnici su predstavili modifikovani Baron indeks. Sama činjenica da postoji toliko razli-

čitih indeksa govori da postoji znatna varijabilnost u interpretaciji endoskopskog nalaza.

Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)

Sa ciljem validiranja pouzdanijeg indeksa, Travis i saradnici su 2012. godine

Tabela 8. Endoskopski skor u ulceroznom kolitisu - UCEIS

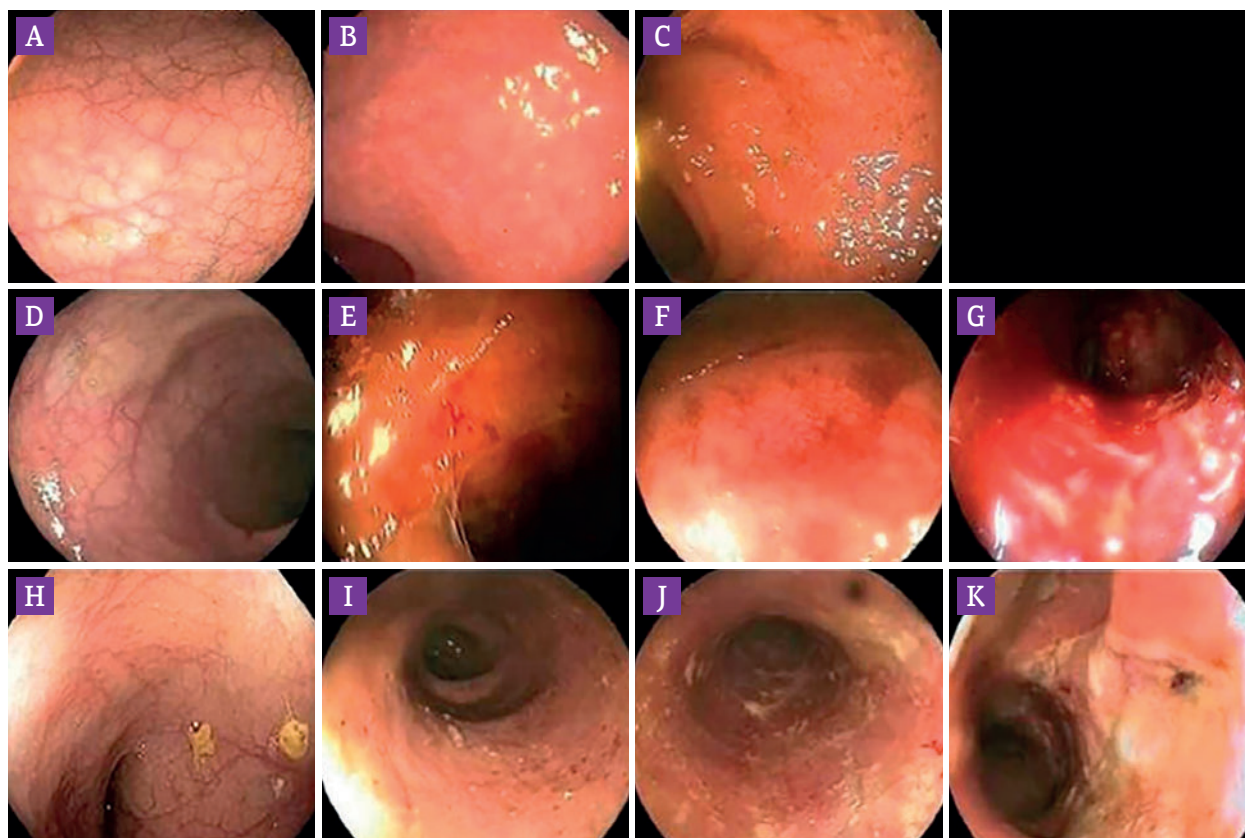
Opis	Bodovi		Definicija
Vaskularna šara	Normalna	1	Normalna vaskularna šara sa jasno definisanom kapilarnom arborizacijom ili zamućena, ili sa neravnomernim gubitkom kapilarnih margina
	Neravnomerno obliterisana	2	Neravnomerna obliteracija vaskularne šare
	Obliterisana	3	Potpuna obliteracija vaskularne šare
Krvarenje	Bez	1	Bez vidljivog krvarenja
	Mukozno	2	Mestimično tačkasto/prugasto pojava koagulisane krvi na površini mukoze, bez mogućnosti ispiranja
	Blago intraluminalno	3	Manja količina tečne krvi u lumenu
	Umereno/teško intraluminalno	4	Prisustvo krvi u lumenu ispred endoskopa ili vidljivo isticanje krvi iz mukoze nakon ispiranja intraluminalne krvi ili vidljivo krvarenje iz hemoragične mukoze
Erozije/ulceracije	Bez	1	Normalna mukoza bez erozija i ulceracija
	Erozije	2	Defekti <5 mm mukoze, beložute boje sa ravnim ivicama
	Ulceracije - superficijalne	3	Veći >5 mm defekti mukoze koji predstavljaju diskretne ulceracije prekrivene fibrinom ali ostaju superficijalno
	Ulceracije - duboke	4	Dublji defekti mukoze sa blago izdignutim ivicama

* Tumačenje UCEIS: 1 - 3 blaga aktivnost (Mayo subskor 1),
4-6 umerena aktivnost (Mayo subskor 2),
> 7 teška aktivnost (Mayo subskor 3)

predstavili UCEIS indeks (engl. *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*). Ovaj indeks koristi tri endoskopske karakteristike: a) vaskularni crtež, b) krvarenje i c) erozije/ulceracije. Fragilnost kao najvarijabilnija

komponenta je isključena iz analize. Godinu kasnije, 2013., Samuel i saradnici prospektivno su validirali UCCIS indeks (engl. *Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity*). (Tabela 8), (Slika 3)

Slika 3. Endoskopske slike prikazuju UCEIS skor za: vaskularnu šaru (1 - 3): (A) 1, (B) 2, i (C) 3; krvarenje (1 - 4): (D) 1, (E) 2, (F) 3, i (G) 4; erozije i ulceracije (1 - 4): (H) 1, (I) 2, (J) 3, i (K) 4.



Iako je u posljednjih pedesetak godina predložen veliki broj različitih indeksa aktivnosti bolesti, do sada nijedan nije adekvatno vrednovan. Prednosti i nedostaci široko korišćenih indeksa u ulceroznom kolitisu su prikazani u tabeli 9. Pre više godina, ECCO konsenzus je prepoznao važnost da se odredi stepen aktivnosti bolesti, jer je to uslov za pravu odluku o načinu lečenja bolesnika. Od aktivnosti bolesti zavisi odluka da li je potrebno lečenje, a ukoliko jeste to utiče na vrstu terapije: peroralna, intravenska, biološka terapija ili hirurško lečenje. Iz sistematskih pregleda literature se vidi da u svakodnevnoj praksi najviše se koristi neka od modifika-

cija Truelove - Witts indeksa, a u kliničkim studijama originalni ili parcijalni Mayo skor. Za sve bolesnike, koji ispunjavaju kriterijume prema Truelove - Witts, potrebna je hitna hospitalizacija kako bi se izbeglo kasno donošenje važnih odluka i smanjio perioperativni morbiditet i mortalitet.

Pokazalo se u ECCO konsenzusu kako će kombinacija kliničkih, laboratorijskih i endoskopskih parametara sa patohistologijom crevne sluznice najbolje pomoći kliničarima u odlukama o praćenju i lečenju pacijenata sa ulceroznim kolitisom, ali je naglašeno da treba bolje definisanje i vrednovanje kliničkih i endoskopskih aktivnosti bolesti.

Tabela 9. Pregled skorova, korišćenih u svakodnevnoj IBD praksi, za ulcerozni kolitis i njihove prednosti i nedostaci

Ulcerozni kolitis				
Truelove -Witts indeks	S	Objektivne varijable, lak za upotrebu	Nema anatomskih varijabli	Klinički pristup /odgovor na terapiju
Powell-Tuck indeks	S	Endoskopski, klinički i laboratorijski indikatori	Numeričke kliničke i endoskopske varijable	Klinički pristup/ odgovor na terapiju
Mayo skor	S	Pojednostavljen, endoskopski i klinički	Ne uzima u obzir ekstenzivnost	Klinički pristup/ odgovor na terapiju
Montreal	C/S	Uzima u obzir ekstenzivnost i kliničke indikatore	Limitiran broj validacionih studija	Klinički pristup/ odgovor na terapiju

C = klasifikacioni sistem

S = skor težine bolesti

Klinički skorovi u Kronovoj bolesti

Kronova bolest je hronično, granulomatozno oboljenje nepoznate etiologije i nejasne patogeneze, koje može zahvatiti celu digestivnu cev – od usta do anusa. Kronovu bolest karakteriše transmuralna inflamacija zahvaćenih crevnih segmenata koja je diskontinuirana, a simptomi bolesti u zavisnosti od lokalizacije su različiti. Kao i kod ulceroznog kolitisa, skorovi u praćenju progresije same bolesti, u određivanju terapije i praćenju efekta same terapije igraju važnu ulogu.

Montrealska klasifikacija

Kao i kod UC, počecemo od Montrealske klasifikacije. Montrealska revizija Bečke klasifikacije je prezentovana na Svetskom kongresu gastroenterologa u Montrealu 2005. godine i danas se smatra internacionalnim standardom fenotipske klasifikacije Kronove bolesti.

Montrealska klasifikacija za CD je kompleksnija nego ona u ulceroznom kolitisu, jer uzima u obzir:

- Starost pacijenta u trenutku dijagnoze bolesti
- Lokalizaciju
- Prezentaciju bolesti

Bitno je na vreme prepoznati faktore loše prognoze i delovati pravom terapijom.

Lokalizacija bolesti se klasifikuje kao **L1** - terminalni ileum, **L2** - kolon, **L3** - ileum i kolon, **L4** - gornji GI trakt. Fenotipske prezentacije bolesti su klasifikovane kao: **B1** - nestenozantna i nepenetrantna bolest (luminalna bolest), **B2** - stenozantna i **B3** - penetrantna bolest obuhvata intraabdominalne fistule i apscese, dok su perianalne fistule i perianalni apscesi izdvojeni kao „**p**“ (perianal) oznaka, koja se ako postoji dodaje fenotipovima B1, B2, B3. (Tabela 10)

Tabela 10. Montrealska klasifikacija Kronove bolesti

Starost u trenutku postavljanja dijagnoze	Lokalizacija bolesti	Prezentacija bolesti
A1: <16	L1: Ilealna	B1: Inflammatory (nestricturing - nonpenetrating)
A2: 17-40	L2: Kolonična	B2: stricture-forming - stenosing
A3: >40	L3: Ileokolonična	B3: penetrating
	L4: Isolated proximal / upper GI	p: perianal disease

Iskustvo je pokazalo da kod odraslih ljudi lokalizacija bolesti nakon postavljanja dijagnoze najčešće ostaje istovetna tokom godina, ali se predominantna fenotipska prezentacija može promeniti, uz porast broja bolesnika koji iz nestenozantnog i nepenetrantnog oblika razvijaju tokom vremena stenozantni ili penetrantni oblik bolesti.

Montrealsku klasifikaciju je podržalo Evropsko društvo za Kronovu bolest i ulcerozni kolitis (ECCO) i daje joj se prednost u odnosu na raniju Bečku klasifikaciju, zbog bolje mogućnosti detekcije onih ranih promena predominantnog fenotipa koje su udružene sa kasnijom potrebom ozbiljnijih hirurških intervencija. Ova mogućnost predviđanja toka Kronove bolesti, uz pomoć određenih kliničkih parametara već u trenutku postavljanja dijagnoze, može pomoći pri donošenju odluke o vrsti inicijalne terapijske strategije.

Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Klinička aktivnost Kronove bolesti procenjuje se na osnovu indeksa aktivnosti Kronove bolesti - CDAI. Od 18 potencijalnih prediktorskih varijabli, istraživači su odredili 8 varijabli kojima se definiše CDAI zbir - score. Zbirom od 0 do približno 600 bodova pokušava se određivanje stepena aktivnosti bolesti.

Postoji više kritika odnosno nedostataka ovog indeksa. Pri pokušaju skorovanja pojedinih slučajeva bolesti, ustanovljene su značajne razlike između pojedinih istraživača ("interobserver variability"), koje su ipak poboljšane nakon diskusija i boljih edukacija. Zatim, opšte stanje i intenzitet bola izrazito zavise od subjektivne procene pacijenta i teško ih je objektivno proceniti.

Tumačenje CDAI skora:

- CDAI <150 ide u prilog blage bolesti,
- CDAI od 150-450 za umereno aktivnu bolest,
- CDAI >450 za teško aktivnu Kronovu bolest. Tabela 11

Dalje, sve tri kategorije se odnose na 7 dana pre ocenjivanja, što znači da se podaci unose retrogradno, prema sećanju bolesnika. Zbog toga su autori predlagali da se ti podaci unose iz dnevnika koji bolesnik vodi tokom 7 dana. Takođe, CDAI nije pogodan za procenu aktivnosti kod pacijenata sa fistulama ili težom stenozom kao ni kod bolesnika nakon opsežnijih hirurških resekcija. Na kraju, CDAI je kompleksan indeks i relativno ga je teško izračunavati u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

U tabeli 11 možete pronaći CDAI indeks.

Tabela 11. CDAI - Crohn's disease activity indeks

Bol u trbuhu tokom sedam dana 0 = odsutna 1 = blaga 2 = umerena 3 = teška	X6
Opšte stanje tokom sedam dana 0 = dobro 1 = umereno 2 = loše 3 = vrlo loše 4 = izrazito loše	X6
Ekstraintestinalne manifestacije	X30
Opoidi kao terapija proлива 0 = ne 1 = da	X4
Palpabilne abdominalne mase 0 = ne 1 = verovatna 5 = sigurna	X10
Hematokrit: m = 47 ž = 42	X6
1 - (aktuelna / standardna TT) x 100	X1

Harvey - Bradshaw indeks (HBI)

Kako zbog navedenih mana CDAI nije baš praktičan, Harvey - Bradshaw indeks je publikovan 1980. godine kao jednostavnija verzija CDAI, pogodnija za rutinsku primenu. On obuhvata 5 kliničkih varijabli. (Tabela 12) Lakši je za izračunavanje, ali sa druge strane ima nedostatke kao i CDAI, a to je pre svega problem objektivnog ocenjivanja opštih kliničkih varijabli.

Tumačenje Harvey - Bradshaw skora

- < 5 = Remisija
- 5 - 7 = Blaga aktivnost
- 8 - 16 = Umerena aktivnost
- > 16 = Teška aktivnost

Međutim, prednost Harvey - Bradshaw indeksa je u tome što sagledava stanje u toku jednog dana, a ne u proteklih 7 dana poput CDAI.

Tabela 12. Harvey - Bradshaw indeks

Opšte stanje	
Dobro	0
Srednje	1
Loše	2
Vrlo loše	3
Izrazito loše	4
Bol u trbuhu	
Nema	0
Blag	1
Umeren	2
Ozbiljan	3
Palpatorna osetljivost	
Nema	0
Nesiguran nalaz	1
Siguran nalaz	2
Siguran nalaz uz bol	3
Broj stolica/dan	
Svaka stolica	1
Komplikacije (1 za svaku)	
Artralgiya	1
Uveitis	1
Erythema nodosum	1
Afte	1
Pyoderma gangrenosum	1
Analna fisura	1
Nova fistula	1
Apsces	1

Van Hees indeks kliničke aktivnosti bolesti

Zbog relativno male objektivnosti drugih indeksa, jer se mahom temelje na tegobama pacijenata, razvijen je jos jedan indeks kojim se aktivnost bolesti procenjuje samo objektivnim parametrima, tzv. Van Hees indeks. Van Hees indeks ne korelira dobro sa prethodno opisanim indeksima, uključujući i CDAI. On je dobar za ona istraživanja u kojima se bolest meri i korelira sa inflamatornim parametrima kao sto su citokini. Prikazan je na tabeli 13.

Tabela 13. Van Hees indeks

Varijable	Koeficijent
Serumski albumini g/l	-5,48
Sedimentacija Er mm/h	0,29
BMI	-0,22
Abdominalna masa 1 = 0 2 = upitan nalaz 3 = < 6 cm 4 = 6 - 12 cm 5 = > 12 cm	7,83
Pol 1 = muški 2 = ženski	-12,3
Temperatura °C	16,4
Konzistencija stolice 1 = normalna 2 = kašasta 3 = tečna	8,46
Resekcija 1 = nema 2 = ima	-9,17

Crohn's disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)

Ovaj indeks je korišćen kao sekundarna mera ishoda, za procenu endoskopske remisije nakon terapije kortikosteroidima i infliksimabom. Viši zbir brojeva ukazuje na teži oblik bolesti. Za sada još uvek nije sa sigurnošću određena ona promena u broju bodova koja bi definisala remisiju. (Tabela 14)

Međutim, kako je CDEIS previše komplikovan za računanje, među poslednjim endoskopskim indeksima izdvojio se SES-CD kako bi pojednostavio komplikovani broj CDEIS.

Endoskopski izveštaj pregledanog pacijenta sa CD treba da sadrži SES skor.

Simple Endoscopic Score – Crohn disease (SES-CD)

SES-CD (Tabela 15) temelji se na 4 endoskopske varijable sa zbirom 0-3 u 5 ileokoloničnih segmenata kao i CDEIS.

Ileokolon je podeljene u pet segmenata:

- Ileum
- Desni kolon
- Transverzalni kolon
- Levi kolon
- Rektum

U navedenim segmentima, posmatraju se 4 endoskopske varijable:

- Izgled i veličina ulceracije
- Procenat zahvaćene površine ulceracijama
- Procenat zahvaćene površine bolešću
- Stenoza

Endoskopski skor za postoperativni recidiv (Rutgeerts score)

Rutgeerts skor upotrebljen je za pacijente sa ilealnom ili ileokoličnom lokalizacijom bolesti, koji su podvrgnuti hirurškoj resekciji sa formiranjem anastomoze, radi procene rizika pojave postoperativnog recidiva bolesti na neoterminalnom ileumu. (Tabela 16) Rutgeerts score 3 i 4 je povezan sa velikim rizikom od recidiva bolesti. (Slika 4)

Slika 4. Rutgeerts skor
(A i B = i0 i i1; C i D = i3 i i4)

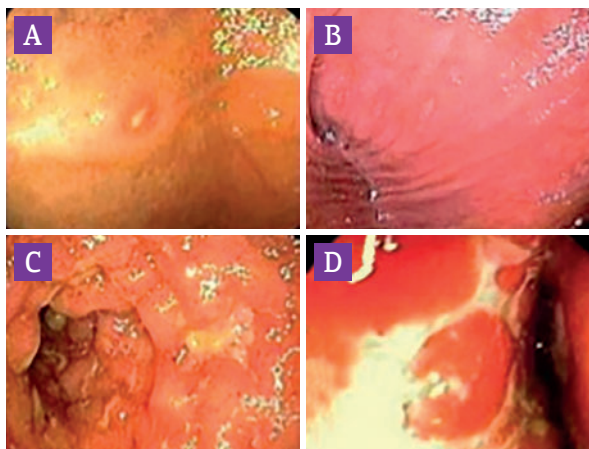


Tabela 14. Crohn's disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)

	Ileum	Desni kolon	Transverzalni kolon	Levi kolon	Rektum	Ukupni skor
Duboke ulceracije 12 = prisutne 0 = odsutne						
Površne ulceracije 6 = prisutne 0 = odsutne						
Površina zahvaćena bolešću u cm (skala)						
Površina zahvaćena ulceracijama u cm (skala)						
Zbir 1 + 2 + 3 + 4 = Skor A						
Broj pregledanih segmenata od 1-5 = n						
Skor A/n = Skor B						
Ukoliko postoji stenoza sa ulceracijom u nekom segmentu dodati 3 = Skor C						
Postojanje stenoze u nekom segmentu bez ulceracije dodati 3 = Skor D						
A + B + C + D = Ukupni skor						

Skala: Vrednosti mogu biti iznete u cm ili procentima.

Skor je procentualna vrednost podeljena sa 10.

Skor: < 3 = remisija 3-8 = blago aktivna bolest

9-12 = umereno aktivna bolest > 12 = veoma aktivna bolest

Tabela 15. Jednostavni endoskopski bodovni sistem za Kronovu bolest

(Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease SES-CD)

	SES-CD indeks aktivnosti			
Varijable	0	1	2	3
Izgled ulceracija	Bez ulceracija	Aftozne ulceracije	Velike ulceracije	Veoma velike ulceracije
Dijametar ulceracija	Bez ulceracija	0,1 - 0,5 cm	0,5 - 2 cm	> 2 cm
Zahvaćena površina ulceracijama	Bez ulceracija	< 10%	10 - 30%	> 30%
Zahvaćena površina bolešću	Nezahvaćeni segmenti	< 50%	50 - 75%	> 75%
Stenoze	Nema	Jedna, prolazna	Multiple, prolazne	Neprolazna

Tumačenje SES-CD: < 3 = inaktivna 3-6 = blago aktivna bolest

7-15 = umereno aktivna bolest ≥ 16 = teška bolest

Tabela 16. Rutgeerts score

Endoskopski skor	Definicija Rutgeerts klasifikacija
i0	Bez lezija
i1	<5 aftoznih lezija
i2	>5 aftoznih lezija sa normalnom mukozom između lezija, ili lezije na preskok, ili lezije ograničene na ileokoloničnu anastomozu
i3	Difuzne aftozne lezije sa difuzno inflamiranom mukozom
i4	Difuzna inflamacija sa velikim ulceracijama, nodulirana mukoza, i/ili suženje

Skor za perianalnu bolest “The perianal disease activity index” (PDAI)

Godine 1995. je publikovan novi indeks za procenu aktivnosti perianalne Kronove bolesti, nazvan The perianal disease activity index – (PDAI). Sastoji se od 5 kategorija:

- Sekrecija iz fistule
- Bol sa ograničenjem aktivnosti
- Ograničenje seksualne aktivnosti
- Vrsta perianalne bolesti
- Step en perianalne induracije

Viši zbir bodova označava teži oblik bolesti. (Tabela 17)

Tabela 17. Perianalni indeks aktivnosti Kronove bolesti (engl. *The perianal disease activity index - PDAI*)

Kategorija	Bodovi
Sekrecija	
• Bez sekrecije	0
• Minimalna sluzava sekrecija	1
• Umereno sluzava ili purulentna sekrecija	2
• Obilna sekrecija	3
Bol/ograničenje aktivnosti	
• Bez	0
• Nelagodnost, bez ograničenja aktivnosti	1
• Umerena nelagodnost, neka ograničenja	2
• Značajna nelagodnost, značajna ograničenja	3
• Jak bol, izražena ograničenja	4
Ograničenje seksualne aktivnosti	
• Bez	0
• Blago	1
• Umereno	2
• Značajno	3
• Nemogućnost obavljanja	4
Vrsta	
• Bez perianalne bolesti	0
• Analne fisure	1
• < 3 perianalne fistule	2
• > 3 perianalne fistule	3
• Ulceracije ili fistule analnog sfinktera	4
Step en perianalne induracije	
• Bez	0
• Minimalna induracija	1
• Umerena induracija	2
• Izražena induracija	3
• Fluktuacija, apscesi	4

U tabeli 18 prikazani su različiti indeksi za Kronovu bolest koji se koriste u kliničkoj praksi sa prednostima i nedostacima za pojedinačne indekse.

Tabela 18. Pregled skorova za Kronovu bolest i njihovih prednosti i nedostataka korišćenih u svakodnevnoj IBD praksi

Kronova bolest klasifikacije	Tip	Prednosti	Mane	Najbolje koristiti
Rimska	C	Detaljna klasifikacija Lokalizacija, fenotipska prezentacija, ekstenzivnost, operacije	Brojne grupe pacijenata	Identifikuje unoformne grupe pacijenata za kliničke studije
Bečka	C	Jednostavnija od Rimske; godine, lokalizacija, fenotipska prezentacija	Nije toliko detaljna kao Rimska	Identifikuje unoformne grupe pacijenata za kliničke studije
Montrealaska	C	Više detalja: godine, lokalizacija i gornjih segmenata GIT, fenotipska prezentacija/perianalna bolest	Ograničen broj validacionih studija	Identifikuje uniformne grupe pacijenata za kliničke studije
CDAI	S	Procena aktivnosti bolesti tokom nedelju dana	Potreba za vođenjem 7 dana dnevnika; subjektivne varijable (bol, dijareja)	Procena terapijskog odgovora
HB indeks	S	24h dnevnik; lakši za računanje; objektivne varijable	Varijabilnost tokom računanja bazirana na jednom danu	Procena terapijskog odgovora
Van Hess indeks	S	Objektivniji od CDAI	Komplikovanje računanje	Procena terapijskog odgovora

Procena kvaliteta života pacijenata sa IBD

Kod IBD pacijenata aktivnost bolesti ima direktan uticaj na kvalitet života. Uvid u kvalitet života pacijenta se takođe može shvatiti kao jedna od metoda za procenu aktivnosti bolesti. U tu svrhu se može koristiti neki od upitnika o kvalitetu života, a u širokoj upotrebi je Upitnik za inflamatorne bolesti creva (engl. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ). Njegovih 32 pitanja pokrivaju 4 područja (funkciju creva, emocionalne probleme, opšte simptome i socijalni status). Broj bodova dobijen ovim indeksom se kreće od 32 do 224 i veći zbir ukazuje na bolji kva-

litet života. Postoji i njegova skraćena varijanta – “short” IBDQ sa deset pitanja. Brojni su upitnici o kvalitetu života, koji ispituju i radnu sposobnost pacijenata, ali i psihološki status. Koriste se uglavnom u kliničkim studijama. Vrlo jednostavan i u svakodnevnoj praksi upotrebljiv jeste IBD disk, gde pacijenti svaku stavku boduju od 1 do 10. Skor evaluira lekar, gde na osnovu odgovora pacijenta može spojiti odgovore i vizuelno oceniti skor kao i identifikovati probleme. Varijable IBD diska su: bol u zglobovima, bol u trbuhu, kontrola pražnjenja stolice, odnosi sa drugim ljudima, školovanje, posao, spavanje, energija, osećanja, fizički izgled, seksualna funkcija. (Slika 5)

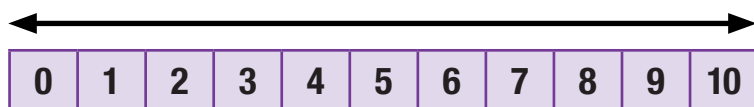
Slika 5. IBD disk / upitnik za brzu procenu kvaliteta života pacijenata u kliničkoj praksi

IBD Disk

Upitnik i disk bodova

Ime i prezime bolesnika _____
Datum _____

Bodujte svaku stavku na skali od 0 do 10



Uopšte se ne slažem

Niti se slažem,
niti se ne slažem

U potpunosti se slažem

Ukupan zbir: _____

Upišite ukupan zbir za navedenih 10 kategorija

Suština učenja u medicini je da stečeno znanje bude primenjivo u praksi. Zato hajde

da primenimo do sad naučeno znanje i utvrdimo gradivo.

Klinički skorovi u inflamatornim bolestima creva – PRIKAZ SLUČAJA 1

U jednom trenutku na vratima Vaše ambulate, pojavljuje Vam se dobro poznati pacijent, koga već dugo godina lečite od ulceroznog kolitisa, međutim nešto nije u redu. Bled i malaksao, tahikardičan (HR 95/min). Navodi Vam da ima 7-10 tečnih stolica dnevno, i to u skoro svakoj stolici prisustvo krvi. Vešto uzetom anamnezom dalje saznajete da je febricirao u nekoliko navrata i da je telesna temperatura išla i preko 38 °C. Nakon što ste odredili vitalne parametre, uradili fizikalni pregled, zovete Vašeg tehničara koji brzo uzima uzorak krvi i šalje na hitnu laboratorijsku analizu. Dobijate sledeće rezultate:

Leukociti: $7.9 \times 10^9/l$; Eritrociti: $3.40 \times 10^{12}/l$; Hemoglobin: 10.0 g/dl; Hematokrit: 29.5 %; MCV: 85.3 fl; MCH: 29.5 pg; MCHC: 33.9 g/dl; Trombociti: $669 \times 10^9/l$; CRP: 55.8 mg/l;

Kako od "A do Š" poznajete problematiku prvog poglavlja, na pamet Vam pada Truelove-Witts indeks, kako biste brzo odredili stepen aktivnosti bolesti.

Odredite aktivnost ulceroznog kolitisa prema Truelove-Witts kriterijumima

- A Radi se o umereno teškoj formi bolesti
- B Radi se o teškoj formi bolesti
- C Radi se o ekstenzivnoj formi bolesti (E3)

Odgovori:

A: Radi se o umereno teškoj formi bolesti. **NETAČNO.** Prema Truelove-Witts kriterijumima, umereno teška forma bolesti je definisana kao 4-6 stolica, sa povremeno prisutnom krvi u stolici, bez znakova si-

stemske intoksikacije (srčana frekvenca i telesna temperatura su u granicama normale), uz blago povišene markere zapaljenja (SE <30 mm/h CRP <30 mg/L).

B: Radi se o akutnoj teškoj formi bolesti. **TAČNO.** Prema Truelove-Witts kriterijumima fulminantna forma ulceroznog kolitisa se definiše kao pojava 6 ili više krvavih stolica/dnevno, zajedno sa najmanje jednim od sledećih znakova sistemske intoksikacije:

- Tahikardija HR > 90 otkucaja/min
- Povišena telesna temperatura >37,8°C
- Hgb <105 g/L
- Sedimentacija eritrocita (SE) >30mm/h

Pacijenti koji ispunjavaju zadate kriterijume zahtevaju hitnu hospitalizaciju i intenzivan terapijski pristup. – Više o tome podsetićete se u našoj trećoj lekciji – Fulminantni ulcerozni kolitis.

C: Radi se o ekstenzivnoj formi bolesti (E3). **NETAČNO.** Ukoliko ste na osnovu navedenog zaključili da se radi o ekstenzivnoj formi bolesti, definitivno ste se zaljubili, jer dok ste čitali naše poglavlje o skorovima niste obratili pažnju da kada se procenjuje ekstenzivnost bolesti to se radi na osnovu endoskopskog nalaza tj. Montrealske klasifikacije. To se određuje na osnovu proširenosti zapaljenja sluznice kolona. Ukoliko je zapaljenje ograničeno samo na rektum, distalno od rekto-sigmoidnog prelaza, kažemo da se radi o proktitisu; ukoliko je zahvaćeno debelo crevo sve do lijenalne fleksure, radi se o levostranom kolitsu (distalni, "left side");

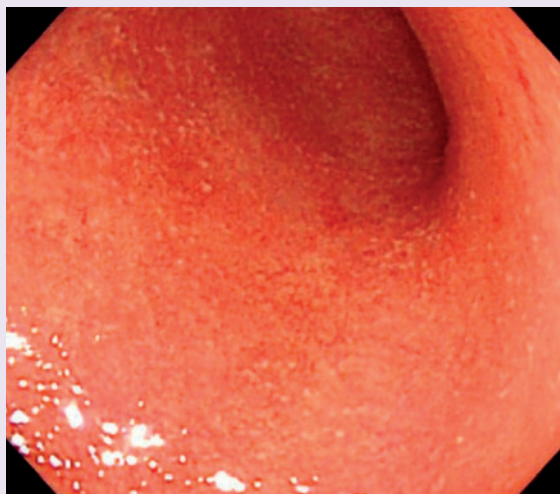
ukoliko je bolest proširena i dalje od lije-
nalne fleksure, tek tada možemo reći da
se radi o ekstenzivnoj formi bolesti. Vrlo
je bitno odrediti ekstenzivnost same bole-
sti kako bismo odabrali pravu terapijsku
opciju za pacijenta.

Uradili ste fleksibilnu sigmoidoskopiju
Vašem pacijentu i vidite sledeće:



Kako biste opisali viđeni deo kolona?
Procenite Mayo endoskopski skor!

Tačan odgovor: Viđena sluznica kolona
je eritematozna, zbrisane vaskularne šare,
sa pozitivnim “friability” testom i prisut-
nim ulceracijama. **Mayo subscore – 3.**



Poređenja radi, na datoj slici mukoza
kolona je eritematozna, zbrisane vaskular-
ne šare, granulirana sa kontinuiranom in-
flamacijom i pojedinačnim erozijama.

Ovaj nalaz bismo ocenili kao Mayo sub-
score – 2.

Klinički skorovi u inflamatornim bolestima creva – PRIMERI IZ PRAKSE

Klasifikujte sledeće pacijente po Montrealskoj klasifikaciji:

A Kod pacijentkinje H.Š. je prva dijagnoza stenozantne forme Kronove bolesti sa lokalizacijom na kolonu i sa brojnim EIM (erythema nodosum, iridociklitis i periferni artritis tipa I u zglobovima kolena, lakatnim i skočnim zglobovima) postavljena aprila 2014. godine (tada je imala 32 godine). Nema fistula i nema perianalne bolesti.

B Kod pacijentkinje N.D. je prva dijagnoza stenozantne, penetrantne forme Kronove bolesti sa rektovaginalnom fistulom. Bolest je lokalizovana na kolonu i terminalnom ileumu, dijagnoza je postavljena 2009. godine (tada je imala 42 godine). Ima i perianalnu fistulu od pre dva dana.

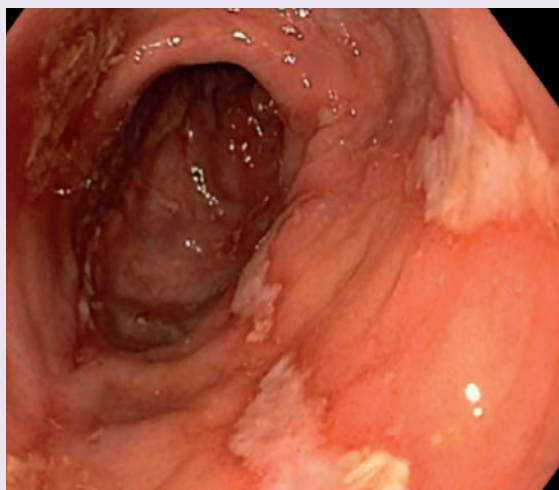
Tačni odgovori:

A: A2 L2 B2

B: A3 L3 B2/B3p

Klinički skorovi u inflamatornim bolestima creva – PRIKAZ SLUČAJA 2

Pacijentu, starosti 40 godina, pre dve godine ste dijagnostikovali Kronovu bolest ileokolonične lokalizacije. Akutelnio je na monoterapiji adalimumabom u proteklih godinu dana po standardnom protokolu. U proteklih 6 nedelja dolazi do pogoršanja simptoma i pojave tečnih stolica i gubitka u težini. Laboratorijski CRP 15 mg/l, fekalni kalprotektin 700 µg/g. Uradili ste kolonoskopiju, kako biste procenili endoskopsku aktivnost bolesti i vidite sledeći nalaz:



Tačan odgovor: Viđena sluznica datog segmenta kolona je eritematozna, edematozna, zbrisane vaskularne šare, sa serpiginoznim ulceracijama i dubokim ulceracijama.

SES-CD za ovaj segment kolona je 7.

Literatura

- 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.
- Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *British Medical Journal* 1964;1:89-92.
- Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease*
- Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Pola S, McDonald JWD, Rutgeerts P et al. The role of centralized reading of endoscopy in a randomized controlled trial of mesalamine for ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145:149-15.
- 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.
- Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. *Acta Med Croatica*; 2013; 67: 93-110
- Pabla B.S., Schwartz D.A. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North AM*. 2020; 49: 671-688
- 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.
- Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989;298:82-6.
- Ruscio M, Variola A, Vernia F, Lunardi G, Catelli P, Bocus P, et al. Role of Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Subscore (MES) in Predicting Patients' Response to Biological Therapy and the Need for Colectomy. *Digestion*. 2021;102:534-545.
- 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.
- Samuel S, Bruining DH, Loftus EV Jr, Thia KT, Schroeder KW, Tremaine WJ, et al. Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:49-54.
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
- Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317:1625-9.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR et al. 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: 5-36.
- Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A et al. European consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2008; 2: 1-23
- Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology*. 1987;92:1894-1898.
- Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012;61:535-42.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 2: 1041-8.
- Walsmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998; 43: 29-32.

LEKCIJA

1B

Radiološki skorovi u inflamatornim bolestima creva

Priredili: Miloš Dujović
Srđan Marković

Dve tehnike, CT enterografija (CTE) i MR enterografija (MRE) postale su široko prihvaćene metode pregleda i detaljne evaluacije tankog i debelog creva kod pacijenata sa inflamatornim bolestima creva (IBD). Obe tehnike mogu identifikovati bolest, aktivnost, ekstenzivnost kao i komplikacije. Ono što je

od posebnog značaja, mogu pomoći u proceni odgovora na terapiju ili proceni progresije bolesti na kontrolnim pregledima. Obe metode pregleda su neinvazivne i zahtevaju intravensku aplikaciju kontrastnog sredstva tokom pregleda. Obe tehnike poseduju određene prednosti i mane. (Tabela 1)

Tabela 1. Prednosti i mane CTE i MRE u evaluaciji Kronove bolesti

Varijable	CTE	MRE
Jonizujuće zračenje	Da	Ne
Trajanje pregleda	Kratko (< 5 minuta)	Dugo (30-45 minuta)
Prostorna rezolucija	Visoka	Niska
Kontrast izmedju struktura	Niska	Visoka
Dostupnost	Široka	Samo u velikim centrima
Cena	Niska	Visoka
Intravenski kontrast	Jodni, viša nefrotoksičnost	Gadolinijumski, niska nefrotoksičnost
Artefakti pokreta	Malo podložan	Veoma podložan
Dinamsko-funkcionalna akvizicija	Restrikcija usled jonizujućeg zračenja	Moguća

Izbor načina i metode pregleda zavisi od dostupnosti aparata, stručnosti i obučenosti kadra. Tehnike CTE i MRE imaju sličnu senzitivnost u detekciji aktivne inflamacije (89% naspram 83%) i obe su bolja opcija od pasaže tankog creva (67-72%). Kao nejonizujuća tehnika pregleda, MRE je svakako bolja opcija, međutim, dostupnost MR aparata je ograničena u mnogim zemljama, pa tako i u Srbiji.

Obe vrste pregleda zahtevaju i sličnu pripremu pacijenata. Potreban je poseban režim ishrane pacijenta 2-3 dana pre pregleda, uz preporuku primene sredstva za pražnjenje creva (laksativa) 24-48 h pre pregleda. Procedura će biti efikasnija ukoliko su creva pripremljena za pregled, a to podrazumeva adekvatnu distenziju crevne vijuge, smanjenje peristaltike, evakuaciju vazduha (samo za MRE). Distenzija creva se obezbeđuje

per os unosom 1.5-2l peroralnog kontrastnog sredstva (rastvor vode i manitola, PEG), ravnomerno tokom 45-60 minuta, što omogućava bolju vidljivost lumena i zida creva. Smanjenje peristaltike pruža bolji kvalitet CT i MR slike i postiže se intramuskularnom ili intravenskom aplikacijom spazmolitika hioscin-butilbromida, neposredno pred pregled. Prisustvo vazduha unutar crevnih vijuga daje artefakte pri MRE, pa je poželjno da bude istisnut. Pregled se uvek radi sa primenom intravenskog kontrastnog sredstva, koje se daje u toku pregleda.

Bez obzira da li se radi o CTE ili MRE, radiolog treba da izvrši evaluaciju promena na zidu creva karakterističnih za IBD, potvrdi ili isključi perforantne/penetrantne forme oboljenja i da proceni stanja mezenterijuma. (Tabele 2-4)

Tabela 2. Radiološki nalaz u Kronovoj bolesti

Nalaz	Opis
Karakteristike zida	
Segmentno muralno pojačanje atenuacije/signala zida	Povećanje muralne atenuacije na CTE ili povećanje muralnog intenziteta signala na MRE u kontrastnoj fazi pregleda u nekontrahovanim segmentima creva u poređenju sa susednim normalnim segmentima creva
Stratifikovano (bilaminarno ili trilaminarno)	Hiperatenuacija/hiperintenzitet unutrašnjeg (bilaminarno) ili unutrašnjeg i spoljašnjeg (trilaminarno) aspekta zida creva; znak haloa
Homogeno	Transmuralna hiperatenuacija/hiperintenzitet
Normalno	
Asimetrično	Asimetrično muralno pojačanje atenuacije/signala zida creva; znatno češće zahvata mezenteričnu stranu tankog creva
Zadebljanje zida	
Blago Umereno Izraženo	3-4 mm 5-7 mm > 7 mm
Intramuralni edem	hiperintenzitet signala u zidu creva na fat-suppressed T2w ili niskim <i>b</i> -vrednostima DWI; na CTE nekonkluzivno
Suženje lumena	Suženje dijametra lumena u nekolabiranim vijugama creva, sa ili bez muralnog pojačanja intenziteta signala/atenuacije
Striktуре	Suženje lumena + ushodna dilatacija
Ushodna dilatacija lumena	Lumen creva >3 cm, dilatacija segmenta creva proksimalno od suženog segmenta ili "feces sign" iznad suženog segmenta.
Blaga Umerena Izražena	< 4 cm 4-5.9 cm > 6 cm
Ulkus	Defekt zida koji nema ekstenziju van zida creva; zadebljanje zida creva
Sinusni trakt	Defekt zida koji ima ekstenziju van lumena ali ne u susedne organe
Simplex fistula	Jedan trakt; zahvaćena vijuga najčešće angulirana i adherirana
Complex fistula	Više traktova; znak zvezdice; interintestinalni apsces ili inflamatorna masa

Tabela 3. Radiološki nalaz u Kronovoj bolesti

Karakteristike mezenterijuma	
Distenzija vasa recta	U literaturi poznat i kao znak češlja; inflamirane vijuge creva sa proširenjem mezenterijalnih sudova većim od susednih
Fibromasna proliferacija	Povećanje intenziteta signala/antunacije masti u blizini abnormalnog crevnih vijuga, potiskivanje vijuga creva; obično duž mezenterijalne strane, osim ako nije perirektalna
Perienterični edem	Povećana atenuacija (CT) ili visoki intezitet signala T2 (MR) mezenterične masti u blizini abnormalnih vijuga creva
Inflamatorna masa	neoštro ograničena mekotkivna atenuacija na CTE, ili kao varijabilni intenzitet signala na MRE pomešanog sa masnom komponentom; često povezan sa penetrantnom formom bolesti
Apsces	Mezenterična ili peritonealna ograničena tečna kolekcija sa ili bez internih inkluzija gasa
Limfadenopatija	> 1.5 cm u kraćem dijametru

Tabela 4. Radiološki nalazi u Kronovoj bolesti

Ekstraintestinalne manifestacije	
Sakroileitis	
Primarni sklerozirajući holangitis	Diskontinuirana vizualizacija intrahepatičnih i/ili ekstrahepatičnih žučnih vodova, sa zadebljanjem zida duktalnog kanala bez značajne ushodne dilatacije
Venska tromboza, okluzija	Mezenterična, portna, VCI, ilijačna, femoralna, gonadalna
Nefrolitijaza Holelitijaza	
Avaskularna nekroza	Glava femura; kolaps zglobove pukotine

Karakteristike promena na zidu creva kod Kronove bolesti

Segmentno muralno pojačanje atenuacije/signala

Definiše se kao povećanje muralne atenuacije na CTE ili povećanje muralnog inteziteta signala na MRE u kontrastnoj fazi pregleda u nekontrahovanim segmentima tankog creva u poređenju sa susednim normalnim segmentima tankog creva. Može biti asimetrično,

stratifikovano ili homogeno. Evaluacija muralnog pojačanja zida se najbolje procenjuje u enteričnoj fazi pregleda (45-50 sekundi nakon intravenske aplikacije kontrastnog sredstva) i/ili u portovenskoj fazi (60-70 sekundi nakon intravenske aplikacije kontrastnog sredstva). Asimetrično muralno pojačanje atenuacije/signala predstavlja specifičan imidžing nalaz u Kronovoj bolesti tankog creva i znatno češće zahvata mezenteričnu stranu tankog creva. Stratifikovano muralno pojačanje atenuacije/signala se definiše kao hiperatenuaci-

ja/hiperintenzitet unutrašnjeg (bilaminarno) ili unutrašnjeg i spoljašnjeg (trilaminarno) aspekta zida creva. (Slika 1) Nastaje usled kombinacije submucosal edema, granulacionog tkiva, intramuralne masne akumulacije, fibroze ili inflamatorne infiltracije. Trilaminarna hiperatenuacija/hiperintenzitet signala se češće viđa na MRE nego na CTE, usled bolje kontrastne rezolucije MRE. Termin mukozna hiperatenuacija/hiperintenzitet treba izbegavati kada se radi o stratifikovanom obrascu muralnog pojačanja, zato što mukoze inflamiranih segmenata creva često nema u endoskopskim i histopatološkim analizama. Homogeno simetrično muralno pojačanje atenuacije/signala je transmuralno pojačanje koje uniformno zahvata ceo zid tankog creva (Slika 2), i može se videti i kod drugih uzročnika oboljenja (fibroze, infiltracije, ishemije, kolagene depozicije, šoknih creva).

Zadebljanje zida

Debljinu zida treba proceniti i meriti u segmentu creva koji je adekvatno distendiran tečnošću ili enteričkim kontrastnim sredstvom. Pri tom treba izmeriti najdeblji deo najraširenijeg segmenta ili mesta najizraženije inflamacije (Slika 3). Zadebljanja zida treba podeliti na blaga (3–5 mm), umerena (> 5–9 mm) i izražena (≥10 mm). Zadebljanja zida creva veća od 15 mm atipična su za Kronovu bolest i trebalo bi da se posumnja na neoplazme, posebno ako je zadebljanje asimetrično ili nalik masi. Istovremena pojava segmentnog muralnog pojačanja atenuacije/signala zida tankog creva sa zadebljanjem zida ima visoku specifičnost i senzitivnost za Kronovu bolest.

Intramuralni edem

Identifikuje se kada se pojavi hiperintenzitet signala u zidu creva na fat-suppressed T2w ili niskim b-vrednostima (npr. b-vred-

nost 0-20sec/mm²) DWI. Visok intenzitet signala na non-fat-suppressed T2w sekvencama može reprezentovati intramuralnu depoziciju masti, ali se razlikuje od edema po gubitku intenziteta signala u fat-suppressed sekvenci. (Slika 4) Intramuralna akumulacija masti može da bude posledica ranijih inflamacija creva. Intramuralni edem može da se proceni i CT enterografijom, ali ne tako pouzdano i precizno kao MRE, a razlog je bolja kontrastna rezolucija.

Striktura

Striktura se definiše kao segment creva sa suženjem lumena i dilatacijom (≥3 cm) proksimalnog segmenta creva. Suženje lumena definiše se kao smanjenje prečnika lumena za najmanje 50% u poređenju sa normalnom susednom vijugom creva. (Slika 5) Striktura može da se pojavi sa/bez aktivnom upalom. Međutim, studije su pokazale da većina striktura ima komponentu aktivne inflamacije i da su histološka fibroza i upala obično u pozitivnoj korelaciji. Kada postoji striktura, treba notifikovati njenu lokaciju i dužinu prostiranja, kao i istovremene inflamacije ili proksimalne dilatacije creva. Ako je striktura povezana sa enteričkom anastomozom, to takođe treba notifikovati, jer uzrok i odgovor na endoskopsku terapiju anastomotskih striktura mogu biti različiti u poređenju sa izvornim strikturama Kronove bolesti tankog creva. Sve je više dokaza o povezanosti između formiranja strikture i penetrantne/perforantne forme bolesti. Stoga, kada se manifestuje penetrantna bolest, poput fistule ili upalne mase, važno je proceniti susedni strikturirani segment creva koji je obično povezan sa aktivnom inflamacijom. Striktura sa proksimalom dilatacijom možemo podeliti na osnovu stepena dilatacije na: blage (3-4 cm), umerene (4-6 cm) i izražene >6 cm. Uvek je potrebno izjasniti se o zoni tranzici-

je. U određenim slučajevima mogu se javiti i striktore bez proksimalne dilatacije (npr. ako se uz strikturu sa aktivnom inflamacijom razvije fistula ili druga penetrantna/perforantna komplikacija, to može dekompresirati ushodni segment tankog creva, što rezultira izostankom proksimalne dilatacije creva, ili ako postoje dve ili više striktura u kratkom segmentu gde distalne striktore ne mogu razviti dilataciju zbog otežanog priliva crevnog sadržaja iz proksimalnih striktura creva).

Ulceracije

Definiše se kao prekid kontinuiteta intraluminalne površine zida creva, sa ekstenzijom intraluminalnog sadržaja (npr. oralni kontrastni sadržaj) u zid creva. (Slika 6) Za razliku od sinusnog trakta (što je defekt u zidu creva) koji se proteže kroz serozu u mezenteričnu mast. Termin penetrantni ulkus ne treba koristiti, kako bi se izbegla konfuzija sa penetrantnom/perforantnom formom bolesti (npr. sinusni trakt, fistula, apsces).

Restrikcija difuzije

Aktivna inflamacija u Kronovoj bolesti pokazuje restrikciju difuzije molekula vode u zidu creva. Segmenti creva sa restrikcijom difuzije imaju visok intenzitet signala u visokim b-vrednostima DWI i nizak nivo signala u korespondentnim ADC mapama. (Slika 7) Radiolozi bi, takođe, trebalo da budu upoznati što segmenti creva mogu pokazati lažno visoke intenzitete signala na DWI sekvencama, naročito kada su vijuge neadekvatno distendirane, posebno u jejunumu i debelom crevu.

Sakulacije

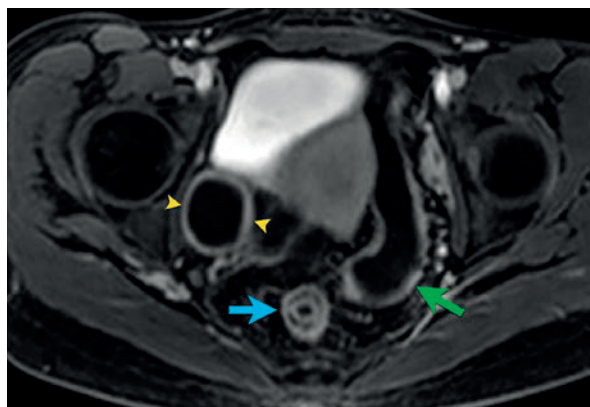
Poznate kao i pseudosakulacije su vrećasta proširenja na antemezenterijalnoj strani creva, a nastaju kao rezultat skraćenja duž

mezenterijalne strane usled akutne i/ili dugotrajne inflamacije zida i/ili fibroze.

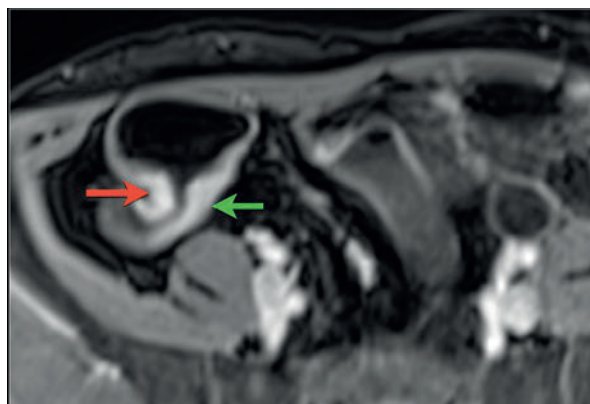
Smanjen motilitet

Kako su T1w, T2w kao i DWI primarne sekvence koje se koriste za dijagnostikovanje i određivanje težine inflamacije creva, tako „cine“ MRI, izvedena bez upotrebe antiperistaltičkih agenasa, može identifikovati smanjenu pokretljivost creva i time povećati tačnost dijagnostikovanja inflamacije creva ili striktore. Jedna studija je pokazala da smanjenje segmentalne pokretljivosti creva korelira sa težinom osnovne inflamacije.

Slika 1. Aaksijalna ravan, postkontrastna T1W sekvenca, plava strelica pokazuje trilaminarno stratifikovano muralno pojačanje inteziteta signala zida rektuma



Slika 2. Aksijalna ravan, postkontrastna T1W sekvenca, homogeno muralno pojačanje inteziteta signala zida terminalnog ileuma



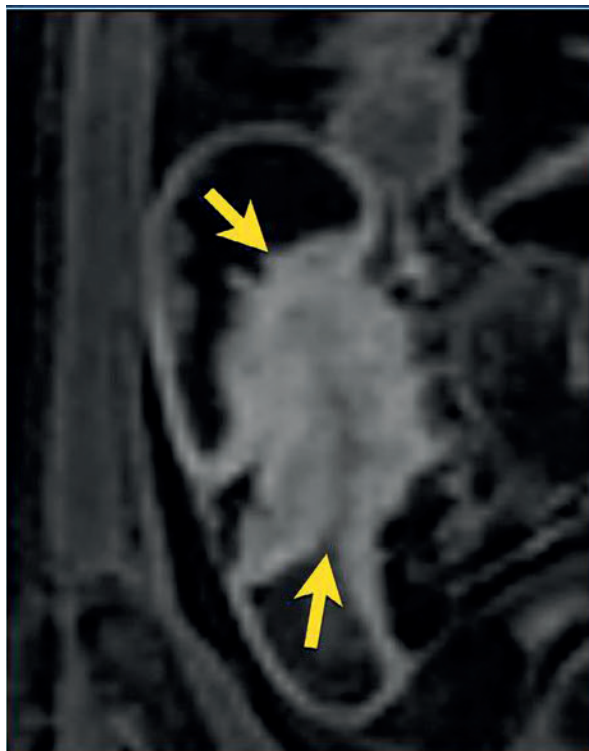
Slika 3. Koronarna ravan, postkontrastna T1W fatsat sekvenca, zadebljanje zida transverzalnog kolona sa dubokom ulceracijom



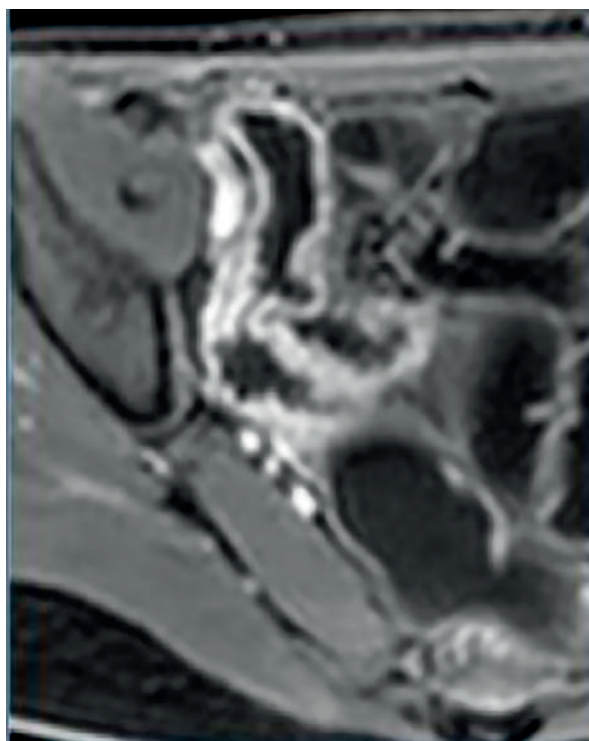
Slika 4. Aksijalna ravan, T2W fatsat sekvenca, inflamirani terminalni ileum sa muralnim T2 hiperintezitetom signala



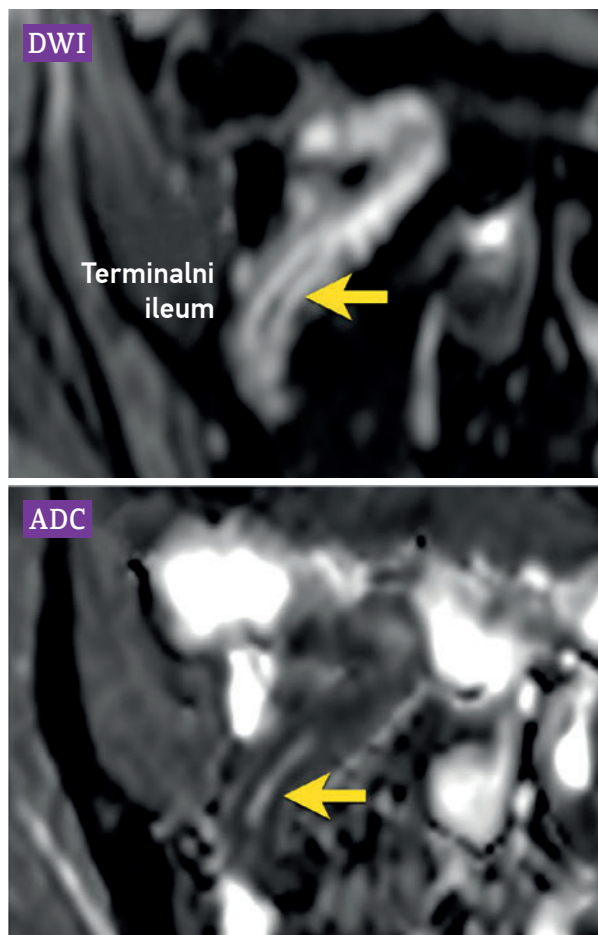
Slika 5. Koronalna ravan, postkontrastna T1W sekvenca, striktura ileocekalne zone, bez prestenotične dilatacije lumena



Slika 6. Koronalna ravan, postkontrastna T1W sekvenca, multiple male ulceracije terminalnog ileuma



Slika 7. Aksijalna ravan, DWI i ADC sekvenca, terminalni ileum, visok intenzitet signala na DWI, nizak intenzitet signala na ADC - restrikcija difuzije



Karakteristike penetrantne/fistulizirajuće forme Kronove bolesti

Sinusni trakt

Sinusni trakt je definisan kao slepi trakt koji se proteže izvan seroze zida creva, ali ne dopire do susednih organa ili kože.

Fistula

Simplex (jednostavna) fistula je definisana kao jedan ekstraenterični trakt, koji povezuje

lumen creva sa drugom epitelizovanom površinom i može ili ne mora sadržati tečnost. (Slika 8) Fistule obično nastaju sa srednjeg ili proksimalnog aspekta striktura i obično se javljaju u okruženju striktura sa aktivnom inflamacijom. Nazivaju se po strukturama koje povezuju, poput enteroenterične, enterokolične, enterovezikalne, enterokutane ili rektovaginalne fistule.

Kompleksna (complex) fistula je definisana kao pojava više od jednog fistuloznog trakta i tanko crevo može da izgleda kao zvezda (asterix, star sign - zbog uglova i vezivanja zahvaćenih petlji creva).

Inflamatorna masa

Definiše se kao denzna mezenterična inflamacija bez ograničene tečne komponente, koja se javlja uz segment creva gde se pokazuje muralna inflamacija. Inflamatorna masa se obično prezentuje kao neoštro ograničena mekotkivna atenuacija na CTE, ili kao varijabilni intenzitet signala na MRE pomešanog sa masnom komponentom. (Slika 9) Izraz flegmona (lat. phlegmona) je dvosmislen i ne treba ga koristiti za opis inflamatorne mase.

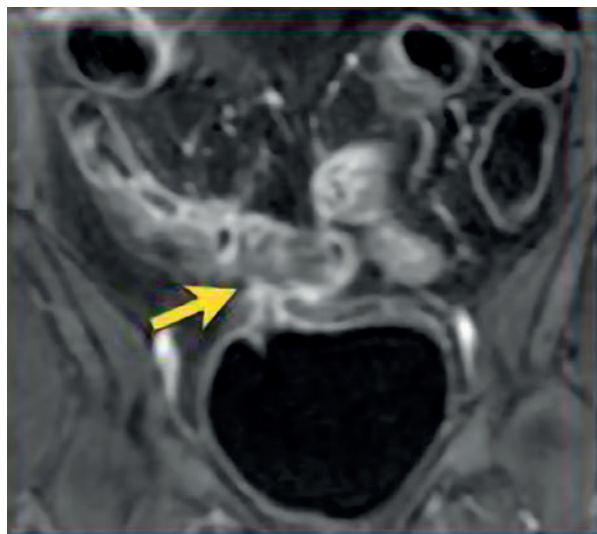
Apsces

Definiše se kao tečna kolekcija sa rubnim kontrastnim pojačanjem kapsule/zida na CTE ili MRE, sa ili bez pojavama internih inkluzija gasa. (Slika 10) Na DWI, apsces pokazuje restrikciju difuzije sa visokim intenzitetom signala na visokom b-vrednostima i nizak intenzitet signala na korespondentnim ADC mapama. Izvođenje DWI sekvence je od velikog kliničkog značaja za pacijente koji ne mogu primiti kontrastno sredstvo. Apscesi se mogu lokalizovati u mezenterijumu, peritonatalnoj šupljini, retroperitoneumu, trbušnom zidu, ili perirektalnoj i/ili perianalnoj regiji.

Slobodna perforacija

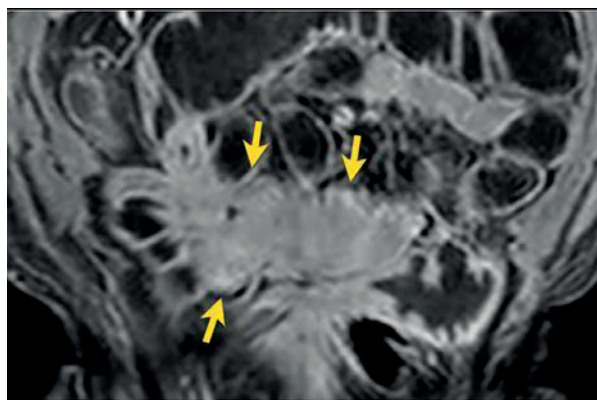
Retko, penetrantna forma Kronove bolesti može dovesti do slobodne perforacije sa prisustvom slobodnog intraperitonealnog vazduha, što zahteva hitnu hiruršku evaluaciju.

Slika 8. Koronalna ravan, postkontrastna T1W sekvenca, enterovezikalna prosta fistula



v

Slika 9. Koronalna ravan, postkontrastna T1W sekvenca, inflamatorna masa koja adherira multiple vijuge tankog creva



Slika 10. Aksijalna ravan, postkontrastna T1W sekvenca, medioposteriornu od inflamiranog terminalnog ileuma apcesna kolekcija, sa pojačanjem inteziteta signala zida/kapsule



Mezenterijalne karakteristike Kronove bolesti

Perienterični edem i/ili inflamacija

Manifestuje se kao povećanja atenuacija mezenterijalne masti na CTE ili kao povećanje intenziteta signala perienterične mezenterijalne masti u T2w sekvenci MRE. Perienterična upala često predstavlja produžetak transmuralne upale creva.

Naglašenost vasa recta

Definiše se kao proširenost, naglašenost krvnih sudova koji snabdevaju i dreniraju inflamiranu crevnu vijugu (Slika 11). Prisustvo naglašenih vasa recta je poznato kao „comb sign“ (znak češlja) i može se pojaviti i kao znak trenutne i prethodne inflamacije creva.

Fibromasna proliferacija

Fibromasna proliferacija (ponekad nazvana *bujanje masti*) odnosi se na hipertrofiju mezenterijalne masti uz obolelu vijugu creva, koja pomera okolne strukture (Slika 12). Sa proliferacijom fibromasnog tkiva, hipertrofična mezenterična mast može pokazati blago povećanje atenuacije na CT enterografiji i blago smanjenje intenziteta signala na MR enterografiji u T1w sekvenci u poređenju sa normalnom mašću zbog priliva inflamatornih ćelija i tečnosti. Tipično se javlja duž mezenterijalne strane, ali može biti i cirkumferentna.

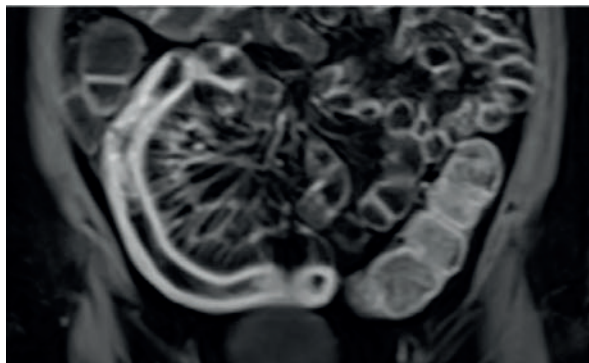
Mezenterijalna venska tromboza i/ili okluzija

Generelano se javlja uz inflamirani segment creva. Kada je akutna, intramuralni tromb tipično distendira lumen vene. Kod hronične, mezenterična vena može biti sužena i prekinuta, što rezultira distendiranim kolateralama mezenterijalnih krvnih sudova i/ili prisustvom variksa u tankom crevu. Ako nema akutnog tromba, izraz „hronična mezenterijalna venska okluzija“ je prikladniji za upotrebu od „mezenterijalna venska tromboza“, kako bi se izbegla zabuna oko potrebe primene antikoagulantne terapije.

Limfadenopatija

Mezenterični limfni čvorovi se mere u kraćoj ravni. Uvećanim se smatraju čvorovi veličine 1 - 1,5cm, mereni u kraćem prečniku. Česti su kod Kronove bolesti i obično su etiološki reaktivni.

Slika 11. Koronalna ravan, postkontrastna T1W sekvenca, znak češlja - naglašeni vasa recta



Slika 12. Fibromasna proliferacija



Na osnovu svega navedenog radiološki izveštaj treba da sadrži varijable prikazane u tabeli 5.

Tabela 5. Preporučeni radiološki izveštaj za Kronovu bolest na CTE i MRE

Izveštaj o stepenu inflamacije
• Nema CT/MR znakova aktivne inflamacije • Nespecifična inflamacija tankog creva • Aktivna inflamacija tankog creva po tipu Kronove bolesti bez suženja lumena • Aktivna inflamacija tankog creva po tipu Kronove bolesti sa suženjem lumena • Kronova bolest tankog creva bez CT/MR znakova aktivne inflamacije
Izveštaj o strikturama
• Striktore sa CT/MR znacima aktivne inflamacije • Striktore bez CT/MR znakova aktivne inflamacije
Izveštaj o penetrantnoj/perforantnoj formi Kronove bolesti
• Sinusni trakt • Fistula • Inflammatory masa • Absces • Slobodna perforacija
Izveštaj o perianalnoj Kronovoj bolesti
• Fistula • Absces
Izveštaj o drugim komplikacijama
• Avaskularna nekroza glave femura, sakroileitis, primarni sklerozirajući holangitis, pankreatitis, mezenterijalna venska tromboza ili hronična mezenterijalna venska okluzija, neoplazma, holecistitisa ili nefrolitijaza

U istoriji radiološkog opisivanja na CTE i MRE odomaćilo se nekoliko termina koji potencijalno mogu biti dvosmisleni i nejasni.

Ovi termini su navedeni u tabeli 6 zajedno sa odgovarajućim “zamenskim” izrazima.

Tabela 6. Terminologija u radiološkom izveštaju

Termini koji se ne smeju upotrebljavati	Zamenski termini
Akutna inflamacija	Aktivna inflamacija
Firbostenotična forma	Striktore bez aktivne inflamacije
Penetrantni ulkus	Ulkus
Flegmona	Inflammatory masa
Stanje mirovanja	Kronova bolest bez CT/MR znakova aktivne inflamacije

U svakodnevnoj radiološkoj praksi upotrebljava se nekoliko sistema za gradiranje aktivnosti Kronove bolesti creva. Većina se zasniva na skorovima abnormalnosti zida creva i

komplikacijama. (Tabela 7) Najčešće se upotrebljava sistem skorovanja koji gradira aktivnost bolesti na tešku, umerenu, blagu i odsustvo znakova. (Tabela 8)

Tabela 7. Skor procene aktivnosti Kronove bolesti

Skor	0	1	2	3
Debljina zida	< 3 mm	> 3-5 mm	> 5-7 mm	> 7 mm
T2-signal na fatsat	Normalno	Manje pojačanje IS Tamno sivo	Umereno pojačanje IS Svetlo sivo	Značajno pojačanje IS Visok IS
T1 pojačanje intenziteta signala	Normalno	Manje pojačanje IS (< od krvnih sudova)	Umereno pojačanje IS (< od krvnih sudova)	Značajno pojačanje IS (± krvni sudovi)
Obrazac	Normalno	Homogeno	Mukozno	Stratifikovano
Dužina	0 cm	< 5cm	5-15cm	> 15cm
Znak „češlja“	nema	ima		

Tabela 8. Skor procene aktivnosti Kronove bolesti

Gradiranje aktivnosti Kronove bolesti	
Nema	Nema znakova aktivne bolesti
Blaga	Znakovi aktivnosti. Nema karakteristika sa skorom 3. Nema komplikacija. Totalni skor ≤ 8
Umerena	Totalni skor 9-13 ili prisustvo karakteristika sa skorom 3. Nema komplikacija
Teška	Totalni skor ≥ 14 ili prisustvo najmanje jedne komplikacije: infiltrat - apces - fistula - totalna stenoza - sinusni trakt

Ovakav sistem skorovanja među radiolozima omogućava standardizovanje i uniformnost nalaza, međutim razvojem MR tehnologije, sekvenci pregleda kao i napretkom terapijskih mogućnosti povećana je težnja, pre svega gastroenterologa, za objektivnijim i preciznijim načinom skorovanja koji može dobro korelirati sa endoskopskim indeksima težine oboljenja. Kako nema formalno validiranih indeksa luminalne aktivnosti, baziranih na ultrasonografiji i CT enterografiji, najveći broj različitih indeksa upravo je baziran na MR enterografiji. Pri tom samo njih nekoliko je izvedeno korišćenjem validnih spoljnih referentnih standarda (npr. endoskopija ili histologija), i koriste deskriptore identifikovane u multivarijantnim analizama kao nezavisne prediktore za detektovanje aktivnosti i težine oboljenja.

Indeksi i skorovi za procenu aktivnosti i težine Kronove bolesti na MRE koji se najčešće koriste jesu: Magnetic Resonance Index of Activity (MaRIA), DWI - MaRIA score (Clermont Score), CD MRI index (CDMI), MRE global score (MEGS), Acute Inflammation Score (AIS), Sailer Index, Lemann Index, Van Assche Index.

Magnetic Resonance Index of Activity (MaRIA)

MaRIA je kompozitni indeks koji uzima u obzir debljinu zida creva, kvantifikuje povećanje intenziteta signala nakon aplikacija gadolinijumskog kontrastnog sredstva i identifikuje ulceracije i edem creva.

Predstavljen je formulom:

$$1.5 \times \text{debljina zida (mm)} + 0.02 \times \text{RCE} + 5 \times \text{edem} + 10 \times \text{ulceracija}$$

RCE (relativno kontrastno pojačanje intenziteta signala) = [(intenzitet signala zida postgadolinium – intenzitet signala zida pregadolinium) / (intenzitet signala zida pregadolinium)] $\times$ 100 $\times$ [standardna devijacija (SD) šuma pregadolinium / SD šuma postgadolinium]. Intenzitet signala zida i standardna devijacija šuma se izračunava kao prosečna vrednost tri sukcesivna merenja. Subskor se izračunava za pet segmenata debelog creva i za terminalni ileum. Globalni skor se računa kao subskor zbir. Vrednosti ≥ 7 ukazuju na segment sa aktivnom formom zapaljenja, ≥ 11 na segment sa teškom/ozbiljnom aktivnošću (ulkus na endoskopiji). MaRIA skor ima dobru korelaciju sa endoskopskim indeksom težine Kronove bolesti - CDEIS ($r=0,83$), Harvey-Bradshaw indeksom ($r=0,56$, $p<0,001$) i C reaktivnim proteinom (CRP) ($r=0,53$, $p<0,001$). U studiji Takenake i saradnika, gde je poređena MRE sa single-balloon enteroskopijom kod pacijenata sa ilealnom Kronovom bolešću, MaRIA skore je pokazao blisku korelaciju sa SES-CD (Simple Endoscopic Score for Chron Disease) u tankom crevu ($r=0,808$; $P<0,001$). MaRIA skor ≥ 11 imao je visoku senzitivnost, specifičnost

i dijagnostičku tačnost za ulcerozne lezije (senzitivnost 78,3%, specifičnost 98%). Takođe, MaRIA skor ≥ 7 imao je visoku senzitivnost, specifičnost i dijagnostičku tačnost za sve lezije mukoze (senzitivnost 87%, specifičnost 86%). Glavno ograničenje MaRIA indeksa je to što je razvijen uz primenu oralnog kontrasta i aktivne distenzije debelog creva sa vodenim klistirom. Još uvek nije sigurno da li će dijagnostička tačnost ostati ista bez distenzije debelog creva. MaRIA je pokazao visoku tačnost u otkrivanju zarastanja ulkusa (tačnost 0,9) i zarastanja mukoze (tačnost 0,83) kod pacijenata sa Kronovom bolešću nakon medicinske terapijske intervencije.

DWI - MaRIA score (Clermont Score)

Nedavno je razvijen novi indeks koji je vrlo sličan MaRIA indeksu, ali koristi DWI sekvencu snimanja umesto kvantifikacije povećanja intenziteta signala zida (ne zahteva upotrebu gadolinijumskog kontrastnog sredstva). Ovaj indeks je dobio naziv po autoru Clermont Score i izvodi se po formuli:

$$-1.321 \times \text{ADC}(\text{mm}^2/\text{s}) + 1.646 \times \text{debljina zida} + 8.306 \times \text{ulkusi} + 5.613 \times \text{edem} + 5.039$$

Da bi se izveo i potvrdio Clermont skor, ista MR enterografija (MaRIA) smatrana je referentnim standardom. Korelacija između rezultata MaRIA i Clermont skora u terminalnom ileumu bila je skoro identična ($r = 0,99$), ali je bila značajno niža u debelom crevu. Utvrđeno je da Clermont skor $> 8,4$ je prediktivan za aktivnu ilealnu bolest koja je definisana kao MaRIA ≥ 7 , a vrednost $\geq 12,5$ predviđa ozbiljnu ilealnu bolest (MaRIA ≥ 11). Limitiranost ovog skora se ogleda u tome što je jedini od navedenih koji nema pravu, neza-

visnu validaciju sa drugim modalitetom, već koristi MaRIA skor za validaciju.

CD MRI index (CDMI) i MRE global score (MEGS)

MEGS je zasnovan na prethodno predloženom CDMI skoru i razvijen je kako bi se bolje procenilo celokupno opterećenje bolešću. CDMI koristi patologiju kao referentni standard. Nekoliko uzoraka se uzima iz hirurški

uklonjenog terminalnog ileuma i dodeljuje im se skor akutne inflamacije (AIS) endoskopske biopsije. Koristeći postoperativnu MR enterografiju reseciranog segmenta, lokacija uzoraka je dodeljena na osnovu MRE izvršenom pre operacije. MRE evaluira sledeće parametre: debljina zida, muralni T2 signal, perimuralni

T2 signal, obrazac pojačanja intenziteta signala zida, stepen pojačanja intenziteta, prisustvo limfnih čvorova i uvećanje limfnih čvorova. Kako su samo debljina zida i muralni T2 signal pokazali korelaciju u jednovarijabilnoj, multivarijabilnoj i povratnoj selekciji, jedini su parametri uključeni u konačnu formulu:

$$\text{CDMI} = 1.79 + 1.34 \times \text{debljina zida} + 0.94 \times \text{muralni T2 signal}$$

Dva dodatna parametra, stepen pojačanja intenziteta signala zida i perimuralni T2 signal, pokazali su samo jednovarijabilnu korelaciju sa AIS. Zbir sva četiri parametra neznatno je poboljšao korelaciju sa endoskop-

skim rezultatom u poređenju sa predloženim modelom i preferiraniji je metod između ova dva. Limitiranost skora se ogleda u izostanku evaluacije celog tankog creva.

Tabela 9. MEGS kalkulacija

Skor po segmentu		
Debljina zida	0	< 3 mm
	1	3 - 5 mm
	2	5 - 7 mm
	3	> 7 mm
Muralni T2 signal	0	Jednak normalnom zidu creva
	1	Zid creva tamno-siv na fat-sat sekvenacma
	2	Zid creva svetlo-siv na fat-sat sekvenacma
	3	Zid creva sa zonama belih, visoko intenzivnih signala na fat-sat sekvenacma
Perimuralni T2 signal	0	Jednak normalnom mezenterijumu
	1	Povećanje mezenterijskog signala, ali bez tečnosti
	2	Mali obod tečnosti (≤ 2 mm)
	3	Velki obod tečnosti (> 2 mm)
T1 pojačanje inteziteta signala	0	Jednak normalnom zidu creva
	1	Signal crevnog zida veći od normalnog tankog creva, ali znatno manji od obližnjih vaskularnih struktura
	2	Intenzitet signala zida creva je povećan, ali nešto manje od obližnjih vaskularnih struktura
	3	Intenzitet signala zida creva se približava signalu obližnjih vaskularnih struktura
Obrazac pojačanja inteziteta signala zida	0	Normalan ili homogen
	1	Mukozni
	2	Stratifikovan
	3	—————

Skor po segmentu		
Gubitak haustri	0 1 2 3	Bez < 1/3 segmenta 1/3 - 2/3 segmenta > 2/3 segment
Množenje skora po segmentu sa dužinom zahvaćenog segmenta		× 1: 0 - 5 cm × 1.5: 5 - 15 cm × 2: > 15 cm
Dodatni skor po pacijentu		
Limfni nodus (veći od 1 cm)		0 - prisutni 5 - odsutni
Znak češlja		
Apsces		
Fistula		

Totalni skor = Skor po segmentu × rezultat množenje skora po segmentu sa dužinom zahvaćenog segmenta (jejunum, ileum, terminalni ileum, cekum, ascendentni, transverzalni, descendentni, sigmoidni kolon i rektum) + dodatni skor po pacijentu (limfni čvor + znak češlja + apsces + fistula)

Na devet segmenata MEGS deli gastrointestinalni trakt, a njegov potpuni opis i kalkulacija prikazani su u tabeli 9. Korelacije između MEGS i referentnih standarda bile su: sa fekalnim kalprotektinom (FCAL): $r = 0,46$, $p < 0,001$; sa CRP: $r = 0,388$, $p = 0,002$ i sa Harvey-Bradshaw indeksom: $r = 0,102$, $p = 0,4$. Limitiranost ovog skora je u velikom broju karakteristika, koje se moraju evaluirati kao izostanak validacije naspram patologije.

Skor akutne inflamacije (AIS)

Skor akutne inflamacije "Acute Inflammation Score" (AIS) je još jedan indeks MR enterografije, koji se sastoji od dva deskriptora (debljina zida i muralni T2 signal) koji se procenjuju na semikvantitativan način. Granična vrednost od 4.1 definiše prisustvo aktivne bolesti i pokazuje je umeren stepen korelacije sa histopatološkom upalom (Kendall's tau = 0.40). Kako je reproducibilnost rezultata i skorovanja ključna, da bi se u praksi ovaj indeks sma-

trao korisnim alatom, zabeleženi su umereni do dobri stepeni interobzerverskog slaganja (0,42-0,69) među kliničarima/radiolozima.

Lemann indeks

Potencijal akutne i hronične inflamacije da izazove destrukciju creva, kroz fibrozu i penetrantnu formu oboljenja, doveo je do razvoja sistema skorovanja oštećenja creva. Lemann indeks je dizajniran za merenje težine oštećenja u svim segmentima digestivnog trakta na osnovu procene strikturirajućih i penetracionih lezija, korišćenjem MRE ili CTR i endoskopije zajedno sa prethodnom hirurģijom. Lemann skor je skor oštećenja creva, a ne skor aktivnosti inflamacije creva. Gastrointestinalni trakt je podeljen na četiri dela koji se dalje dele na segmente: gornji trakt (jednjak, želudac, duodenum), tanko crevo (svaki segment je 20 cm), debelo crevo (cekum, ascendentni/ transverzalni/ descendentni i sigmoidni kolon, rektum) i anus. Svaki od

segmenata se procenjuje prema tri parametra: hirurška intervencija, strikturirajuće lezije i penetrantne lezije, koje se procenjuju bilo endoskopijom, kolonoskopijom, kompjuterizovanom tomografijom ili MRI i ocenjuju se od 0 do 3. (Tabela 10). Lemann indeks se značajno povećava sa trajanjem bolesti <2 godine, ≥2 godine i <10 godina i ≥10 godina,

što odgovara vrednostima Lemann indeksa od 6,3, 14,3 i 19,0, respektivno ($p < 0,001$). Lemann indeks nije bio pod uticajem indeksa aktivnosti Kronove bolesti (CDAI) kada se uzme u obzir trajanje bolesti, što naglašava njegov značaj kao pokazatelja dugoročnog oštećenja na koje ne utiču akutna pogoršanja.

Tabela 10. Lemann index – indeks sistema skorovanja oštećenja creva

	Strikturirajuće lezije (strikture)	Penetrirajuće lezije	Hirurgija
Ocena	0-3	0-3	
Nema	Normalno crevo	Normalno crevo	Normalno crevo
Blaga	Zadebljanje zida <3 mm bez prestenotične dilatacije	———	———
Umerena	Zadebljanje zida ≥3 mm bez prestenotične dilatacije	Transmuralna fisura sa povećanim denzitetom perienterične masti	Bypass Strikturoplastika
Izražena	Striktore sa prestenotičnom dilatacijom	Apsces ili fistula	Resekcija

Za svaki segment, težina oštećenja je bodovana na ordinalnoj skali u rasponu od 0 (normalno) do 3 (maksimalno) za strikturirajuće lezije i penetrantne lezije.

Van Assche Index

Van Assche Index je najčešće korišćen MRI indeks za procenu perianalnih fistula. Prvobitno je razvijen kao adekvatni alat koji bi mogao da meri odgovor perianalne fistulizujuće forme Kronove bolesti na medicinsku terapiju. U praksi se najviše koristi modifikovani Van Assche Index čije komponente su zasnovane prvenstveno na radiološkoj ek-

spertizi i klasifikaciji perianalnih fistula po Parks-u. (Tabela 11) Ukupna ocena za ovaj indeks izračunava se kao ukupan zbir odgovarajućih standardizovanih ocena posmatranih stavki. Ukupan skor se kreće u rasponu od 0-22. Kod ovog indeksa primećena je "skoro savršena" interaobzerverska pouzdanost u proceni MRI nalaza za fistulizirajuću formu Kronove bolesti, ali interobzerverska pouzdanost je znatno niža.

Tabela 11. Van Assche indeks

Varijable	Poeni
Broj fistuloznih traktova	
Nema	0
Jedan, nerazgranat	1
Jedan, razgranat	2
Multipli	3
Lokalizacija	
Ekstra - III intrasfinkterična	1
Transfinkterična	2
Suprasfinkterična	3
Ekstenzija	
Infralevatorna	1
Supralevatorna	2

Varijable	Poeni
Hiperintezitet u T2W	
Odsutan	0
Umeren	4
Naglašen	8
Kolekcije (kavitacije > 3 mm dijametra)	
Odsutne	0
Prisutne	4
Zahvaćenost zida rektuma	
Normalan	0
Zadebljao	2

Tabela 12. Uporedni prikaz različitih MRI indeksa i parametara deskripcije

Skor	MRE parametri														Procenjivani segmentni digestivnog trakta		
	Povećanje intenziteta signala	Obrazac povećanja intenziteta signala	Debljina zida creva	Ulcercije	ADC	Muralni T2 signal	Perimuralni T2 signal	Dužina segmenta	Limfni nodusi	Znak češlja	Stenoza	Apsces	Fistula	Gubitak haustri	Jejunum	Ileum	Kolon
MaRIA	○			○		○										○	○
Clermont			○	○	○	○										○	
CDMI	○		○			○	○									○	
MEGS	○	○	○			○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○
Lemann	○		○	○							○	○	○		○	○	○

Trenutno postoje različiti dostupni indeksi za skorovanje luminalne bolesti creva koji se baziraju na MR enterografiji. MaRIA skor je najbolje okarakterisan među ovim indeksima i najšire se upotrebljava, ali i drugi indeksi su pokazali svoje prednosti ali i limitiranosti.

Uporedni prikaz različitih MRI indeksa i parametara koje koriste, sa graničnim vrednostima dat je u tabeli 12 i 13. Za perianalnu bolest postoji potreba za poboljšanim validiranim indeksom za merenje odgovora koji prevazilazi trenutna ograničenja.

Tabela 13. Granične vrednosti za različite MRE skorove

Skor	Aktivna bolest	Teška bolest	Oštećenje creva
MaRIA (segment)	≥ 7	≥ 11	
Clermont (segment)	≥ 8.4	≥ 12.5	
CDMI	4.1		
MEGS	10		
Lemann			4.8

Kako je MRI stekao veliku popularnost tokom proteklih godina i smatra se jednim od zlatnih standarda u dijagnostici i praćenju Kronove bolesti, tako su se i razvijali i inkorporisali MRE indeksi u svakodnevnu kliničku praksu. Pri budućem kreiranju novih i savremenijih indeksa moraju se uzeti u obzir akumulirani podaci iz postojećih, jer svaki od njih ima svoje prednosti i mane.

Ultrazvuk u IBD

Intestinalni ultrazvuk (IUZ) je neinvazivna morfološka metoda, laka za izvođenje, u toku koje nema zračenja i može da se obavlja svakodnevno. Po ECCO kriterijumima ima značaja u proceni aktivnosti inflamatornih bolesti creva (IBD), oceni terapijskog odgovora (relaps ili remisija), dijagnostici komplikacija, gde je senzitivnost (89,7%) i specifičnost (92,3%), vrlo slična drugim morfološkim tehnikama kao što su CT ili MR. Zahteva obučenog i iskusnog gastroenterologa ili radiologa za pregled GIT putem UZ, opremu - gde pored standardne konveksne UZ sonde - treba imati i linearnu sondu jačine 11-15MHZ. Tamo gde za to postoje mogućnosti koristi se i Dopler UZ u oce-

ni aktivnosti obolelog crevnog segmenta. Kod pojedinih pacijenata, koji su veoma gasoviti ili gojazni, potrebna je priprema u smislu neuizimanja hrane 4-6 h pre pregleda, a ponekad i čišćenja oralnim PEG rastvorom 30-40 min pre pregleda. Davanje i.v. kontrasta se obično praktikuje, ako se UZ koristi za drenažu apscesa.

U IBD UZ može da ukaže na:

- Aktivnost obolelog segmenta
- Izmenjen motilitet creva
- Postojanje crevnih i vancrevnih komplikacija

Postavljanje UZ sonde na mesto gde pacijent pokaže da ga najviše boli može da ukaže na IBD.

Vrlo često se kaže da je UZ "stetoskop" za pregled trbuha. Kod pacijenata, koji su u skriningu za otkrivanje IBD, UZ je često prvi pregled.

Veći značaj UZ ima u Kronovoj bolesti (CD) nego u ulceroznom kolitisu (UC). Sama priroda CD, transmuralna inflamacija i crevne komplikacije tome doprinose. Obično se pregleda ileocekalni predeo, gde se CD i najčešće lokalizuje.

Parametri koje pri pregledu treba analizirati su sledeći :

- Debljina crevnog zida veća od 4 mm što ukazuje na inflamatorno ili fibrozno zadebljanje. Do nje se dolazi ako se razmak između spoljnjeg muskularnog sloja i suprotne strane podeli sa 2. (Slika 13) Normalna debljina zida ileuma je od 1,5 mm do 6,5 mm
- Kompresibilnost: segment koji se pregleda uvek treba komprimirati (oboleli segment nije kompresibilan).
- Odsustvo normalne slojevitosti crevnog zida. (Slika 14) Gubitak normalne arhitekture crevnog zida i nemogućnost razlikovanja svih 5 slojeva su znak hronične inflamacije i zadebljanja zida.
- Pojačan Dopler signal ukazuje na pojačanu vaskularizaciju i aktivnu bolest (Limberg score 1-3). Score 1 ima najslabiji signal, a 3 najjači. (Slika 15)
- Prisustvo stenoze i prestenotične dilatacije. (Slika 16) Na stenozu ukazuje sužen segment manji od 10 mm, debljina zida veća od 3 mm i prestenotična dilatacija veća od 2,5 cm
- Prisustvo fistule ili apscesa ukazuju na penetrantnu CD. Hipoehogeni uski segment koji povezuje dve vijuge ukazuje na fistulu.
- Analiza okolnih struktura kao što su proliferacija masnog tkiva, hipoehogeni mezenenteritis, uvećane limfne žlezde i prisustvo slobodne tečnosti jesu vancrevni parametri koji se mogu videti uz pomoć UZ, a ukazuju na prisustvo inflamacije.

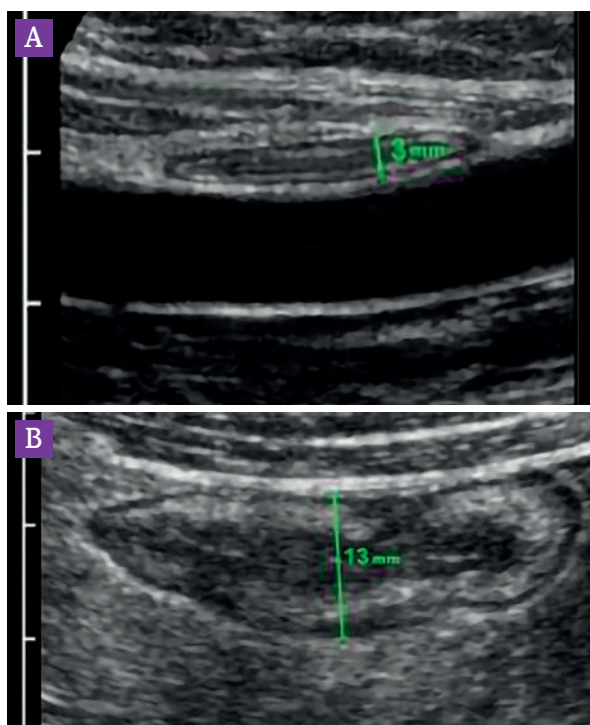
UZ u ulceroznom kolitisu ima manji značaj nego u Kronovoj bolesti. Bolest je lokalizovana samo na mukozi debelog creva, sem u slučaju komplikacije tipa toksičnog megakolona, kada može da zahvati ceo crevni zid i dovede do dilatacije creva. Bolest uvek zahvata rektum i širi se proksimalno, što olakšava UZ pregled. Pregledu je najviše dostupan sigmoidni kolon dok rektum zbog svog položaja često ne može da se vidi.

Šta se analizira kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom?

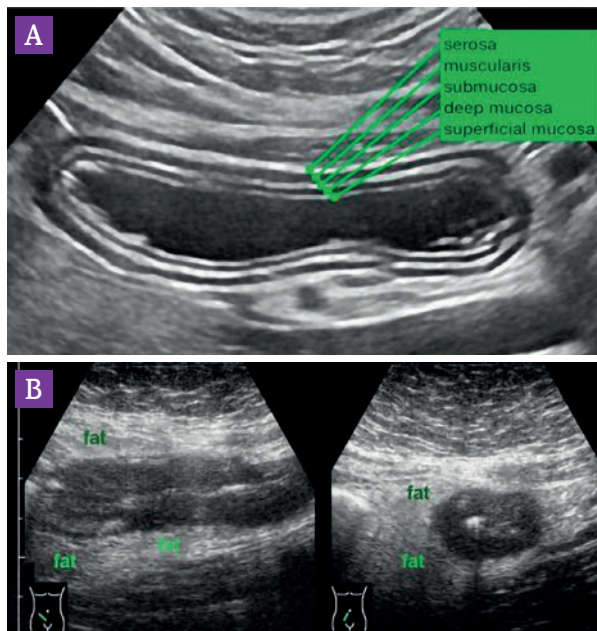
- Debljina crevnog zida veća od 4 mm, što ukazuje na inflamaciju
- Gubitak normalne slojevitosti
- Pojačan Dopler-signal koji ukazuje na povećanu vaskularizaciju i aktivnu bolest
- Izmenjen motilitet creva – atonija i dilatacija u hroničnoj bolesti i hiperperistaltika
- Prisustvo slobodne tečnosti i vazduha u crevima kod atonije ili stenoze

U ulceroznom kolitisu se pregled najčešće koristi za ocenu aktivnosti bolesti i odgovor na postojeću terapiju. Cilj ECCO udruženja i ostalih udruženja u Britaniji i SAD jeste da se UZ uvede u svakodnevnu kliničku praksu u svim Referentnim centrima i da to pacijentima bude dostupno. Ako postoje adekvatna oprema i obučeni kadrovi, UZ pregled može da odloži vreme kolonoskopije u oceni terapije, što je za pacijente veoma važno.

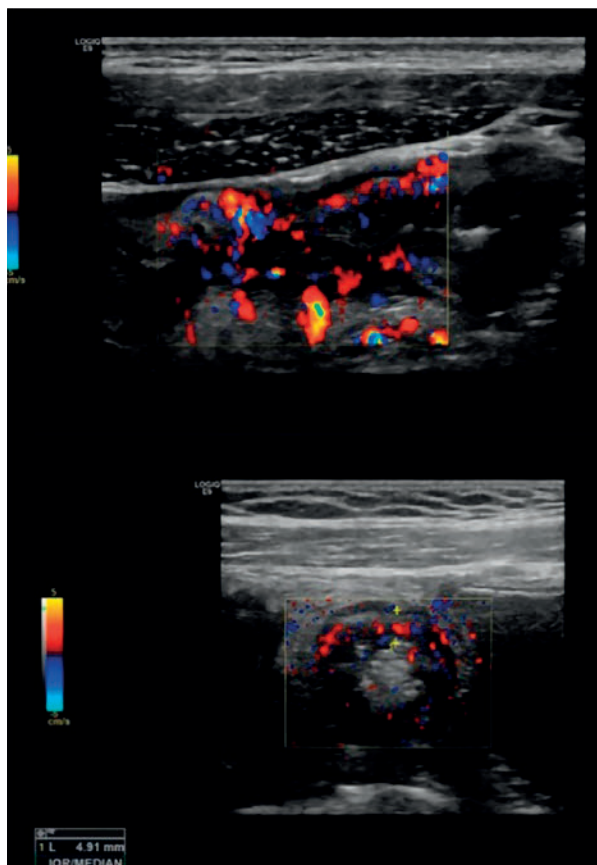
Slika 13. Normalna debljina crevnog zida do 3 mm (slika gore) i zadebljan crevni zid (slika dole).



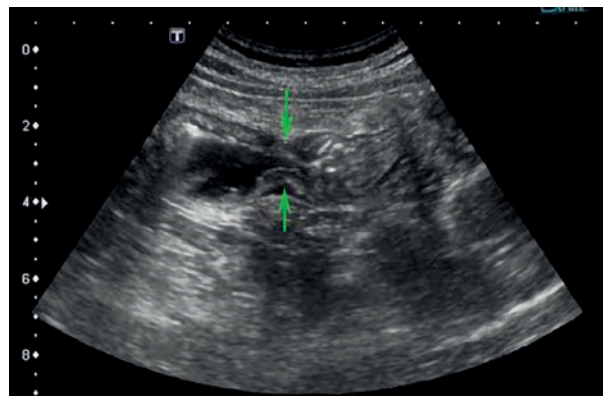
Slika 14. A: Normalna slojevitost B: Gubitak slojevitosti crevnog zida u aktivnoj C



Slika 15. Pojačana vaskularizacija kod aktivnog UC, merena sa Color Dopler (Limberg score 3)



Slika 16. Stenoza terminalnog ileuma sa prestenotičnom dilatacijom



Literatura

- Aranzazu Javregui Amezga, Jordi Rivoli. Role of Intestinal Ultrasound in the Management of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Life* (Basel). 2021; 23:11(7) 603.
- Brayant RV. Gastrointestinal ultrasound in inflammatory bowel disease: an underused resource with potential paradigm changing application. *Gut*. 2018; 67:973-985.
- Buisson A, Joubert A, Montoriol PF, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting and assessing ileal inflammation in Crohn's disease [published correction appears in *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(10):1031.
- Coimbra AJ, Rimola J, O'Byrne S, et al. Magnetic resonance enterography is feasible and reliable in multicenter clinical trials in patients with Crohn's disease, and may help select subjects with active inflammation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):61-72.
- Frank Zijta, Inge Vanhooymissen and Julien Puylaert: Crohn's disease – the role of Ultrasound. *Radiology Assistant*. 2013; 01:131.
- Fraquelli M et al. Impact of intestinal ultrasound on the management of patients with inflammatory bowel disease: how to apply scientific evidence to clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2020;52:9-18.
- Hordonneau C, Buisson A, Scanzi J, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in ileocolonic Crohn's disease: validation of quantitative index of activity. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(1):89-98.
- Makanyanga JC, Pendsé D, Dikaios N, et al. Evaluation of Crohn's disease activity: initial validation of a magnetic resonance enterography global score (MEGS) against faecal calprotectin. *Eur Radiol*. 2014;24(2):277-287.
- Panes J. ECCO Guidelines US and Monitoring of IBD patients. *J Crohn colitis* 2013;7:556-580.
- Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1415-1422.
- Puylaert C, Tielbeek J, Stoker J. Crohn's disease - role of MRI. The Academic Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands. Publication date 2016-02 17. <https://radiologyassistant.nl/abdomen/bowel/crohn-s-disease>.
- Rimola J, Ordás I, Rodriguez S, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(8):1759-1768.
- Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut*. 2009;58(8):1113-1120.
- Rozendorn N, Amitai MM, Eliakim RA, Kopylov U, Klang E. A review of magnetic resonance enterography-based indices for quantification of Crohn's disease inflammation. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818765956.
- Samaan MA, Puylaert CAJ, Levesque BG, et al. The development of a magnetic resonance imaging index for fistulising Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(5):516-528.
- Steward MJ, Punwani S, Proctor I, et al. Non-perforating small bowel Crohn's disease assessed by MRI enterography: derivation and histopathological validation of an MR-based activity index. *Eur J Radiol*. 2012;81(9):2080-2088.
- Stoppino LP, Della Valle N, Rizzi S, et al. Magnetic resonance enterography changes after antibody to tumor necrosis factor (anti-TNFα) alpha therapy in Crohn's disease: correlation with SES-CD and clinical-biological markers. *BMC Med Imaging*. 2016;16(1):37.
- Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis*. 2019;13(3):273-284.
- Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, et al. Correlation of the Endoscopic and Magnetic Resonance Scoring Systems in the Deep Small Intestine in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1832-1838.
- Tielbeek JA, Makanyanga JC, Bipat S, et al. Grading Crohn disease activity with MRI: interobserver variability of MRI features, MRI scoring of severity, and correlation with Crohn disease endoscopic index of severity. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(6):1220-1228.

LEKCIJA

1C

Histološki skorovi u inflamatornim bolestima creva

Priredila: Aleksandra Paunović Marković

Razlikujemo posebne histološke skor indekse za ulcerozni kolitis i za Kronovu bolest. Jednostavniji i praktično primenjiviji su histološki indeksi za ulcerozni kolitis, zato što je površnija, transmukozalna lezija. Promene su difuzne, uglavnom lokalizovane u sluznici i retko kada zalaze u dublje slojeve (submucosa) kao kod fulminantnih oblika bolesti. Praktično teže izvodljivi za Kronovu bolest, ti indeksi predstavljaju izazov za patologa, jer se radi o dubokoj transmuralnoj, segmentnoj leziji. Sluznica je često intaktna, a promene su lokalizovane u dubljim slojevima u vidu striktura, fistula, fibroze, hipetrofije mišićnih i nervnih vlakana.

Važnost histoloških indeksa jeste da olakšaju komunikaciju patologa sa kliničarem, kao i da kliničaru pruže dovoljno podataka. Ako se radi o prvoj dijagnozi, onda bi trebalo da omoguće što precizniju dijagnozu; ako se radi o pacijentu na terapiji, mogu da pruže podatke o uspešnosti terapije i olakšaju kliničaru odluku o daljoj terapiji; ako se radi o remisiji, pokazuju da li postoje histološki znaci bolesti i na kraju otkrivaju postojanje prekancerskih ili malignih lezija.

S obzirom na to što se od patologa, prilikom skorovanja, očekuje određena količina i preciznost podataka, neophodno je da se endoskopista drži određenih i jasno propisanih pravila prilikom uzimanja biopsijskih isečaka.

Šta patolog očekuje od endoskopiste?

Serijski uzete biopsije:

- Sluznice terminalnog ileuma i različitih segmenata sluznice debelog creva
- Poželjno je po 2 isečka iz svakog segmenta
- Ukupan broj isečaka, najmanje 6-7

Uzorke biopsije dostavljene u posebnim bočicama, uz prateće liste:

- bočice su s etiketom na kojoj je napisano ime i prezime pacijenta, deo sluznice sa koje je uzet uzorak, datum i potpis endoskopiste koji je biopsiju uzeo
- u bočici se nalazi naznačeni biopsirani isečak u 10% formalinu u razmeri 1:10
- prateća lista sadrži: generalije pacijenta, segment creva koji je biopsiran, uputnu kliničku dijagnozu i neki od kliničkih skorova, endoskopski opis (što je veoma bitno, jer je u ovom slučaju to makroskopski opis za patologa), naznaku da li se radi o prvoj dijagnozi ili o pacijentu na terapiji i kojoj vrsti terapije (takođe je veoma važno, jer terapija značajno menja histološku sliku i utiče na intezitet i raspored histoloških promena).

Uzeti uzorke i sa endoskopski intaktne sluznice.

- često kod IBD, a posebno kod Kronove bolesti, endoskopski nalaz nije u korelaciji sa PH nalazom (na endoskopski intaktnoj sluznici postoje histološke promene).

Histološki skorovi u Kronovoj bolesti

Histoloških skorova za Kronovu bolest ima oko 14. Pojedini nisu validirani, drugi su parcijalno validirani i nijedan nije totalno validiran. Numerički i parcijalno validirani su: Agnholt 2003; Baert 1999; D'Haens 1999; Geboes 2005; Laharie 2011; Mantzaris 2009; Regueiro 2009; Sipponen 2008.

Najšire primenjivan, numerički i parcijalno validiran je **Global Histologic Disease Activity Score (GHAS)**. Opisali su ga D'Haens sa

Tabela 1. Global Histologic Disease Activity Score (GHAS)

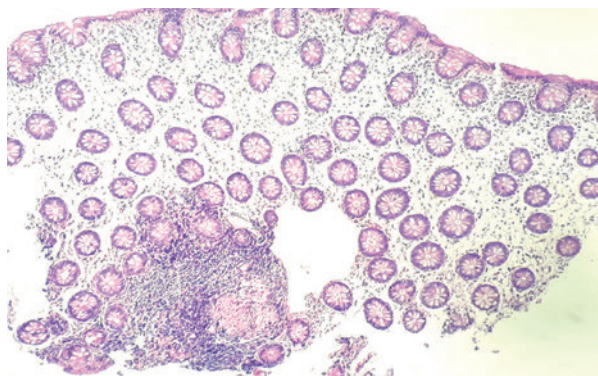
1. Oštećenje epitela	Gradus
Nema oštećenja	0
Fokalno	1
Ekstenzivno	2
2. Poremećaj arhitektonike	Gradus
Nema	0
Umereno (< 50%)	1
Jako (> 50%)	2
3. Mononuklearne ćelije u lamini proprij	Gradus
Normalno	0
Umereno	1
Jako	2
4. Polimorfonuklearne ćelije u lamini proprij	Gradus
Normalno	0
Umereno	1
Jako	2
5. Polimorfonuklearne ćelije u epitelu	Gradus
U površinskom epitelu	1
Kriptitisi	2
Kriptapscesi	3
6. Prisutvo erozije i/ili ulceracije	Gradus
Ne	0
Da	1
7. Prisustvo granuloma	Gradus
Ne	0
Da	1
8. Broj biopsija sa promenama (n=6 ili više)	Gradus
Nijedna (0 od 6)	0
Manje od 33% (1 ili 2 od 6)	1
33-66% (3 ili 4 od 6)	2
Više od 66% (5 ili 6 od 6)	3

saradnicima 1998. godine, a zatim je dopunjen 1999. godine, pri čemu je prvi put uvedeno posebno skorovanje promena na sluznici terminalnog ileuma, a posebno na sluznici debelog creva. Modifikovali su ga Geboes et al. 2005. godine, kada je odvojeno skorovanje neutrofila od hroničnog inflamatornog infiltrata u lamini proprijji. Skoruje 8 stavki, odnosno karakteristika i sabira ih. (Tabela 1) Ukupan skor po GHAS ≤ 4 predstavlja remisiju, a vrednost > 10 predstavlja težak oblik bolesti.

U kasnije opisanom (2012) histološkom skoru, što su uradili Naini and Cortina, ubačene su i druge promene: Panth ćelijska i pseudopilorična metaplazija, hiperplazija muskularis mukoze, hiperplazija endokrinih ćelija, limfoidni noduli. Međutim, ovaj skor nije pogodan za svakodnevnu histološku praksu, jer pored standardne HE metode bojenja zahteva i posebna imunohistohemjska bojenja za neuroendokrine ćelije.

Primeri iz prakse

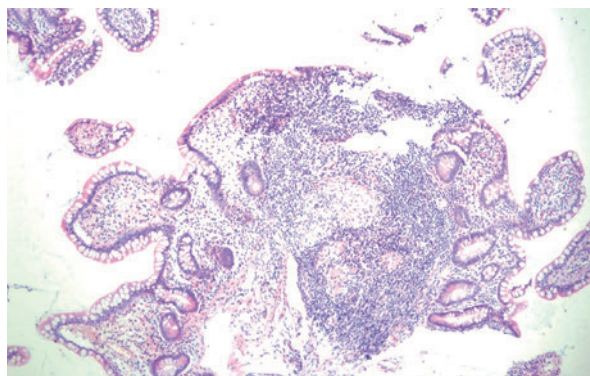
Primer 1



Endoskopska biopsija sluznice debelog creva GHAS: Gradus 5

HE bojenje prikazuje fokalnu leziju sluznice debelog creva sa očuvanom okolnom sluznicom. U datom fokusu prisutan je lak do umeren poremećaj arhitektonike, mononuklearni infiltrat umerene gustine u lamini proprijji, umeren broj polimorfonuklearnih ćelija u lamini proprijji i granulom.

Primer 2



Endoskopska biopsija terminalnog ileuma GHAS: Gradus 7

HE bojenje prikazuje fokalnu leziju sluznice terminalnog ileuma sa intaktnom sluznicom u okolini lezije. U datom fokusu resice su proširene, površinski epitel je snižen sa prisutnim polimorfonuklearnim ćelijama u površinskom epitelu, mononuklearnim infiltratom umereno povećane gustine u lamini proprijji, polimorfonuklearnim ćelijama umerenog broja u lamini proprijji i jednim granulomom.

Histološki indeksi u ulceroznom kolitisu

Histoloških skor indeksa za ulcerozni kolitis ima oko 20 [Truelove and Richards index (1956), Harpaz Index (2003), Geboes Score (2000) - parcijalno validirani]. Truelove and Richards (1956) je prvi indeks. Jednostavan, subjektivan, deskriptivan, sačinjen od tri stavke: bez inflamacije; laka do umerena inflamacija i jaka inflamacija. Kasniji indeksi su numerički od Saverymattu Index (1986) preko Riley and Modified Riley Scoring Systems (1991, 2005), ali nisu validirani.

Jedan od numeričkih parcijalno validiranih i primenjivanih je **Geboes Score** (Dijagram 1), koji je i simplifikovan. Retko se

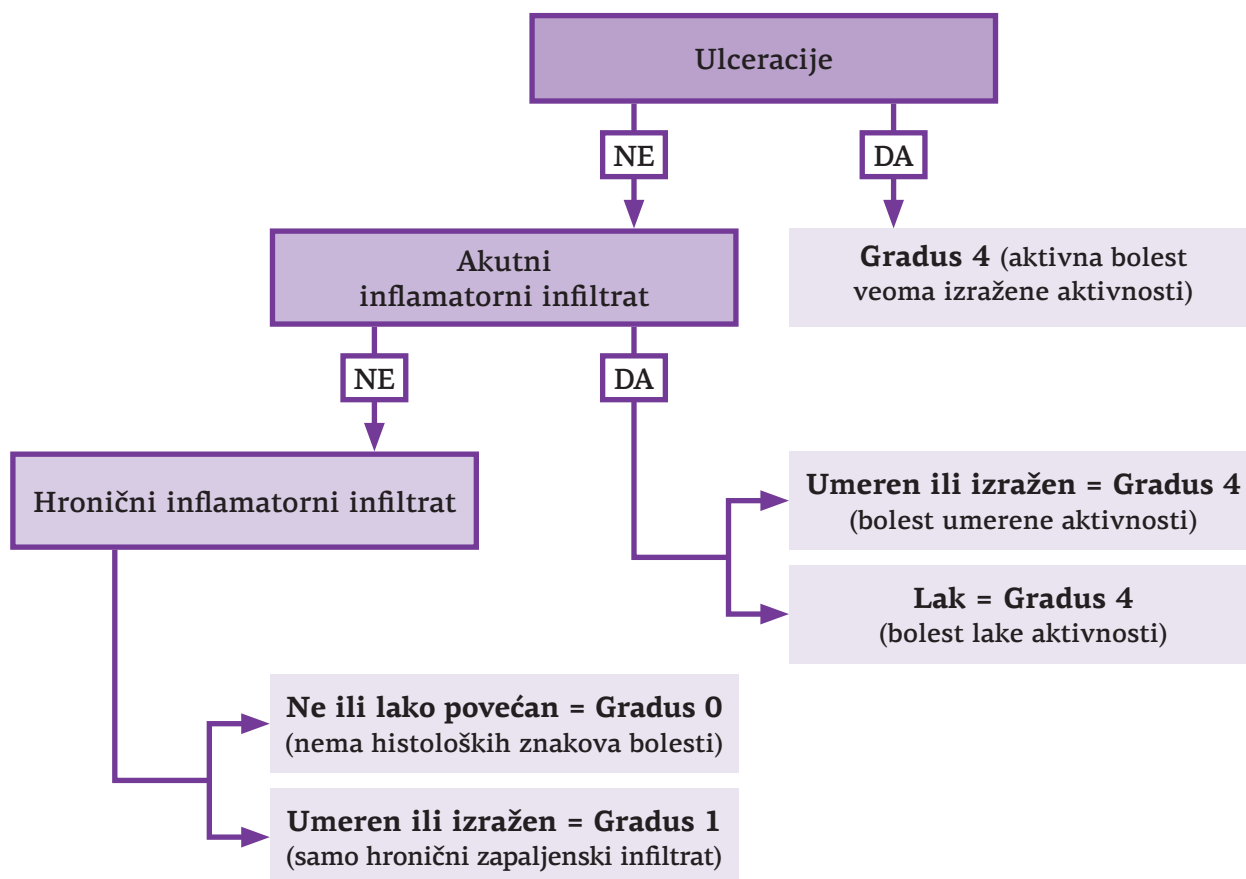
koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi, veću primenu ima pri naučno-istraživačkom radu.

Prvi totalno validirani indeks za procenu histološke aktivnosti u ulceroznom kolitisu je **Nancy index** (2016), koji je jednostavan za svakodnevnu histološku praksu. Oslanja se na 3 histološka kriterijuma. (Dijagram 1)

U svakodnevnoj kliničkoj praksi koristi se **Nancy indeks**, koji se bazira na 3 histološka kriterijuma:

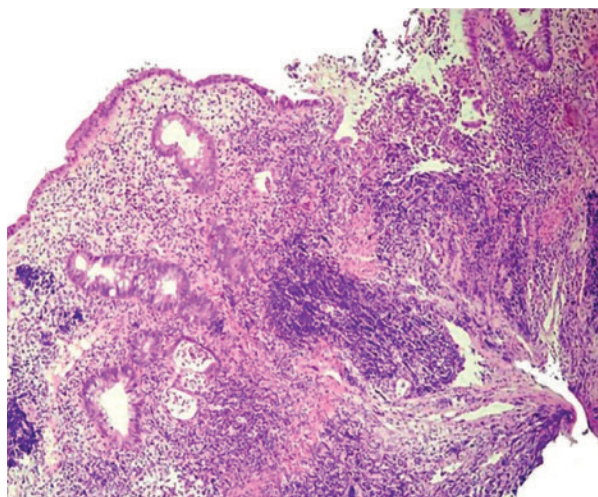
- prisustvo ulceracija;
- prisustvo akutnog inflamatornog infiltrata;
- prisustvo hroničnog inflamatornog infiltrata.

Dijagram 1. Nancy indeks za procenu histološke aktivnosti ulceroznog kolitisa



Primeri iz prakse

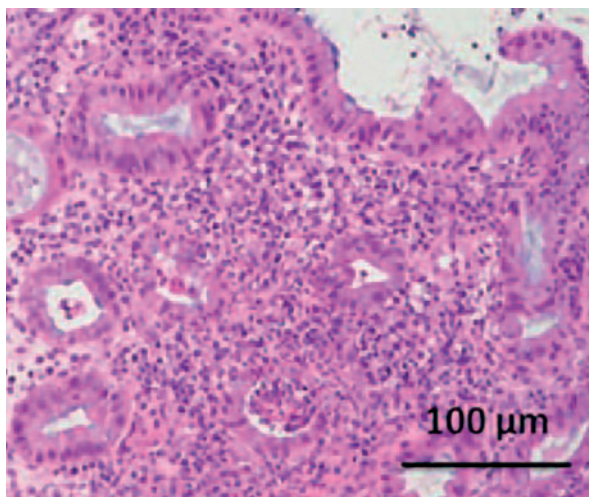
Primer 1



**Nancy indeks: Gradus 4;
Geboes skor: Podgradus 5.3;
Simplifikovani Geboes skor:
Podgradus 4.3**

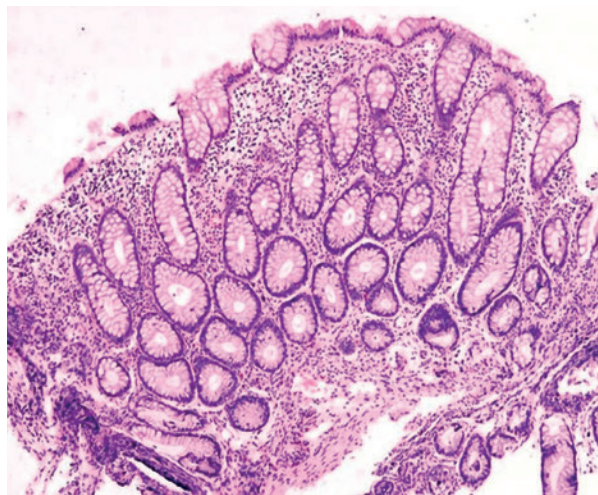
HE bojenje prikazuje transmukozalnu leziju sluznice debelog creva. Sluznica je ravne fokalno ulcerisane površine, kriptе su smanjenog broja, poremećenog rasporeda, distorzirane, sa prisutnom deplecijom mucina, kriptitisima i kriptapscesima. U lamini propriji prisutan je mešoviti inflamatorni infiltrat umereno do jako povećane gustine.

Primer 2



**Nancy indeks: Gradus 3;
Geboes skor: Podgradus 4.3;
Simplifikovani Geboes skor:
Podgradus 4.2**

HE bojenje prikazuje transmukozalnu leziju sluznice debelog creva. Sluznica je blago pseudovillozne površine, očuvanog površinskog epitela, kriptе su smanjenog broja, poremećenog rasporeda, pojedine elongirane, sa prisutnom deplecijom mucina, kriptitisima i kriptapscesima. U lamini propriji uočava se mešoviti inflamatorni infiltrat jako povećane gustine.

Primer 3

**Nancy indeks: Gradus 1;
Geboes skor: Podgradus 1.2;
Simplifikovani Geboes skor:
Podgradus 1.0**

HE bojenje prikazuje transmukozalnu leziju sluznice debelog creva. Sluznica je ravne površine, fokalno sljuštenog površinskog epitela, kriptе su lako poremećenog rasporeda, pojedine distorzirane. U lamini propriji uočava se hronični inflamatorni infiltrat lako do umereno povećane gustine.

Predlog za izgled patohistološkog izveštaja, kako bi se postigla uniformisanost nalaza i olakšala komunikacija među kolegama.

UPUTNI PODACI I BIOPSIJE

- Biopsija: ☐ inicijalna (prva) ili sekventna: ☐ naredna, ☐ kontrolna
- Dužina trajanja kolitisa?
- Lečenje kolitisa (čime, koliko dugo, TH efekti):
- Lokalizacija i tip promena (iz kolonoskopskog izveštaja):
- Broj i histotopografija uzoraka: 1. Rektum (obavezno) _____, 2. T. ileum _____, 3. _____, 4. _____, 5. _____, 6. _____
- Procena kvaliteta uzoraka: 1. veličina (< 1 mm _____; 1 - 2 mm _____; > 2 mm _____), 2. m. mukoze _____, 3. submukoza _____, 4. orijentacija (dobra/loša, kosa/transverzalna) _____, 5. serijski preseki _____

MIKROSKOPSKE ODLIKE (sve promene se mogu stepenovati)

- Mukozalne promene
Distribucija promena: ☐ difuzno, ☐ homogeno/heterogeno, ☐ fokalno
Površina mukoze i defekti: ☐ vilozna konfiguracija, ☐ erozija, ☐ ulceracija
Kriptalna dezorganizacija (fokalno/difuzno): ☐ distorzija, ☐ arborizacija, ☐ atrofija, ☐ hiperplazija
- Inflamatorna infiltracija
Celularnost: ☐ normalna, ☐ niska, ☐ umerena, ☐ visoka
Bazalna akumulacija: ☐ plazmacitoza, ☐ limfoidni agregati, ☐ submukozna propagacija
Sastav: ☐ mononuklearni ili ☐ mešoviti: ☐ Ne, ☐ Eo, ☐ (ne)pigmentni Hi, ☐ gigantociti, ☐ granulomi
- Aktivnost
☐ na površnom epitelu, ☐ kriptitis, ☐ perikriptitis, ☐ kript-apsces, ☐ kript-ulceracija, ☐ erozija, ☐ ulceracija
- Epitelne i stromalne promene
Epitel: ☐ kuboidni/aplatirani, ☐ mucinska deplecija, ☐ antrum. metaplazija, ☐ Paneth-metaplazija, ☐ IELoza
Displazija (tip): ☐ ravna, polipoidna, ☐ ALM, ☐ DALM, ☐ Stepen _____
Stroma: ☐ fibroza, ☐ muskularna proliferacija, ☐ subepitelni kolagen, ☐ neurovaskularne promene
- Komplikacije i druge promene
Infekcije: ☐ CMV, ☐ Amebe, ☐ pseudomembrane, ☐ ishemija, ☐ hemosiderofagi, ☐ ožiljne promene, ☐ mikrofisure, ☐ vaskulitis
☐ Drugo: _____

ZAKLJUČAK

- Dijagnostička kategorija: ☐ non-IBD, ☐ IBD, ☐ UC, ☐ CD, ☐ IIBD / Neklasif. IBD
Tip kolitisa: _____
Sigurnost dijagnoze: ☐ Moguća/nesigurna, ☐ Verovatna, ☐ Sigurna
- Raširenost (anatomska distribucija kolitisa):
☐ Rektum, ☐ Sigma, ☐ LK, ☐ DK, ☐ Ceko-Ascendens, ☐ T. Ileum, _____
- Stepen aktivnosti kolitisa: ☐ 0/min, ☐ laka, ☐ umerena, ☐ teška
Spec. stepenovanje (opciono) _____
- Displazija: ☐ Negativna ☐ Nejasna ☐ Nisko-stepena ☐ Visoko-stepena
Komentar/Opis drugih promena (po potrebi na poledini)
Datum PH pregleda: _____ Potpis patologa: _____

Literatura

Aude Bressenot, Julia Salleron, Claire Bastien, Silvio Danese, Camille Boulagnon-Rombi, Laurent Peyrin-Biroulet. Comparing histological activity indexes in UC. *Gut* 2015 Sep;64(9):1412-8.

Aude Marchal-Bressenot, Alexis Scherl, Julia Salleron, Laurent Peyrin-Biroulet. A practical guide to assess the Nancy histological index for UC. *Gut* 2016;65:1919–1920.

Geboes K. *Histopathology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*. Section 3, Chapter 18, Page 255-276.

Mojtahed A, Khanna R, Sandborn W, et. al. Assessment of Histologic Disease Activity in Crohn's Disease: A Systematic Review . *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:2092–2103.

Mosli M, Feagan B, Sandborn W, Haens G, Behling C, Kaplan K et al. Histologic Evaluation of Ulcerative Colitis: A Systematic Review of Disease Activity Indices. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:564–575.

Novak G, Parker CE, Pai RK, MacDonald JK, et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 7(7):CD012351.

LEKCIJA

2

Hronično-aktivni ulcerozni kolitis

Priredili: Ana Kalaba
Olga Odanović
Srđan Marković

Hronično-aktivni ulcerozni kolitis se definiše kao perzistiranje simptoma (dijareja, krv u stolici, bolovi u trbuhu) i pored adekvatne medikamentozne terapije; odnosno, kao bolest koja je pokazala parcijalni ili kompletni odgovor na terapiju, ali bez održavanja remisije (>2 relapsa godišnje). Oko 20% pacijenata sa ulceroznim kolitisom imali su hronično-aktivnu bolest koja zahteva nekoliko kurseva sistemskih steroida kako bi se postigla klinička remisija, ali ne i endoskopska. Procenat pacijenata koji uđu u remisiju pomoću steroida je neznan; relaps simptoma tokom spuštanja doze (engl. tapering) ili ubrzo nakon njihovog isključivanja sugerise kortikozavisnost i da je potrebna dodatna terapija. Ovaj efekat je poznat kao zavisnost od steroida koja vodi ka ozbiljnim komplikacijama, a izvestan broj ovih pacijenata doživi kolektomiju.

Kortikosteroidi su lekovi sa antiinflamatornim dejstvom koji se koriste u indukciji kliničke remisije, ali ne i u održavanju. Intravenska kortikosteroidna terapija je efektivna u indukciji kliničke remisije kod oko 70% pacijenata sa ulceroznim kolitisom, ne dovodi do endoskopske remisije. Ipak, to je grupa lekova sa velikim brojem neželjenih efekata zbog čega nisu terapija izbora u održavanju remisije bolesti. Kod svakog pacijenta kod koga je remisija indukovana kortikosteroidima potrebno je nastaviti lečenje lekovima koji će održavati postignutu remisiju.

Definicija steroid-zavisne bolesti podrazumeva relaps bolesti na dozama steroida ispod 10 mg / dan prednizolona ili budesonid ispod 3 mg / dan u roku od 3 meseca od početka upotrebe steroida (ECCO statement 1.1.8), odnosno kao kliničku potrebu za terapijom steroidima dva puta u roku od šest uzastopnih meseci ili tri puta u toku godinu dana.

Definicija steroid-refraktarne bolesti podrazumeva aktivnu bolest uprkos primeni prednizolona do 1 mg/kg/dan u periodu od 4 nedelje. (ECCO statement 1.1.7)

Procena steroidne refraktarnosti ili zavisnosti treba da se vrši nakon pažljivog isključenja komplikacija specifičnih za bolest kao što su:

- loša komplijansa pacijenta
- odsustvo odgovora na medikamentoznu terapiju
- sekundarna istovremena patologija (može uključiti ekstra-gastrointestinalnu patologiju, endokrine poremećaje, ishranu, lekove ili gastrointestinalne uzroke: infekcije, ishemijske, neoplastične ili infiltrativne).

Nekada tok bolesti može izgledati kao steroid-refraktarni, a da se u osnovi radi o pridruženoj CMV infekciji, zbog čega se savetuje da se svakom pacijentu sa teškim pogoršanjem ulceroznog kolitisa uradi CMV status (biopsija – inkluziona telašca, PCR iz bioptičkog uzorka; serum – antitela koja se moraju pažljivo tumačiti zbog čega su retko od pomoći).

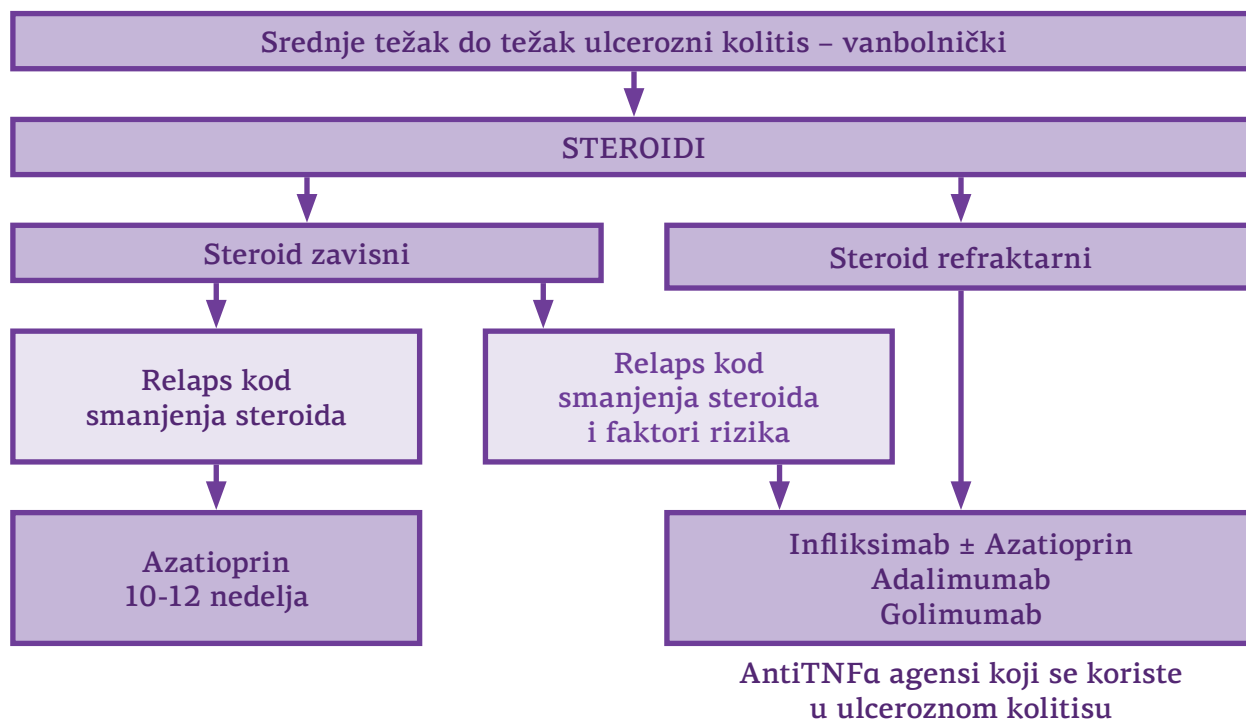
Klinički i biološki mehanizmi steroidne zavisnosti nisu još uvek do kraja razjašnjeni u poređenju sa steroid-refraktarnim. Još 1955. godine Truelove i Witts su pokazali da oralni kortizon veoma efikasno uvodi pacijente u remisiju. A potom su Munkholm i Truelove definisali odgovor na kortikosteroide kao kliničko poboljšanje posle lečenja visokim dozama oralnog kortikosteroida (40-60 mg na dan unutar 30 dana) ili kliničko poboljšanje posle visokih doza sistemskih kortikosteroida u trajanju od 7-10 dana. Pacijente koji u ovom periodu ne odgovore na ovu terapiju definisali su kao steroid-refraktarne. Takođe su izdvojili i grupu pacijenata koji relapsiraju pri snižavanju doze kortikosteroida, odnosno pri prekidu terapije kao steroid-zavisnu grupu pacijenata.

Kod parenteralne primene kortikosteroida

odgovor na terapiju treba procenjivati 3. dana nakon početka njihove primene. Ako postoji dobar odgovor na primenu pomenutih lekova, terapiju treba nastaviti maksimalno do 10

dana. Terapija koja traje duže od 10 dana ne daje nikakav benefit, ali povećava mogućnost pojave ozbiljnih neželjenih efekata. (Tabela 1)

Dijagram 1. Algoritam lečenja pacijenata sa hronično-aktivnim ulceroznim kolitisom



Dijagram 2. Lekovi koji se koriste u ulceroznom kolitisu

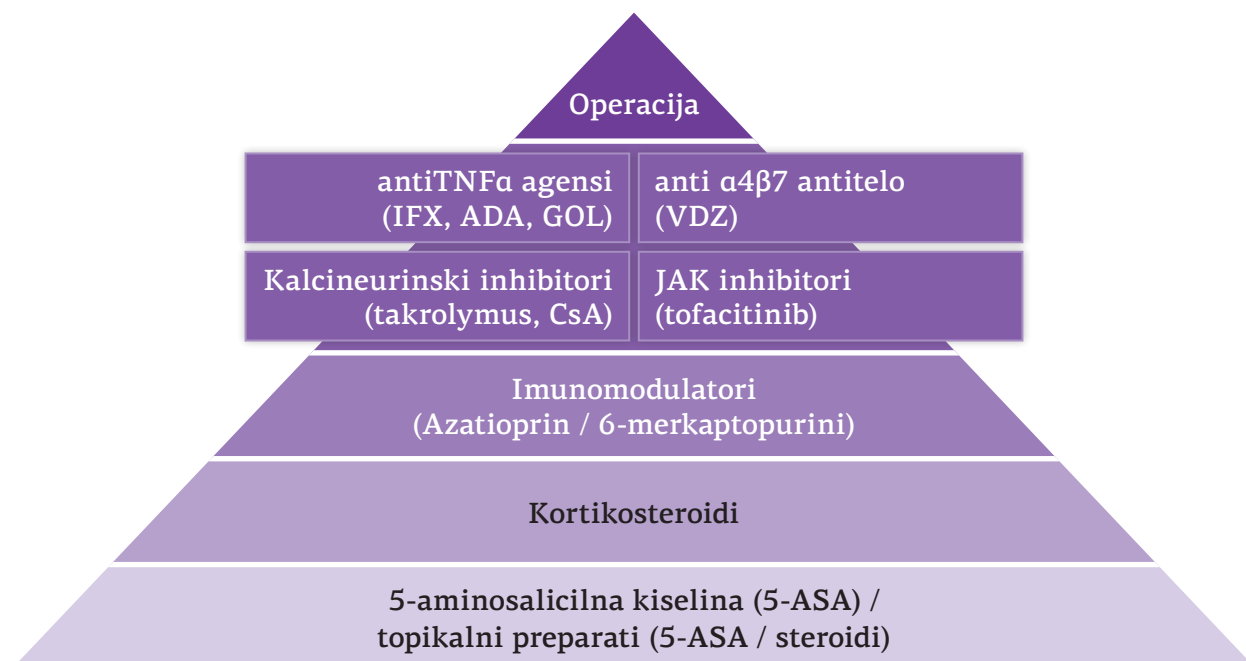


Tabela 1. Neželjena dejstva steroida

Neželjeni efekti kortikosteroidne terapije		
	Rani neželjeni efekti	Kasni neželjeni efekti (>12 nedelja)
Dermatološki	Akne, poremećaj zarastanja rana, atrofija kože, <i>Moon face</i>	
Metabolički i endokrinološki	Hiperglikemija, poremećaj elektrolita, retencija tečnosti	HLP, poremećena distribucija masti, masna jetra, intolerancija glukoze, supresija hipotalamusne osovine, zastoj u rastu kod dece
Poremećaji CNS-a	Emocionalni poremećaji, poremećaj sna, psihoza	
Poremećaji GIT-a	Dispepsija	
Oftalmološki poremećaji		Glaukom, katarakta
Muskuloskeletni poremećaji		Osteonekroza, osteoporoza, miopatija
Kardiovaskularni poremećaji		Hipertenzija
Ostalo		Infekcije

Mehanizam steroidne zavisnosti

Glukokortikoidi ostvaruju svoj antiinflamatorni efekat vezujući se za intracelularni glukokortikoid-receptor (GR). Međutim, odsustvo odgovora, akutno ili hronično, na terapiju glukokortikoidima česta je indikacija za operaciju u IBD, jer čak 50% pacijenata sa Kronovom bolešću i približno 20% pacijenata sa ulceroznim kolitisom zahteva operaciju tokom svog života kao rezultat lošeg odgovora na glukokortikoidne. Studije pokazuju da je približno jedna trećina pacijenata sa Kronovom bolešću zavisna od steroida, a jedna petina refraktarna na steroide, dok je otprilike jedna četvrtina pacijenata sa ulceroznim kolitisom zavisna od steroida, a jedna šesti-

na steroid-refraktarna. Iako je molekularna osnova rezistencije na glukokortikoide široko procenjena u drugim inflamatornim stanjima, patofiziologija rezistencije na glukokortikoide u IBD nije u potpunosti razjašnjena. Pojava rezistencije na glukokortikoide je usko povezana sa T-limfocitima i verovatno drugim ciljnim inflamatornim ćelijama.

Lečenje pacijenata koji su pokazali zavisnost na kortikosteroide zahteva sledeći terapijski korak, a to je započinjanje terapije koja će održavati remisiju bolesti bez nove upotrebe kortikosteroida ili povećanja doze. U ovu grupu lekova spada imunomodulatorna terapija odnosno biološka terapija (antiTNF α , vedolizumab, tofacitinib, ustekinumab). (Dijagram 1, 2, Tabela 2)

Tabela 2. Tabelarni prikaz lekova koji se koriste u ulceroznom kolitisu

LEK	UC
Aminosalicilati	Mesalazin Sulfasalazin
Kortikosteroidi	Prednizon Budezonid MMX
Imunomodulatori	Azatioprin/ 6 MP Ciklosporin
Biološki lekovi	Infliksimab Adalimumab Golimumab Vedolizumab Ustekinumab Tofacitinib

Pregled lekova koji se koriste u hronično-aktivnom ulceroznom kolitisu

1. Tiopurini

Azatioprin (AZA) je analog purinskim nukleotidima i utiče na njihovu biosintezu mehanizmom kompetitivne inhibicije. Tiopurini (TP) se već dugu godinu smatraju terapijom po izboru kod pacijenata sa umerenom do teškom formom IBD. TP mogu izazvati veći broj neželjenih efekata koji bi mogli biti povezani sa dozom, kao što su leukopenija i hepatitis i onih koji nisu povezani sa dozom, kao što su groznica, osip, mučnina i pankreatitis. Po započinjanju terapije azatioprinom potreban je redovan monitoring laboratorijskih analiza radi praćenja dozno zavisnih neželjenih efekata kao što su hepatotoksičnost i mijelosupresivni efekat, posebno leukopenija.

Pre započinjanja terapije potrebno je uraditi skrining na EBV virus, budući da je negativan IgG na EBV kontraindikacija za započinjanje

terapije AZA. Takođe, moguće je pre započinjanja terapije uraditi i skrining na mutacije tiopurin s-metiltransferaze, iako neki pacijenti sa normalnom s-metil transferazom ipak razviju mijelotoksični efekat. Prilikom započinjanja terapije azatioprinom potrebno je inicijalno uraditi laboratorijske analize kao što je krvna slika sa leukocitarnom fomulom, hepatogram, pankreasnu amilazu i lipazu, a potom redovno pratiti analize jednom u nedelju dana prvih mesec dana, zatim jednom mesečno naredna 3 meseca, a potom jednom u tri meseca

AZA je superiorniji od mesalazina za terapiju održavanja.

Ne koristi se za indukciju remisije.

Efekat AZA se očekuje za 8 do 12 nedelja.

tokom trajanja ove terapije. Većina neželjenih efekata bude razrešena po korekciji doze ili prestankom terapije. Takođe, česte neželjene reakcije su i gastrointestinalnog porekla kao što je mučnina. U slučaju abdominalnog bola uvek treba posumnjati na akutni pankreatitis koji se kao neželjena reakcija na lek javlja kod 4% pacijenata, uglavnom u toku prvog meseca od započinjanja terapije. U ovoj grupi pacijenata teške infekcije nisu česte kao kod pacijenata na antiTNFα terapiji. Rizik od maligniteta je jedna od najvećih briga kako doktora tako i pacijenata, pogotovo kod dužeg uzimanja leka. Tiopurini su povezani sa povećanim rizikom od limfoma, što je i pokazano u REFURBISH studiji u kojoj je povećana incidence T ćelijskog Non-Hodgkin limfoma, dok je CESAME studija pokazala da se ova incidenca povećava sa starosnom dobi. Kod ove grupe pacijenata takođe je povećan rizik i od nemelanomskog karcinoma kože. U nekoliko različitih studija, procenjivana je uloga AZA kod pacijenata sa steroid-zavisnim ulceroznim kolitisom. Kirk i Lennard-Jones su bili prvi koji su pratili efekat

AZA kod 44 pacijenta sa aktivnim UC koji su uzimali prednizolon i kod kojih je uočeno značajno smanjenje doze steroida u odnosu na placebo nakon 6 meseci ($p < 0.001$). Slično, Adler i Korelitz sproveli su studiju na 81 pacijentu sa steroid-zavisnom bolešću koji su lečeni 6-merkaptopurinom (6-MP) najmanje 4 meseca tokom 18 godina (1970–1988) i uočili su da je prekid odnosno smanjenje doze steroida postignut kod 48% pacijenata. Fraser i saradnici su izvršili veliku evaluaciju i na 2.205 pacijenata koji su bolnički lečeni od 1968. do 1999. Uočeno je da se remisija bez steroida postigla kod 58% pacijenata koji su lečeni AZA. Ardizzone i saradnici su uporedili efikasnost AZA i 5-ASA za indukciju remisije kod pacijenata sa steroid zavisnim UC. Sedamdeset dva pacijenta su primila sistemski prednizolon i praćena su 6 meseci. Utvrdili su da je AZA superiorniji od 5-ASA u postizanju remisije i prekida steroida u lečenju (53% naspram 21%, 95% [CI] 1,57–14,5). Panaccione i saradnici su 2014. godine SUCCESS studijom pokazali veću efikasnost (39,7%) kombinovane terapije (antiTNF- α , AZA) u odnosu na mono- terapiju AZA (23,7, $p=0.032$), odnosno antiTNF- α (22,1, $p=0.017$) u postizanju kliničke tj. endoskopske remisije bez steroida.

2. Infliksimab

Infliksimab (IFX) je himerno monoklonsko antitelo koje vezuje i neutrališe TNF- α sprečavajući ga da se veže za svoje receptore na ćeliji. TNF- α je proinflamatorni citokin koji proizvode makrofagi i T limfociti i povećava migraciju ćelija ekspresijom molekula adhezije na endotelnim ćelijama. To je prvi biološki agens koji je odobrila američka Agencija za hranu i lekove (FDA) za lečenje UC kao terapiju indukcije i održavanja remisije bolesti. Ipak, uočene su mnoge neželjene pojave kao što su infuzione reakcije usled pojave antitela, serumske bolesti, povećan rizik od oportuni-

stičkih infekcija i reaktivacija latentne tuberkuloze. Različite kontrolisane kliničke studije su ispitivale ulogu IFX u lečenju UC i njegovu efikasnost u održavanju remisije bez steroida. ACT 1 i ACT 2 su dve velike studije koje su ispitivale efikasnost IFX kod 728 pacijenata sa UC sa umerenom do teškom bolešću i koje su pokazale značajno veći procenat postignute kliničke i endoskopske remisije kod pacijenata koji su lečeni infliksimabom u odnosu na grupu pacijenata koji su dobijali placebo i to nakon 8 nedelje (klinički odgovor postignut kod 64% - 5 mg/kgTT odnosno 69% - 10 mg/kgTT), 30. i 54. nedelje. U 30. nedelji je 21,7% i 22,8% pacijenta prekinulo upotrebu steroida u ACT 1 odnosno ACT 2, a u 54. nedelji, je 21% pacijenata prekinulo njihovu upotrebu u ACT 1. Rezultati su pokazali viši procenat pacijenata sa kliničkom remisijom bez kortikosteroida sa IFX u odnosu na placebo.

3. Adalimumab

Adalimumab (ADA) je humanizovano monoklonsko antitelo na TNF- α koje je odobrila FDA za lečenje umerenih do teških UC od 2012. Ima isti mehanizam delovanja kao što je ranije opisano za IFX. Uočeni neželjeni efekti bili su reakcije na mestu ubrizgavanja, alergijske reakcije i oportunističke infekcije. Različite studije su sprovedene da bi se procenila efikasnost i bezbednost adalimumaba u UC u postizanju kliničke remisije bez steroida. ULTRA 1 i ULTRA 2 su studije koje su ispitivale efikasnost i bezbednost ADA u indukciji remisije i održavanju remisije kod pacijenata sa UC. U ULTRA 2 studiji je bilo uključeno 424 pacijenata koji su lečeni steroidima i imunomodulatorima na početku terapije, pri čemu je uočeno da je u 52. nedelji kod 13,3% postignuta klinička remisija bez steroida ($P = 0,03$). Sandborn i saradnici su takođe procenili stopu postignute remisije bez steroida i prestanka steroida u podgrupama pacijenata koji su postigli klinički odgovor u

8 nedelja u ispitivanju ULTRA 2 i primetili da je među ispitanicima koji su koristili steroide na početku, 21,1% postiglo remisiju bez steroida i 37,8 % je bilo bez steroida u 52. nedelji. Colombel i saradnici su prikupili podatke o pacijentima koji su koristili steroide na početku iz ULTRA studije i identifikovali one pacijente koji su primali ADA tokom 4 godine i procenili remisiju bez steroida kod njih. Od 600 pacijenata koji su primili ADA, 199 pacijenata je dobilo ADA tokom 4 godine, a 59,2% pacijenata je bilo bez steroida u 208. nedelji.

4. Golimumab

Golimumab (GOL) je humanizovano IgGk monoklonalno antitelo koje se vezuje kako za transmembranski tako i za solubilni TNF α , te inhibira njegove funkcije na sličan način kao IFX i ADA. Lek je dobio odobrenje FDA u maju 2013. za lečenje umerenog do teškog UC. Zbog potkožnog načina primene, pacijenti ga mogu sami primenjivati kod kuće i to jednom mesečno u fazi održavanja remisije. Najčešće uočeni neželjeni efekti pri upotrebi golimumaba su glavobolja, nazofaringitis, abdominalni bol, oportunističke infekcije i aktivacija TBC. PURSUIT-SC i PERSUIT-M su dve velike studije koje su ispitivale efikasnost i bezbednost golimumaba u indukciji i održavanju remisije kod pacijenata sa UC. Sandborn i saradnici u studiji PURSUIT-M ustanovili su da je 54% pacijenata bilo na steroidima na početku studije. Procenat pacijenata u remisiji bez CS u 54. nedelji bio je 23,2%, 28,2% i 18,4% u grupama od 100, 50 mg i placebo. Broj potreban za lečenje pacijenata koji su postigli remisiju bez CS u 54. nedelji bio je 21, odnosno 10 za grupe od 100 mg i 50 mg golimumaba. Takođe su ustanovili u studiji PURSUIT-M da je među odgovorima na indukciju golimumabom 51,6% i 54,3% uzimalo steroide na početku u grupama od 50 i 100 mg. Od ovih, veći broj pacijenata u

grupi od 100 mg (38,5%), kao i u grupi od 50 mg (38,5%; nominalni P = 0,026) održavao je klinički odgovor bez steroida do 54. nedelje, nego u placebo grupi (20,7%). Dostupni su ograničeni podaci o efikasnosti golimumaba u steroid zavisnom ulceroznom kolitisu.

5. Vedolizumab

Vedolizumab (VDZ) je potpuno humanizovano monoklonalno antitelo IgG1, selektivno inhibira interakciju između $\alpha 4\beta 7$ integrina koji se nalazi na ćelijskoj membrani limfocita i ćelijskog adhezionog molekula-1 (MAd-CAM-1) koji se nalazi na endotelu u lamini proprij, te sprečava translokaciju limfocita u područje inflamacije u mukozi creva. Deluje preventivno na translokaciju limfocita iz krvi u inflamirano crevno područje, čime se smanjuje lokalna inflamacija. GEMINI protokoli su ispitivali efikasnost i bezbednost vedolizumaba kod IBD. Stope odgovora u 6. nedelji bile su 47,1%, odnosno 25,5% među pacijentima u grupi koja je primala vedolizumab, odnosno placebo. U 52. nedelji 41,8% pacijenata koji su nastavili da primaju vedolizumab svakih 8 nedelja i 44,8% pacijenata koji su nastavili da primaju vedolizumab svake 4 nedelje bilo je u kliničkoj remisiji, u poređenju sa 15,9 % pacijenata koji su prešli na placebo. Učestalost neželjenih pojava bila je slična u grupama vedolizumaba i placebo tj. ovaj lek ima najveću stopu gastroselektivnosti.

6. Tofacitinib

Tofacitinib (TOFA) je mali molekul koji deluje kao JAK inhibitor (inhibitor Janus kinaze – JAK inhibitor) i pokazao je efikasnost u postizanju i održavanju remisije u ulceroznom kolitisu i postizanju “mucosal healing” sa zadovoljavajućim bezbednosnim profilom. Oralna primena je privlačna za pacijente i predstavlja prednost u odnosu na parenteral-

ne biološke lekove. Koristi se za lečenje pacijenata sa umereno teškim UC koji ne reaguje na steroide i mesalazin, ili kao terapija druge linije kod pacijenata koji su prethodno lečeni sa antiTNFα ili anti-integrinom. OCTAVE protokoli ispitivali su efikasnost i bezbednost tofacitiniba kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom. Za pacijente koji izgube odgovor na tofacitinib 5 mg dva puta na dan kao terapiju održavanja, treba povećati dozu na 10 mg dva puta na dan, što može biti odgovarajuća strategija lečenja. Većina pacijenata koji su odgovorili na produženu indukciju zadržali su klinički odgovor do 36 meseci. Međutim, pacijenti koji ne uspeju da postignu odgovarajući terapijski benefit od tofacitiniba do 16. nedelje treba da prekinu lečenje.

7. Ustekinumab

Ustekinumab (UST) je anticitokinski lek, tj. antiinterleukin-12 / interleukin-23 monoklonsko antitelo. U cilju ispitivanja efikasnosti leka kod pacijenata sa UC rađena je studija UNIFI u kojoj je faza indukcije bila 8 nedelja, a pacijenti su ili primali intravenski UST 130 mg ili 6 mg/kg ili placebo. Faza održavanja uključivala je pacijente koji su odgovorili u 8. nedelji indukcije, kao i one koji nisu odgovorili u 8. nedelji, ali su primili intravenski UST 6 mg/kg u 8. nedelji i odgovorili su u 16. nedelji. 90 mg svakih 12 ili 8 nedelja ili placebo. Što se tiče indukcije u 8. nedelji, 15,5% (grupa od 130 mg) i 15,6% (grupa od 6 mg/kg) koji su primali UST postigli su kliničku remisiju, u poređenju sa 5,3% pacijenata koji su primali placebo ($P < 0,001$ za oba poređenja). "Mucosal healing" tokom indukcije je detektovan kod 20,3% (grupa od 130 mg) i 18,4% (grupa od 6 mg/kg) pacijenata koji su lečeni ustekinumabom. U 44. nedelji studije u remisiji je bilo 43,8% pacijenata koji su lek dobijali na 8 nedelja (90 mg), i 38,4% pacijenata koji su lek dobijali svakih 12 nedelja.

Algoritam lečenja hronično aktivnog UC može slediti jedan od tri puta:

1. Započeti lečenje azatioprinom čiju efikasnost treba proceniti nakon 8-12 nedelja uz merenje koncentracije leka. Terapiju treba nastaviti sa AZA u slučaju odgovora, dok u slučaju izostanka odgovora, trebalo bi izmeriti metabolite AZA (ukoliko postoji mogućnost?) i na osnovu rezultata razmotriti povećanje doze ili promenu terapije.
2. Započeti terapiju sa antiTNFα sa ili bez AZA, a simptomatski odgovor treba proceniti za 8-12 nedelja. Terapiju treba nastaviti u slučaju odgovora, dok u slučaju da nema odgovora treba razmotriti povećanje doze uz praćenje koncentracije leka i antitela ili prelazak na drugi TNFα ili vedolizumab ili tofacitinib ili ustekinumab.
3. Terapiju započeti sa vedolizumabom ili tofacitinibom ili ustekinumabom (ukoliko je dostupna mogućnost) sa ili bez AZA (individualni pristup). Simptomatski odgovor treba proceniti nakon 8-12 nedelja. Terapiju treba nastaviti u slučaju odgovora, ili treba preći na lečenje antiTNFα u slučaju da nema odgovora.

U sve tri grupe, potpunu remisiju treba proceniti nakon preduzimanja odgovarajućih koraka u toku 8 do 12 nedelja, a dalju terapiju treba prilagoditi na osnovu rezultata. Cilj kod ovih pacijenata na prvom mestu je remisija bez steroida i nadalje mukozno zaceljenje i histološka remisija. Ukoliko nema odgovora na medikamentozno lečenje, kod ovih pacijenata je neophodno razmotriti kolektomiju. S obzirom na to da je većina na kursu steroidima preko mesec dana, potrebno je pre, tokom i nakon operacije sprovesti i premedikaciju parenteralnim steroidima kako bi se izbegla supresija adrenokortikalne osovine. (Tabela 3)

Po započinjanju agensa za terapiju održavanja, procenu postignutog rezultata treba preduzeti od 8. do 12. nedelje, i potom odlučiti o daljoj terapiji.

Ovo je u skladu sa "treat to target" kriterijumima.

Sekvencioniranje biološke terapije u ulceroznom kolitisu

Da bi se okarakterisao izbor prve terapijske linije kod pacijenta sa ulceroznim kolitisom, treba napraviti individualnu strategiju koju je potrebno obrazložiti pacijentu, te zajednički doći do odluke. Na slici 1. je prikazano šta je pacijentima važno kod započinjanja lečenja biološkom terapijom. U jednoj velikoj kohorti pacijenata sa UC najčešća biološka terapija prve linije je infliksimab ($n = 1679$, 70%). Među pacijentima koji su započeli terapiju infliksimabom, najveći procenat, 44% ($n = 742$), nije lečen dodatnim terapijskim opcijama. Dodatnih 8% ($n = 142$) je primilo novu liniju infliksimaba tokom perioda praćenja, a manji procenat pacijenata ($n = 128$, 8%) je prešao na

drugu biološku terapiju. Međutim, skoro jedna četvrtina ($n = 402$, 24%) pacijenata nije dobila biološke lekove u daljim linijama terapije. Drugi najčešći biološki agens bio je adalimumab, propisan kao prva linija terapije ($n = 657$; 27%). Više od jedne trećine ovih pacijenata ($n = 249$, 38%) nije dobilo dodatne linije terapije, dodatnih 12% je prešao na drugi biološki lek. Kod približno jedne četvrtine pacijenata ($n = 151$, 23%) nisu bili propisani dalji biološki lekovi. Za vedolizumab je pokazano da ima bolju efikasnost kada je lek prve terapijske linije, a da mu je efikasnost manja kod pacijenata

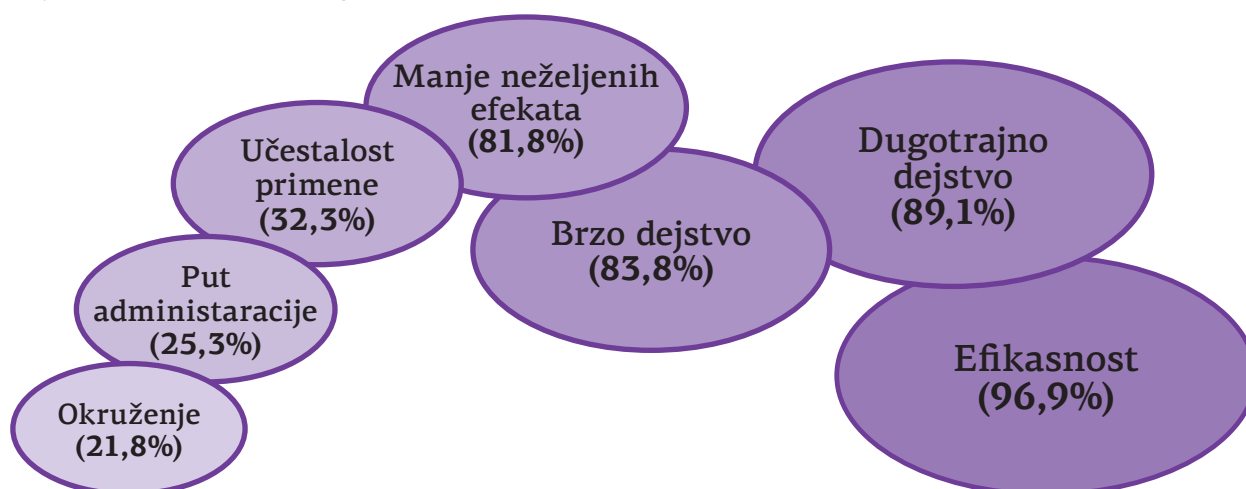
Određivanje prave terapije prve linije je veoma važno!

Izbor inicijalne terapije ima uticaj na rezultate moguće buduće terapije.

prethodno lečenih antiTNFa terapijom. Ustekinumab ima sličnu efikasnost kod pacijenata koji su bionaiivni i kod pacijenata koji su lečeni prethodnim terapijskim opcijama, drugim biološkim agensima. Tofacitinib kao i ustekinumab, slično je efikasan i u prvoj i u drugoj terapijskoj liniji. Na njegovu efikasnost ne utiču prethodne terapijske opcije.

Slika 1. Šta je važno pacijentima prilikom odabira terapije?

Peyrin-Biroulet L, et al. Dig Liver Dis 2016;48:601-7



U zavisnosti od aktivnosti same bolesti, kliničke slike, laboratorijskih parametara, endoskopske aktivnosti, a vodeći se individualizovanim pristupom prema svakom pacijentu, u momentu kada se pacijent uvede u remisiju kortikosteroidima, odlučujemo se o narednom, "step-up" terapijskom modalitetu održavanja koji podrazumeva biološku terapiju, kod pacijenata koji nisu tolerisali imunomodulatornu terapiju. Ukoliko pred sobom imamo pacijenta koji je dobijao parenteralnu kortikosteroidnu terapiju s obzirom na fulminantni atak bolesti terapijske opcije su sledeće:

1. Infliksimab (antiTNF α) kao terapija održavanja remisije bolesti
2. Vedolizumab (antiintegrinska) kao terapija održavanja (naročito kod pacijenata sa komorbiditetima)
3. Ukoliko ne odreaguje na i.v. kortikosteroide može se uvesti ciklosporin 7 dana, a potom preći na vedolizumab kao terapiju održavanja.

Pacijentima koji su lečeni peroralnim kortikosteroidima kod umereno teškog ataka bolesti, a takođe nisu tolerisali imunomodulatornu terapiju ili su imali relaps i pored

imunosupresivne terapije, treba započeti lečenje nekim od sledećih terapijskih modaliteta (aktuelno dostupni agensi u RS):

1. Infliksimab (antiTNF α)
2. Vedolizumab (antiintegrinska terapija)
3. Adalimumab (antiTNF α)
4. Golimumab (antiTNF α)
5. Tofacitinib (JAK inhibitor)

Još jedan od terapijskih modaliteta u lečenju steroid-zavisnog ulceroznog kolitisa su i **studijski protokoli**, ukoliko su dostupni u vašoj ustanovi. U poslednjih godinu dana na raspolaganju su nam bili sledeći studijski protokoli za lečenje umerenog do teškog ulceroznog kolitisa:

1. Etrasimod (modulator S1P receptora)
2. IMU-838 (inhibitori dihidro-orotat dehidrogenaze)
3. GB004 ("HIF-1stabilizer" stabilizator hipoksijom-indukovanom faktora 1)
4. Abivax 464 (mali molekul, prvi u klasi, utiče na proces transkripcije na nivou iRNK)
5. Rizankizumab, Guselkumab, Mirikizumab (inhibitori citokina IL-23)
6. Upadacitinib (selektivni JAK1 inhibitor)

Tabela 3. Preporuke za vođenje terapije steroidima pre, tokom i nakon operacije pacijenata koji su na steroidima (izvor: KBC "Zvezdara")

Shema za vođenje kortikosteroida u toku operacije	Doza	Interval	Način davanja
2h pre operacija	100mg hidrokortizona		i.v.
U toku operacije	100mg hidrokortizona	6h	Infuzija
Postoperativno	75mg hidrokortizona	6h	i.v.
1-2. postoperativni dan	50mg hidrokortizona	8h	i.v.
3-7. postoperativni dan	50mg hidrokortizona	12h	i.v.



Kada se pređe na per os unos, započinje se da dozom pronizona od 30 mg/dan 3 dana, potom 20 mg/dan 3 dana, potom 15 mg/dan 3 dana, pa 5 mg/dan 3 dana i potom se prekida kortikosteroidna terapija

KBC "Zvezdara" ima višegodišnje iskustvo u sprovođenju studijskih IBD protokola. Ovi protokoli su i te kako od značaja za IBD pacijente, i u većini slučajeva predstavljaju dragocenu mogućnost i opciju prvenstveno za one pacijente koji su već lečeni svim dostupnim konvencionalnim lekovima.

Ključne poruke:

- Zavisnost od steroida je indikacija za uvođenje ili promenu steroid-oslobađajućeg agensa ili kolektomiju, u zavisnosti od kliničke situacije, treba biti proaktivan u donošenju odluka.
- Konvencionalni kortikosteroidi, poput prednizona, efikasni su u indukciji remisije bolesti u umerenom ili teškom UC. Međutim, više od 90% pacijenata će doživeti nusefekte koji se odnose na kortikosteroide.
- Kortikosteroid - Budesonid MMX (Cortiment®) (specijalna formulacija steroida sa lokalnim dejstvom) je visoko selektivni agens i ne nosi povećan rizik od štetnih efekata vezanih za kortikosteroide. Za razliku od MMX formulacije Budesonida koja deluje na ceo kolon i koristi se u lečenju ulceroznog kolitisa, Budesonid (Budosan®) se koristi u lečenju ileocekalne Kronove bolesti jer se molekul oslobađa do terminalnog ileuma i desnog kolona.
- Kortikosteroidi se ni u kom slučaju ne koriste za održavanje remisije.

- Napraviti strategiju za terapiju održavanja uvek kada se steroidi uvedu u terapiju. U slučaju prisutnih faktora rizika koji sugerišu težu bolest, odlučiti se za biološku terapiju u ranoj fazi, u suprotnom azatioprin može biti izbor, osim u slučaju EBV negativnih osoba.
- Uvek gledati kroz prizmu faktora nepovoljne prognoze toka bolesti prilikom donošenja odluke.
- Voditi računa o odabiru prve terapijske linije biološke terapije na osnovu individualnih faktora rizika, prirode i predikcije toka bolesti.

Faktori loše prognoze u ulceroznom kolitisu:

- Mlađa životna dob <40god
- Hospitalizacija pri postavljanju dijagnoze
- Ekstenzivna bolest
- Steroidi u prvih 6 meseci od dijagnoze
- Nepušači / pacijenti koji su naglo prestali sa pušenjem
- Vancrevne manifestacije bolesti
- P-ANCA +
- Bez mukoznog zaceljenja u prvih godinu dana
- Perzistentna pojava krvi u stolici
- Proksimalno širenje bolesti

Hronično-aktivni, steroid-zavisni ulcerozni kolitis – PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent D. G. 1997. godište, hospitalizovan je na Vašem odeljenju prvi put u oktobru 2018. godine, sa tegobama u vidu bolova u epigastrijumu, sa propagacijom u leđa, mučninom i groznicom. Negira povraćanje, stolice su redovne, jedna dnevno, bez primesa krvi i sluzi. U laboratorijskim analizama su povišeni markeri inflamacije (Leu $16.7 \times 10^9/l$, PLT $500 \times 10^9/l$, CRP 51 mg/l), hiperglikemija (glukoza 23.3 mmol/l) uz patološki hepatogram (AST 47 U/L, ALT 68 U/L, ALP 71 U/L, GGT 222 U/L, LDH 480 U/L) i izolovano povišene vrednosti lipaza (lipaza 164 U/L, amilaza 78 U/L). U ARGAK: pH 7.2, pO₂ 13.1 mmHg, pCO₂ 2.5 mmHg, HCO₃ 15 mmol/l, BE -9 mmol/l, SO₂ 98%, gluc 25.1 mmol/l, laktati 3.1 mmol/l. Urađen je ultrazvučni pregled abdomena, na kojem je opisana steatozna jetra, hiperehogen pankreas i muljevit sadržaj u žučnoj kesici. Nativni Rtg abdomena je uredan.

Kod pacijenta se radi o:

- A Virusnom hepatitisu
- B Ketoacidozi
- C Akutnom pankreatitisu
- D Akutnom holecistitisu

Tačan odgovor: B

Objašnjenje: Na osnovu gasnih analiza krvi, jasno nam je da se kod pacijenta radi o metaboličkoj acidozi, na terenu hiperglikemije. Laboratorijski kriterijumi nisu ispunjeni za akutni pankreatitis (imamo samo izolovano blago povišene vrednosti lipaza) i virusni hepatitis (vrednosti hepa-

tograma blago povišene, odgovaraju nalazu nealkoholnog steatohepatitsa), dok na ehosonografskom pregledu abdomena nije viđen zadebljan, raslojen zid žučne kese.

Tokom uzimanja lične anamneze, saznajete da se radi o pacijentu kojem je prva dijagnoza ekstenzivne forme ulceroznog kolitisa postavljena 2011. godine na Institutu za majku i dete, kada je u remisiju uveden kortikosteroidima (parenteralno potom peroralnim), a kao terapija održavanja propisani su mesalazini.

Koja od sledećih tvrdnji je tačna?

- A Pozitivan inicijalni odgovor na kortikosteroidnu terapiju će imati mali broj pacijenata.
- B Procena dejstva parenteralnog kortikosteroida se radi sedmog dana od započinjanja terapije, na osnovu kliničkih, biohemijskih i radiografskih parametara.
- C Optimalna doza parenteralnog kortikosteroida u cilju sprečavanja kolektomije kod pacijenata sa teškom, fulminantnom formom ulceroznog kolitisa je 60mg metil-prednizolona intravenski dva puta dnevno.
- D Nijedan odgovor nije tačan.

Tačan odgovor: D

Objašnjenje: Pozitivan inicijalni odgovor na kortikosteroidnu terapiju, što procenjujemo trećeg dana od započinjanja parenteralnih kortikosteroida na osnovu kliničkih (broj stolica, prisustvo krvi u stolici, bolovi

u trbuhu), laboratorijskih (CRP) i radiografskih parametara (nativni Rtg abdomena, radi isključivanja megakolona), imaće 90% pacijenata. Nažalost, oko 20% pacijenata će se u daljem toku pokazati kao steroid-rezistentni. Prilikom uvođenja parenteralnih kortikosteroida, nije uočen benefit od davanja doza koje su preko 60mg metil-prednizolona, kao ni razlika između davanja ove doze u bolusu ili u infuziji, kontinuirano.

Usled novog, fulminantnog ataka bolesti, pacijent je od septembra 2014. godine do novembra 2016. bio na terapiji održavanja IFX (Remicade®, 400mg), uz mesalazine i AZA.

Koja od sledećih tvrdnji je tačna?

- A Mesalazine ne treba koristiti kada se započne antiTNFα terapija.
- B Kod pacijenata sa akutnom, teškom formom ulceroznog kolitisa, bez odgovarajućeg odgovora na kortikosteroidnu terapiju, antiTNFα terapija ne smanjuje rizik od kolektomije.
- C Ciklosporin smanjuje rizik od kolektomije podjednako efikasno kao i IFX.
- D Nijedna tvrdnja nije tačna.

Tačan odgovor: C

Objašnjenje: Kod pacijenata kod kojih je neophodno započinjanje biološke antiTNFα terapije, obustavljanje mesalazinske terapije nije povezano sa većim rizikom od nepovoljnih ishoda, međutim mesalazine treba nastaviti s obzirom na to da oni smanjuju rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma u terapiji održavanja. Nova istraživanja o ovoj temi su u radu u akutnom teškom relapsu, kada se mesalazini mogu i izostaviti.

I infliksimab i ciklosporin smanjuju rizik od totalne kolektomije kod ovakvih pacijenata, i to podjednako efikasno.

Krajem novembra 2016. godine kod pacijenta usled kongestivne srčane insuficijencije i edema pluća na terenu akutnog miokarditisa sa bilateralnom pneumonijom (ultrazvučnim pregledom srca tada dokazan tromb u apeksu srca, EF 40%), prekinuta terapija IFX. Novi relaps je usledio u junu 2017. godine, a pacijent je u daljem toku samoinicijativno (kada se pojave simptomi) koristio oralni prednizon 10mg, a u avgustu 2018. godine povećao dozu na 20mg, nije išao na redovne gastroenterološke preglede.

Pacijent je prilikom prijema na Vaše odeljenje svestan, orijentisan, acijanotičan, anikteričan, crven u licu, gojazan, TA 140/90 mmHg, na srcu i plućima auskultatorni nalaz uredan, abdomen iznad ravni grudnog koša, mek, palpatorno bolno neosetljiv, prisutne strije.

Koja od sledećih tvrdnji je tačna?

- A Kod pacijenta se radi o ataku fulminantnog ulceroznog kolitisa.
- B Pacijent ima idiopatski Kušingov sindrom.
- C Prednison se koristi u terapiji održavanja remisije kod pacijenata sa teškom formom ulceroznog kolitisa.
- D Nijedna od tvrdnji nije tačna.

Tačan odgovor: D

Objašnjenje: Pacijent je aktuelno u klinički mirnoj fazi bolesti (1 stolica/24h, bez primesa krvi i sluzi), dakle ne ispunjava kriterijume za fulminantni ulcerozni kolitis (setite se TWS skora iz Lekcije 1), kortikosteroidi se koriste isključivo u uvođenju

pacijenta u remisiju, tj. tokom tzv. „gašenja požara“, a nikako kao terapija održavanja, s obzirom na brojna neželjena dejstva koja imaju, uključujući i jatrogeni Kušingov sindrom koji se kod ovog pacijenta razvio.

Koja od sledećih tvrdnji je netačna:

- A Pacijent je kortikorefraktan.
- B Pacijent je kortikozavisan.
- C Kod pacijenta je neophodno uraditi sigmoidoskopiju radi procene stepena aktivnosti bolesti.
- D Kod pacijenta je neophodno uzeti biopsije sluznice kolona, koje će se poslati na patohistologiju, imunohistohemijska bojenja i *in situ* hibridizaciju.

Tačan odgovor: A

Objašnjenje: Definicija kaže da je pacijent kortikozavisan ukoliko dolazi do ponovne pojave simptoma nakon spuštanja oralnih kortikosteroida ispod 10mg prednizona, odnosno ukoliko dođe do relapsa unutar 16 nedelja od završetka oralne kortikosteroidne terapije. Kortikorefraktarni pacijenti su pak, oni koji uopšte ne odgovore na kortikosteroidnu terapiju, ili relapsiraju dok su još uvek na visokim dozama prednizona. Naš pacijent je držao svoju bolest pod kontrolom niskim dozama prednizona, što govori u prilog kortikozavisnosti. S obzirom na to da pacijent nije redovno kontrolisan, neophodno je uraditi FSS radi procene stepena aktivnosti bolesti (jer klinička remisija ne znači i endoskopska remisija!), a biopsije sluznice debelog creva treba poslati na patohistologiju, imunohistohemijska bojenja i *in situ* hibridizaciju radi isključivanja CMV infekcije, koja može biti krivac za nepotpun odgovor na kortikosteroidnu terapiju (ovo

se pre odnosi na steroid-refraktarne pacijente). Ako ćete iz teksta zapamtiti samo jednu stvar, zapamtite ovo – **kod hronično-aktivnog, ulceroznog kolitisa važno je isključiti CMV infekciju!**

Urađena je sigmoidoskopija do 50. cm od spoljašnjeg analnog otvora, viđena je blaga aktivnost bolesti (Mayo subscore 1), a ponovljena je transtorakalna ehosonografija srca (Ao 32, LP 34, DK 36, TAPSE 22, VCI 12, LEDD 42, LESD 24, EF 52%). Konsultovan je endokrinolog, te je uvedena kombinovana terapija za jatrogeni dijabetes melitus (metformin i insulin).

Koja je sledeća terapijska opcija kod ovog pacijenta?

- A Nastaviti samo mesalazinsku terapiju
- B Nastaviti mesalazinsku terapiju, uz AZA i kortikosteroide
- C Ponovo započeti antiTNFα terapiju
- D Započeti lečenje biološkom terapijom drugog mehanizma dejstva

Tačan odgovor: D

Objašnjenje: Mesalazinska terapija nije dovoljna, s obzirom na to da je pacijent kontinuirano koristio prednizon, AZA bi trebalo privremeno isključiti s obzirom na patološki hepatogram i povišene vrednosti lipaze, a steroide treba postepeno spuštati. Srčano popuštanje je kontraindikacija za primenu antiTNFα terapije, s obzirom na to da su antiTNFα lekovi toksični za miokard. Dakle, preostaje nam lek van grupe, antiintegrinski, „gut selective“ lek – vedolizumab.

Pacijent je 16.10.2018. dobio I dozu vedolizumaba, a zatim dalje lečenje nastavio prema standardnom protokolu. Na

kontrolnoj kolonoskopiji, nakon 11 meseci od započinjanja terapije VDZ pacijent je u stabilnoj kliničkoj, laboratorijskoj i endoskopskoj remisiji bolesti, bez potrebe za kortikosteroidnom terapijom, te je i insulinska terapija za dijabetes melitus isključena. Međutim PH nalaz je pokazao da još uvek ima aktivnosti bolesti umerenog stepena. Nastavljeno je lečenje po standardnom protokolu, a nakon 2 godine prilikom ponovne reevaluacije viđeni su znaci blage

do umerene endoskopske aktivnosti (endoskopski Mayo skor 2), sa suspektnim sekvelama infektivnog kolitisa (CMV?), dok je PH pristigao kao Nancy index 2. Dalje lečenje je nastavljeno po optimizovanom protokolu, ali u februaru 2021. godine dolazi do novog relapsa koji je zahtevao uvođenje kortikosteroidne terapije, te je s obzirom na dosadašnji tok i težinu bolesti odlučeno da se zameni mehanizam dejstva leka. **Kakva bi bila Vaša odluka?**

Literatura

- Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1990;85(6): 717–722.
- Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbessi V, Colombo V, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut.* 2006;55(1):47–53.
- Bianchi Porro G, Cassinotti A, Ferrara E, et al. Review article: the management of steroid dependency in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(6):779–794.
- Bianchi Porro G, Cassinotti A, Ferrara E, Maconi G, Ardizzone S. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Sep 15;26(6):779–94.
- Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(4):357–362.
- Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev.* 2004;3(5):394–400.
- Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, Stobaugh D, Sadozai Y, Ehrenpreis ED. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):99–105.
- Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2001;121(2):255–608.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699–710.
- Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut.* 2002;50(4):485–489.
- 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(2):319–330.
- Jakobovits S, Travis SPL. Management of acute severe ulcerative colitis. *Br Med Bull.* 2006;75:131–144.
- Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5: 1424–1429.
- Khan HM, Mehmood F, Khan N. *Clin Exp Gastroenterol.* 2015 Nov 12;8:293–302. doi: 10.2147/CEG.S57248.
- Khan N, Abbas A, Williamson A, Balart L. Prevalence of corticosteroids use and disease course after initial steroid exposure in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2013;58(10):2963–2969.
- Khan NH, Almukhtar RM, Cole EB, Abbas AM. Early corticosteroids requirement after the diagnosis of ulcerative colitis diagnosis can predict a more severe long-term course of the disease – a nationwide study of 1035 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(4):374–381.
- Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;284(6325):1291–1292.
- Kornbluth A, Sachar DB. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(3):501–523.
- Lee H, Schneider Y, Lichtenstein GR. *Dig Dis Sci.* 2019 May;64(5):1138–1141.
- Lia Scribano M, Cantoro L, Papparella LG, Kohn A. *Rev Recent Clin Trials.* 2012 Nov;7(4):314–20.
- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004;126:1504–1517.
- Louis E, Irving P, Beaugerie L. Use of azathioprine in IBD: modern aspects of an old drug. *Gut.* 2014;63(11):1695–1659.
- Maté-Jiménez J, Hermida C, Cantero-perona J, Moreno-Otero. 6-Mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(11):1227–1233.
- Molodecky N, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46–54.
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:392–400.
- Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, et al. Cesame Study Group. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1621–28.e15.
- Podolsky D. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1991;325(13): 928–937.
- Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Feb;18(2):201–11.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462–76.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(1):85–95; quiz e14–5.

Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723-1736.

Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65.e1-3.

Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-1214.

Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: one-year, placebo-controlled, randomized trial. *Indian J Gastroenterol*. 2000;19(1):14-16.

Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2008;2:1-23.

Taba Taba Vakili S, Taher M, Ebrahimi Daryani N. *Acta Med Iran*. 2012;50(6):363-72.

Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041-1048.

Uma Mahadevan MD. Medical treatment of ulcerative colitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2004;17(1):7-19.

LEKCIJA

3

Fulminantni ulcerozni kolitis i paučitis

Priredili: Igor Krdžić
Đorđe Kralj
Olga Odanović
Srđan Marković

Fulminantni ulcerozni kolitis

Inicijalnu terapiju čini primena intravenskih kortikosteroida (60 mg metil-prednizolona ili 400 mg hidrokortizona).

Fulminantni ulcerozni kolitis ili akutni teški atak bolesti predstavlja komplikovani oblik ulceroznog kolitisa. Prema Truelove-Witts kriterijumima fulminantna forma ulceroznog kolitisa se definiše kao prisutvo **6 ili više krvavih stolica / 24h**, zajedno sa najmanje jednim od sledećih znakova sistemske intoksikacije:

- Tahikardija HR > 90 /min
- Povišena telesna temperatura > 37,8°C
- Hgb < 105 g/L
- Sedimentacija eritrocita (SE) > 30 mm/h / CRP > 30 mg/L

Totalna kolonoskopija se ne preporučuje zbog rizika od perforacije!
Endoskopska procena – sigmoidoskopija bez pripreme!

Pacijenti koji ispunjavaju zadate kriterijume zahtevaju hitnu hospitalizaciju i intenzivan terapijski pristup (Tabela 1, kolona 4 i 5).

Tabela 1 – Truelove-Witts kriterijumi

Varijable	Blaga bolest	Umerena bolest	Teška bolest	Fulminantna forma
Broj stolica/dan	<4	4-6	>6	>10
Krv u stolici	Povremeno	Povremeno	Često / u svakoj	U svakoj
Temperatura	Normalna	Normalna	>37,5°C	>37,5°C
Puls	Normalan	Normalan	>90/min	>90/min
Hemoglobin	>11 g/dl	10,5-11 g/dl	<10,5 g/dl	Potrebna transfuzija
Sedimentacija eritrocita	<20 mm/h	20-30 mm/h	>30 mm/h	>30 mm/h
Radiološki nalaz	nije primenjivo	nije primenjivo	Aerolikvidni nivoi Edematozan zid creva	Toksična dilatacija creva
Klinički znaci	Uredan nalaz	Uredan nalaz	Napet trbuh	Distenzija i napetost trbuha

Kako bismo istakli važnost fulminantne forme ulceroznog kolitisa, neophodno je naglasiti da oko 15% pacijenata sa ulceroznim kolitisom u nekom trenutku razvije akutnu formu bolesti, a sa druge strane u 20% slučajeva se prvi put ulcerozni kolitis manifestuje baš akutnom formom. Naravno, pre samog početka terapije neophodno je sprovesti odgovarajuću dijagnostiku i isključiti druga stanja.

Kliničarima se preporučuje sledeći postupak:

- Najpre, neophodno je uzeti celokupnu krvnu sliku, biohemiju (hepatogram, azotne materije, elektrolitni status, CRP, SE).
- Dalje uvek na umu treba imati i infekciju izazvanu sa *C. Difficile*, tako da treba neizostavno tražiti tri uzorka stolice i poslati na analizu za utvrđivanje *C. Difficile* toksina.

- Sledeća neophodna stvar je rendgenski snimak abdomena, kako bi se isključilo postojanje toksičnog megakolona, o čemu će biti više reči u nastavku.
- Takođe se savetuje i fleksibilna sigmoidoskopija bez prethodne pripreme sa minimalnom insuflacijom gasa i biopsijom, kako bismo potvrdili ulcerozni kolitis, a isključili CMV infekciju. Totalna kolonoskopija se izbegava zbog opasnosti od perforacije. Pored imunohistohemijskih bojenja CMV infekcija se može dokazati i PCR tehnikom, iz krvne plazme, gde je dokazana CMV infekcija ukoliko ima više od 20 kopija/100 mcL. Kao što je već napomenuto, svi pacijenti primljeni sa gore navedenom kliničkom slikom moraju biti detaljno ispitani kako bi se isključila intestinalna infekcija (na prijemu bolesnika neophodna analiza stolice – koprokultura, pregled stolice na parazite i *C. Difficile*). Prva linija terapije su intravenski kortikosteroidi. Međutim, vrlo je bitna pravovremena procena delovanja kortikosteroidne terapije, te modifikacija i uvođenje lekova druge linije, kao što su ciklosporin ili infliksimab. Neophodno je pravovremeno reagovanje u slučaju steroid-refraktarnih slučajeva, kako bi se izbegao letalni ishod koji se dovodi u vezu sa neefikasnim medikamentoznim lečenjem i odloženom kolektomijom.

Endoskopski markeri fulminantnog ulceroznog kolitisa uključuju prisustvo hemoragične mukoze kolona sa dubokim ulceracijama, gde je sluznica ledirana na ivici.

Kortikosteroidi čine prvi izbor terapije kod pacijenata sa fulminantnim ulceroznim kolitisom. Daju se intravenski, metilprednizolon u dozi od 60mg/dnevno ili hidrokortizon 100mg/na 6h (400mg/dnevno). Isti efe-

kat se postiže ukoliko se daju u bolusu ili u kontinuiranoj infuziji. Pokazalo se, takođe, da veće doze nisu efikasnije, dok manje doze od navedenih, takođe nisu efikasne. Dužina trajanja terapije je ograničena na 7 do 10 dana.

Pored parenteralne primene kortikosteroida neophodno je preduzeti i sledeće mere:

- Monitoring vitalnih parametara i intravenska nadoknada tečnosti i elektrolita. Često je neophodno dodati kalijum u dozi od minimum 60 mmol/dan. Hipokalemija i hipomagnezija mogu da povećaju rizik od toksične dilatacije.
- Adekvatna ishrana. Neophodna je adekvatna ishrana pacijenata kako bi se prevenirala malnutricija. Favorizuje se enteralna u odnosu na parenteralnu ishranu, jer se dovodi u vezu sa manjim postotkom komplikacija. Ne postoje dokazi da redukcijom rada creva, dolazi do boljeg terapijskog odgovora.
- Obustava terapije antiholinergicima, anti-dijaroicima, NSAIL, kao i opioidnih lekova, jer povećavaju rizik od dodatne dilatacije kolona.
- Fleksibilna sigmoidoskopija sa biopsijom: neophodno je isključiti druge infekcije.
- CMV infekcija je povezana sa steroid-refraktarnim slučajevima i zahteva adekvatnu terapiju (npr. ganciklovir).
- Tri uzorka stolice radi identifikacije *C. Difficile* infekcije. Ukoliko se dokaže superponirana infekcija navedenom bakterijom, neophodno je započeti antibiotsku terapiju vankomicinom u dozi od 2g/dnevno peroralno.
- Uvesti subkutani nisko-molekularni heparin u profilaktičkim dozama. Razlog je visoki rizik od tromboembolijskih komplikacija, pogotovu u akutnoj egzacerbaciji bolesti, čak i ako postoji rektalno krvarenje.
- Primena antibiotika je opravdana samo u slučajevima kada se sumnja na bakterijsku infekciju ili preoperativno. Studije su pokazale da peroralna ili parenteralna primena metronidazola, ciprofloksacina, tobramicina

na ili vankomicina nemaju benefit kao do-datak već postojećoj terapiji.

- Transfuzija krvi - ukoliko je neophodno, ako nivoi hemoglobina padnu ispod 8 odnosno 10 g/dl.
- Zajednički rad gastroenterologa i hirurga – potrebno je da iskusan hirurg bude uključen u praćenje ovakvog bolesnika odmah po prijemu.

Nakon tri dana vrši se evaluacija terapijskog odgovora. U refraktarnih pacijenata u obzir se dalje uzima primena ciklosporina ili infliksimaba ili operativno lečenje.

Pored primenjenih mera, mogu se primeniti i topikalne hidrokortizonske klizme, kako bi lokalno olakšali simptome distalne bolesti.

Međutim, uz sve ove primenjene mere, ne dolazi kod svih pacijenata do poboljšanja. Kod steroid-refraktarnih slučajeva, vrlo je važno na vreme proceniti ishod lečenja, pokušati drugu liniju terapije, a sa druge strane neophodno je i pravovremeno odlučiti se za operaciju. Duži period do donošenja odluke i odlaganje operacije, povezani su sa većim mortalitetom i težim oporavkom.

Kako proceniti i predvideti ishod terapije?

Naime, faktori pomoću kojih možemo predvideti ishod, mogu se podeliti u 3 grupe: biohemijski, klinički i radiološki parametri.

- **Klinički parametri.** Najbitniji parametar je učestalost stolica. Više od 12 stolica/dan, drugog dana od parenteralne primene kortikosteroida, govori nam da su šanse za kolektomiju oko 55%. Međutim, prema Oksfordskim kriterijumima, ukoliko trećeg

dana, učestalost stolica iznosi više od 8 stolica/dnevno ili od 3-8 stolica/dnevno uz CRP >45 mg/L, šanse za kolektomiju iznose 88%.

- **Biohemijski parametri.** U prospektivnoj studiji koja je obuhvatala 67 pacijenata, pokazano je da se šanse za kolektomiju povećavaju za 5-9 puta, ukoliko na prijemu SE iznosi više od 75 mm/h ili je telesna temperatura >38°.
- **Radiološki / endoskopski parametri.** Uključuju postojanje dilatacije kolona >5,5 cm ili postojanje rezidualnih mukoznih ostrvaca, oivičenih ulceracijama, na nativnom radiološkom snimku abdomena. Ukoliko postoji jedan od navedenih znakova, šansa za kolektomiju je 75%. Pojava ileusa, tačnije postojanje više od dve vijuge tankog creva ispunjene gasom povećava verovatnoću za kolektomiju. Bitno je naglasiti da se endoskopske promene kod ulceroznog kolitisa nalaze u distalnom delu debelog creva i mogu biti detektovane sigmoidoskopijom, stoga nema potrebe za kolonoskopijom u akutnom teškom ataku.

Oksfordski kriterijumi za procenu terapije – koraci za postupanje u vođenju pacijenta

Kao što je ranije rečeno neophodno je pravovremeno proceniti tok bolesti i efikasnost terapije, doneti odluku o drugoj liniji terapije ili operaciji.

Od početka terapije ciklosporinom meriti na svakih 48h nivoe Mg^{2+} , kreatinin i holesterol. Ukoliko serumski kreatinin poraste za 25% obustaviti terapiju.

Da ponovimo, prva linija terapije su kortikosteroidi:

Parenteralno metilprednisolon 60mg/dnevno ili hidrokortizon 100mg/na 6h. Trajanje terapije je 7-10 dana. Odgovor na terapiju podrazumeva poboljšanje kliničkih kao i laboratorijskih parametara. Nakon trećeg dana terapije, vrši se reevaluacija parametara i terapije i donosi odluka o daljem toku lečenja (Dijagram 1).

- A Ako je trećeg dana učestalost stolica veća od 8 stolica na dan, ili učestalost stolica iznosi od 3 do 8 stolica na dan uz CRP >45mg/L, u tom slučaju trebalo bi razmotriti druge terapijske opcije i moguću kolektomiju.
- B Ukoliko dolazi do parcijalnog terapijskog odgovora, nastaviti terapiju još 5-7 dana, a ukoliko ni tada ne dođe do zadovoljavajućeg odgovora, razmotriti druge terapijske opcije.
- C Kod onih kod kojih je postignut zadovoljavajući terapijski odgovor, započeti oralnu kortikosteroidnu terapiju nakon 5-7 dana, a potom kada se doza kortikosteroida smanji na <20 mg/dnevno uvesti azatioprin.

Kao druga terapijska opcija koriste se ciklosporin, infliksimab ili takrolimus. Ciklosporin se koristi kao druga odnosno rezervna opcija, ukoliko ne dođe do zadovoljavajućeg odgovora na kortikosteroidnu terapiju, u dozi od 2mg/kg, u kontinuiranoj infuziji. Takođe, se mogu koristiti kao monoterapija u pacijenata koji imaju velike šanse za razvoj neželjenih efekata prilikom primene kortikosteroida (npr. osteoporoza, nekontrolisani dijabetes melitus, steroidna psihoza). Međutim, glavno ograničenje u terapiji su neželjena dejstva, kao što su tremor, parestezije, malaksalost, glavobolja, skok transaminaza, gingivalna hiperplazija i hirzutizam. Osim toga, ciklosporin može dovesti i do skoka krvnog pritiska, bubrežne insuficijencije i infekcija. Takođe postoje i ograničenja, gde se savetuje da se ciklosporin ne primenjuje ukoliko je serumski ukupni holesterol <115mg/dL ili

$Mg^{2+} < 1,4 \text{ mEq/L}$. Ciklosporin bi trebalo da se izbegava u slučaju postojanja hipertenzije, bubrežne bolesti, sepse, epilepsije i kod starijih od 80 godina. Potrebno je meriti nivo ciklosporina već trećeg dana terapije i on treba da iznosi oko 200ng/L.

Uz ciklosporin je neophodno primenjivati prevenciju infekcije *Pneumocystis carini*, trimetoprim-sulfametoksazolom.

Pre započinjanja terapije infliksimabom, neophodno je uzeti istoriju vakcinacije i učiniti skrining na infekcije: HIV, HBV, HCV, EBV, Quantiferon test (skrining test za TBC) – prvog dana hospitalizacije.

Reevaluaciju terapije treba vršiti nakon 4-7 dana:

- A Ukoliko nakon 7 dana od primene terapije nema poboljšanja prekinuti terapiju i razmotriti kolektomiju.
- B Kod onih koji odgovore na terapiju, prebaciti ih na oralne ciklosporine u dozi od 5 mg/kgTT, podeljeno u dve doze, te uvesti i azatioprin ili razmotriti terapiju održavanja vedolizumabom. Dalje, nakon tri meseca treba prekinuti sa ciklosporinom.

Bitno je napomenuti da je bolja prognoza terapije ciklosporinom kod pacijenata koji prethodno nisu lečeni tiopurinima, dok kod onih koji jesu treba uzeti u obzir druge terapijske opcije.

Takrolimus je takođe lek iz grupe imunosupresivnih lekova, a mehanizam delovanja mu je sličan ciklosporinu.

Infliksimab predstavlja takođe drugu terapijsku opciju ako se ne postigne željeni odgovor na steroidnu terapiju. Infliksimab predstavlja monoklonsko antitelo usmereno protiv TNFa. Kod fulminantnog ulceroznog kolitisa, primenjuje se u dozi od 5mg/kgTT

0, 2 i 6. nedelje, ali se može dati i putem ubrzanog indukcionog protokola, u ovoj indikaciji, na sledeći način: tri doze 5mg/kgTT u razmaku od nedelju dana, potom naredna za dve nedelje, i naredna za četiri nedelje. Potreban je klinički monitoring, ali i merenje nivoa leka ukoliko nema kliničkog odgovora. Maksimalni i najbolji učinak ostvaruje kod umereno akutnog oblika, dok je kod težih slučajeva i nešto lošiji učinak. Drugi faktori koji mogu uticati na ishod terapije infliksimabom uključuju početni CRP >20mg/L, udruženu upotrebu kortikosteroida duže od 3 godine i Mayo skor > 8.

Infliksimab imunosupresijom povećava rizik od reaktivacije latentnih infekcija npr. TBC, oportunističkih infekcija i sepse. Stoga se savetuje skrining za infekcije i ne sme se primenjivati kod aktivnih infekcija i sepse. Infliksimab je kontraindikovano kod pacijenata sa kongestivnom bolešću srca (NYHA III/IV), kod demijelinizacionih bolesti, sepse i aktivne infekcije. Stope mortaliteta se mogu uporediti sa stopama kod primene ciklosporina.

Međutim, dalje se postavlja pitanje, koji je najbolji izbor terapije kod steroid-refraktarnih slučajeva?

Otvorena CYSIF (Cyclosporin With Infliximab in Steroid-refractory Severe Attacks of Ulcerative Colitis) randomizovana studija, uključila je 111 pacijenata (koji nisu nikada uzimali tiopurine), sa fulminantnim ulceroznim kolitisom, Lichtiger skor >10, nakon petodnevne primene parenteralne steroida. Potom su prebačeni na parenteralni CsA 2mg/kg/TT/dan 8 dana, te potom na 5mg/kgTT/dan oralne terapije CsA, dok je drugi deo pacijenata prebačen na terapiju IFX 5mg/kg 0, 2, 6 nedelje. Pacijenti koji su odgovorili na terapiju sedmog dana su primili oralni AZA i osmog dana je započeto smanjivanje doze steroida. Odgovor na terapiju sedmog dana u obe grupe (CsA vs. IFX) je bio skoro identičan -85%. Procenat pacijenata ko-

jima je bila neophodna kolektomija je takođe bio sličan u obe grupe. Isto tako je i procenat onih kod kojih terapija nije bila uspešna bio približno sličan u obe grupe - kod 60% pacijenata iz grupe ciklosporina, nasuprot 54% pacijenata iz grupe infliksimaba. Takođe, ni u CONSTRUCT studiji, gde je ispitivano 270 pacijenata sa steroid-rezistentnim oblikom fulminantnog ulceroznog kolitisa nije se moglo zaključiti da neki od ova dva leka ima prednost u odnosu na drugi. Stoga se zaključuje da nema dokazane prednosti jednog u odnosu na drugi lek i odluka o drugoj liniji terapije prepušta se doktoru na osnovu individualnih karakteristika pacijenta. U suštini, samo jedan pokušaj terapijom inhibitora kalcineurina ili IFX, treba pokušati, te ukoliko ne dolazi do zadovoljavajućih rezultata, odlučiti se za kolektomiju.

Komplikacije fulminantnog ulceroznog kolitisa

Toksični megakolon

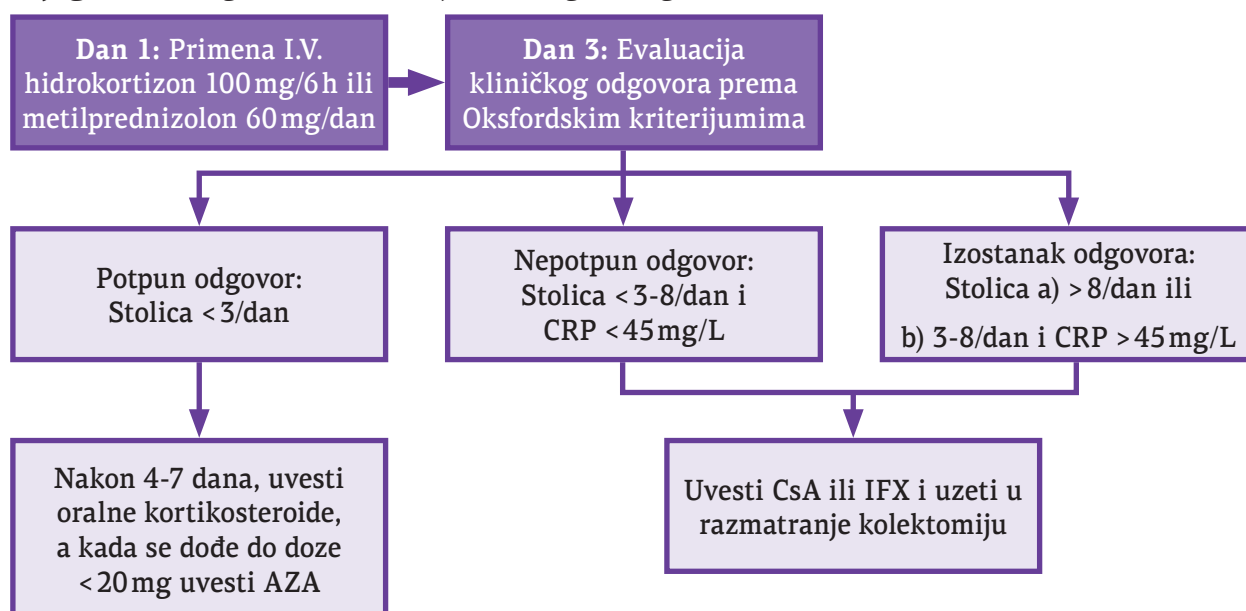
Megakolon se definiše kao stanje dilatiranog kolona više od 5,5cm na nativnom rendgenskom snimku abdomena. Toksični megakolon je pojava megakolona sa znaci-ma sistemske intoksikacije (povišena telesna temperatura, tahikardija, hipotenzija, leukocitoza). Faktori rizika za razvoj toksičnog megakolona uključuju poremećaje u elektrolitima kao što su hipokalemija, hipomagnezijemija, te upotreba antiholinergika, antidijaroika i opioida. Sa današnjim mogućnostima brze dijagnoze fulminantnog ulceroznog kolitisa, primene inovativne terapije i donošenja odluke o ranoj kolektomiji, incidenca toksičnog megakolona kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom se značajno smanjila i iznosi oko 1-2,5%, a samim tim smanjen je i mortalitet.

Perforacija, hemoragija i tromboembolija

Perforacija je najozbiljnija komplikacija fulminantne forme ulceroznog kolitisa i može biti posledica nepotrebne totalne kolonoskopije, kao i toksične dilatacije kolona u slučajevima kada je kolektomija nepotrebno odlagana. Mortalitet perforacije debelog creva iznosi 50%, što dovoljno go-

vori o ozbiljnosti ove komplikacije. Druge komplikacije uključuju masivnu hemoragiju i tromboemboliju. Zbog visoke šanse od tromboembolije u toku fulminantne forme ulceroznog kolitisa, kod svih pacijenata se preporučuje primena profilaktičkih doza nisko-molekularnog heparina. S obzirom na navedene komplikacije, neophodna je pravovremena konsultacija hirurga, kao i timski rad gastroenterologa i hirurga.

Dijagram 1. Algoritam za lečenje akutnog teškog ataka UC



Indikacija za hirurško lečenje je već gore pomenuti neadekvatni odgovor na terapiju, kao i navedene komplikacije. Ono što je bitno napomenuti je da hirurško lečenje ne treba odlagati, te je vrlo bitno pravovremeno doneti odluku iako pacijenti često nisu motivisani za hirurgiju. Hirurška resekcija kolona, proksimalnog rektuma i distalnog rektuma, u većini slučajeva predstavlja definitivno “izlečenje” fulminantnog ulceroznog kolitisa, na taj način što se inflamirana mukoza permanentno uklanja čime se eliminiše rizik od budućih egzacerbacija i maligniteta.

Indikacije za hitno hirurško lečenje su:

1. toksična dilatacija kolona
2. refraktarne hemoragije

3. intestinalne perforacije ili

4. neadekvatan odgovor na medikamentoznu terapiju

Odlaganje hirurškog zahvata dodatno produbljuje kliničku nestabilnost i dovodi do povećanog postoperativnog mortaliteta i komplikacija. Kao što je gore navedeno, hirurški zahtev predstavlja takozvani “exit strategy” za pacijente koji su refraktarni na medikamentoznu terapiju, te se najbolji rezultati postižu kod izvođenja rane kolektomije, odnosno kolektomije u roku od 7 dana nakon neadekvatnog terapijskog odgovora.

Obično hirurški zahvat podrazumeva subtotalnu kolektomiju sa prezervacijom rektuma uz izvođenje ileostome, te potom usposta-

vljanje IPAA “ileal pouch-anal anastomosis” uz totalnu proktokolektomiju sa protektivnom ileostomom i u trećem stadijumu kada se uspostavi optimalni nutritivni status pacijenta dolazi do zatvaranja protektivne stome i uspostavljanja kontinuiteta preostalog dela creva. Taj pristup se popularno naziva “three stage” pristup. Prednost ima laparoskopska hirurgija u odnosu na klasičnu zbog manje incidence komplikacija, poput incizionalnih hernija i priraslica. Takođe, bitno je napomenuti da je dokazana veza između prolongirane upotrebe imunosupresivne terapije (osim AZA i 6-merkaptopurina) i lošeg zarastanja rane, te češćih infekcija, dehiscencija rane, kao i popuštanja anastomoze, posebno kod dugotrajne primene kortikosteroida.

Prediktori agresivnog toka bolesti i kolektomije su sledeći:

- mlađi uzrast u vreme prve dijagnoze (<40 godina)
- ekstenzivna forma bolesti
- teška endoskopska aktivnost (prisustvo velikih i/ili dubokih ulceracija)
- rana potreba za kortikosteroidima
- izrazito povišeni inflamatorni markeri
- prisustvo ekstraintestinalnih manifestacija.

Hirurško lečenje ulceroznog kolitisa

U momentu dijagnoze 30-50% pacijenata ima distalni kolitis (zahvaćen sigmoidni kolon i rektum), 20-30% levostrani kolitis i 20% pankolitis. Do 15% pacijenata će razviti kliničku sliku teškog akutnog kolitisa. Kumulativni rizik od pojave kolorektalnog karcinoma na terenu ulceroznog kolitisa raste sa duži-

nom trajanja oboljenja. Nakon 10 godina rizik iznosi 2%, nakon 20 godina 8% i nakon 30 godina 18%. Samo prisustvo oboljenja skoro trostruko uvećava rizik od pojave kolorektalnog karcinoma kod pacijenata muškog pola sa ekstenzivnim oblikom oboljenja koje je dijagnostikovano u mlađem životnom dobu.

Do 35% pacijenata sa ulceroznim kolitisom zahtevaće operaciju kao jedan od modaliteta lečenja tokom evolucije bolesti. Restorativna proktokolektomija sa formiranjem i anastomozom ilealnog rezervoara-pauča sa analnim kanalom (IPAA – ileal pouch anal anastomosis) predstavlja standard u hirurškom lečenju pacijenata sa ulceroznim kolitisom, familijarnom adenomatoznom polipozom kolona (FAP), indeterminantnim kolitisom i kod selektovanih pacijenata sa Kronovom bolešću. U današnje vreme ova operacija se može izvesti konvencionalnim tj. otvorenim putem i minimalno invazivnim – laparoskopskim pristupom.

Hirurgija u ulceroznom kolitisu u zavisnosti od same forme oboljenja može biti hitna i elektivna. Neodložno hitna operacija je indikovana kod komplikacija opasnih po život kao što su masivno krvarenje, perforacija ili teška forma bolesti refraktarna na medikamentozno lečenje u kojoj se operacija ne bi trebalo odlagati duže od nekoliko sati. Reseciran kolon je prikazan na slici 1. Hitna operacija se sprovodi u slučaju razvoja toksičnog megakolona ili nedostatka poboljšanja nakon 5-7 dana terapije kod akutnog teškog kolitisa. Elektivna hirurgija je rezervisana kod perzistirajuće aktivnosti bolesti pored primenjene medikamentozne terapije, kod već formiranih klinički manifestnih stenoza ili pojave displazije / karcinoma. (Tabela 2)

Tabela 2. Indikacije za hirurško lečenje UC

Neodložno hitna operacija	Hitna operacija	Elektivna operacija
Masivno krvarenje	Razvoj toksičnog megakolona	Refraktarnost oboljenja na medikamentoznu terapiju
Perforacija	Akutni teški kolitis	Striktura
Teška forma bolesti refraktarna na medikamentoznu terapiju		Displazija / Karcinom

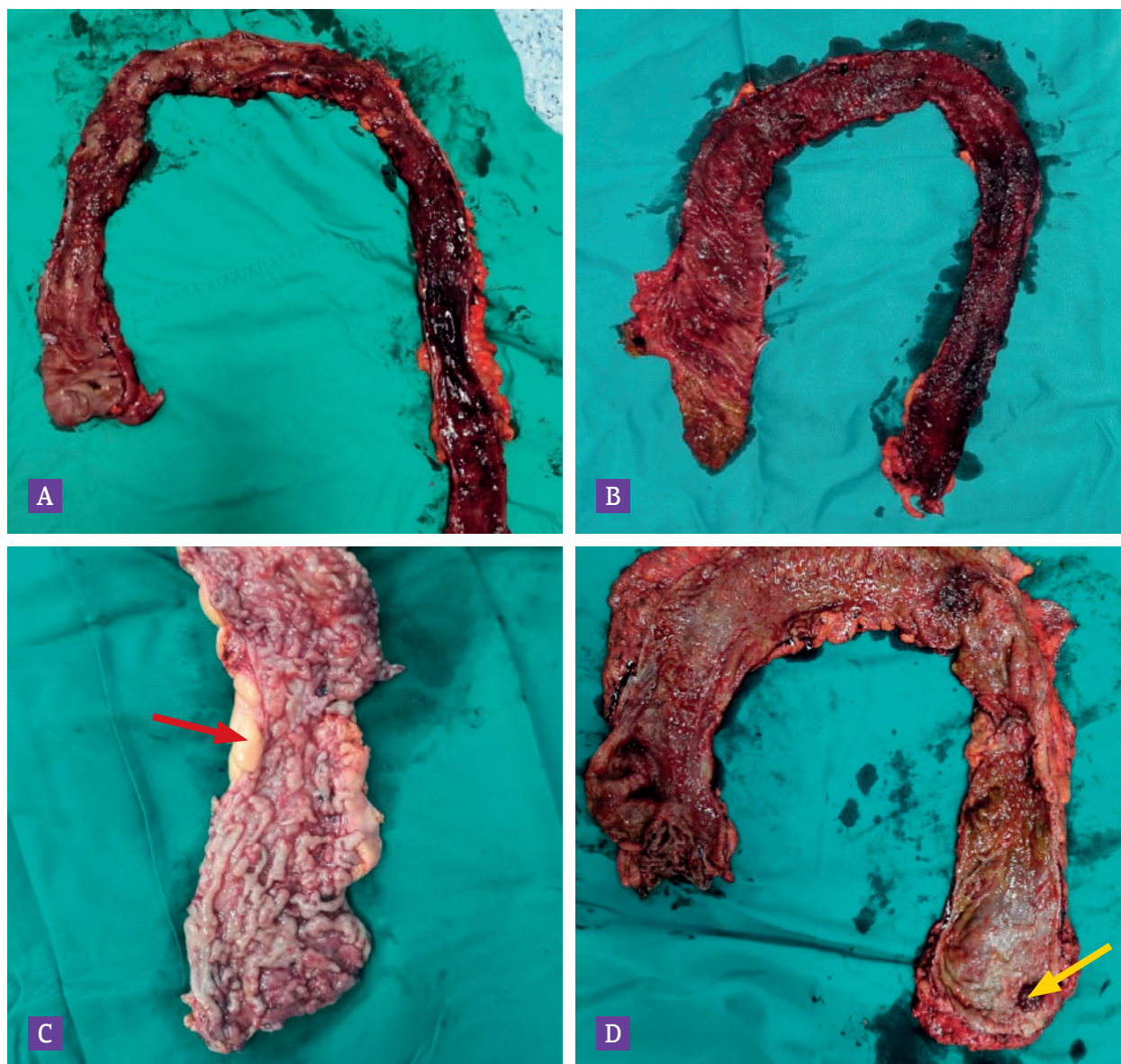
Slika 1. Fotografije reseciranog creva kod ulceroznog kolitisa (izvor: KBC “Zvezdara”).

A - reseciran kolon i rektum (proktokolektomija) kod pankolitisa;

B - resecirani kolon (totalna kolektomija) kod akutnog kolitisa;

C - pseudopolipoza rektuma sa izraženom stenozom (obeležena crvenom strelicom);

D - karcinom rektuma na terenu ulceroznog kolitisa (obeležen žutom strelicom).

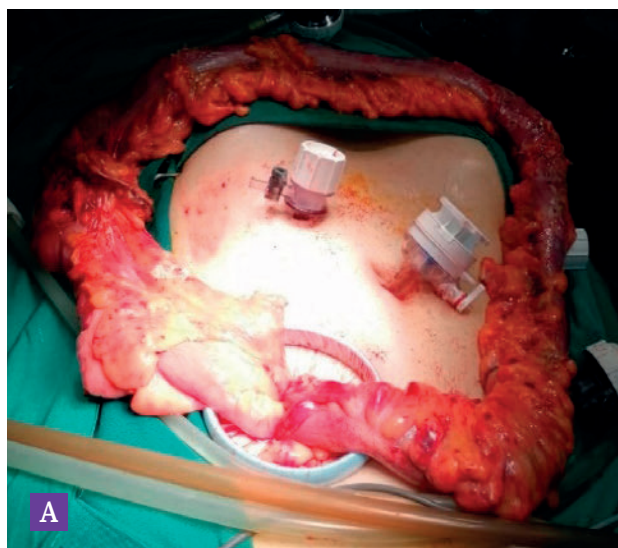


Hitna hirurgija

Svaki pacijent sa dijagnostikovanim teškim oblikom akutnog kolitisa odmah nakon prijema zahteva multidisciplinarni pristup. Većina je već iscrpljena zbog dugotrajnog lečenja, lošeg nutritivnog statusa, sepse i gubitka krvi pa su u većoj meri podložni postoperativnim komplikacijama. Kao što je napomenuto, svako pogoršanje stanja pacijenta nakon 2-3 dana primenjene prve linije medikamentata i potom „rescue“ terapije tj. druge linije lekova nakon 5-7 dana, iziskuje operativno lečenje. Procenu stanja pacijenta treba vršiti na dnevnom nivou, a u prilog rano primenjenog operativnog lečenja govore i skorajše studije koje pojam „rane operacije“ definišu kao intervenciju u prvih 48h od prijema. Naime, rezultati ovih istraživanja su pokazali da se procenat postoperativnog morbiditeta i mortaliteta značajno povećava čak i kod kraćeg odlaganja operacije dok se u slučajevima rane intervencije izgledi za komplikacije smanjuju za 35% a za smrtni ishod i za 82%.

U odnosu na tip hirurške procedure indikovane u fulminatnom kolitisu, otvorena ili laparoskopska subtotalna/totalna kolektomija sa terminalnom ileostomijom predstavlja mogućnost izbora operacije. Najčešće je primenjivana procedura kojom se prezervira rektum, izbegava anastomoza i disekcija u maloj karlici i pruža više opcija za buduću rekonstrukciju. Još uvek ne postoji konsenzus među hirurzima kako optimalno zbrinuti preostali rektum. Ostaje izbor hirurga da li će slepo distalno zatvoriti rektum ili distalni sigmoidni kolon izvesti kao mukoznu fistulu na prednji trbušni zid jer kod teških i zapuštenih formi oboljenja tkivo rektuma je izrazito zadebljalo i fragilno, uz visoki rizik od popuštanja šavne linije na patrljku i razvoja daljih komplikacija (Slika 2). Jedan od načina preveniranja „blowout“-a slepo zatvorenog rektuma je plasiranje rektalnog drena u prvih 48h nakon operacije. Za 3 do 6 meseci, nakon oporavka pacijenta i regulisanja nutritivnog statusa planira se kompletirajuća protektomija sa IPAA.

Slika 2. A - eksteriorizirani kolon kod hitne laparoskopske subtotalne kolektomije u akutnoj formi ulceroznog kolitisa
B - terminalna ileostoma i mukozna fistula distalnog sigmoidnog kolona „double-end ileosigmoidostomy“ na mestu prethodne ekstrakcije kolona kod istog pacijenta (izvor: KBC „Zvezdara“)

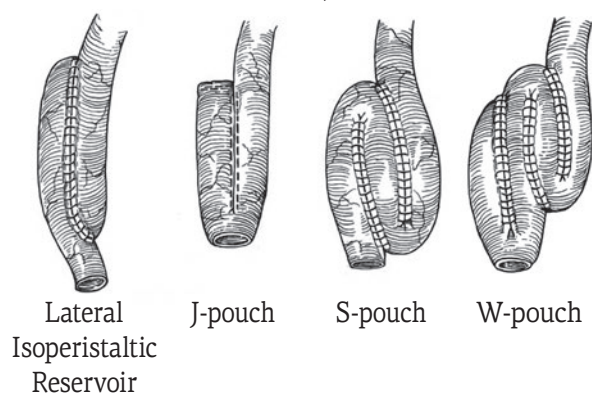


Elektivna hirurgija

Restorativnu proktokolektomiju sa ilealnim paučem prvi put su izveli 1978. godine Parks i Nicholls. U današnje vreme postala je standard u lečenju i nezamenljiva procedura koja obolelim od ulceroznog kolitisa umesto doživotne ileostome pruža odličan funkcionalni ishod i neuporedivo bolji kvalitet života. Sama procedura je tokom vremena uz sve veće iskustvo hirurga kao i uz tehnološki napredak pretrpela određene promene u samoj konstrukciji ilealnog rezervoara (J, S, W, H pauč) (Slika 3, 4), tehnike anastomoze (ručna ili staplerska) (Slika 5), etapnoj strategiji izvođenja operacije (procedura u jednom, dva ili tri akta), kao i u operativnom pristupu (otvoren ili laparoskopski).

Razvoj pauč-hirurgije su pratile kontroverze u odnosu na sam oblik i konfiguraciju rezervoara. Prvobitni ilealni rezervoar, koji je Parks konstruisao, bio je „S“ konfiguracije (S pauč) u koji su bile inkorporirane tri vijuge ileuma. U cilju manjih postoperativnih komplikacija i boljeg funkcionalnog ishoda nastale su još tri konfiguracije pauča (Slika 3). Opisani su lateralni izoperistaltički „H“ pauč, „J“ pauč konstruisan od dve vijuge ileuma i „W“ pauč za čije kreiranje se koriste četiri vijuge ileuma.

Slika 3. Konfiguracije ilealnog rezervoara (Izvor: Wolff, Bruce G, and James Fleshman. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. New York, NY: Springer, 2007. Internet resource.)



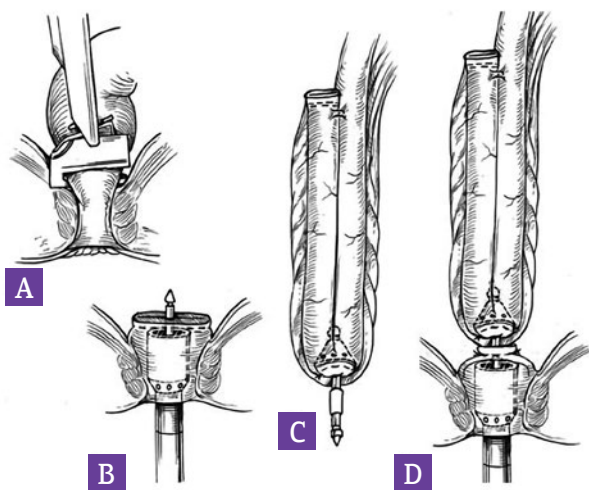
Slika 4. Intraoperativne fotografije formiranog ilealnog „J“ pauča prilikom laparoskopske restorativne proktokolektomije (izvor: KBC "Zvezdara")



Slika 5. Dupla staplerska tehnika IPAA

- A - transekcija anorektuma linearnim staplerom na 1-2 cm od linije dentate;
 B - transanalno plasiranje cirkularnog staplera;
 C - ilealni „J“ pauč sa plasiranim anvilom;
 D - staplerska anastomoza „J“ pauča sa analnim kanalom neposredno iznad sfinkterskog kompleksa

(Izvor: Wolff, Bruce G, and James Fleshman. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. New restorativna proktokolektomija sa IPAA se sve češće primenjuje kao operacija u više etapa. York, NY: Springer, 2007. Internet resource.)



Trenutno se u centrima sa razvijenom IBD hirurgijom najčešće primenjuje „J“ ilealni rezervoar, kako zbog relativno brze i lake konstrukcije tako i dobrog funkcionalnog ishoda kada posmatramo urgentnost pražnjenja, stepen inkontinencije i perianalnog vlaženja i upotrebe antidijaroiika. Anastomoza ilealnog rezervoara i analnog kanala može biti ručna (šavna anastomoza) i mehanička (staplerska). Kod ručne anastomoze nakon mukozektomije, odnosno uklanjanja preostale sluznice rektuma, ileum se anastomozira za analni kanal u regiji linije dentate, dok kod duple staplerske tehnike nakon transekcije anorektuma linearnim

staplerom, neposredno iznad dentatne linije (maksimalno 1-2 cm), kreira se anastomoza pauča i analnog kanala cirkularnim staplerom (Slika 5). I jedna i druga tehnika imaju svojih prednosti i nedostataka. Kod ručno šivene anastomoze se postiže kompletno uklanjanje obolele mukoze, tehnički je zahtevnija od staplerske, postoji rizik od oštećenja analne prelazne zone i samim tim lošiji funkcionalni ishod. Kod duple staplerske tehnike izbegava se perinealna faza mukozektomije, manja je tenzija na anastomozi, obezbeđuje se bolja funkcionalnost pauča jer se minimizira povreda sfinktera i oštećenje analne prelazne zone. Sa druge strane postoji rizik od displazije i maligne transformacije mukoze koja nije uklonjena u potpunosti, kao i pojava „cuffitis-a“ tj. inflamacije preostale mukoze koja može uticati na funkciju pauča.

Restorativna proktokolektomija sa IPAA se sve češće primenjuje kao procedura u tri etape, i to ne samo kod teških formi akutnog kolitisa, već i kod hroničnih oblika refraktarnih na medikamentoznu terapiju, što je i zvanična ECCO preporuka. Kod pacijenata na kortikosteroidnoj i antiTNF α terapiji se ne preporučuje formiranje ilealnog rezervoara u prvoj operaciji, jer je prolongirana primena kortikosteroida udružena sa povećanim rizikom od postoperativnih komplikacija, antiTNF α terapija sa uvećanim procentom kratkoročnih (30 dana) postoperativnih komplikacija, a loš nutritivni status sa većim intrahospitalnim mortalitetom, dužom hospitalizacijom, troškovima lečenja, kao i većom incidencom postoperativnih infekcija. Prvi akt podrazumeva kolektomiju sa terminalnom ileostomijom, u drugom aktu protektomiju sa formiranjem pauča uz izvođenje protektivne ileostome i u trećem aktu, nakon 6 nedelja, zatvaranje ileostome nakon dobijenog urednog nalaza učinjene paučografije (Slika 6). Poslednjih godina u primeni je i

modifikovani pristup u dva akta koji podrazumevaju prvo subtotalnu / totalnu kolektomiju sa terminalnom ileostomijom i potom kompletirajuću protektomiju sa IPAA bez izvođenja protektivne ileostome. U slučajevima displazije visokog stepena ili karcinoma kolona ili rektuma na terenu dugotrajnog ulceroznog kolitisa primenjuje se onkološki pristup koji podrazumeva totalnu mezorektalnu ili mezokoličnu eksciziju.

Slika 6. Uredan nalaz paučografije kod pacijenta iz KBC "Zvezdara"



Totalna kolektomija sa ileo-rekto anastomozom predstavlja jednu od opcija u hirurškom lečenju kod selektovanih pacijenata sa ulceroznim kolitisom. Indikacije su udružena uznapredovala metastatska bolest kolorektalnog karcinoma gde se ne očekuje duže preživljavanje, kod žena mlađe životne dobi koje planiraju trudnoću (izbegava se ekstenzivna pelvična disekcija sa posledičnim rizikom seksualne i urinarne disfunkcije). Kontraindikovano je ovu proceduru primenjivati kada postoji aktivna bolest u rektumu ili displazija ili kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom

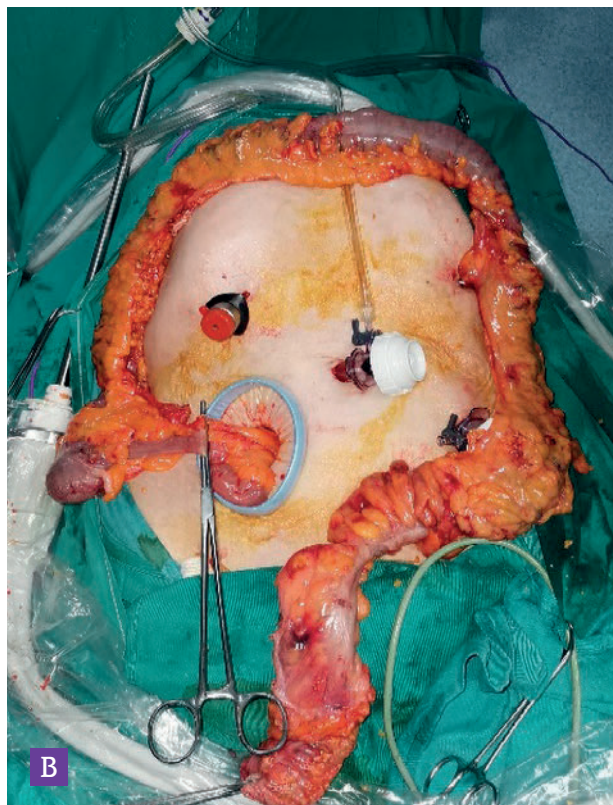
analnog sfinktera (indikovana proktokolektomija sa terminalnom ileostomom).

Laparoskopska hirurgija kod ulceroznog kolitisa

Primena laparoskopskog pristupa u hirurškom lečenju pacijenata sa ulceroznim kolitisom počinje 1992. godine, kada je kod dva pacijenta urađena laparoskopska proktokolektomija sa terminalnom ileostomijom. Implementacija laparoskopije u hirurškom lečenju ulceroznog kolitisa se nije odvijala istom brzinom kao što je slučaj u hirurgiji kolorektalnog karcinoma zbog kompleksnosti same procedure i duge krivulje učenja, tako da je i sada rezervisana samo za tercijerne centre sa velikim brojem operacija na godišnjem nivou.

Zaključci prvih objavljenih studija koje su upoređivale otvorenu i laparoskopsku hirurgiju u ulceroznom kolitisu nisu nalazili razliku u kratkoročnom ishodu između ova dva pristupa, osim u značajno dužem operativnom vremenu u grupi laparoskopski operisanih pacijenata. Ovi prvi rezultati se objašnjavaju nedovoljnim iskustvom tj. ranom fazom u krivulji učenja participirajućih hirurga, zatim malim brojem pacijenata i nestandardizovanim laparoskopskim pristupom. Konstantnim tehnološkim napredovanjem, usavršavanjem instrumenata kao i sticanjem sve većeg iskustva hirurga, laparoskopija sada predstavlja ne alternativni, kako je prvobitno opisivano, već pristup koji treba preferirati u hirurškom lečenju pacijenata obolelih od ulceroznog kolitisa. U prilog ovoj tvrdnji govore rezultati skorašnje objavljenih studija koji su jasno demonstrirali prednost laparoskopskog pristupa, kao što su: brži oporavak, manji postoperativni bol, kraću hospitalizaciju, manji intraoperativni gubitak krvi, manju incidencu incizionalnih hernija, postoperativnog ileusa i infekcija operativne rane, uz neuporedivo bolji kozmetički efekat.

Slika 7. A - Laparoskopija sa više portova (multiport access);
 B - intraoperativna fotografija laparoskopske proktokoletomije kod planiranog lečenja u dva akta. Prvi akt operacije - ekstrakcija preparata na mestu kreiranja buduće protektivne ileostome nakon IPAA (izvor: KBC "Zvezdara")

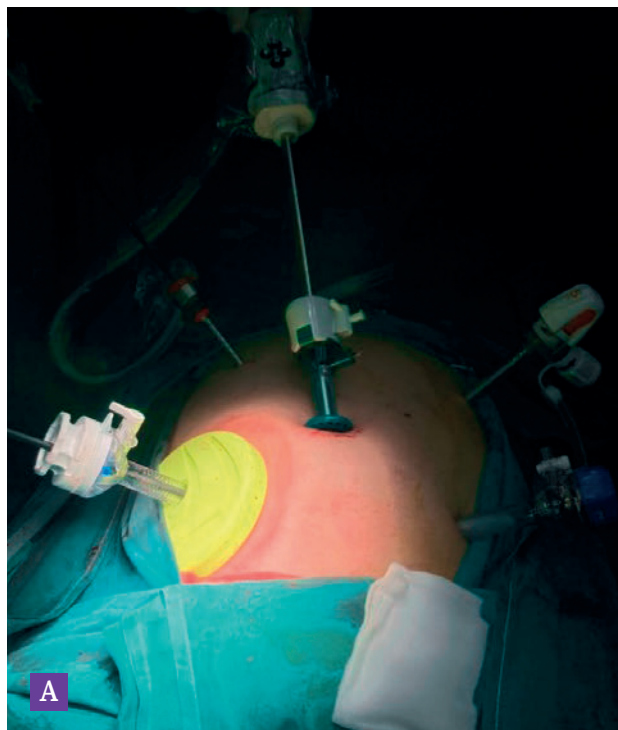


Kod pacijenata sa akutnom teškom formom ulceroznog kolitisa kao i kod pacijenata na kortikosteroidnoj i antiTNF α terapiji, inicijalno izvedena delimična kolektomija laparoskopskim putem se smatra idealnim pristupom. U poređenju sa otvorenim, udružena je sa manjom intraoperativnom adheziolizom, manjom incidencom incizionalnih hernija i kraćim intervalom do planirane kompletirajuće proktoktomije sa IPAA (Slika 8). Prednost laparoskopskog pristupa kod akutnih stanja kao što je fulminantni kolitis se ogleda i u manjem procentu javljanja postoperativnih intraabdominalnih apscesa i infekcija operativne rane u poređenju sa otvorenom hirurgijom. Ne može se, takođe, zanemariti uticaj pauč hirurgije na povećanu incidencu pojave dispareunije i seksualne disfunkcije (do 40%), kao i veliki procenat postoperativ-

nog infertiliteta (26-63%) kod žena obolelih od ulceroznog kolitisa. Ovako visok procenat infertiliteta objašnjava se postoperativnim intraabdominalnim (adneksalnim) priraslicama. Upravo jedna od prednosti minimalno invazivnog pristupa je i manje stvaranje intraabdominalnih priraslica, što za posledicu ima i veći procenat začeća kod žena operisanih ovim pristupom.

Poređenje dva pristupa je pokazalo da nema razlike kod dugoročnog praćenja pacijenata u odnosu na funkcionalne rezultate i preživljavanje pauča, kao i kvalitet života. Laparoskopski pristup prednost u odnosu na otvorenu hirurgiju ispoljava u prvih dve godine nakon operacije koja se ogleda u manjem broju noćnih pražnjenja i manjem perianalnom vlaženju, kao i manjem uzdržavanju od seksualnih aktivnosti.

- Slika 8.** A - intraoperativno setovanje portova kod kompletirajuće proktotomije sa IPAA (procedura u tri akta kod pacijenta sa fulminantnim kolitisom gde je inicijalno urađena totalna kolektomija sa terminalnom ileostomom);
- B - kreiran "J" pauč sa plasiranim anvilom staplera kroz otvor u donjem desnom kvadrantu trbuha na mestu prethodne terminalne ileostome (drugi akt procedure kod istog pacijenta). (Izvor: KBC "Zvezdara")



Hirurško lečenje UC – ključne poruke:

- Sumiranjem svih preporuka možemo zaključiti da su tri glavne indikacije za hirurgiju u ulceroznom kolitisu: akutni teški kolitis, refraktarni ulcerozni kolitis i pojava displazije ili karcinoma.
- Kod pacijenata sa teškom formom akutnog kolitisa izbegavati kašnjenje u odluci za operaciju u cilju smanjivanja komplikacija.
- U odnosu na hirurški pristup laparoskop-ska restorativna proktokolektomija sa IPAA je trenutno procedura izbora za elektivno operativno lečenje ulceroznog kolitisa kod pacijenata sa dobrom funkcijom analnog sfinktera.
- Laparoskop-ska kolektomija sa terminalnom ileostomijom predstavlja optimalnu proceduru u slučajevima akutnog teškog kolitisa.

Smernice Američkog gastroenterološkog udruženja (AGA) za lečenje ulceroznog kolitisa (2021)

Postoji više različitih klasa lekova koji se primenjuju za dugotrajno lečenje umerenog do teškog UC, uključujući TNF α antagoniste (infliksimab, adalimumab, golimumab), anti-integrinske agense (vedolizumab), JAK inhibitor (tofacitinib), interleukin 12/23 antagoniste (ustekinumab) i imunomodulatore (tiopurine, metotreksat). Generalno, većina lekova koji se koriste za indukciju remisije, nakon toga koriste se i kao terapija održavanja. Ova klinička praksa se u ovoj smernici smatra standardom nege i podrazumeva se da ako lek pokrene (neračunajući kortikosteroide i ciklosporin) i bude efikasan za indukciju remisije, treba sa njim nastaviti i za održavanje remisije.

1 Kod odraslih nehospitalizovanih pacijenata sa umerenim do teškim ulceroznim kolitisom, AGA preporučuje korišćenje infliksimaba, adalimumaba, golimumaba, vedolizumaba, tofacitiniba ili ustekinumaba.

2a Kod odraslih nehospitalizovanih pacijenata sa umerenim do teškim ulceroznim kolitisom koji su naivni na biološke agense, AGA predlaže korišćenje infliksimaba ili vedolizumaba, uslovno adalimumaba, za indukciju remisije. (Uslovna preporuka, dokazi umerenog kvaliteta)

* Komentar: Pacijenti, naročito oni sa manje teškim oboljenjima, za koje se smatra da će imati veću komplikaciju, ukoliko mogu sami da primenjuju subkutane injekcije, mogu razumno izabrati adalimumab kao alternativni biološki lek.

2b Kod odraslih nehospitalizovanih pacijenata sa umerenim do teškim ulceroznim

kolitisom koji su naivni na biološke agense, AGA preporučuje da se tofacitinib koristi samo u okviru studije. (Bez preporuke, jaz u znanju) *Komentar: Ažurirane preporuke FDA (26. jul 2019) o indikacijama za upotrebu tofacitiniba u ulceroznom kolitisu preporučuje se njegova upotrebu tek nakon neuspeha, odnosno intolerancije na TNF α antagoniste.

2c Kod odraslih nehospitalizovanih pacijenata sa umerenim do teškim ulceroznim kolitisom koji su ranije bili izloženi infliksimabu, posebno onima sa primarnim izostankom odgovora, AGA predlaže korišćenje ustekinumaba ili tofacitiniba, umesto vedolizumaba ili adalimumaba, za indukciju remisije. (Uslovna preporuka, dokazi niskog kvaliteta) *Komentar: Pacijenti, posebno oni sa manje teškim oboljenjima, koji daju veću vrednost potencijalnoj bezbednosti lekova, i nižu vrednost relativne efikasnosti lekova, mogu razumno izabrati vedolizumab kao alternativu.

3a Kod odraslih nehospitalizovanih pacijenata sa aktivnim umerenim do teškim ulceroznim kolitisom, AGA je protiv korišćenja tiopurinske monoterapije za indukciju remisije. (Uslovna preporuka, veoma nizak kvalitet dokaza)

3b Kod odraslih ambulantnih pacijenata sa umerenim do teškim ulceroznim kolitisom u remisiji, AGA predlaže korišćenje tiopurinske monoterapije za održavanje remisije. (Uslovna preporuka niskog kvaliteta dokaza)

Naime, AGA je protiv korišćenja tiopurinske monoterapije za indukciju remisije kod odraslih ambulantnih pacijenata sa aktivnim umerenim do teškim UC. Međutim, kod pacijenata koji su postigli remisiju (obično izazvanu kortikosteroidima), panel

predlaže korišćenje tiopurinske monoterapije, kao bolje rešenje nego da nema terapije za održavanje remisije.

- 3c Kod odraslih ambulantnih pacijenata sa umerenim do teškim ulceroznim kolitisom, AGA je protiv korišćenja monoterapije metotreksata za indukciju ili održavanje remisije. (Uslovna preporuka, dokazi niskog kvaliteta)
- 4a Kod odraslih ambulantnih pacijenata sa aktivnim umerenim do teškim ulceroznim kolitisom, AGA predlaže korišćenje biološke monoterapije (antiTNFa agensi, vedolizumab, ustekinumab) umesto tiopurinske monoterapije za indukciju remisije. (Uslovna preporuka, dokazi niskog kvaliteta)
- 4b Kod odraslih ambulantnih pacijenata sa umerenim do teškim ulceroznim kolitisom u remisiji, AGA ne daje nikakvu preporuku u korist ili protiv korišćenja biološke monoterapije (TNFa antagonisti, vedolizumab ili ustekinumab), umesto tiopurinske monoterapije za održavanje remisije. (Bez preporuke, jaz u znanju)
- 5a Kod odraslih nehospitalizovanih pacijenata sa umerenim do teškim ulceroznim kolitisom, AGA predlaže kombinovanje TNFa antagonista, vedolizumaba ili ustekinumaba sa tiopurinima ili metotreksatom, umesto biološke monoterapije. (Uslovna preporuka, dokazi niskog kvaliteta)
- 5b Kod odraslih nehospitalizovanih pacijenata sa umerenim do teškim ulceroznim kolitisom, AGA predlaže kombinovanje TNFa antagonista, vedolizumaba ili ustekinumaba sa tiopurinima ili metotreksatom, a ne tiopurinskom monoterapijom. (Uslovna preporuka, dokazi niskog kvaliteta)
- 6 Kod odraslih nehospitalizovanih pacijenata sa umerenim do teškim ulceroznim kolitisom, AGA predlaže ranu upotrebu bioloških agenasa sa ili bez imunomodulatorne terapije, umesto “step up” pristupa nakon neuspeha 5-ASA. (Uslovna preporuka, veoma nizak kvalitet dokaza) *Komentar: Pacijenti, posebno oni sa manje teškim oboljenjima, koji daju veću vrednost bezbednosti 5-ASA terapije, i nižu vrednost efikasnosti bioloških agenasa, mogu razumno izabrati postepenu “step up” terapiju sa 5-ASA terapijom.
- 7 Kod odraslih nehospitalizovanih pacijenata sa umerenim do teškim ulceroznim kolitisom koji su postigli remisiju sa bioloskim agensimai/ili imunomodulatorima, ili tofacitinibom, AGA je protiv nastavka 5-ASA za indukciju i održavanje remisije. (Uslovna preporuka, veoma nizak kvalitet dokaza)
- 8 Kod hospitalizovanih odraslih pacijenata sa akutnim teškim ulceroznim kolitisom, AGA predlaže korišćenje intravenoznog metilprednizolona u dozi ekvivalentnoj od 40 do 60 mg/d umesto većih doza intravenskih kortikosteroida. (Uslovna preporuka, veoma nizak kvalitet dokaza)
- 9 Kod hospitalizovanih odraslih pacijenata sa akutnim teškim ulceroznim kolitisom bez infekcija, AGA je protiv primene adjuvatnih antibiotika. (Uslovna preporuka, veoma nizak kvalitet dokaza)
- 10 Kod hospitalizovanih odraslih pacijenata sa akutnim teškim ulceroznim kolitisom refraktarnim na intravenske kortikosteroide, AGA predlaže primenu infliksimaba ili ciklosporina. (Uslovna preporuka, dokazi niskog kvaliteta)
Prema vodičima, korišćenje infliksimaba ili ciklosporina preporučuje se kod hospitalizovanih odraslih pacijenata sa ASUC kod

kjih izostaje odgovor nakon 3 do 5 dana od primene intravenoznih kortikosteroida.

- 11 Kod hospitalizovanih odraslih pacijenata sa akutno teškim UC, refraktarnim na intravenske kortikosteroide, koji se leče infliksimabom, AGA ne daje preporuku o rutinskoj upotrebi intenzivnog u odnosu na standardni način doziranja. (Bez preporuke, jaz u znanju)
Intenzivni režimi doziranja uključuju ili skraćeni interval između dve primene leka (<2 nedelje) i/ili indukcije sa većom dozom infliksimaba (10 mg/kg TT), bez standardnog protokola.

Trenutni dokazi podržavaju upotrebu infliksimaba, adalimumaba, golimumaba, vedolizumaba i tofacitiniba za indukciju i održavanje remisije u umerenom do teškom UC.

Tiopurinsku monoterapiju ne treba koristiti za indukciju remisije, već se može uzeti u obzir za održavanje remisije; nasuprot tome, metotreksatna monoterapija, oralno ili potkožno, ne bi trebalo da se koristi za indukciju ili održavanje remisije. Dalje se sugeriše da bi infliksimab i vedolizumab trebalo da budu terapija prvog izbora kod biološki naivnih pacijenata (onih pacijenata koji nisu lečeni biološkom terapijom), pre nego standardni način doziranja adalimumaba ili golimumaba, sa ograničenim dokazima o odgovarajućem pozicioniranju tofacitiniba. Kod pacijenata sa prethodnom izloženošću infliksimabu, posebno kod onih sa primarnim izostankom odgovora na indukcionu terapiju, vedolizumab ili tofacitinib imaju prednost u odnosu na adalimumab ili golimumab. Kombinovana terapija biološkog agensa sa imunomodulatornom terapijom je efikasnija od monoterapije sa bilo kojim od agenasa, iako pacijenti, posebno oni sa manje teškom formom bolesti i oni koji imaju nuspojave od lekova, mogu da se opredele za monoterapiju. Kod pacijenata

sa umerenom do teškom aktivnošću bolesti koji imaju visok rizik od kolektomije, biološki agensi sa ili bez imunomodulatora ili tofacitinib, a nakon neuspeha 5-ASA terapije, treba da se koriste ranije, a ne da se primenjuje tradicionalni "step up" pristup. Pacijenti u remisiji sa biološkim agensima i/ili imunomodulatorima ili tofacitinibom nakon prethodnog neuspeha 5-ASA, mogu prekinuti 5-ASA.

Među hospitalizovanim pacijentima sa fulminantnim UC, nakon isključivanja alternativnih etiologija, glavna terapijska opcija je intravenska primena metilprednizolona u dozi od 60 mg/dan ili ekvivalente doze. Ne preporučuje se rutinska upotreba antibiotika kod pacijenata bez dokazane infekcije. Pacijenti koji su refraktarni na terapiju intravenskim kortikosteroidima, nakon 3 do 5 dana lečenja, mogu se lečiti ili infliksimabom ili ciklosporinom. Kod pacijenata koji se leče infliksimabom ne može se dati nikakva preporuka u vezi sa rutinskom upotrebom intenzivnog u odnosu na standardni protokol doziranja leka.

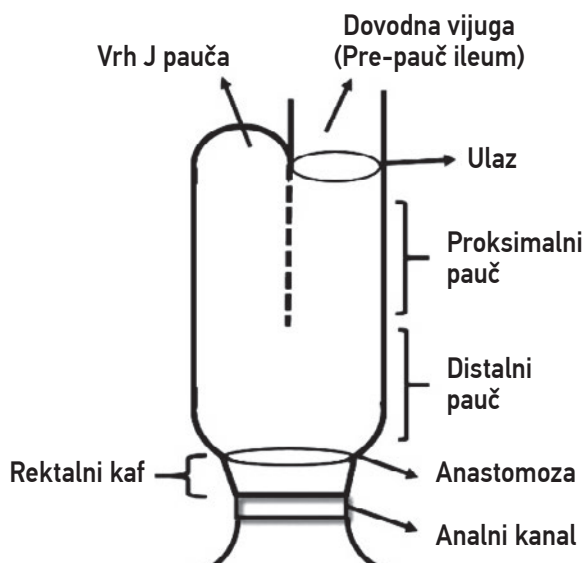
* Aktuelna praksa za optimizaciju infliksimaba u indikaciji akutnog teškog UC u Republici Srbiji je sledeća: IFX 5 mg/kgTT, 3 doze na nedelju dana, potom naredna za dve nedelje, potom naredna za 4 nedelje, uz kontrolu nivoa leka i At na lek u slučaju izostanka odgovora. U slučaju da postoji adekvatan klinički odgovor, nivo leka i At na lek iskontrolisati u 8. nedelji, radi planiranja terapije održavanja.

Paučitis

Kao što smo u prethodnim lekcijama pomenuli, neretko kod IBD pacijenata operativno lečenje je neizbežno kada je bolest refraktarna na medicinski tretman. Upravo kod ovakvih pacijenata sa teškim formama ulceroznog kolitisa, prva procedura izbora je restorativna proktokolektomija sa ileo-analnom pauč anastomozom (IPAA). Ilealni pauč zapravo pred-

stavlja fekalni rezervoar. Šematski prikaz "J" pauča je dat na slici 9. O IPAA proceduri je bilo reči u poglavlju o hirurgskom lečenju. Studije su pokazale da 10 - 30% pacijenata sa UC u nekom trenutku zahteva kolektomiju. Naravno, incidenca kolektomije je u padu nakon uvođenja bioloških lekova u terapiju i dalje se smanjuje pojavom novijih agenasa. Kod oko 50% pacijenata u narednih 10 godina nakon formiranja ileo-pauč anastomoze dolazi do pojave paučitisa. Bitno je naglasiti da indikacije za formiranje pauča nisu samo teške forme ulceroznog kolitisa, već se primenjuje i kod familijarne adenomatozne polipoze (FAP), kao i kod displazija i ranih karcinoma. Važnost ove činjenice leži upravo u tome što se paučitis javlja sa znatno manjom incidencom nakon IPAA procedure kod FAP, i to od 0 do 10%, te je očito da se pojava paučitisa može povezati upravo sa ulceroznim kolitisom, a razlog za to ostaje za sada nepoznat.

Slika 9. Šematski prikaz "J" pauča



Paučitis se definiše kao nespecifična inflamacija ilealnog rezervoara i najčešća je komplikacija nakon IPAA procedure.

Razlikujemo akutni i hronični paučitis. Akutni paučitis se definiše simptomima koji traju manje od 4 nedelje i reaguju na dvo-nedeljnu antibiotsku terapiju. O hroničnom paučitisu možemo da govorimo onda kada simptomi traju duže od dve nedelje i pored primenjene antibiotske terapije, i u ovom slučaju potrebna je hronična antibiotska terapija ili anti-inflamatorna terapija. Oko 10-15% pacijenata sa akutnim paučitisom će u nekom trenutku razviti hronični paučitis, u okviru koga imamo dve podvrste, a to su antibiotik-zavisni i antibiotik-refraktarni paučitis. Faktori rizika za razvoj paučitisa su dati u Tabeli 3.

Tabela 3. Faktori rizika za razvoj paučitisa

Faktori rizika za razvoj paučitisa:
ekstenzivna forma bolesti
primarni sklerozirajući holangitis
nepušači
pANCA +
upotreba NSAIL

Kako bi se olakšalo postavljanje dijagnoze paučitisa, predložen je indeks procene aktivnosti paučitisa (eng. pouchitis disease activity index – PDAI, Tabela 4). Ovaj skor razvijen je kako bi se standardizovali dijagnostički kriterijumi i olakšalo postavljanje dijagnoze. PDAI se ne sastoji samo od kliničkih simptoma, već uključuje i endoskopske i histološke skorove. Svaka od ovih komponenata nosi maksimum 6 poena. Pacijenti sa PDAI skorom većim ili jednakim od 7, klasifikuju se u grupu onih koji imaju paučitis. Potom su uvedeni i Moskowitz indeks, i Heidelberg Pouchitis Activity Score (PAS), međutim ni do danas nije pronađen idealan skor. Uvek prilikom postavljanja dijagnoze u obzir treba uzeti simptome, endoskopiju i patohistološke nalaze, jer nekada makroskopski možemo čak imati i neizmenjenu sluznicu, ali PH nalazi mogu ići u prilog paučitisa.

Tabela 4. Indeks procene aktivnosti paučitisa (engl. pouchitis disease activity index – PDAI)

Varijable	Skor
I. Klinički kriterijum	
Broj stolica u toku dana preko post-operativne norme	
• Uobičajeno	0
• 1-2 stolice više nego inače	1
• 3 ili više stolica nego inače	2
Rektalno krvarenje	
• Retko ili bez krvarenja	0
• Svakodnevno	1
Urgencija ili abdominalni bol	
• Odsustvo	0
• Povremeno	1
• Regularno	2
Povišena telesna temperatura (> 38°C)	
• Ne	0
• Da	1
II. Endoskopski kriterijumi	
• Edem	1
• Granulirana sluznica	1
• Gubitak vaskularne šare	1
• Eksudat	1
• Ulceracije	1
III. Histološki kriterijumi	
Polimorfonuklearni infiltrat	
• Blaga upala	1
• Umerena upala + kriptni apscesi	2
• Teška upala + kriptni apscesi	3
Procentualna površina ulceracija u vidnom polju	
• < 25%	1
• 25% - 50%	2
• > 50%	3
Tumačenje: Paučitis se definiše kao PDAI veći ili jednak od 7	

Dijagnoza paučitisa zasniva se na:

- kliničkim simptomima
- endoskopskom i
- histološkom nalazu.

Klinička slika paučitisa

Nakon proktokolektomije sa IPAA, srednji broj stolica u toku dana iznosi 4-8, sa oko 700mL kašaste / tečne stolice dnevno (poređenja radi kod zdravih osoba je ta cifra oko 200mL dnevno). Kod paučitisa se javljaju učestale stolice, abdominalni bol, grčevi, urgencija i pelvični diskomfor. Pored navedenih simptoma, može se javiti i rektalno krvarenje, međutim ono je češće povezano sa inflamacijom rektalnog „cuff“-a. Međutim, navedeni simptomi nisu karakteristični samo za paučitis, te je samim tim postavljanje dijagnoze samo na osnovu simptoma otežano i upravo tu se ističe važnost endoskopske i histološke dijagnostike.

Endoskopski nalaz

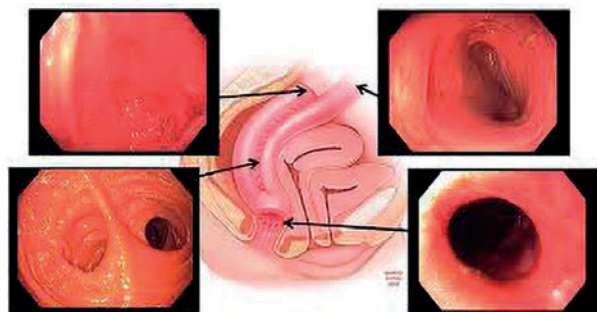
Ukoliko pacijenti imaju simptome koji nas mogu navesti da pomislimo da se radi o paučitisu, dalje je indikovana paučoskopijska. Kod pacijenata koji nemaju simptome, ne preporučuje se proaktivni monitoring u vidu postoperativne paučoskopije, međutim kod oko 50% asimptomatskih pacijenata nalazi se abnormalan endoskopski nalaz na pauču, što može nekada prethoditi akutnom paučitisu. Paučoskopijska je esencijalna procedura za postavljanje dijagnoze paučitisa.

Kako je često da pacijenti imaju striktore na anal-pauč anastomozi, preporučuje se upotreba gastroskopa, umesto kolonoskopa.

Endoskopski nalaz paučitisa uključuje difuzni eritem, koji može biti i mestimičan, što se razlikuje od UC. Dalje se vidi edematozna, granulirana sluznica, fragilna, sa spontan

ili kontaktnim krvarenjem, potom gubitak vaskularne šare, mukozni eksudat, erozije, pa i ulceracije (Slika 10).

Slika 10. Prikaz pauča iz endoskopskog ugla (izvor: sciencedirect.com, internet)



Biopsije mukoze pauča, kao i aferentnog kraka creva su neizostavan deo paučoskopije i moraju se uzeti obavezno prilikom svakog pregleda. Dalje je bitno naglasiti da je neophodno pregledati i dovodnu vijugu (prepauč ileum), kao i vrh "J" pauča, a potom proksimalni i distalni pauč, anastomozu i rektalni kaf (preostali deo kolona), a naravno izvršiti i inspekciju perianalne regije.

Zašto napominjemo da je neophodno pregledati dovodnu vijugu? Upravo zato što u slučaju prisustva inflamatornih promena na prepauč ileumu, mora se posumnjati na Kronovu bolest. A pogotovu ako se na to doda još i prisustvo striktura i fistula. Naglašavamo da se prilikom izvlačenja endoskopa obavezno pregleda i preostali deo kolona ("cuff"), koji je jako kratak, dužine oko 1cm. Postojanje kaitisa, upale tog preostalog dela rektuma, može izazvati simptome koji upućuju kliničara da pomisli da se radi o paučitisu. U slučaju da postoje promene na "cuff"-u, obavezno uzeti biopsije.

Pored toga, paučoskopija sa biopsijom rektalnog "cuff"-a, treba da bude rutina i kod pacijenata sa preoperativnom neoplazmom kolona i/ili rektuma. Iako za sada ne postoje zvanične preporuke, preporučujemo da se paučoskopija radi kod ovih pacijenata na 1-3 godine.

Histopatološki nalaz

Histopatološki nalaz paučitisa je takođe nekarakterističan, uključuje akutnu inflamaciju sa polimorfonuklearnim leukocitnim infiltratom, kriptnim apscesima i ulceracijama, a takođe i znake hronične inflamacije.

Morfološke promene u epitelu ilealnog pauča razvijaju se 12-18 meseci po zatvaranju ileostome. Karakteriše ih atrofija vilusa, pojava "goblet" ćelija, tzv. kolonična metaplazija. Uzrok ovih promena je upravo adaptacija sluznice doskorašnjeg ileuma, kada sluznica postane izložena dejstvu fekalnih masa. Od organa koji je primarno imao funkciju apsorpcije, transformiše se u pauč, organ koji sakuplja i zadržava fekalne mase. Paučitis se nikada ne javlja dok ne dođe do transformacije epitela odnosno tek po uspostavljanju kontinuiteta creva, tada dolazi do kontakta fekalnih masa sa sluznicom, a samim tim i sa bakterijama, te postoji šansa za razvoj paučitisa.

Pored navedenih metoda, kao dopunska dijagnostika mogu se koristiti i MR male karlice, paučogram, analize iz krvi i iz stolice (Dijagram 2).

Diferencijalna dijagnoza

Navedeni simptomi ne moraju uvek biti posledica samog paučitisa. Na umu treba imati ishemijsku, Kronovu bolest, CMV infekciju, C. Difficile infekciju, potom kaitis. A sa druge strane, simptomi mogu biti i nezapaljenske etiologije (iritabilni pauč sindrom, disfunkcija poda male karlice, striktura, priraslice, celijakija, pankreasna insuficijencija...). Sekundarni paučitis može nastati i kao posledica pelvičnog apscesa i to se u najvećem broju slučajeva uočava u vidu fokalne inflamacije, a dokazuje MR snimkom male karlice. Biopsije uzete sa aferentne vijuge creva mogu ići u prilog prepauč ileitisa, koji može biti uzrok disfunkcije pauča, a sa druge strane mogu ukazati i na Kronovu bolest, što zahteva

drugačiji terapijski pristup. Na umu treba imati i mogućnost ileitisa uzrokovanog zloupotrebom NSAIL. Takođe, ne sme se izostaviti ni poremećaj funkcionalnosti pauča, koji može da nastane iz različitih razloga kao što su priraslice, strikture, postoperativna sepsa u maloj karlici. Pelvična sepsa, uključujući i curenje na anastomozi, apsces i fistulu, razvija se kod 20% pacijenata sa UC. Što se tiče Kronove bolesti, ona zauzima značajno mesto u diferencijalnoj dijagnozi paučitisa, zato što je upravo to na pauču najčešći uzrok ekscizije pauča, a dodatno zahteva potpuno drugačiji terapijski pristup (Dijagram 2).

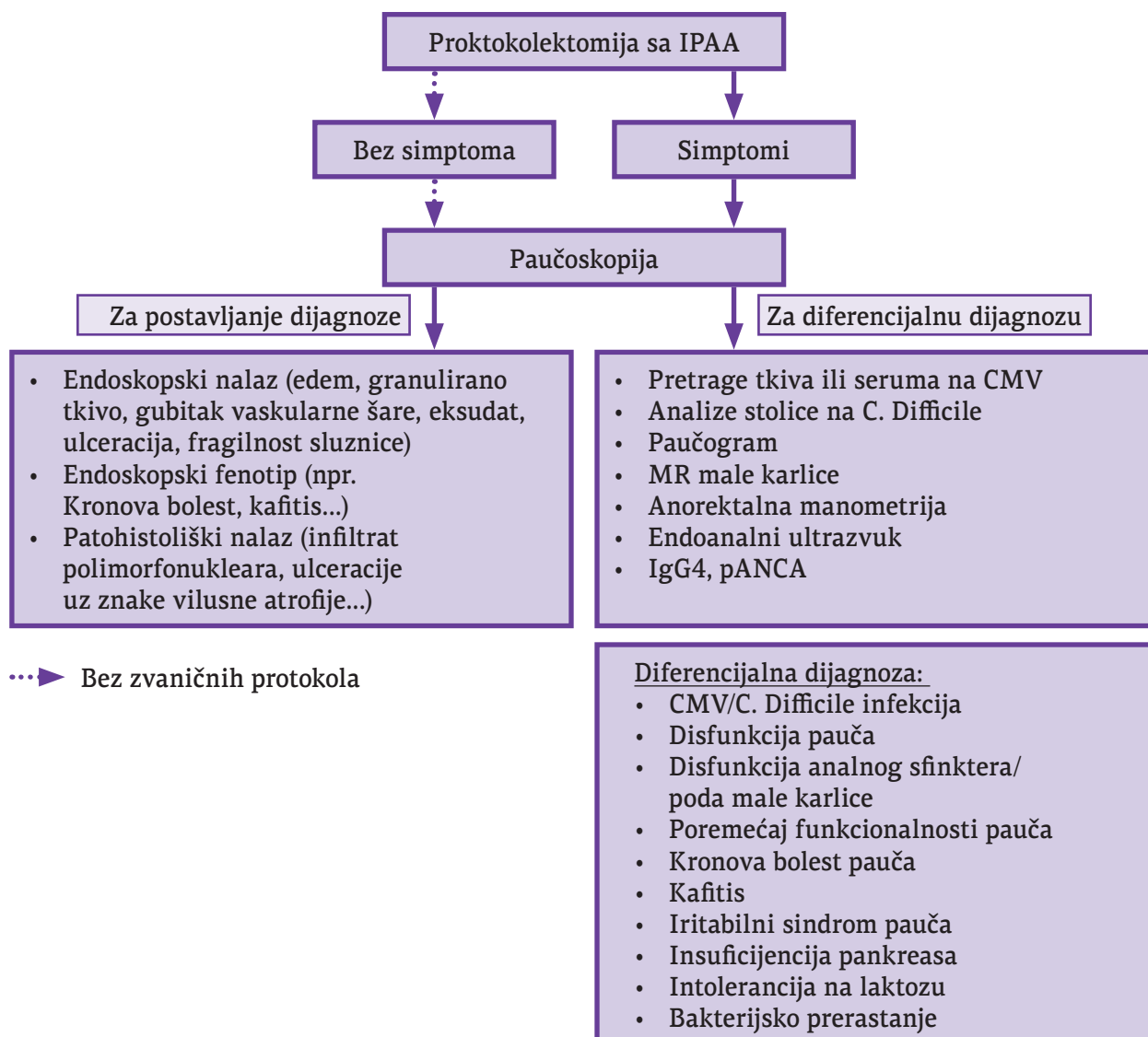
Kada treba posumnjati na Kronovu bolest na pauču?

Na postoje jasni i uniformni znaci, međutim ono što nam može ukazati na postojanje Kronove bolesti na pauču jeste:

1. prisustvo jedne ili više fistula
2. strikture na pauču ili prepauč ileumu
3. prisustvo prepauč ileitisa (zbog toga uvek endoskopski pregledati prepauč ileum)

Naravno, definitivna dijagnoza postaviće se patohistološkim nalazom.

Dijagram 2. Dijagnostika i diferencijalna dijagnoza paučitisa



Terapija paučitisa

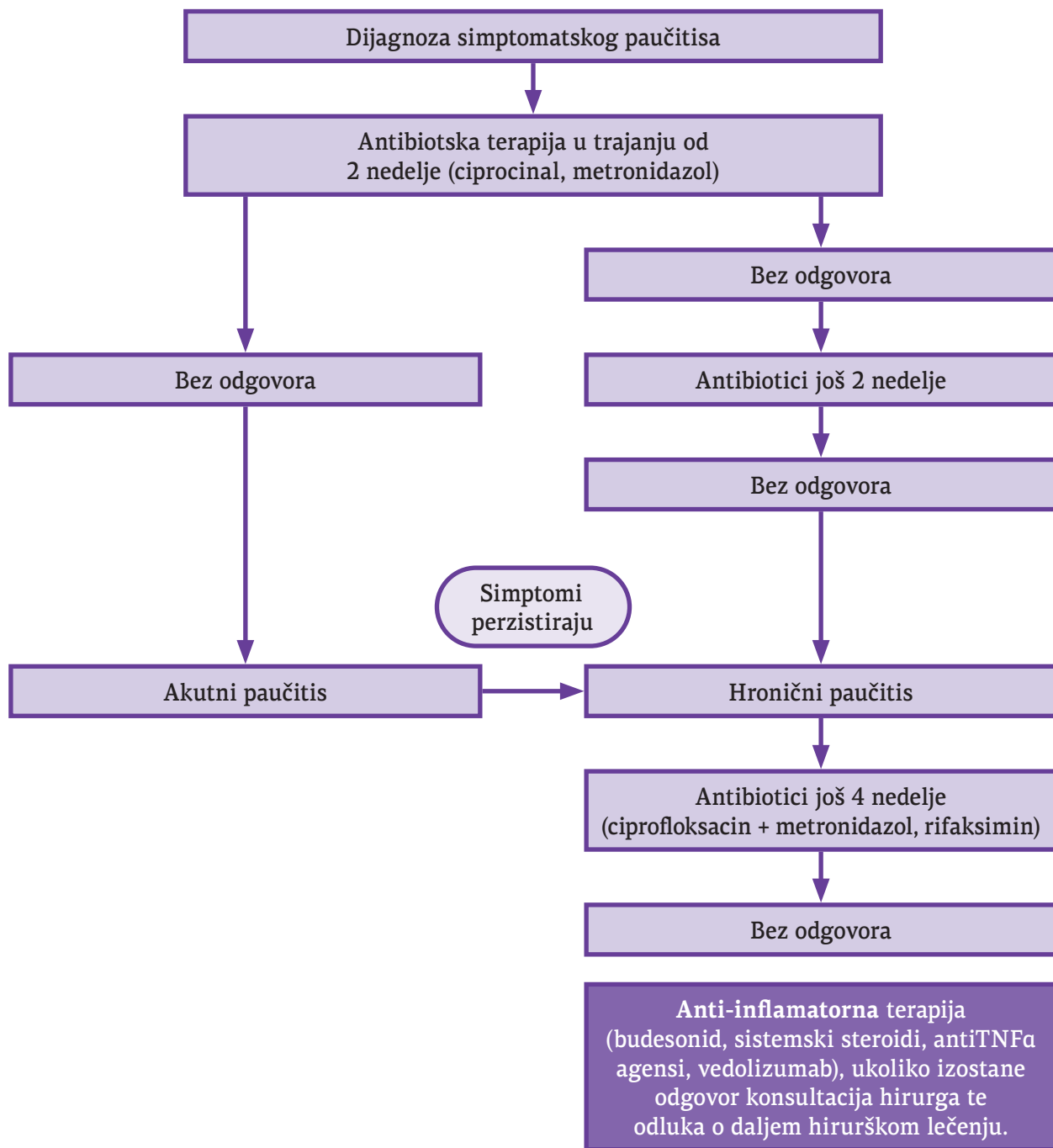
1. Akutni paučitis

Glavni agensi u lečenju akutnog paučitisa su bili i ostali antibiotici. Prema ECCO smernicama, najveći broj pacijenata daje zadovoljavajući odgovor na primenu ciprofloksacina ili metronidazola, iako optimalni modalitet lečenja još uvek nije definisan. Tako da, metronidazol i ciprofloksacin su antibiotici prve linije za lečenje akutnog paučitisa. Do sada nisu sprovedene veće studije, ali dosadašnje daju blagu prednost ciprofloksacinu, u odnosu na metronidazol, a dodatni benefit mu je lakše podnošenje i manji broj neželjenih efekata. Lečenje započeti sa 250 mg metronidazola tri puta dnevno, 7 dana, a ukoliko izostane odgovor ili bude neželjenih dejstava terapiju nastaviti ciprofloksacinom u dozi od 500 mg dva puta dnevno. Povoljan odgovor se ostvaruje nakon 3-4 dana terapije. Ukoliko pacijenti ne reaguju na monorežim primene, preporučuje se i kombinacija navedena dva antibiotika. Takođe, preporučuje se i primena probiotika, sa najvećim brojem probiotskih bakterija (na tržištu RS - VSL#3 ili Vivomixx) koji su u studijama pokazali efikasnim u lečenju umereno aktivnog paučitisa. Ako nažalost, nijedna od navedenih terapija nije efikasna, moraju se koristiti druge terapijske opcije.

2. Hronični paučitis

Prema ECCO preporukama, za lečenje hroničnog paučitisa, preporučuje se kombinacija dva antibiotika. Oralni budesonid, topikalni takrolimus koriste se kao alternativna terapija. Takođe infliksimab je efikasan u terapiji hroničnog paučitisa, a adalimumab može

poslužiti kao alternativa. Terapija se započinje kombinacijom antibiotika (metronidazol i ciprofloksacin), a kada se postigne remisija, ona se održava probiotikom (na tržištu RS VSL#3 ili Vivomixx). Pacijenti sa češćim relapsima, zahtevaju dužu antibiotsku terapiju i to u trajanju od 28 dana – metronidazol 400-500 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ciprofloksacinom 500 mg tri puta dnevno. Oko 10-15% pacijenata sa akutnim paučitisom će razviti hronični, koji može biti reagujući ili refraktaran na antibiotsku terapiju. Kod refraktarnih pacijenata u terapiju može se uvesti i rifaksimn, a ukoliko ni ta kombinacija ne da rezultate, uvodi se oralni budesonid u dozi od 9 mg/dan, 8 nedelja. Takođe mogu se primeniti i klasični kortikosteroidi, lokalno i/ili oralno. Ukoliko se terapijom klasičnim kortikosterodima postigne remisija, razmisliti o uvođenju terapije održavanja imunosupresivima. Ako i pored primenjene terapije, pacijent nema željeni odgovor i ne dolazi do smirivanja tegoba, sledeća terapijska opcija je antiTNF α , a u novije vreme, može se pokušati i sa vedolizumabom čija primena je znatno bezbednija od antiTNF α , međutim za sada nema dovoljno dokaza o njegovoj primeni u paučitisu. Međutim, određene studije su pokazale uspešnost vedolizumaba i redukciju PDAI skora nakon 14 nedelja primene leka bez ozbiljnih neželjenih pojava. Na kraju, ukoliko nijedna od navedenih terapijskih opcija nije dala rezultate, što se dešava u oko 3-5% slučajeva, neophodno je uraditi eksciziju pauča sa kreiranjem terminalne ileostome ili eventualno pokušati formiranje novog pauča ukoliko je to moguće. Bitno je još jednom napomenuti da se postignuta remisija održava visoko koncentrovanim probiotskim preparatima, a ujedno oni se koriste i u prevenciji paučitisa (Dijagram 3).

Dijagram 2. Terapijski pristup u paučitisu

Fulminantni ulcerozni kolitis – PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja J. Č., stara 38 godina, dolazi u Vašu ordinaciju sa tegobama u vidu preko 10 krvavo sluzavih stolica, sa povišenom temperaturom do 38°C, bolovima u trbuhu i malaksalošću. Donosi i laboratorijske analize, gde se ističu povišeni markeri upale (Leu $13 \times 10^9/L$, CRP 132 mg/L). Tokom uzimanja lične anamneze saznajte da pacijentkinja boluje od ulceroznog kolitisa od 2013. godine, da je od postavljanja dijagnoze bila na mesalazinskoj terapiji i kortikosteroidnoj terapiji (prednizon u dozi od 20 mg/dan), a u trajanju od 2 godine (od 2015. do 2017. godine) i na imunomodulatornoj terapiji azatioprinom, do sada u stabilnoj kliničkoj remisiji. S obzirom na to da ste mlad lekar, koji je bio odličan student, odmah Vam je jasno da se kod pacijentkinje radi o pogoršanju ulceroznog kolitisa, te ste pacijentkinju poslali da uradi sledeće nalaze: laboratorijske analize, koprokulturu i C. Difficile, nativni Rtg abdomena i totalnu kolonoskopiju. Ali ovaj, neiskustvo je učinilo svoje, pacijentkinji se stanje pogoršava...

Koja je od sledećih rečenica tačna?

- A Pacijentkinja ima blago pogoršanje ulceroznog kolitisa, koje se može regulisati optimizacijom mesalazinske terapije
- B Kod pacijentkinje nije neophodno uraditi koprokulturu i C. Difficile, s obzirom na to da već od ranije ima postavljenu dijagnozu ulceroznog kolitisa
- C Pacijentkinji u ovom momentu ne treba raditi totalnu kolonoskopiju
- D Ovakva prezentacija pogoršanja ulceroznog kolitisa, kao što je gore opisana, ne treba da Vas brine jer se ne javlja samo kod 15% pacijenata

Tačan odgovor: C

- A Pacijentkinja ima blago pogoršanje ulceroznog kolitisa, koje se može regulisati optimizacijom mesalazinske terapije – Netačno! Naprotiv, kod pacijentkinje se radi o fulminantnom ataku ulceroznog kolitisa. Setite se Truelove-Witts kriterijuma, i pokušajte da pronađete koje kriterijume za fulminantni atak ulceroznog kolitisa pacijentkinja ispunjava (>10 stolica/dan, krv prisutna u svakoj stolici, temperatura >37.5°C, markeri inflamacije CRP >30 mg/L)
- B Kod pacijentkinje nije neophodno uraditi koprokulturu i C. Difficile, s obzirom na to da već od ranije ima postavljenu dijagnozu ulceroznog kolitisa – Netačno! Kod svakog pogoršanja ulceroznog kolitisa, prvo ćemo isključiti infekciju, a posebno C. Difficile.
- C Pacijentkinji u ovom momentu ne treba raditi totalnu kolonoskopiju – Tačno! Kod pacijenata sa fulminantnim atakom ulceroznog kolitisa, totalna kolonoskopija je kontraindикована, jer se usled pripreme za kolonoskopiju, insuflacije vazduha tokom kolonoskopije i same invazivnosti dijagnostičke procedure povećava rizik od perforacije creva i megakolona. Međutim, indikovana je takozvana „kratka“ ili fleksibilna sigmoidoskopija (FSS), radi uzimanja uzoraka za patohistološku procenu, čime može-

mo da odredimo stepen inflamacije UC i da isključimo infekciju CMV.

- D Ovakva prezentacija pogoršanja ulceroznog kolitisa, kao što je gore opisana, ne treba da Vas brine jer se ne javlja samo u 15% pacijenata – Netačno!

Kao što smo već naveli, ovde se radi o fulminantnom ataku ulceroznog kolitisa, koji razvije oko 15% pacijenata sa UC u nekom trenutku bolesti, a veliki procenat njih završi sa kolektomijom.

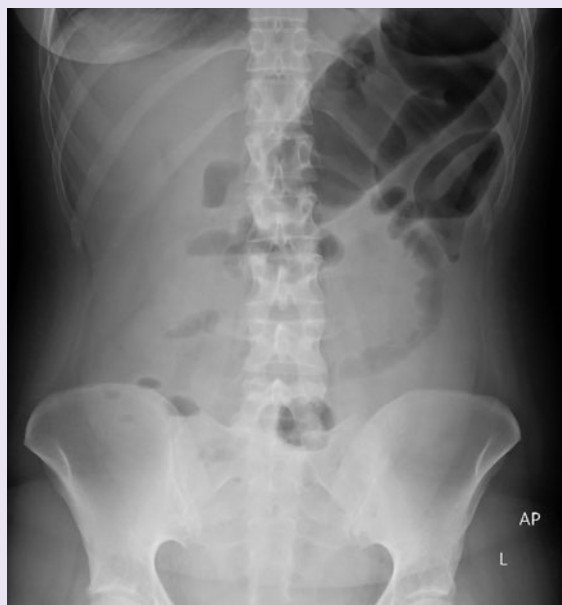
Nakon navedenih dijagnostičkih procedura, isključili ste infekciju C. Difficile, a na totalnoj kolonoskopiji je viđena sluznica čitavog kolona, od rektuma do cekuma, koja je zamućena, granulirana, sa brojnim sitnim ulceracijama koje su prekrivene fibrinskim naslagama. U laboratorijskim analizama prisutna je leukocitoza sa predominacijom neutrofila, uz anemiju blagog stepena, kao i porast markera inflamacije i elektrolitni disbalans (Leu $16.9 \times 10^9/L$, apsolutni Neu $13.56 \times 10^9/L$, apsolutni broj Ly $1.26 \times 10^9/L$, Hgb 10.7g/dl, Tr $259 \times 10^9/L$, albumini 27g/l, K⁺ 2.9mmol/L, Na⁺ 133mmol/L, Mg²⁺ 0.8mmol/L, CRP 244mg/L). Odlučili ste da pacijentkinju hospitalizujete i započnete terapiju venskim kortikosteroidima (metilprednizolon u dozi od 60mg/24h). Međutim kod pacijentkinje se nakon 72h od započinjanja terapije javlja izražen bol u trbuhu, uz krvave stolice sa tenzijom 90/60mmHg, na EKG-u verifikovana srčana frekvenca oko 110 / min, sa značajnim padom u krvnoj slici (Hgb 6.8g/dl), dok na nativnom snimku abdomena nema sigurnih Rtg znakova pneumoperitoneuma. Viđeni su formirani hidroaerični nivoi u epigastrijumu levo i širina vijuge debelog creva do 8cm. (Slika 3)

Koja od sledećih rečenica je tačna?

- A Verovatnoća kolektomije kod ove pacijentkinje iznosi >75%
- B Pacijentkinja nije imala adekvatan odgovor na kortikosteroidnu terapiju jer je primenjena doza kortikosteroida bila nedovoljna
- C Kod pacijentkinje je s obzirom na neadekvatan odgovor na kortikosteroidnu terapiju, jedini izbor lečenja – operacija.
- D Nalazi pacijentkinje ne ispunjavaju kriterijume za toksični megakolon

Tačan odgovor: A

Slika 11. Nativna radiografija kod naše pacijentkinje pre “rescue” terapije (izvor: KBC “Zvezdara”)



- A Verovatnoća kolektomije kod ove pacijentkinje iznosi >75% - Tačno! S obzirom na to da pacijentkinja ima nakon 72h od započinjanja kortikosteroidne terapije i dalje povišene vrednosti CRP, preko 45mg/L, kao i da je na nativnom Rtg snimku abdomena opisana disten-

zija kolona >5.5 cm, verovatnoća za kolektomiju je između 75% i 90%.

- B Pacijentkinja nije imala adekvatan odgovor na kortikosteroidnu terapiju jer je primenjena doza kortikosteroida bila nedovoljna – Netačno! Intravenski kortikosteroidi se mogu uvesti ili u dozi od 60 mg/24 h kada je u pitanju metilprednisonol ili u dozi od 100 mg/6 h, kada je u pitanju hidrokortizon. Studije su pokazale da veće doze ne dovode do boljeg efekta.
- C Kod pacijentkinje je s obzirom na neadekvatan odgovor na kortikosteroidnu terapiju, jedini izbor lečenja operacija – Netačno! Moguće je uvesti kao terapiju spasa i lekove kao što su ciklosporin ili infliksimab. Međutim, iako je želja pacijenata kao i lekara da kolektomija bude poslednja opcija, izuzetno je važno da se na vreme prepozna neuspeh medikamentozne terapije i da se kolektomija uradi pravovremeno. Odlaganje operativnog lečenja je povezano sa većom stopom mortaliteta i težim postoperativnim oporavkom.
- D Nalazi pacijentkinje ne ispunjavaju kriterijume za toksični megakolon – Netačno! Kriterijumi za toksični megakolon uključuju dilataciju kolona >5.5 cm, povišenu telesnu temperaturu, tahikardiju, hipotenziju i leukocitozu.

Vaša pacijentkinja je u konsultaciji sa hirurgom hitno prevedena u jedinicu intenzivne nege, gde je započet monitoring i sve mere intenzivnog lečenja. Narednog dana, tražena je konsultacija gastroenterologa i odlučeno je da se kod pacijentkinje započne „terapija spasa“ uvođenjem ciklosporina u dozi od 2 mg/kgTT.

Koja od sledećih rečenica je tačna?

- A Kod pacijentkinje očekujemo bolji odgovor na terapiju ciklosporinom, s obzirom na to da je pacijentkinja prethodno lečena azatioprinom.
- B Vrednosti holesterola i magnezijuma pre uvođenja ciklosporina moraju da budu manje od 115 mg/dL (3 mmol/L) i 1,4 mEq/L redom.
- C Ciklosporin treba isključiti iz terapije, ukoliko dođe do skoka serumskog kreatinina za 25%.
- D Pre uvođenja ciklosporina neophodno je kod pacijentkinje dobiti negativan Quantiferon Gold Test

Tačan odgovor: C

- A Kod pacijentkinje očekujemo bolji odgovor na terapiju ciklosporinom, s obzirom na to da je pacijentkinja prethodno lečena azatioprinom – Netačno! Pacijenti koji su prethodno lečeni tiopurinima imaju lošiji odgovor na ciklosporin od tiopurin naivnih.
- B Vrednosti holesterola i magnezijuma pre uvođenja ciklosporina moraju da budu manje od 115 mg/dL (3 mmol/L) i 1,4 mEq/L redom – Netačno! Ciklosporin se kod pacijenata uvodi tek kada su vrednosti holesterola i magnezijuma preko 3 mmol/L, odnosno 1,4 mEq/L redom, a potom se kontrolišu na 48 h i po potrebi nadoknađuju, s obzirom na to da ciklosporin može dovesti do demijelinizacije.
- C Ciklosporin treba isključiti iz terapije, ukoliko dođe do skoka serumskog kreatinina za 25% – Tačno!
- D Pre uvođenja ciklosporina neophodno je kod pacijentkinje dobiti negativan Quantiferon Gold Test – Netačno! Kod pacijenata kojima se uvodi antiTNFα terapija, neophodno je imati negativan QGT s obzi-

rom na mogućnost razbuktavanja latentne tuberkuloze pod antiTNF α terapijom. Uz ciklosporin je pak, neophodno dati profilaksu *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carini*) odnosno TMP-SMX.

Nakon uvođenja ciklosporina, pacijentkinja je po stabilizaciji stanja, vraćena na Vaše odeljenje, radi nastavka terapije ciklosporinom, na koji je imala dobar klinički i laboratorijski odgovor, sa padom markera inflamacije.

Pošto je ciklosporin uveden kao “rescue” terapija, u cilju uvođenja u remisiju, koji modalitet lečenja biste odabrali za održavanje remisije kod ove pacijentkinje?

- A Kod pacijentkinje nije potrebna terapija održavanja, s obzirom na to da je već primila ciklosporin.
- B Kod pacijentkinje treba nastaviti prednizon u dozi od 20 mg 1 $\times$ 1, uz ponovno uvođenje AZA.
- C Kod pacijentkinje je neophodno uvođenje biološke terapije kao terapije održavanja.
- D Kod pacijentkinje je indicovana kolektomija po stabilizaciji stanja.

Tačan odgovor: C

- A Kod pacijentkinje nije potrebna terapija održavanja, s obzirom na to da je već primila ciklosporin – Netačno! Svaki IBD pacijent mora, nakon uvođenja u remisiju da nastavi sa terapijom održavanja, koja može biti u zavisnosti od težine bolesti mesalazinska terapija, imunomodulatorna terapija i/ili biološka terapija.
- B Kod pacijentkinje treba nastaviti prednizon u dozi od 20mg 1x1 stalno, uz ponovno uvođenje AZA – Netačno! Korti-

kosteroidi su lekovi koji se koriste u tzv. “gašenju požara”, odnosno za uvođenje pacijenta u remisiju, ali se ne koriste kao terapija održavanja.

- C Kod pacijentkinje je neophodno uvođenje biološke terapije kao terapije održavanja – Tačno! Kod pacijentkinje sa fulminantnim atakom ulceroznog kolitisa, sa neadekvatnim odgovorom na kortikosteroidnu terapiju, moramo uključiti biološku terapiju kao terapiju održavanja.
- D Kod pacijentkinje je indicovana kolektomija po stabilizaciji stanja i ulaska u remisiju – Netačno! Kolektomiju smo kod ove pacijentkinje izbegli davanjem ciklosporina.

Pacijentkinja je započela terapiju infliximabom, na otpustu ima jednu, formiranu stolicu na dan, bez primesa krvi i sluzi, markeri inflamacije su mirni (CRP 4.2 mg/L), a na kontrolnom nativnom Rtg abdomena nema srpova, dok je distenzija creva u značajnoj regresiji. Čestitamo!

Slika 12. Nativna radiografija kod naše pacijentkinje posle “rescue” terapije (izvor: KBC “Zvezdara”)



Literatura

- Almer S, Bodemar G, Franzén L, Lindström E, Nyström P, Ström M. Use of air enema radiography to assess depth of ulceration during acute attacks of ulcerative colitis. *Lancet*. 1996;347:1731–1735.
- Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. Simple score to identify colectomy risk in ulcerative colitis hospitalizations. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1532–1540.
- Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, Bendsorp AJ, Lucas C, Bemelman WA. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012;256:1045–8.
- Bartels SA, Gardenbroek TJ, Ubbink DT, Buskens CJ, Tanis PJ, Bemelman WA. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open colectomy with end ileostomy for non-toxic colitis. *Br J Surg* 2013;100:726–33.
- Bartels SA, Vlug MS, Henneman D, Ponsioen CY, Tanis PJ, Bemelman WA. Less adhesiolysis and hernia repair during completion proctocolectomy after laparoscopic emergency colectomy for ulcerative colitis. *Surgical endoscopy*. 2012 Feb;26(2):368–73.
- Biancone L, Palmieri G, Lombardi A, et al. Tropomyosin expression in the ileal pouch: a relationship with the development of pouchitis in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2719–26.
- Cornish JA, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Darzi AW, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1128–38.
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785–94.
- Criscuolo V, Casà A, Orlando A, Pecoraro G, Oliva L, Traina M, Rizzo A, Cottone M. Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study. *Dig Liver Dis*. 2004;36: 818–820.
- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526–535.
- Fernando Magro, Paolo Gionchetti et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017; 11, 6: 649–670.
- Ferrante M, D'Haens G, Dewit O, et al. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn's disease-related complications of the pouch: a Belgian case series. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:243–9.
- Filippi J, Allen PB, Hebuterne X, Peyrin-Biroulet L. Does anti-TNF therapy reduce the requirement for surgery in ulcerative colitis? A systematic review. *Curr Drug Targets* 2011;12:1440–7.
- Fleming FJ, Francone TD, Kim MJ, Gunzler D, Messing S, Monson JR. A laparoscopic approach does reduce short-term complications in patients undergoing ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2011;54:176–82.
- Fonkalsrud EW. Total colectomy and endorectal ileal pullthrough with internal ileal reservoir for ulcerative colitis. *Surg Gynecol Obstet* 1980;150:1–8.
- García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22: 309–315.
- Heuschen UA, Allemeyer EH, Hinz U, et al. Diagnosing pouchitis: comparative validation of two scoring systems in routine follow-up. *Dis Colon Rectum* 2002;45:776–86.
- Huetting WE, Buskens E, van der Tweel I, et al. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. *Dig Surg* 2005;22:69–79.
- Hull TL, Joyce MR, Geisler DP, Coffey JC. Adhesions after laparoscopic and open ileal pouch-anal anastomosis surgery for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2012;99:270–275.
- Jakobovits SL, Travis SP. Management of acute severe colitis. *Br Med Bull*. 2005;75-76:131–144.
- Jess, T., Rungoe, C., & Peyrin-Biroulet, L. (2012). Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 10(6), 639–645.
- Lavryk, O.A., Stocchi, L., Ashburn, J.H. et al. Case-Matched Comparison of Long-Term Functional and Quality of Life Outcomes Following Laparoscopic Versus Open Ileal Pouch-Anal Anastomosis. *World J Surg* 2018; 42: 3746–3754.
- Leeds IL, Sundel MH, Gabre-Kidan A, Safar B, Truta B, Efron JE, Fang SH. Outcomes for Ulcerative colitis with delayed emergency colectomy are worse when controlling for preoperative risk factors. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(5):600–607.
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994;330:1841–1845.
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis: part 1—definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649–670.
- Marcus Harbord et al. [ECCO], Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017; 11: 7, 769–784.

- Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-781.
- Melton GB, Kiran RP, Fazio VW, et al. Do preoperative factors predict subsequent diagnosis of Crohn's disease after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative or indeterminate colitis? *Colorectal Dis* 2010; 12: 1026-1032.
- Moskowitz RL, Shepherd NA, Nicholls RJ. An assessment of inflammation in the reservoir after restorative proctocolectomy with ileoanal ileal reservoir. *Int J Colorectal Dis* 1986;1:167-74.
- Mège D, Figueiredo MN, Manceau G, Maggiori L, Bouhnik Y, Panis Y. Three-stage laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis is the best approach for high-risk patients with inflammatory bowel disease: an analysis of 185 consecutive patients. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;10(8):898-904.
- Nicholls RJ, Lubowski DZ. Restorative proctocolectomy: the four loop (W) reservoir. *Br J Surg* 1987;74:546-566.
- Panis Y, Poupard B, Nemeth J, Lavergne A, Hautefeuille P, Valleur P. Ileal pouch/anal anastomosis for Crohn's disease. *Lancet*. 1996; 347: 854-857.
- Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br. Med. J.* 1978; 2 (6130): 85-88.
- Peters WR. Laparoscopic total proctocolectomy with creation of ileostomy for ulcerative colitis: report of two cases. *J Laparoendosc Surg* 1992;2:175-178.
- Rajaratnam SG, Eglington TW, Hider P, Fearnhead NS. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: metaanalysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:1365-74.
- Regueiro M, Loftus EV, Jr., Steinhart AH, et al. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflammatory Bowel Diseases* 2006;12:979-994.
- Rice-Oxley JM, Truelove SC. Ulcerative colitis course and prognosis. *Lancet*. 1950;255:663-666.
- Romkens TE, Kampschreur MT, Drenth JP, et al. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflammatory bowel diseases* 2012;18:2190-8.
- Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al.. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 384-413.
- Ruseler-van Embden JG, Schouten WR, van Lieshout LM. Pouchitis: result of microbial imbalance? *Gut* 1994;35:658-64.
- Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al. Budesonide enema in pouchitis--a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:27-34.
- Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clin Proc* 1994;69:409-15.
- Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis, and treatment. *Gastroenterology* 1994;107:1856-60.
- Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:301-5.
- Shintaro Akiyama, Victoria Rai, David T. Rubin. Pouchitis in inflammatory bowel disease: a review of diagnosis, prognosis, and treatment. *Intest Res* 2021;19(1):1-11.
- Tilney HS, Lovegrove RE, Heriot AG, et al. Comparison of shortterm outcomes of laparoscopic vs open approaches to ileal pouch surgery. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:531-542.
- Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet*. 1974;1:1067-1070.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1954;2:375-378.
- Tulchinsky H, Hawley PR, Nicholls J. Long-term failure after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Annals of Surgery* 2003;238:229-234.
- Utsunomiya J, Iwama T, Imago M, et al. Total colectomy, mucosal proctectomy and ileoanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1980;23:459-466.
- Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125: 1025-1031.
- van Balkom KA, Beld MP, Visschers RG, van Gemert WG, Breukink SO. Long-term results after restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis at a young age. *Dis Colon Rectum* 2012;55:939-47.
- Waljee A, Waljee J, Morris A, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1575-80.

LEKCIJA

4

Operativno lečenje Kronove bolesti

Priredili: Igor Krdžić
Slobodan Srećković
Marijana Janković
Olga Odanović
Srđan Marković

Ogroman napredak u medikamentoznom lečenju, ostvaren proteklih godina, ipak nije značajno promenio prirodan tok samog oboljenja i dugoročnu prognozu kod pacijenata sa Kronovom bolešću. U momentu dijagnoze, koristeći Bečku klasifikaciju, najveći procenat pacijenata ispoljava inflamatorni oblik bolesti (77%), dok se kod 11% pacijenata već razvila stenoza, kod 16% je formirana i fistula. Tokom dalje evolucije bolesti, u narednih deset godina, više od polovine pacijenata će razviti stenozantni oblik bolesti i biti operisani jednom ili više puta tokom života.

Ranijih godina postavljena podela koja se oslanja na različitu fenotipsku prezentaciju oboljenja, a koja podrazumeva inflamatorni, fistulizirajući i stenozantan oblik, danas više odgovara modernom konceptu koji se zasniva na progresivnom karakteru bolesti tj. na hroničnoj akumulaciji oštećenja zahvaćenog segmenta creva koje se manifestuje formiranjem striktura, fistule i apscesa.

Neuspeh medikamentozne terapije tj. progresija bolesti ili pojava komplikacija (crevna opstrukcija, fistule, apsces, slobodna perforacija, krvarenje i razvoj displazije ili karcinoma) predstavljaju indikacije za hirurško lečenje (tabela 1).

Tabela 1. Indikacije za operativno lečenje Kronove bolesti

Indikacije
Neuspeh medikamentoznog lečenja
Crevna opstrukcija
Apsces
Fistule
Slobodna perforacija
Krvarenje
Razvoj displazije ili karcinoma
Zaostajanje u rastu i razvoju

Preko 80% pacijenata sa ileocekalnom lokalizacijom Kronove bolesti će biti operisani u prvih 10 godina nakon uspostavljanja dijagnoze, dok 40% će zahtevati ponovno operativno lečenje.

Hirurško lečenje kod Kronove bolesti ne možemo smatrati kurativnim, već jednim od modaliteta lečenja kojim se pacijent oslobađa same komplikacije oboljenja. Hirurške procedure možemo svrstati u resekcione i poštedne u odnosu na oboleli segment creva (strikturoplastike).

Preoperativna priprema

Većina pacijenata, obolelih od Kronove bolesti, u jednom momentu će zahtevati i operativno lečenje, a ne mali broj će biti operisan i više puta. Kada je god moguće hirurško lečenje treba odložiti, jer je većina pacijenata sa Kronovom bolešću lošeg nutritivnog statusa usled malapsorpcije, koja je posledica konstantne inflamacije, prisustva enteričnih fistula, postojanja striktura, dijareje, kao i sporednih efekata medikamenata, tako da su i postoperativne komplikacije češće zastupljene kod pacijenata, operisanih zbog Kronove bolesti, nego kod pacijenata kojima je potrebna operacija zbog drugih stanja. Upravo zato preoperativna optimizacija pacijenta je izuzetno važna kako bi se smanjili perioperativni morbiditet i mortalitet, takođe, zahteva multidisciplinarni pristup. Izražena malnutricija, hipoalbuminemija, anemija, septično stanje i preoperativna kortikosteroidna terapija, predstavljaju dobro poznate faktore rizika za pojavu postoperativnih komplikacija koje imaju širok spektar kliničkog ispoljavanja. Cilj hirurškog lečenja je svesti procenat postoperativnih komplikacija na minimum,

izbeći izvođenje privremene stome ukoliko je moguće i stvoriti uslove za formiranje primarne anastomoze. To podrazumeva korekciju lošeg nutritivnog statusa enteralnom ili parenteralnom ishranom, ukidanje ili smanjivanje kortikosteroida, adekvatnu antibiotsku terapiju, i pre i postoperativnu profilaksu tromboembolijskih komplikacija, produženom primenom niskomolekularnog heparina.

Resekcija

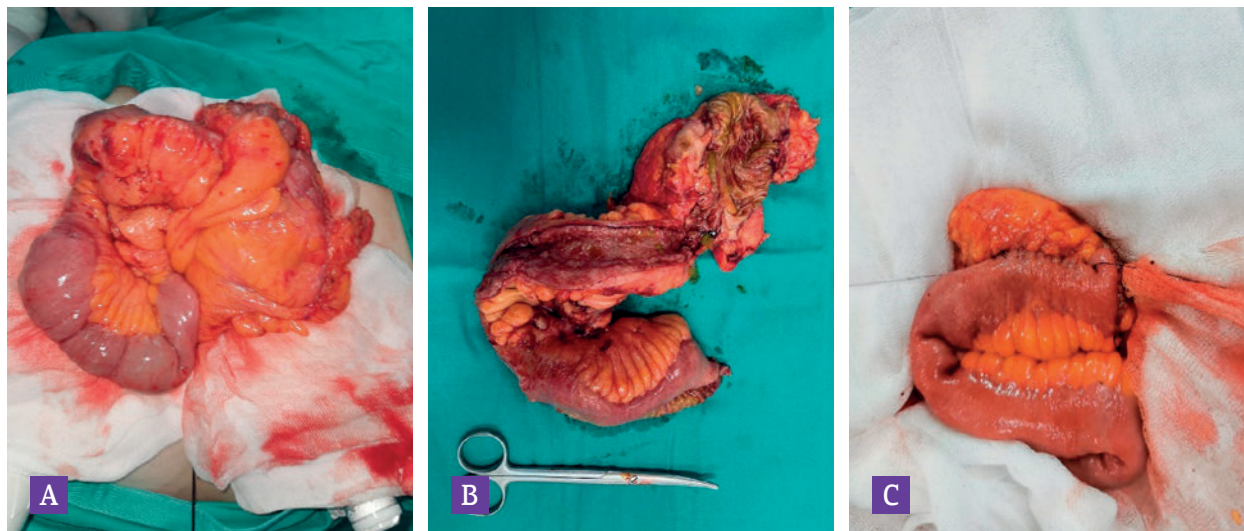
Nakon neuspeha medikamentozne terapije i endoskopske dilatacije, ili nemogućnosti izvođenja same procedure, indikovana je resekcija obolelog segmenta creva (slika 1). Potencijalni problem koji sa sobom nosi resekcija hirurgija predstavlja ponavljane resekcije creva tokom više operacija, uslovljenih samom evolucijom bolesti sa posledičnim ra-

Primarna anastomoza može se bezbedno izvesti u prisustvu terapije antiTNFα, vedolizumaba i ustekinumaba, pod uslovom da su uzeti u obzir i drugi faktori rizika.

zvojem sindroma kratkog creva. Upravo zbog toga, resekcija kod Kronove bolesti mora biti koliko je moguće poštedna, a u prilog ove strategije govore i podaci iz objavljenih studija o tome da recidiv bolesti nije uslovljen širinom resekcione linije od makroskopski iz-

menjenog creva, kao ni mikroskopskim prisustvom oboljenja na resekcionoj liniji. Kada posmatramo sam tehnički aspekt kreiranja anastomoze (na tankom crevu i ileokolične anastomoze), procenat komplikacija i njen uticaj na recidiv bolesti tj. koju anastomozu možemo smatrati optimalnom, mišljenja su i dalje podeljena. Neke studije idu u prilog tvrdnje da tip crevne anastomoze koja je primenjena (termino-terminalna, latero-lateralna ili termino-lateralna) ne utiče na vreme javljanja recidiva bolesti, odnosno da nema statistički značajne razlike u odnosu na pojavu endoskopskog, simptomatskog ili recidiva koji je iziskivao reoperaciju. Međutim, skorajše meta-analize pokazuju prednost kreiranja široke staplerske latero-lateralne anastomoze u odnosu na vreme javljanja kliničkih simptoma recidiva oboljenja i reoperacije. Pored dosadašnjih saznanja, objavljeni su i preliminarni rezultati o uticaju primene nove tehnike anastomoze (antimezenterijalna funkcionalna termino-terminalna anastomoza) na smanjenu stopu hirurškog recidiva bolesti, koji ipak čekaju potvrdu narednih randomizovanih studija. Opšti zaključak najnovijih smernica Evropskog udruženja za inflamatorne bolesti creva (ECCO) je da široka staplerska latero-lateralna anastomoza ima prednost u odnosu na ostale tehnike kreiranja anastomoze. Pretpostavka je da širok lumen anastomoze igra određenu ulogu i da će imati manji procenat kliničkog i hirurškog recidiva bolesti.

Slika 1. A - stenotični segment terminalnog ileuma;
 B - resecirani deo terminalnog ileuma i cekuma;
 C - široka ileokolična latero-lateralna anastomoza (izvor: KBC "Zvezdara").



Pored opšte usvojenog stava da resekcija creva treba da bude poštedna, do sada je u hirurškom lečenju ileocekalne lokalizacije Kronove bolesti dominirao konzervativni pristup i u odnosu na resekciju pripadajućeg mezenterijuma obolelog segmenta creva. U skorašnje objavljenom istraživanju koncept primenjen u resekcionoj hirurgiji kod kolorektalnog karcinoma koji podrazumeva i resekciju mezenterijuma primenjen je i u ileocekalnoj resekciji kod Kronove bolesti. Na slici 1 je prikazan reseciran segment ileuma sa kreiranjem latero-lateralne anastomoze kod našeg pacijenta. Zaključak ove studije je da uključivanje mezenterijuma kod ileocekalne resekcije sa sobom nosi manji procenat recidiva bolesti koji bi iziskivao reoperaciju. Svakako, potrebna su dalja randomizovana istraživanja na većem broju pacijenata koja bi potvrdila rezultate opisanog koncepta hirurškog lečenja.

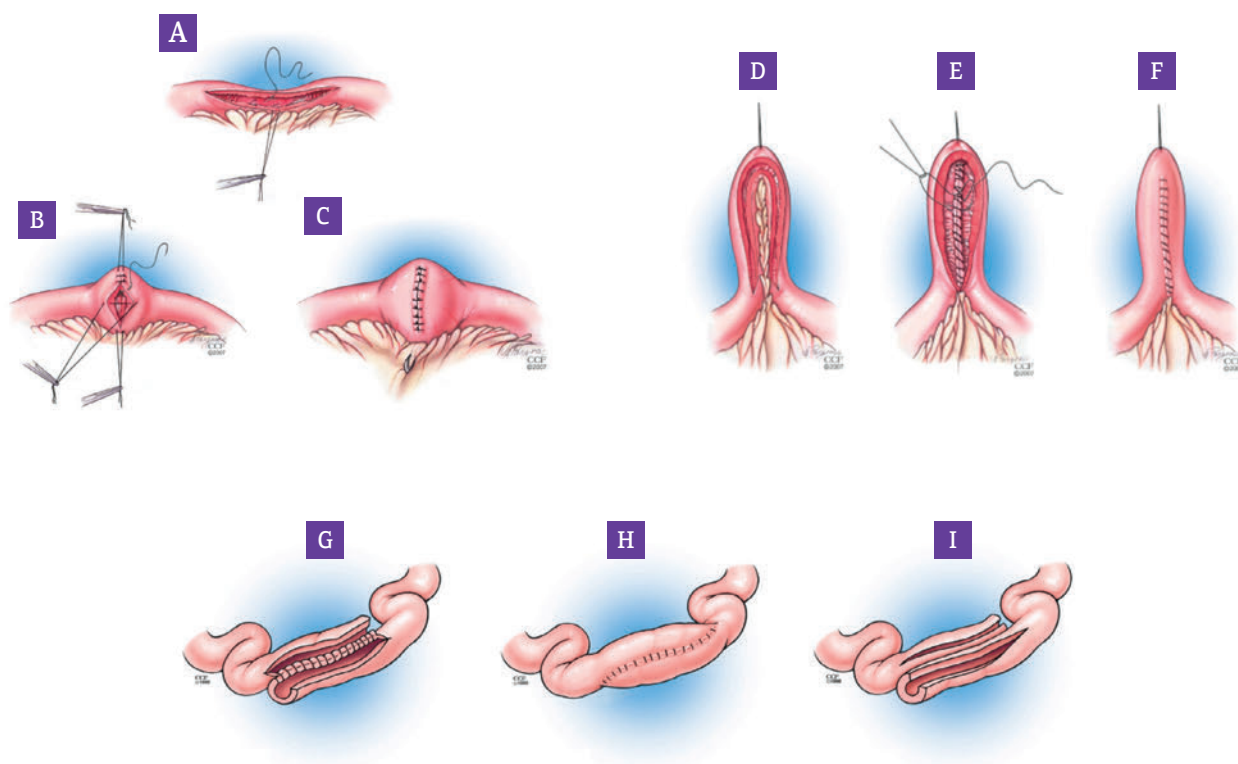
Resekcija sa stomom kao privremenom merom rezervisana je za bolesnike sa visokim rizikom za zarastanje anastomoze, kao i one kod kojih je anastomoza učinjena, ali se zbog rizika mora rasteretiti proksimalnom stomom. Stalna stoma je neophodna kod

jednog broja pacijenata sa teškim formama fistulizirajućeg proktitisa ili sa malignom alteracijom analnog kanala, kada je neophodna proktektomija sa kolostomijom, ili kod bolesnika sa teškom formom pankolitisa kada totalna proktoklektomija sa terminalnom ileostomijom predstavlja jedino rešenje. Kako raste broj operacija i perianalnih procedura kod pacijenta sa CD tako se povećava šansa da će pacijent dobiti privremenu ili stalnu stomu, tako oko polovina pacijenata sa perianalnom bolešću na kraju ima trajnu stomu. Kada je zahvaćen jedan segment debelog creva, indikovana je segmentna kolektomija. Višestruko zahvaćeni segmenti debelog creva obično zahtevaju subtotalnu kolektomiju kao preferirani pristup. Kod refraktarnog CD kolitisa postoje dve opcije: subtotalna kolektomija, posebno kao potencijalno spasonosni postupak kod fulminantnog kolitisa, i diverziona ileostomija za preusmeravanje fekalnog toka i omogućavanje remisije, zajedno sa intenziviranom medikamentoznom terapijom. Ileostoma može odložiti dalje procedure, olakšati perioperativnu optimizaciju i omogućiti ograničenu resekciju, ako je to potrebno u kasnijoj fazi (tj. segmentna kolektomija).

Strikturoplastika

Strikturoplastika predstavlja jednu od opcija hirurškog lečenja kojom se prezervira dužina creva i izbegava potencijalna komplikacija nakon kreiranja anastomoze. Strikturoplastika je sigurna alternativa u odnosu na resekciju u jejuno-ilealnoj manifestaciji Kronove bolesti, uključujući i ileo-kolonični recidiv, sa komparabilnim kratkoročnim i dugoročnim rezultatima u odnosu na postoperativni morbiditet i recidiv bolesti.

Slika 2. Hirurške tehnike strikturoplastike (A-C) Heineke-Mikulicz procedura; (D-F) Finney procedura; (G-I) izoperistaltična latero-lateralna strikturoplastika po Michelassi. (Izvor: Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, et al. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. Gut 2013;62:1072-1084.)



Indikacije za primenu strikturoplastike su: "multiple" strikture u dužem segmentu tankog creva, prethodna ekstenzivna resekcija tankog creva (>100cm), sindrom kratkog creva, duodenalne strikture i strikture na anastomozi. Kontraindikacije su prisustvo apscesa ili flegmone, perforacija sa difuznim

U zavisnosti od dužine stenotičnog segmenta creva, u primeni su sledeće tehnike strikturoplastike: najčešće primenjivana Heineke-Mikulicz procedura za striktore manje od 10 cm; Finney procedura koja je proizašla iz Heineke-Mikulicz tehnike, za striktore od 10 do 25 cm; za striktore koje u dužini premašuju 25 cm (pa do 90 cm) primenjuje se izoperistaltična latero-lateralna strikturoplastika po Michelassi koja, zbog tehnike kojom se izvodi, više spada u kategoriju enteroenterostomija (slika 2).

peritonitisom, sumnja na karcinom i loš nutritivni status (vrednosti serumskih albumina <20g/l), kao i striktore u neposrednoj blizini segmenta creva planiranog za resekciju i prisustvo većeg broja striktura duž kratkog segmenta creva (tabela 2).

Tabela 2. Indikacije i kontraindikacije za izvođenje strikturoplastike

Strikturoplastika	
Indikacije	Kontraindikacije
„Multiple“ strikture u dužem segmentu tankog creva	Prisustvo apscesa ili flegmone
Prethodna ekstenzivna resekcija creva (>100cm)	Perforacija sa difuznim peritonitisom
Sindrom kratkog creva	Sumnja na karcinom
Duodenalne strikture	Loš nutritivni status (albumini <20g/l)
Striktore na anastomozi	Striktore u neposrednoj blizini segmenta creva planiranog za resekciju Prisustvo većeg broja striktura duž kratkog segmenta creva

Tradicionalno, prisustvo aktivne bolesti se smatra kontraindikacijom za primenu strikturoplastike, dok skorašnje objavljeni radovi pokazuju da se ova tehnika može sigurno upotrebiti i kod aktivne forme oboljenja. Procenat komplikacija nakon primene strikturoplastike se kreće od 8 do 15%. U odnosu na primenjenu proceduru, procenat recidiva za Finney i Heineke-Mikulicz strikturoplastike se kreće između 28% i 41%, dok je petogodišnji procenat recidiva za Michelassi strikturoplastiku 23%.

Crevna opstrukcija

Ukoliko je moguće, elektivnu operaciju treba preferirati u odnosu na hitno operativno lečenje kod akutne tankocrevne opstrukcije zbog izražene stenoze. To se može postići u većini slučajeva primarnim konzervativnim lečenjem. Nakon toga bi trebalo interdisciplinarno razmotriti mogućnosti lečenja, uključujući i stavove pacijenta. Ukoliko je operacija neophodna, važna je preoperativna procena "idealno" pomoću MRI enterografije koja može otkriti razliku između inflamatornih stenoza (podložnih intenziviranoj medikamentoznoj terapiji) i fibroznih stenoza.

Akutna opstrukcija tankog creva tipično

se prezentuje izraženom mučninom, povraćanjem, abdominalnom distenzijom i odsustvom crevnog pražnjenja. Konzervativno lečenje podrazumeva dekompresiju želuca i creva, rehidraciju i treba ih preferirati u odsustvu peritonitisa. U pojavi aktivne inflamatorne bolesti treba razmotriti intravenijske steroide. Primarno konzervativno lečenje omogućava optimizaciju nutritivnog i imunosupresivnog statusa pre potencijalne elektivne hirurgije. Suprotno tome, kada klinički ili radiološki znaci ukazuju na perforaciju creva, potrebna je hitna operacija i resekcija obolelog crevnog segmenta.

Perforacija

Slobodna perforacija je retka komplikacija Kronove bolesti i javlja se u svega 1% slučajeva. Naglo pogoršanje stanja pacijenta sa razvojem kliničke slike akutnog abdomena sa radiografski ili CT detektovanim pneumoperitoneumom predstavlja indikaciju za hitnu operaciju. Imunosupresivna ili kortikosteroidna terapija može otežati prepoznavanje akutnog hirurškog stanja zbog maskiranja kliničke slike, tako da na perforaciju uvek treba posumnjati u slučaju pogoršanja opšteg stanja pacijenta ili prvih znakova razvoja seapse.

Krvarenje

Krvarenje ne predstavlja uobičajenu komplikaciju Kronove bolesti. Krvarenje iz tankog creva uglavnom je hroničnog karaktera sa postepenim razvojem anemije i retko je masivno tj. takvog intenziteta koje bi iziskivalo hitno operativno lečenje. U Kronovoj bolesti masivno gastrointestinalno krvarenje se češće prezentuje kod kolitisa. Kod krvarenja jakog intenziteta, dijagnostički postupak kao što je hitna angiografija može lokalizovati mesto krvarenja, u suprotnom treba sprovesti gornju endoskopiju i kolonoskopiju. Intraoperativna endoskopija i kolonoskopija mogu se primeniti u cilju lokalizovanja mesta krvarenja koje je, uglavnom, posledica erozije krvnog suda ulkusom ili fisurom, što je izazvano osnovnom bolešću. Radi prevencije rekurentnog krvarenja iz obolelog segmenta tankog creva indicovana je elektivna resekcija inflamiranog dela creva i nakon uspešne kontrole krvarenja konzervativnim merama.

Apsces

Tretman intraabdominalnog apscesa kao jedne od komplikacija Kronove bolesti predstavlja izazov i zahteva pažljivo razmatranje kako u vezi vremena tako i same vrste intervencije koja će se primeniti. Prisustvo apscesa u toku operacije značajno uvećava procenat postoperativnih anastomotskih komplikacija (14% vs 6%), dok se procenat komplikacija kod pacijenata na kortikosteroidnoj terapiji sa prethodno nedreniranim intraabdominalnim apscesom uvećava na 40%. Upravo, zbog značajno većeg morbiditeta, hirurška strategija podrazumeva ili primarno konzervativan tj. antibiotski tretman manjih apscesa ili perkutanu drenažu dobro ograničenih, unilokularnih većih apscesa pre planirane operacije, što će učiniti interventni radiolog, a to je u

skladu i sa najnovijim preporukama Evropskog udruženja za inflamatorne bolesti creva (ECCO). Perkutanom drenažom se izbegava rana hirurgija u znatno nepovoljnijim uslovima i značajno skraćuje hospitalizacija kod 50% pacijenata. Elektivnu operaciju svakako treba planirati nakon rezolucije apscesne kolekcije na primenu antibiotske terapije ili perkutane drenaže. Ovakav pristup daje i dovoljno vremena za optimizaciju pacijenta, regulisanje nutritivnog statusa i ako je moguće ukidanje kortikosteroidne terapije, što sve zajedno stvara povoljne uslove za planiranu operaciju sa dobrim postoperativnim tokom. Ukoliko perkutana drenaža nije bila uspešna ili u slučaju sekundarne perforacije apscesa indicovana je hitna operacija. Ako intraoperativni nalaz govori u prilog ograničenog inflamatornog procesa, evakuacija apscesa uz resekciju obolelog segmenta creva sa primarnom anastomozom je izvodljiva, dok je kod ekstenzivne inflamacije tj. difuznog peritonitisa indicovana drenaža apscesa, lavaža trbušne duplje uz izvođenje privremene diverzije stome. Treba uvek izbegavati resekciju creva u ovakvim stanjima, jer dolazi do nepotrebnog žrtvovanja većeg segmenta creva nego što je potrebno.

Laparoskopska hirurgija

Laparoskopska hirurgija sada predstavlja zlatni standard u hirurškom lečenju mnogih kolorektalnih oboljenja sa dokazanim kratkoročnim i dugoročnim prednostima u odnosu na otvoreni pristup. Može se reći da je laparoskopski pristup sinonim za manju hiruršku traumu i da sa sobom nosi brži oporavak pacijenta, manji postoperativni bol, bolju prezervaciju imunog odgovora, manji morbiditet i manju dužinu hospitalizacije kao i nezanemarujući bolji kozmetički efekat (slika 3). Međutim, prihvatanje laparoskopije za

hirurško lečenje u IBD bilo je sporije nego za druga benigna, pa čak i maligna oboljenja. Razlog spore implementacije laparoskopije u hirurškom lečenju Kronove bolesti leži u samoj prirodi oboljenja. Naime, postojanje intraabdominalnih priraslica, apscesa ili fistula, brojnih striktura i zadebljalog i trošnog mezenterijuma čini ovu hirurgiju izuzetno

tehnički zahtevnom. Međutim, brojne studije i metaanalize pokazale su sigurnost i korist primene laparoskopskog pristupa u inflamatornim oboljenjima creva. U svetlu ovih podataka, laparoskopsku hirurgiju danas treba smatrati standardom nege za hirurško lečenje u IBD.

Slika 3. Kozmetički efekat laparoskopskog pristupa (izvor: KBC "Zvezdara")



Primarna operacija, posebno za ileocekalni segment, najzgodnija je za primenu laparoskopske tehnike sa odličnim neposrednim postoperativnim rezultatima, a istom učestalošću pojave recidiva u odnosu na otvorenu hirurgiju. Stenozična, nepenetrirajuća forma ograničena na ileocekalni segment (< 40cm) predstavlja idealnu indikaciju za laparoskopski pristup kada medikamentozna terapija ne daje rezultate, u čiji prilog govore i rezultati randomizovanih studija. U novije vreme se nameće koncept lečenja gde je laparoskopska ileocekalna resekcija primarni vid lečenja kojom se pacijent uvodi u takozvanu "hiruršku remisiju bolesti". Laparoskopska hirurgija treba da bude ponuđena kao hirurški tretman prve linije izbora za Kronovu bolest, u zavisnosti od odgovarajuće stručnosti hirurškog tima. Meta-analiza i Cochran-ov pregled dva RCT nisu pokazali statističku ra-

zliku u bilo kom ishodu između laparoskopske i otvorene hirurgije CD tankog creva. Novija meta-analiza, koja je obuhvatila RCT i opservacione studije, otkrila je manje komplikacija i manje incizijskih hernija u korist laparoskopskog pristupa. Daljom meta-analizom procenjena je laparoskopska resekcija za recidivantni CD, potvrđujući izvodljivost i sigurnost uz odgovarajuću stručnost. Prelazak na otvorenu hirurgiju bio je 2,5 puta češći u ovom kontekstu, iako se komplikacije nisu povećavale. Dakle, pacijenti imaju koristi od laparoskopskog pristupa u hirurgiji za primarnu i recidivantnu CD tankog creva, sa manje postoperativnih komplikacija i manje incizionalnih hernija. U Tabeli 3 su prikazane preporuke za operativno lečenje pacijenata sa Kronovom bolešću koje je 2007. godine objavila radna grupa Američkog Udruženja kolorektalnih hirurga.

Tabela 3. ASCRS indikacije za hirurško lečenje Kronove bolesti

Indikacije za operaciju	Faktori kada treba razmotriti operativno lečenje
Neuspeh medikamentozne terapije	• Prisustvo simptoma bolesti bez odgovora na medikamentozni tretman; neadekvatan odgovor • Kada terapija prvog i drugog izbora ne dovede do remisije kod teških formi bolesti • Pre eskalacije medikamentozne terapije kod teške kortikozavisne bolesti sa ograničavajućim faktorima (npr. stenoza forma bolesti, pacijenti sa kontraindikacijama ili faktorima rizika za dalju medikamentoznu terapiju)
Perforacija	• Prisustvo simptoma i znakova perforacije • Hitna resekcija perforiranog segmenta (ima relativno visok mortalitet) • Nakon resekcije tankog creva ili perforacije mogu biti izvedene druge procedure ukoliko je potrebno • Kada veliki apsces ne može ili je neuspešno rešen antibiotskom terapijom i perkutanom drenažom • U nekim slučajevima izvodi se hirurska drenaža sa ili bez resekcije • Perzistentna enterična fistula sa simptomima i znacima sepse uprkos medikamentoznoj terapiji • Perzistentna sepsa opravdava hirurški tretman obolelog segmenta creva bez obzira na prisustvo apscesa
Opstrukcija	• Simptomi teških stenoza u regionima nedostupnim ili bez odgovora na medikamentozni tretman • Asimptomatske stenoze kolona koje ne mogu biti adekvatno procenjene biopsijama
Inflamacija	• Postojanje akutnog kolitisa i simptoma/znakova preteće ili akutne perforacije (npr. distenzija kolona > 6 cm na nativnom Rtg ili perzistentna gasna distenzija kolona ukazuje na toksični megakolon i vodi ka peritonitisu, MODS) • Pojava teškog fulminantnog kolitisa • Pogoršanje akutnog kolitisa ili izostanak značajnog odgovora, uprkos adekvatnoj medikamentoznoj terapiji 48-96 h
Hemoragija	• Postojanje masivne hemoragije koja (1) ne može ili je neuspešno rešena dostupnim interventnim i endoskopskim tehnikama (2) dešava se kod hemodinamski nestabilnih pacijenata • Mezenterijalna angiografija sa embolizacijom se može pokušati kada nije moguća adekvatna endoskopska vizualizacija ili kada nije moguće identifikovati izvor krvarenja; ukoliko je ova metoda neuspešna ili je pacijent hemodinamski nestabilan, neophodna je laparatomija sa ili bez intraoperativne endoskopije i resekcija obolelog segmenta creva.

Indikacije za operaciju	Faktori kada treba razmotriti operativno lečenje
Neoplazma	• Postojanje hronično aktivne CD ileokolonične ili kolonične lokalizacije (endoskopsko praćenje) • Postojanje adenomatoznih polipa (ekscizija)
	• Postojanje karcinoma, DALM, "high-grade" displazija multifokalnih koloničnih ili rektalnih "low-grade" displazija (resekcija)
	• Postojanje hronične Kronove bolesti terminalnog ileuma, ileokolonično, ili gornjih delova GIT
Poremećen rast i razvoj	• Značajni zastoj rasta pre puberteta uprkos adekvatnoj medikamentoznoj terapiji
	• Simptomatske dermatološke, oralne, oftalmološke, ili reumatološke manifestacije, refraktarne na medikamentoznu terapiju (resekcija obolelog segmenta creva)

ASCRS = American Society of Colon and Rectal Surgeons

Izvor: Strong SA, Koltun WA, Hyman NH, Buie WD, for the Standards Practice Task Force of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the surgical management of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(11):1735-46.

Stenozantna forma Kronove bolesti zahteva multidisciplinarni pristup. Pristup gastroenterologa, iskusnog endoskopiste i hirurga je komplementaran i mogu se kombinovati ili koristiti odvojeno radi terapijskog uspeha i zadovoljstva pacijenta. Stenoze u CD se

klasifikuju na inflamatorne, fibrozne ili mešovite. Postoje faktori rizika i prediktori pojave stenoza, koji uključuju kliničke, faktore okruženja, genetske i endoskopske faktore i prikazani su u tabeli 4.

Tabela 4. Faktori rizika i prediktori stenozantne Kronove bolesti

Klinički	• Godine u momentu postavljanja dijagnoze < 40 god. • Perianalna bolest pri prvoj prezentaciji • Potreba za kortikosteroidnom terapijom tokom prve prezentacije bolesti • Tankocrevna forma bolesti • Prethodna apendektomija
Faktori okruženja	• Pušenje
Endoskopski	• Duboke ulceracije
Genetički	• NOD2 • JAK2 • CARD15 • NOD2/CARD15 mutacije na oba hromozoma • TNFS15 kod Azijata • 5T5T na MMP3 genu • Rs1363670
Serološki	Antimikrobna antitela Anti-Saccharomyces cerevisiae antitela (ASCA) IgA kod Azijata

Endoskopska balon dilatacija (EBD) je široko korišćena metoda u tretmanu striktura kod pacijenata sa CD i ima brojne pogodnosti koje se ogledaju u bezbednosti i efikasnosti. Predstavlja minimalno invazivnu metodu kojom je moguće očuvati dužinu creva i koristi za tretman simptomatskih bolesnika sa CD sa kratkim fibrozim strikturama. Ima značajnu ulogu u odlaganju hirurškog lečenja ili premošćavanju perioda do operacije, ali u literaturi se opisuje da kod približno 25% pacijenata ipak postoji potreba za hirurgijom u periodu 3-4 godina nakon ove metode. Adekvatan izbor pacijenta je važan faktor koji determiniše uspeh procedure. Pacijent mora biti klinički stabilan, a proceduru je potrebno izvoditi elektivno. Idealni kandidat za EBD bi bio pacijent sa: dugogodišnjom Kronovom bolesti (> 15 godina) sa razvojem fibrozne stenozе; prisustvom kratke stenozе <4 cm; minimalnim znacima inflamacije; isključenim malignitetom ili „high-grade“ displazijom; bez prethodne operacije; striktura bi trebalo da bude prava, u ravni sa lumenom creva; bez fistule u blizini strikture, a ukoliko postoji mora biti udaljena > 5 cm; bez apscesa u blizini stenozе. Pre same procedure potrebna je priprema pacijenta. Potrebno je uraditi laboratorijske analize (krvna slika, faktori hemostaze) kako bi se izbegao rizik od krvarenja. Neophodno je poznavati detaljnu medicinsku istoriju pacijenta, posebno istorijat o prethodnim operacijama koje mogu izmeniti anatomiju creva. Antibiotiska profilaksa se preporučuje samo kod pacijenata sa rizikom od endokarditisa. Potrebno je izvođenje neke od „imaging“ metoda u cilju isključivanja apscesa: ultrasonografija, ultrasonografija sa kontrastom (može razlikovati fibrozu od inflamatorne stenozе), MSCT. Antikoagulantnu terapiju je potrebno prekinuti pre procedure i može se ponovo započeti nakon 24-48h od intervencije. Postoje određeni prediktori uspešnosti EBD. Stenozе duodenuma imaju

5 puta veći rizik od operacije u kraćem periodu u odnosu na stenozе lokalizovane u jejunumu, ileumu ili kolonu. Stenozе dužine < 5 cm manje su rizične od hirurške intervencije nakon EBD. Za svaki 1 cm više dužine stenozе rizik od hirurģije se povećava za 8%. Stenozе anastomoza su povezane sa lošijim kratkoročnim ishodom u odnosu na *de novo* stenozе. Aktivna inflamacija identifikovana endoskopski, povišen CRP, medicinski tretman nakon EBD, pušenje cigareta i primena steroidnih injekcija pokazuju različite rezultate, vezane za uspešnost EBD i kasniji ishod.

Kad god je to moguće, elektivnu operaciju treba preferirati u odnosu na hitno operativno lečenje kod akutne tankocrevne opstrukcije zbog stenozе CD. To se može postići u većini slučajeva primarnim konzervativnim lečenjem. Nakon toga bi trebalo interdisciplinarno razmotriti mogućnosti lečenja, uključujući i stavove pacijenta. Ukoliko je operacija neophodna, važna je preoperativna procena „idealno“ pomoću MRI enterografije koja može otkriti razliku između inflamatornih stenozа (podložnih intenziviranoj medikamentoznoj terapiji) i fibroznih stenozа.

Akutna opstrukcija tankog creva tipično se prezentuje izraženom mučninom, povraćanjem, abdominalnom distenzijom i odsustvom crevnog pražnjenja. Konzervativno lečenje podrazumeva dekompresiju želuca i creva, rehidraciju i treba ih preferirati ako nema peritonitisa. U slučaju aktivne inflamatorne bolesti treba razmotriti intravenske steroide.

Primarno konzervativno lečenje omogućava optimizaciju nutritivnog i imunosupresivnog statusa pre potencijalne elektivne hirurģije. Suprotno tome, kad god klinički ili radiološki znaci ukazuju na perforaciju creva, potrebna je hitna operacija i resekcija obolelog crevnog segmenta. Preporučuje se što ranija konsultacija hirurga radi procene hirurške indikacije i zajedničkog praćenja napretka konzervativnog tretmana. Epizode

subakutne opstrukcije tankog creva takođe imaju tendenciju rekurencije tokom vremena; tako da su hirurški saveti važni u kontekstu interdisciplinarnog pristupa i diskusije o mogućnostima lečenja.

Odložena / elektivna operacija je poželjna opcija kod odraslih pacijenata sa Kronovom bolešću koja se prezentuje akutnom opstrukcijom tankog creva bez ishemije creva ili peritonitisa. Tokom preoperativnog ispitivanja neophodno je, što je moguće detaljnije, prikazati sve segmente creva zahvaćene bolešću, postojeće displazije, moguće fistule ili apscerne kolekcije. Pošto se najčešće radi o elektivnoj hirurgiji, kod pojedinih pacijenata potrebna je kratkotrajna totalna parenteralna nutricija (TPN), koja omogućava da se pacijent u što povoljnijim uslovima uvede u operaciju. Neposredno pre operacije potreb-

na je antibiotska profilaksa, gastroprotekcija, kao i profilaksa niskomolekularnim heparinom zbog povećanog rizika od tromboembolijskih komplikacija. Ukoliko je bolesnik prethodno lečen kortikosteroidnom terapijom, isti se nastavljaju intra i postoperativno, ali je poželjno za elektivnu hirurgiju da pacijent bude bez kortikosteroidne terapije ili sa najmanjom mogućom dozom (dnevna doza manja od 20 mg prednizona), u cilju smanjenja postoperativnih infektivnih komplikacija. Ukoliko se steroidi ne mogu ukinuti ili značajno smanjiti pre operacije, treba razmotriti privremenu stomu (Statement 5.1. ECCO CD Treatment GL [2019]).

Radna grupa Američkog Udruženja kolorektalnih hirurga je objavila preporučene procedure za operativno lečenje Kronove bolesti u odnosu na lokalizaciju bolesti. (Tabela 5)

Tabela 5. ASCRS prikaz preporučenih hirurških procedura u odnosu na lokalizaciju Kronove bolesti

Lokalizacija	Hirurška procedura
Terminalni ileum, ileokolon, gornji delovi GIT	• Resekcija crevnog segmenta za jejunum, proksimalni ileum, terminalni ileum, ili ileokolonična lokalizacija u odsustvu pretećeg ili postojećeg sindroma kratkog creva • Ileokolostomija ili proksimalna loop ileostomija u slučajevima kada postoji zabrinutost zbog oštećenja nezahvaćenog dela creva bolešću, superiornih mezenterijalnih krvnih sudova, retroperitonealnih struktura • Drenaža svakog septičnog fokusa sa kasnijom definitivnom resekcijom / odloženo nakon nekoliko meseci
	• Strikturoplastika za neflegmonozne jejunalne, ilealne ili ileokolične striktore u odsustvu pretećeg ili postojećeg sindroma kratkog creva • Strikturoplastika kod prisustva multiplih stenoza jejunuma ili proksimalnog/terminalnog ileuma
	• Bajpas ili strikturoplastika za simptomatsku gastričnu ili duodenalnu bolest
	• Endoskopska dilatacija za simptomatske, dostupne striktore gastrointestinalnog trakta. • Hirurg treba biti dostupan u slučaju perforacije

Lokalizacija	Hirurška procedura
Kolon	• Subtotalna ili totalna kolektomija sa ileostomijom za koloničnu bolest koja zahteva hitnu operaciju (laparoskopski ili otvoren pristup)
	• Segmentna ili totalna kolektomija sa ili bez primarne anastomoze za koloničnu lokalizaciju zahteva elektivnu operaciju
	• Totalna proktokolektomija ili proktektomija sa kreiranjem stome za rektalnu bolest koja zahteva operaciju

ASCRS = American Society of Colon and Rectal Surgeons

Source: Strong SA, Koltun WA, Hyman NH, Buie WD, for the Standards Practice Task Force of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the surgical management of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(11):1735-46.

Postoperativni recidiv Kronove bolesti

Zbog toga se treba pridržavati hirurškog principa očuvanja tankog creva u CD. Ponovne crevne resekcije kod Kronove bolesti su glavni uzrok sindroma kratkog creva. Ustanovljeno je da nekoliko lekova smanjuju verovatnoću recidiva bolesti kod osoba koje su imale ileokoličnu resekciju, uključujući antibiotike, azatioprin / 6-MP i biološku terapiju.

Približno 85-90% pacijenata će imati recidiv bolesti tokom prve postoperativne godine.

Deo bolesnika će odreagovati na medikamentoznu terapiju, ali će reoperacija biti ne-

ophodna kod 20% operisanih bolesnika nakon pet godina, kod 33% nakon 10 godina, i kod 50% nakon 20 godina nakon prve operacije. Recidiv na tankom crevu se najčešće javlja proksimalno od ranije obolelog i reseciranog segmenta, u nivou i neposredno ispred anastomoze. Dužina novoobolelog segmenta creva je približna dužini ranije reseciranog, takođe i oblik bolesti je isti prvobitnoj – stenozantna forma recidivira stenozom, a penetrantna istim takvim oblikom.

Tokom postoperativnog praćenja neophodna je identifikacija faktora rizika za postoperativni recidiv. Pušenje, prethodna resekcija, penetrantna forma, perianalna bolest, opsežne resekcije, granulomi i mienterični pleksitis su dobro utvrđeni faktori rizika. Faktori rizika za pojavu postoperativnog recidiva su predstavljeni u tabeli 6.

Tabela 6. Potencijalni faktori rizika za postoperativni recidiv Kronove bolesti

Faktori povezani sa pacijentom	• Pušenje • Pol • IBD u porodičnoj anamnezi
Faktori povezani sa bolešću	• Godine u momentu dijagnoze • Trajanje bolesti pre prve operacije • Lokalizacija bolesti • Ponašanje bolesti • Perianalna bolest
Faktori povezani sa hirurģijom	• Tip anastomoze • Margine resekcije • Laparoskopska otvorena hirurģija • Strikturoplastika • Prisustvo komplikacija • Transfuzija krvi • Prethodna resekcija
Histološki	• Pleksitis • Granulomi • Gustina limfnih sudova
Genetski	• NOD2/ CARD15 • IL10 promotor • IRGFM • CARD18 • SMAD3

Endoskopija se smatra „zlatnim standardom“ za rano otkrivanje POR, koristi se Rutgeerts score na osnovu težine nalaza endoskopije na mestu anastomoze i neoterminalnom ileumu. Pacijenti sa skorom i0-i1 imaju bolju prognozu, pokazujući <10% recidiva 10 godina nakon operacije, što ukazuje da je težina lezija povezana sa tokom bolesti. Endoskopski recidiv se definiše kao Rutgeerts score $\geq$ i2. Brojne studije su pokušale da ukažu na korist rane ileokolonoskopije, 6-12 meseci nakon operacije, u smislu mogućnosti daljeg planiranja tretmana na osnovu kolonoskopskog nalaza. Pacijenti treba da budu svesni neophodnosti intenzivnog praćenja u postoperativnom periodu. Postoperativno praćenje se sastoji od identifikovanja faktora rizika za POR i rane endoskopske procene anastomoze (6-12 meseci postoperativno) za sve pacijente. POR rizik ukazuje na to koji

pacijenti treba da započnu lečenje odmah nakon operacije, dok rana kolonoskopija može ukazati na pokazatelje ranog recidiva, što dovodi do odgovarajućeg prilagođavanja daljeg medikamentoznog tretmana. AntiTNF α agensi, kao i tiopurini, imaju važnu zaštitnu ulogu, jer su trenutno lekovi izbora za visoko rizične pacijente. Za pacijente sa niskim rizikom nije predložen nikakav medicinski tretman do prve kolonoskopije šest meseci nakon operacije.

Trenutni podaci iz literature pokazuju da postoperativni tretman antiTNF α agensima ili tiopurinima (azatioprin, 6-merkaptopurin) može smanjiti rizik od POR. Prema subanalizi studije POCER, adalimumab je bio superiorniji od tiopurina u smislu smanjenja rizika od POR. Slično tome, dve metaanalize su dokumentovale superiornost tretmana antiTNF α u odnosu na druge terapijske

strategije, uključujući tiopurine. POCER studija je ukazala da je procena rizika od recidiva, prema utvrđenim faktorima rizika, u kombinaciji sa nalazima prve postopera-

tivne kolonoskopije (sa 6 meseci) obavezna za terapijske odluke i povezana je sa boljim ishodima konvencionalnog lečenja.

Operativno lečenje Kronove bolesti – PRIKAZ SLUČAJA

Godina je davna 2006. a Srbija je upravo izgubila sramotnih 6:0 od Argentine na Svetskom prvenstvu u fudbalu. Da stvar bude gora, vas čeka popodnevna gastroenterološka ambulanta i mnoštvo nervoznih pacijenata, koji nakon utakmice imaju pogoršanje IBS... Međutim, tada prvi put upoznajete i pacijentkinju T. Č., 1982. godište, kojoj je prva dijagnoza inflamatorne forme Kronove bolesti sa lokalizacijom na terminalnom ileumu postavljena 2003. godine, da bi vremenom došlo do progresije bolesti u stenozični tip. Prilikom postavljanja dijagnoze, pacijentkinja je u remisiju uvedena kortikosteroidima, a potom lečena mesalazinskom terapijom u drugoj ustanovi, a ove, 2006. godine, usled stenoze terminalnog ileuma i subokluzivnih tegoba, operisana je i tada je resekovano 20 cm navedenog terminalnog ileuma. U ličnoj anamnezi pacijentkinja negira druge hronične bolesti i oboljenja od značaja, nepušač je.

Koji procenat pacijenata sa Kronovom bolešću će biti operisan u prvih 10 godina od postavljanja dijagnoze?

- A 10%
- B 40%
- C 60%
- D 90%

Tačan odgovor: C

Objašnjenje: Preko polovine pacijenata sa Kronovom bolešću će biti podvrgnuto operativnom lečenju u prvih 10 godina od postavljanja dijagnoze, a s obzirom na visoke stope recidiva bolesti nakon segmentne

resekcije creva, vodeći princip hirurškog lečenja Kronove bolesti je očuvanje dužine i funkcije creva.

Koje od navedenih stavki koje pacijentkinja ima, spadaju u faktore rizika i prediktore stenozične forme Kronove bolesti?

1. Godine u momentu postavljanja dijagnoze
2. Potreba za kortikosteroidnom terapijom tokom prve prezentacije bolesti
3. Tankocrevna forma bolesti
4. Pušački status

- A Tačni odgovori su pod 1 i 2
- B Tačni odgovori su pod 1 i 3
- C Tačni odgovori pod 1, 2 i 3
- D Tačno je sve navedeno

Tačan odgovor: C

Objašnjenje: Setite se tabele 4 iz Lekcije 4! Pacijentkinja je imala manje od 40 godina prilikom postavljanja prve dijagnoze, uvedena je u remisiju uz pomoć kortikosteroidne terapije, Kronova bolest (u datom momentu) zahvata isključivo terminalni ileum (tankocrevna forma bolesti), međutim pacijentkinja je nepušač, a pušenje je jedan od faktora okruženja koji su povezani sa povećanim rizikom za nastanak stenoze.

Da li je pravi izbor terapije za ovu pacijentkinju u datom momentu bila operacija? I s obzirom na to da pacijentkinja dolazi kod Vas nakon operativnog rešavanja stenoze, koji je Vaš sledeći korak u terapiji? Ne zaboravite, godina je 2006. i

radite na Odeljenju gastroenterologije i hepatologije u Srbiji...

- A Ne, pacijentkinja nije bila za operativno lečenje, trebalo je pokušati sa kortikosteroidnom terapijom na koju je prethodno pacijentkinja dobro odgovorila. Nakon operativnog lečenja, nastaviti sa mesalazinskom terapijom.
- B Ne, pacijentkinja nije bila za operativno lečenje, trebalo je pokušati sa kortikosteroidnom terapijom na koju je prethodno pacijentkinja dobro odgovorila. Nakon operativnog lečenja, nastaviti sa mesalazinskom terapijom, i započeti biološku terapiju.
- C Da, pacijentkinja je bila za operativno lečenje, s obzirom na stenozu kratkog dela terminalnog ileuma i subokluzivne tegobe. Nakon operativnog lečenja, nastaviti sa mesalazinskom terapijom.
- D Da, pacijentkinja je bila za operativno lečenje, s obzirom na stenozu kratkog dela terminalnog ileuma i subokluzivne tegobe. Nakon operativnog lečenja, nastaviti sa mesalazinskom terapijom i započeti biološku terapiju.

Tačan odgovor: C

Objašnjenje: Setite se tabele 3 iz 4. Lekcije ! Pacijentkinja je imala stenozu terminalnog ileuma, sa subokluzivnim tegobama, te je operacija bila indikovana, posebno ako se uzme u obzir da se radilo o kratkoj stenozu. Godine 2006. u svetu su za lečenje Kronove bolesti od medikamentozne terapije dostupni bili isključivo mesalazini i imunomodulatorna terapija, kao i IFX (koji u aktuelnom vodiču nije bio namenjen za postoperativno lečenje Kronove bolesti!), da bi od 2007. godine i adalimumab (ADA) bio

odobren. U Srbiju biološki agensi neće doći pre 2012. godine, te ako se sve to uzme u obzir, nakon operativnog lečenja dovoljna je bila mesalazinska terapija, kod pacijenata koji ne spadaju u grupu visokog rizika...

ECCO smernice 7A 2006.

Kod Kronove bolesti ileocekalne lokalizacije sa simptomima opstrukcije, hirurgija može biti primarna opcija lečenja.

ECCO smernice 8F 2006.

Kod pacijenata nakon kratke resekcije tankog creva preporučuje se profilaktička terapija. Lek izbora su mesalazini >2g. Imidazolski antibiotici su pokazali efikasnost nakon ileokolične resekcije. Druge lekove uključujući AZA /6-MP treba uzeti u obzir kao terapiju prve linije kod visoko rizičnih pacijenata.

Pacijentkinji je u daljem toku, s obzirom na progresiju bolesti sa proširenjem ekstenzivnosti na kolon i razvojem perianalne fistule (A2L3B2-3,p) u terapiju uvedena imunomodulatorna terapija u vidu AZA, a od decembra 2013. godine, do decembra 2015. godine pacijentkinja je lečena i biološkom terapijom u vidu ADA. Za vreme terapije ADA postignuta je endoskopska remisija bolesti, ali uz održavanje perianalne fistule i pojavu perianalnog apscesa. Septembra 2017. godine na kolonoskopiji viđena je stenozantna anastomoza, neprolazna za aparat, sa jednom izolovanom plitkom linearnom ulceracijom, a sluznica viđenih delova debelog creva je bila hiperemična sa aftoznim lezijama, erozijama i plitkim manjim ulceracijama prekrivenih fibrinom. Novembra 2017. godine učinjena je resekcija terminalnog ileuma u dužini od 40 cm, sa resekcijom cekuma i dela ascendentnog kolona uz kreiranje ileo-kolo latero-lateralne anastomoze i postavljanje setona.

Koja od sledećih tvrdnji je netačna?

- A Endoskopski nalaz kolonoskopije iz 2017. godine odgovara Rutgeerts i4
- B Kumulativni rizik od ponovne operacije unutar 10 godina je 33-58%
- C Kliničko pogoršanje u prvih godinu dana od operacije ima preko 50%, a endoskopsko preko 80% pacijenata
- D Recidiv tankocrevne forme bolesti se najčešće javlja na mestu različitom od ranije obolelog i reseciranog segmenta, ali je dužina novoobolelog segmenta creva približna dužini ranije reseciranog segmenta
- E Sve tvrdnje su tačne

Tačan odgovor: D

Objašnjenje: Netačna tvrdnja je pod D, zato što se recidiv na tankom crevu najčešće javlja proksimalno od ranije obolelog i reseciranog segmenta, u nivou i neposredno is-

„Rutgeerts“ skor	
Endoskopski nalaz	Ocena
Bez lezija	i0
< 5 aftoznih lezija	i1
>5 aftoznih ulceracija sa normalnom sluznicom između lezija, ili lezije na preskok ili lezije ograničene na ileocekalnu anastomozu	i2
Difuzne aftozne ulceracije sa difuzno upaljenom sluznicom	i3
Difuzna inflamacija sa velikim ulceracijama i/ili stenoza	i4

pred anastomoze. Setite se Rutgeerts skora (pacijentkinja na mestu anastomoze ima

novu stenozu, neprolaznu za aparat, što je automatski klasifikuje kao Rutgeerts i4), a u tekstu je u više navrata spomenut visok stepen recidiva bolesti (čak 80% i više, kada je u pitanju endoskopska procena!) i potrebe za novom operacijom, čime se ističe važnost poštede prilikom resekcije creva. Uvek razmotrite endoskopsku balon dilataciju ili strikturoplastiku, ukoliko situacija to dozvoljava.

Nakon koliko vremena od operativnog lečenja je potrebno uraditi kontrolnu kolonoskopiju?

- A Unutar prvih mesec dana od operacije
- B Nakon 6-12 meseci od operacije
- C Nakon više od godinu dana od operacije
- D Kolonoskopiju treba uraditi kada se javi novo kliničko pogoršanje bolesti

Tačan odgovor: B

Objašnjenje: S obzirom na to da u prvih godinu dana endoskopsko pogoršanje Kronove bolesti ima preko 80%, a kliničko pogoršanje „samo“ 50%, nećemo čekati da se pojave prvi simptomi, već ćemo na vreme raditi endoskopsku procenu (u prvih 6 meseci do godinu dana od operacije), kako bismo identifikovali visokorizične pacijente i započeli pravu terapiju u pravo vreme.

Junu 2018. godine pacijentkinji ste uradili kontrolnu kolonoskopiju (dakle 8 meseci nakon operacije), kada je nažalost viđena ponovo anastomoza koja je stenozantna, neprolazna za endoskop, širine otvora oko 5 mm, fragilna, sa jednom ulceracijom prekrivenom fibrinom (koji je to Rutgeerts skor?). Sa pacijentkinjom se dogovarate oko nastavka terapije, kada Vam ona saopštava da planira trudnoću.

Za koju terapiju biste se odlučili kod ove pacijentkinje?

- A Prednizon u dozi od 20 mg svakog dana uz AZA 2 mg/kgTT, stalno
- B Zameniti AZA u MTX, s obzirom na to da je pacijentkinja imala relaps koji je zahtevao operativno lečenje tokom terapije AZA i uvesti biološku antiTNF α terapiju
- C Izbaciti AZA s obzirom na to da pacijentkinja planira trudnoću i uvesti biološku antiTNF α terapiju
- D Uvesti biološku antiTNF α terapiju uz AZA

Tačan odgovor: D

Objašnjenje: Kortikosteroidi se koriste za „gašenje požara“, nikako kao terapija održavanja, što isključuje odgovor A. Odgovor pod B nije tačan, s obzirom na to da metotreksat nije siguran u trudnoći, dok azatioprin jeste, a kod ove pacijentkinje ga treba zadržati prilikom uvođenja antiTNF α terapije radi smanjena imunogenosti, s obzirom na to da je pacijentkinja već primala ADA, čime se povećava rizik od nastanka At na lek.

Pacijentkinja je ubrzo potom prikazana Komisiji RFZO za lečenje CD i UC biološkom terapijom i započeta je terapija infliksimabom. Početkom 2019. godine učinjena je kontrolna endoskopska procena, kada je viđena sluznica slepo zatvorenog ascendentnog kolona, sluznica terminalnog ileuma kroz anastomozu, transversalnog, descendentnog, sigmoidnog kolona i rektuma, urednog izgleda bez defekata i proliferacija. Ileo-kolo LL anastomoza je pak stenozantna, širine otvora oko 8 mm, i neprolazna za endoskop, ali bez znakova aktivnosti bolesti. Učinjena je endoskopska balon dilatacija, koja je protekla uredno.

Koja je od sledećih tvrdnji tačna?

- A Kod pacijentkinje se ne radi o inflamatornoj stenozu anastomoze
- B Pacijentkinja nije pogodan kandidat za endoskopsku balon dilataciju
- C Prisustvo latero-lateralne staplerske anastomoze je povezano sa većom incidencijom postoperativnih komplikacija, relapsa bolesti i potrebe za novom operacijom u odnosu na termino-terminalne šavne anastomoze
- D Kod pacijentkinje treba prekinuti dalju terapiju infliksimabom, s obzirom na to da je nakon 6 meseci u endoskopskoj remisiji

Tačan odgovor: A

Objašnjenje: S obzirom na to da je sluznica ostalog kolona uredna, tj. da je nalaz u značajnom poboljšanju u odnosu na prethodnu kolonoskopiju, izuzev stenozu koja je bila prisutna i prilikom prethodne endoskopske procene pre započinjanja antiTNF α terapije (a znamo da antiTNF α terapija ne deluje na ožiljno tkivo, već samo na inflamaciju), možemo da zaključimo da je u pitanju fibrozna stenozu. Pacijentkinja je pak, idealan kandidat za endoskopsku balon dilataciju (klinički stabilna, sa dugogodišnjom formom bolesti, fibroznom stenozom dužine manje od 4 cm, bez znakova inflamacije, sa isključenim malignitetom ili „high-grade“ displazijom, i bez fistule u blizini striktura). Što se tiče tipa anastomoze, rezultati su dosta dugo bili kontroverzni, ali nekoliko velikih studija u proteklih 10 godina ide u prilog latero-lateralnih anastomoza, a ne termino-terminalnih. Biološku terapiju ne treba prekidati dok se ne postigne „mucosal healing“, odnosno

dok nam dva patohistološka nalaza ne potvrde da se radi o tzv. dubokoj remisiji.

Pacijentkinja je nastavila sa terapijom IFX, međutim u junu 2019. godine registrovan je nizak nivo leka bez prisustva antitela (TL 2.22 µg/l i At na IFX < 0.5 ng/ml).

Koji je Vaš sledeći postupak?

- A Optimizovati terapiju skraćanjem intervala davanja na 4 nedelje
- B Isključiti IFX i uvesti lek van grupe
- C Isključiti IFX i uvesti lek iz iste grupe
- D Prekinuti biološku terapiju u potpunosti, s obzirom na to da je pacijentkinja u kliničkoj remisiji

Tačan odgovor: A

Objašnjenje: Uvođenjem biološke terapije nastala je revolucija u lečenju IBD i smanjila se potreba za hirurgijom, kao i rizik od postoperativnih recidiva. Stoga, ne treba lako odustajati od bioloških lekova (kojih, na našu veliku žalost, još uvek ima samo ograničen broj), već uvek probajte sa optimizacijom terapije pre prelaska na novi lek.

Pacijentkinja je od juna 2019. godine, pa do momenta pisanja ove knjige bila u stabilnoj kliničkoj remisiji, na više ciklusa optimizacije, rađena je endoskopska balon dilatacija prilikom kolonoskopije 2020. godine, a pacijentkinja se juna 2021. godine porodila i dobila devojčicu. Čestitamo!

Literatura

- Alexander-Williams J. The technique of intestinal strictuoplasty. *Int J Colorectal Dis* 1986;1:54–7.
- Alos R, Hinojosa J. Timing of surgery in Crohn's disease: a key issue in the management. *World J Gastroenterol*. 2008 Sep 28; 14(36): 5532–9.
- Ambe R, Campbell L, Cagir B. A comprehensive review of strictuoplasty techniques in Crohn's disease: types, indications, comparisons, and safety. *J Gastrointest Surg* 2012;16:209–17.
- Belaiche J, Louis E, D'Haens G, et al. Acute lower gastrointestinal bleeding in Crohn's disease: Characteristics of a unique series of 34 patients. Belgian IBD Research Group. *Am J Gastroenterol* 1999;94(8):2177–2181.
- Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al. ECCO-ESCP consensus on surgery for Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2018;12:1–16.
- Bernini A, Spencer MP, Wong WD, Rothenberger DA, Madoff RD. Computed tomography-guided percutaneous abscess drainage in intestinal disease: Factors associated with outcome. *Dis Colon Rectum* 1997;40(9):1009–1013.
- Bernstein, C. N., Fried, M., Krabshuis, J.H et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*, 16: 112–124.
- Bettenworth D, Rieder F. Fibrogenesis Tissue Repair 2014;29;7(1):5.
- Boucher AL, Pereira B, Decousus S, et al. Endoscopy-based management decreases the risk of postoperative recurrences in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22:5068–5078.
- Carla-Moreau A, Paul S, Roblin X, Genin C, Peyrin-Biroulet L. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence with anti-TNF therapy: a meta-analysis of controlled trials. *Dig Liver Dis*. 2015;47:191–196.
- Chardavoyne R, Flint GW, Pollack S, Wise L. Factors affecting recurrence following resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1986;29:495–502.
- Coffey, Calvin J et al. "Inclusion of the Mesentery in Ileocolic Resection for Crohn's Disease is Associated With Reduced Surgical Recurrence." *Journal of Crohn's & colitis* 2018; 12,10: 1139–1150.
- Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777–82.
- Cosnes J, Cattan S, Blain A et al. Long-term evolution of disease behaviour of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:244–250.
- Dasari BV, McKay D, Gardiner K. Laparoscopic versus open surgery for small bowel Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD006956.
- De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet*. 2015;385:1406–1417.
- De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:867–879.
- de Groof EJ, Stevens TW, Eshuis EJ, et al. Cost-effectiveness of laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab treatment of terminal ileitis in Crohn's disease: The LIRIC Trial. *Gut* 2019, 68, 1774–1780.
- Fazio VW, Marchetti F, Church M, et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg* 1996;224:563–71.
- Feng JS, Li JY, Yang Z, Chen XY, Mo JJ, Li SH. Stapled side-to-side anastomosis might be benefit in intestinal resection for Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Medicine [Baltimore]* 2018;97:e0315.
- Fichera A, Michelassi F. Surgical treatment of Crohn's disease. *J Gastrointest Surg*. 2007 Jun;11(6):791–803.
- Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG, et al. Perianal Crohn Disease –Predictors of Need for Permanent Diversion. *Ann Surg* 2005; 241:796–802.
- Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, Mueller PR. Percutaneous abscess drainage in Crohn's disease: Technical success and short and long-term outcomes during 14 years. *Radiology* 2002;222 (3):645–651.
- Greenstein AJ, Sachar DB, Mann D, Lachman P, Heimann T, Aufses AH Jr. Spontaneous free perforation and perforated abscess in 30 patients with Crohn's disease. *Ann Surg* 1987;205(1):72–76.
- Gross, M. E., Vogler, S. A., Mone, M. C., Sheng, X. & Sklow, B. The importance of extended postoperative venous thromboembolism prophylaxis in IBD: a National Surgical Quality Improvement Program analysis. *Dis. Colon Rectum* 2014; 57: 482–489.
- Guo Z, Li Y, Zhu W, Gong J, Li N, Li J. Comparing outcomes between side-to-side anastomosis and other anastomotic configurations after intestinal resection for patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Surg* 2013;37:893–901.
- Heuman R, Boeryd B, Bolin T, et al. The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br J Surg* 1983;70:519–21.
- Hurst RD, Michelassi F. Strictuoplasty for Crohn's disease: techniques and long-term results. *World J Surg* 1998;22:359–63.
- Hurst RD, Molinari M, Chung TP, Rubin M, Michelassi F. Prospective study of the features, indications, and surgical treatment in 513 consecutive patients affected by Crohn's disease. *Surgery* 1997;122(4):661–667.
- Kelm M, Anger F, Eichlinger R, et al. Early Ileocecal Resection Is an Effective Therapy in Isolated Crohn's Disease. *J Clin Med*. 2021;10(4):731.

- Kono, T., Fichera, A., Maeda, K. et al. Kono-S Anastomosis for Surgical Prophylaxis of Anastomotic Recurrence in Crohn's Disease: an International Multicenter Study. *J Gastrointest Surg* 2016; 20:783–790.
- Kornbluth A, Sachar DB, Salomon P. Crohn's disease. *Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 6th ed Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 1998. 2: 1708–34.
- Lewis R. T., Maron D. J. Efficacy and Complications of Surgery for Crohn's Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010; 6(9): 587–596.
- Malireddy K, Larson DW, Sandborn WJ, et al. Recurrence and Impact of postoperative prophylaxis in Laparoscopically treated primary ileocolic Crohn disease. *Arch Surg*. 2010; 145:1:42–7.
- McLeod RS, Wolff BG, Ross S, et al. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2009;52:919–27.
- Michelassi F, Block GE. Surgical management of Crohn's disease. *Adv Surg* 1993;26:307–322.
- Michelassi F, Upadhyay GA. Side-to-side isoperistaltic strictureplasty in the treatment of extensive Crohn's disease. *J Surg Res*. 2004;117:71–78.
- Michelassi F. Side-to-side isoperistaltic strictureplasty for multiple Crohn's strictures. *Dis Colon Rectum* 1996;39:345–9.
- Nguyen V, Kanth R, Gazo J, Sorrentino D. Management of post-operative Crohn's disease in 2017: where do we go from here? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10:1257–1269
- Ozuner G, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Strong SA. Reoperative rates for Crohn's disease following strictureplasty. Long-term analysis. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:1199–203.
- Patel KV, Darakhshan AA, Griffin N, Williams AB, Sanderson JD, Irving PM. Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Dec;13(12):707–719.
- Patel SV, Patel SV, Ramagopalan SV, Ott MC. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of perioperative complications and long term outcomes compared with open surgery. *BMC Surg*. 2013;13:14.
- Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, et al. Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Dis*. 2007;9:686–694.
- Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut*. 2013;62:1072–1084.
- Roy P, Kumar D. Strictureplasty for active Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2006; 21: 427–432.
- Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99:956–963.
- Sachar DB, Lemmer E, Ibrahim C, et al. Recurrence patterns after first resection for structuring or penetrating Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:7:1071–5.
- Schluskel AT, Steele SR, Alavi K. Current challenges in the surgical management of Crohn's disease: a systematic review. *Am J Surg*. 2016;212:345–51.
- Shigeta K, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Seishima R, Kitagawa Y. Meta-analysis of laparoscopic surgery for recurrent Crohn's disease. *Surg Today* 2016; 46:970–8.
- Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, Strong SA, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1674–87.
- Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148:64–76.
- Sparberg M, Kirsner JB. Recurrent hemorrhage in regional enteritis. Report of 3 cases. *Am J Dig Dis* 1966;11(8):652–657.
- Tan JJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:576–85.
- Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, et al. A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2006;8:82–90.
- Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010;139:1147–1155.
- Thomas Klag, Jan Wehkamp, and Martin Goetz. Endoscopic Balloon Dilation for Crohn's Disease-Associated Strictures. *Clin Endosc*. 2017; 50(5): 429–436.
- Torres J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohn's Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):4–22.
- Tzivanakis, A. et al. Influence of risk factors on the safety of ileocolic anastomosis in Crohn's disease surgery. *Dis. Colon Rectum* 2012; 55:558–562.
- Uzzan M, Stefanescu C, Maggiori L, Panis Y, Bouhnik Y, Treton X. Case series: does a combination of anti-TNF antibodies and transient ileal fecal stream diversion in severe Crohn's colitis with perianal fistula prevent definitive stoma? *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1666–8.
- Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1968–1986.

LEKCIJA

5

Penetrantna forma Kronove bolesti

Priredili: Marko Kenić
Olga Odanović
Srđan Marković

Penetrantna forma Kronove bolesti odnosi se uglavnom na perianalne fistule, ali pacijenti sa CD mogu imati i fistulozne trakte na nivou drugih organa, te se mogu javiti i enteroenteralne, enterovezikalne, rektovaginalne fistule.

Perianalne manifestacije često prate pacijente sa Kronovom bolešću. One su obično pokazatelj uznapredovale i teže forme bolesti, te su povezane sa čestim hirurškim intervencijama i relapsima. Smatra se da je perianalna forma bolesti prisutna kod oko 30 % osoba sa luminalnom formom CD. Perianalna Kronova bolest je uglavnom povezana sa formom bolesti koja zahvata rektum. Najčešće perianalne manifestacije su kožne promene koje mogu biti asimptomatske, potom fisure koje su uglavnom "multiple", češće u lateralnim pozicijama nego anteriorno ili posteriorno, za razliku od idiopatskih fisura. Perianalni apscesi i fistule su česti, pri čemu su

Glavni aspekti koje treba uzeti u obzir pri planiranju strategije za lečenje CD fistula su:

- Detekcija trakta fistule i njene anatomije
- Procena porekla fistule, poreklo fistule u digestivnom traktu [infamacija ili stenoza]
- Dijagnostikujte ili isključite lokalnu sepsu (apsces)
- Odredite koji su organi zahvaćeni i koliko celokupna situacija doprinosi sistemskim simptomima ili narušavanju kvaliteta života
- Procenite nutritivni status pacijenta

fistule uglavnom kompleksne. Hemoroidalna bolest nije češća kod ovih pacijenata u odnosu na opštu populaciju. Analne ulceracije kod

Kronove bolesti su obično bezbolne ukoliko se apscesna kolekcija nije formirala. Kod pacijenata sa značajnim bolovima u anusu je indikovano pregled u opštoj anesteziji da bi se pristupilo rektalnoj mukozi i isključili mogući apscesi i fistule. Rektovaginalne fistule predstavljaju poseban izazov u lečenju kod ovih pacijenata, gde je u nekim slučajevima neophodna prokterektomija. Kada imate ispred sebe pacijenta sa fistuloznom formom Kronove bolesti, setite se da je teža forma bolesti u pitanju i da je neophodan "top-down" terapijski pristup, pa se kao prva terapijska linija koristi imunomodulatorna i biološka terapija (infliksimab, kada je to moguće).

Mada su inflamatorne bolesti creva još uvek predmet istraživanja, vremenom su se razvijali protokoli za okvire lečenja ovih pacijenata. The European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) nudi interdisciplinarni pristup zasnovan na dosadašnjim dokazima kao vodič lekarima koji se bave ovom patologijom. Magnetna rezonanca (MR) je inicijalna dijagnostička procedura za procenu perianalnih fistula, a ukoliko se isključi stenoza rektuma, endoskopski anorektalni ultrazvuk je dobra alternativa. S obzirom na važnost rektosigmoidne inflamacije kao prognostičkog i terapijskog faktora, proktosigmoidoskopija bi trebalo da bude inicijalna dijagnostička metoda. Naravno, treba pomenuti i sledeću metodu, a to je eksploracija fistuloznog trakta u opštoj anesteziji (engl. examination under anaesthesia - EUA). Ne postoji konsenzus o klasifikaciji fistula kod Kronove bolesti. U praksi se one dele na proste i komplikovane. Kod niskih, prostih fistula fistulotomija može doći u obzir. Simptomatske kompleksne fistule se leče plasiranjem setona u kombinaciji sa antibioticima, u kombinaciji sa tiopurinima i antiTNFα agensima ("top down" pristup). U slučaju postojanja perianalne sepsa, nakon hirurškog rešavanja, takođe je dreniranje apscesa i plasiranje setona metoda izbora, uz

pomenutu terapiju tiopurinima i antiTNF α terapijom. U praćenju efekata lečenja, najčešće je dovoljna klinička procena, uz MR male karlice ili EUA.

Ukoliko je bolest refraktarna na prethodne mere lečenja, kao hirurška opcija se može razmotriti diverziona ileostoma sa ili bez resekcije kao poslednja metoda izbora. Enterointerične i enterovezikalne fistule zahtevaju radikalno hirurško lečenje, jer su obično povezane sa apscesima i stenoza creva ili ako izazivaju ekscesivne dijareje ili malapsorpciju.

ECCO-ESCP protokol podrazumeva modalitete hirurškog lečenja za razne forme perianalne Kronove bolesti. Indikacije su simptomatska fistula, bez posledičnog apscesa i sa medikamentozno kontrolisanim proktitisom kao i jasno definisanim spoljašnjim i unutrašnjim kanalom fistule, što je imperativ kod planiranja lečenja perianalnih fistula.

Odabir pacijenata je veoma bitan i krajnje individualan, kreiran u odnosu na više faktora – da li je reč o hitnom slučaju ili elektivnoj operaciji, anatomiji fistule, prisustvu pratećeg proktitisa, apscesa ili stenoze rektuma. Ukoliko uz fistulu postoji i apsces, što je slučaj kod dve trećine pacijenata, on se mora drenirati setonom pre definitivnog operativnog lečenja. Kompleksne fistule su viđene kod oko 80% pacijenata i one su razlog visoke stope recidiva ili neuspeha lečenja, te je često potrebna dodatna medikamentozna terapija nakon operacije. Glavni cilj operativnog lečenja je zatvaranje fistule, uz očuvanje kontinencije i sprečavanje recidiva. Najčešće metode hirurškog lečenja su fistulotomija, plasiranje setona, te endorektalni „advancement“ flapovi, plagovi za fistule, instilacija fibrinskog lepka i LIFT procedura. Uvek treba krenuti od najmanje invazivne procedure.

Fistulotomija. Za proste (simplex) fistule preporučuje se fistulotomija koja podrazumeva otvaranje trakta fistule i njen debridman. Studije su pokazale da je ovaj pristup najadekvatniji i za intersfinkterične i transfinkterične fistule u donjoj trećini analnog kanala.

Tiopurini, infliksimab ili adalimumab, drenažni setoni i antibiotska terapija su od suštinskog značaja u lečenju perianalnih fistula u okviru Kronove bolesti.

Setoni. Drenažni setoni služe za drenažu fistule. Mora se pronaći put fistule, te njen unutrašnji otvor i plasirati seton da bi se omogućila adekvatna drenaža (Slika 1) i tako sprečilo formiranje kompleksne fistule, uz nastavak lečenja medikamentoznom terapijom tiopurinima i antiTNF α terapijom. U takvim slučajevima ova metoda lečenja može biti definitivna. Seton se u 98% slučajeva vadi u proseku oko 33. nedelje.

Slika 1. Postavljeni drenažni setoni – pacijent iz KBC “Zvezdara”



Endorektalni flapovi. Ovaj modalitet lečenja podrazumeva zatvaranje unutrašnjeg otvora fistule sa rektalnim flapom pune debljine. Uspešan je ukoliko fistulotomija nije

moguća (ako bi se time ugrozila funkcija sfinktera i kompromitovala kontinencija). Uslov za ovu proceduru je da fistula mora biti prosta, mora se sanirati sepsa i ne sme biti inflamacije rektuma. Uglavnom se koristi za visoke fistule, koje se javljaju u gornje dve trećine sfinkteričnog aparata. Takođe ova procedura je uspešna kod rektovaginalnih fistula. Kod bolesnika sa Kronovom bolešću konkomitantno se daje imunosupresivna terapija. Kod ovih bolesnika zarastanje rana je usporeno, što može uticati na izdržljivost flapa, pa je adekvatna preoperativna priprema ključna.

Analni plagovi za fistule. Plagovi su napravljeni od sluzokože tankog creva ili kolagena i ubacuju se kroz unutrašnji otvor fistule. Indikacije su transsfinkterične fistule (sa jednim ili dva trakta) i rektovaginalne fistule. Većina fistula se leči setonom oko 6-8 nedelja pre insercije plaga.

Fibrinski lepak. Ovo je relativno nova metoda lečenja i još uvek nema tačnih rezultata uspeha. U spoljašnji otvor fistule se ubrizga fibrinski lepak da bi je zatvorio i stimulisao migraciju, proliferaciju i aktivaciju fibroblasta.

LIFT procedura. Ligiranje intersfinkteričnog trakta fistule je, takođe, novitet u lečenju fistula analnog kanala. Postupak je prvi put opisan 2007. godine i sve se više koristi. Studije ukazuju na to da on ima uporedne stope uspeha sa češće korišćenim endorektalnim flapom. Kod pacijenata sa Kronovom fistulom zabeleženi su obećavajući rezultati u vezi sa kliničkim i radiološkim izlečenjem, kao i niške stope postoperativne inkontinencije.

Resekcioni pristupi perianalnoj Kronovoj bolesti. U uznapredovalim formama bolesti, cirkumferentni transanalni "sleeve" flapovi se ponekada mogu koristiti da bi se izbegla prokterektomija. Indikacije su simptomatska bolest koja traje minimum 6 meseci sa višestrukim fistuloznim traktovima, uključujući vaginu i uretru. Ulceracije ili stenoza nisu kontraindikacije, ali sepsa, striktura anusa ili

proktitis moraju biti izlečeni. Ukoliko striktura ili proktitis postoje može se uraditi Turnbull-Cutait abdomino-perinealna procedura.

Postoji velika verovatnoća da će se fistula nakon skidanja setona zatvoriti u odsustvu apscesa, proktitisa ili stenoze. Postoje mnoga istraživanja o tome da li je dovoljan samo seton, samo medikamentozna terapija sa antiTNF α agensima, ali najveći broj pokazuje da je kombinacija ova dva modaliteta najuspešnija.

Korišćenje "cutting" setona kod perianalne Kronove bolesti nije preporučljivo jer može rezultovati većim deformitetima i fekalnom inkontinencijom. Ova vrsta setona je efikasna i uspeh se postiže u skoro 100% slučajeva, ali ima visok rizik inkontinencije, jer je transekcija i ožiljavanje sfinktera često, pa je strogo savetovano izbegavati je.

Fistulotomiju u prednjem perineumu kod žena bi trebalo takođe izbegavati zbog asimetrične anatomije i posledično kratkog dela analnog sfinktera, te bi ovo lečenje fistula moglo ugroziti kontinenciju.

Kada se koristi kombinacija setona i antiTNF α lekova, seton bi trebalo izvaditi tek nakon indukcione faze antiTNF α i kada je proktitis izlečen, što je ozbiljan terapijski cilj i potrebni su viši nivoi bioloških lekova da bi se cilj postigao, a najranije se može očekivati nakon 14. nedelje u idealnim okolnostima. Optimalno vreme uklanjanja setona još uvek nije egzaktno definisano. Ukoliko se seton izvadi prerano, postoji veliki rizik formiranja rekurentnog perianalnog apscesa, a ako stoji predugo fistula može epitelizirati i ne zatvoriti se.

Fekalna diverzija je efikasna za smanjivanje simptoma kod dve trećine bolesnika sa perianalnom Kronovom bolešću i može popraviti kvalitet života, ali samo jedna petina pacijenata su bez stome duži period vremena. Manji broj pacijenata sa agresivnim formama bolesti zahtevaju diverziju ili prokterektomiju da bi se regulisala perianalna sepsa. Diverzija je bolja opcija od prokterektomije jer se

izbegavaju perianalne komplikacije, hronični pelvični sinus ili loše zarastanje rana.

Agresivna perianalna bolest, pogotovo ukoliko postoje stenoza rektuma i Kron kolitis, indikacija je za biološku terapiju; ukoliko se isključe apsces i perianalna sepsa, uz endoskopske ili hirurške dilatacije može se postići makar delimično mukozno zaceljenje. Definitivna hirurgija u smislu fekalne diverzije može se primeniti samo u iznimnim slučajevima nekontrolisane bolesti. Biološka terapija je dovela do uspeha i smanjenja procenta pacijanata sa trajnom stomom sa 60,8% na 19,2%.

Zarastanje rana je još jedan problem ovih bolesnika. Rano zarastanje (u 12. nedelji) dešava se u 63% slučajeva, odloženo zarastanje (preko 1 godine) kod 19%, a kod 9% pacijenata rane u perianalnoj regiji nikada ne zarastu.

U poslednje vreme postignut je značajan napredak sa hirurškom i lokalnom terapijom za perianalnu Kronovu bolest, pri čemu su lokalne injekcije mezenhimalne terapije s matičnim ćelijama pokazale značajnu efikasnost u randomizovanoj studiji. Lek je registrovan, aplikuje se u jednom aktu i ima visoku cenu.

Perianalna Kronova bolest kroz pitanja i odgovore

1. Koji su najčešći simptomi na koje se pacijenti žale kada sumnjaju na perianalnu fistulu?

Simptomi perianalne fistule su bol, nelagodnost u perianalnoj regiji, uz curenje purulentnog sadržaja iz same fistule. Pre pojave same fistule na koži u perianalnoj regiji obično se stvori apscesna kolekcija koja se isprazni i potom ostaje otvor fistuloznog kanala. Sve ovo je praćeno bolom u perianalnoj regiji, uz otok. To može biti prva manifestacija Kronove bolesti, ali se mogu javiti i „simplex“ fistule bez Kronove bolesti.

2. Kom lekaru se prvo pacijenti obraćaju, kada imaju simptome koji mogu ukazati na perianalnu fistulu?

Svi pacijenti sa ovim problemom se prvo jave lekaru u domu zdravlja, koji treba da ih uputi gastroenterologu, da bi se uradila neophodna dijagnostika u smeru Kronove bolesti. Potom gastroenterolog sa hirurgom pravi strategiju rešavanja problema.

3. Da li ima kašnjenja u postavljanju dijagnoze i kako se može poboljšati stanje?

Kašnjenja u postavljanju dijagnoze svakako postoje. Svaka perianalna fistula kod pacijenta kliničara treba da asocira na pojavu Kronove bolesti. U praksi se dešava da pacijent sa Kronovom bolešću ima anamnestički podatak o postojanju perianalne fistule i više godina, pre nego što se postavi dijagnoza. Zato je potrebno svakog pacijenta sa perianalnom fistulom uputiti gastroenterologu u Referentni IBD Centar, kako bi se potvrdila ili isključila Kronova bolest i napravila strategija za lečenje perianalne fistule individualno, na osnovu konkretne kliničke situacije.

Dijagnostičke metode u perianalnoj bolesti

4. Kakav je dijagnostički algoritam kod pacijenta sa perianalnom fistulom?

Svaki pacijent sa perianalnom fistulom treba da prođe dijagnostički algoritam koji uključuje kolonoskopiju sa ileoskopijom, sa serijskim biopsijama sluznice kolona i terminalnog ileuma, MR pregled male karlice, endoanalni ultrazvučni pregled, MR ente-

rografiju. Potom sledi odluka o tretmanu fistule. U slučaju pojave perianalnog apscesa, neophodna je brza drenaža koju obezbeđuje hirurg, potom sledi inicijalna terapija i navedena dijagnostika.

5. Koji segment je navažniji u dijagnostičkim procedurama perianalne Kronove bolesti?

Najbitnije je da se ustanovi trakt fistule, te je u tom smislu zlatni standard MR male karlice, potom i endoanalna ultrasonografija; to su komplementarne dijagnostičke metode uz pregled uz sondiranje trakta fistule u analgosedaciji - EUA ("zlatni" standard - ECCO vodič)

6. Da li i kako pratiti luminalnu aktivnost Kronove bolesti? CDAI, HBI, fekalni kalprotektin, kolonoskopija?

Kada je reč o prvoj dijagnozi Kronove bolesti i fistule u sklopu, potrebna je obrada pacijenata, počevši od kliničkih skorova - CDAI, HBI, preko biomarkera - CRP, fekalni kalprotektin, a potom i kolonoskopija sa ileoskopirom i serijskim biopsijama. Ukoliko postoji aktivna luminalna bolest, dalje praćenje iste se sprovodi po datoj terapiji, najdalje nakon 9 meseci do godinu dana od započinjanja terapije (STRIDE kriterijumi) ili ranije, ukoliko postoje nedoumice.

7. Da li se daje neka terapija u periodu dok se čeka na rezultat MRI?

Ovakav pacijent u startu treba da dobije antibiotsku terapiju (najčešće metronidazol i ciprofloksacin) i da se u što kraćem roku uradi sva potrebna dijagnostika. Kako se potencijalno radi o težim formama Kronove bolesti,

ovi pacijenti se mogu hospitalizovati i time se skraćuje čekanje na dijagnostičke procedure.

Medikamentozno i hirurško lečenje

8. Koji je prvi sledeći korak nakon postavljene dijagnoze (1. terapijska opcija)? Koliko dugo se čeka na procenu da li je prva terapijska linija uspešla?

Prvi terapijski korak su antibiotici, imunosupresivni modulator - azatioprin i infliksimab. Antibiotici se koriste za lečenje perianalne sepse i deluju kao efikasan most ka imunosupresivnoj terapiji. Propisuju se u sedmodnevnim kurama jednom mesečno sve vreme kada postoji secernacija fistule. Pozitivan klinički odgovor, u roku od 6 do 8 nedelja od početka lečenja, primećuje se kod 70%-95% pacijenata. Kod blagih do umerenih simptoma, lečenje oralnim metronidazolom je korišćeno kao početna terapija, sa poboljšanim simptomima kod 50% pacijenata. Stope zarastanja fistula samo kod antibiotske terapije su <50%, a većina slučajeva će se ponoviti kada se antibiotici isključe iz terapije. Sporadično su se dešavali slučajevi zaceljenja fistule nakon antibiotske terapije. U najvećem procentu su u pitanju teži slučajevi Kronove bolesti, koji zahtevaju "top down" pristup u lečenju, antiTNF terapiju, infliksimab i azatioprine u kombinovanom režimu. Pre uvođenja antiTNF lekova, lečenje perianalnih fistula kod pacijenata sa CD bilo je uglavnom hirurško. Mnogi pacijenti se takođe podvrgavaju (privremenom) postavljanju setona, kako bi se olakšala drenaža i sprečilo ponavljanje apscesa. Terapijska efikasnost infliksimaba kod CD pacijenata sa perianalnom fistulizirajućom bolešću prikazana je u ispitivanju ACCENT-2. IFX je bio efikasniji u zatvaranju fistula, u odnosu na placebo.

9. Koje su terapijske opcije nakon postavljanja setona?

Medikamentozno lečenje kompleksne perianalne bolesti u sklopu Kronove bolesti, nakon plasiranog setona podrazumeva antiTNFa terapiju. TNFa antagonisti su efikasni u postizanju trajne remisije u perianalnoj CD. Prvo, infliksimab je himerno monoklonsko antitelo na TNFa i ispitivan u kliničkim studijama ACCENT 1 i 2 za ovu indikaciju. ACCENT 1 je pokazao uspešnu indukcionu terapiju infliksimabom za fistulizaciju pCD: 68% pacijenata lečenih infliksimabom imalo je najmanje 50% poboljšanje simptoma u poređenju sa 26% kod placeba. Ispitivanje ACCENT 2 dokumentovalo je recidiv fistula uz terapiju održavanja infliksimaba. Pored toga, lečenjem infliksimabom sprečene su dodatne operacije i hospitaliza-

Sa biološkom terapijom u lečenju perianalne CD se može započeti tek po plasiranju setona od strane IBD hirurga-koloproktologa i isključenju bilo kakve apscesne kolekcije u maloj karlici i abdomenu. Nakon indukcionog protokola biološke terapije, sledi prva procena uspešnosti terapije.

cije. Drugo, adalimumab je potpuno humanizovano monoklonsko antitelo protiv TNFa. U ispitivanju CHOICE, kod 673 pacijenta postignuto je potpuno zarastanje fistule nakon 8 nedelja terapije adalimumabom. U "post hoc" analizi ispitivanja CHARM, potpuno zatvaranje fistule primećeno je tokom jedne godine kod 39% pacijenata, lečenih adalimumabom, naspram 13% u placebo grani. Pokazalo se da su ovi rezultati održivi i u naredne dve godine. Retrospektivna kohortna studija, koja upoređuje infliksimab i adalimumab u postizanju i održavanju za-

tvaranja perianalnih fistula kod pacijenata sa CD, pokazala je potpun odgovor kod 77,0% pacijenata u 36 meseci praćenja, bez razlika između infliksimaba i adalimumaba. U praksi, lečenje ovih pacijenata bilo kojim antiTNFa agensom je optimizovano; optimizacija lečenja je potrebna, jer je pokazano da je veći "trough level" (u slučaju infliksimaba i adalimumab, preko 10 µg/l) potreban da bi se postiglo zarastanje fistula. Utrošak ovih lekova je veći. Po postizanju luminalne remisije bolesti, dešava se da perianalna bolest ostane aktivna, te pacijent i dalje ima simptome u sklopu nje.

10. Koje se dijagnostičke procedure koriste za evaluaciju lečenja?

Klinička procena obuhvata evaluaciju perianalne regije, perianalnu inspekciju, "patient reported outcome" PRO (smanjenje secernacije fistula), NMR male karlice, kolonoskopiju i enterografiju za procenu luminalne aktivnosti bolesti.

11. U slučaju da nije došlo do zaceljenja fistule, koje su dalje terapijske opcije?

U većini slučajeva lečenje je dugotrajno. Podrazumava i adekvatno hirurško lečenje,

Apscesna kolekcija je kontraindikacija za lečenje biološkom terapijom.

uz medikamentoznu terapiju. Ukoliko dođe do remisije luminalne bolesti, uz aktivnu perianalnu bolest, trenutno ne postoji terapijska opcija. Ovi pacijenti imaju narušen kvalitet života, često se doza antiTNFa terapije povećava, uz stalne kure antibiotske terapije jednom mesečno, ukoliko postoji secernacija fistule, kako bi se prevenirala apscesna kolek-

cija, što je kontraindikacija za primenu biološke terapije. Kao poslednja opcija u lečenju perianalnih fistula je ileostoma, diverzija stolice, kako bi moglo da dođe do sanacije kompleksne perianalne bolesti. Ileostoma narušava kvalitet života, pacijenti se teško navikavaju, ali može da spreči razvoj komplikacija, poput apscesa u maloj karlici i perianalne seapse.

12. Posle koliko vremena se radi evaluacija lečenja?

Inicijalna evaluacija nakon indukcionog perioda biološke terapije, uz određivanje nivoa antiTNF α leka radi se u 14. nedelji. Nakon 14. nedelje razmatra se optimizacija biološke terapije na osnovu kliničkog odgovora i nivoa leka i antitela na lek u krvi. Nakon godinu dana biološke terapije, predstoji procena endoskopskog odgovora, ali i MR pregled male karlice. Na svakoj poseti se procenjuje klinička aktivnost perianalne bolesti, uz procenu ordinirajućeg hirurga.

13. Koji su kriterijumi za praćenje uspešnosti lečenja?

Inicijalni kriterijumi su klinički, postoji skor za procenu aktivnosti perianalne bolesti (Perianal [Crohn's] Disease Activity Index - PDAI), opisan u Lekciji 1. Jednom godišnje se savetuje radiološka dijagnostika u smislu MR male karlice.

14. Da li i u kojem trenutku uključujete pacijenta u odlučivanje?

Kao i u svim drugim IBD situacijama, pacijent treba da bude aktivno od samog početka uključen u lečenje i donošenje odluka, sa detaljnim objašnjenjem dijagnostičkih procedura i terapijskih modaliteta.

15. Ko čini multidisciplinarni tim za lečenje pacijenata sa pCD?

Hirurg, gastroenterolog i radiolog su od najveće važnosti u lečenju pacijenata sa aktivnom perianalnom Kronovom bolešću. Aktivna komunikacija i sa hirurinom, radiologom postoji na svakodnevnom nivou, uz konzilijarne sastanke na mesečnom nivou, koji uključuju donošenje odluka o svim IBD pacijentima.

Praćenje tokom terapije

16. Da li je potrebno praćenje nakon zaceljenja fistule?

Ukoliko i perianalna i luminalna bolest uđu u remisiju, potrebne su redovne kontrole i praćenje pacijenata shodno aktuelnim smernicama. Endoskopska, radiološka evaluacija na 12-18 meseci uz kliničko i biohemijsko praćenje na 6 meseci.

17. Šta ako ne uspemo da zacelimo fistulu (nakon svih dostupnih terapijskih opcija)?

Aktivna perianalna bolest značajno narušava kvalitet života i može biti uzrok komplikacija u smislu perianalne seapse i pojave apscesa. Cilj lečenja jeste zaceljenje same fistule. Ukoliko dosadašnjim terapijskim modalitetima ne dođe do sanacije perianalne fistule, dosadašnja mogućnost u Srbiji je kreiranje ileostome, čime se povećava invalidnost kod IBD pacijenata, narušava kvalitet života i ne pruža definitivno rešavanje problema. Upotreba mezenhimalnih matičnih ćelija (engl. mesenchymal stem cells, MSC) je najnovija i obećavajuća strategija u lečenju kompleksnih perianalnih fistula. MSC su ćelijska populacija, slična fibroblastima, koja se

može razlikovati u nekoliko mezodermalnih ćelijskih linija. Imaju snažno antiinflamatorno i imunomodulatorno dejstvo. Upotreba MSC u lečenju pCD potkrepljena je hipotezom da epitelni defekti izazivaju fistule, koje se održavaju otvorenom kontinuiranom upalom duž fistuloznog trakta. Veruje se da ubrizgavanje MSC u trakt fistule smanjuje inflamaciju, čime se pospešuje njeno zarastanje. MSC potiču iz masnog tkiva (adipozne matične ćelije – engl. ASC) ili iz koštane srži. Dokazi o efikasnosti ASC pruža ADMIRE studija, multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija na 212 pacijenata koji nisu odgovorili na kon-

vencionalni medicinski tretman i nasumično su im dodeljene injekcije od 120 miliona ASC u fistulozni trakt ili placebo. Pacijentima je bilo dozvoljeno istovremeno lečenje imunosupresivima i/ili antiTNFα terapijom u stabilnim dozama tokom cele studije. Kombinovana remisija u 24. nedelji bila je primarna krajnja tačka, definisana kao kliničko zatvaranje svih lečenih fistula (odsustvo drenaže), što je procenjeno blagim pritiskom prstiju, potom odsustvo sakupljanja > 2 cm na snimanju magnetnom rezonancom. Značajno bolji rezultati su dobijeni za kombinovanu remisiju u ASC grupi nego u kontrolnoj grupi (50% vs 34%, $P = 0.024$).

Penetrantna forma Kronove bolesti – PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent R.V., 1959. godište, prvi put je primljen na Vaše odeljenje kao hitan prijem usled bolova u trbuhu, malaksalosti, gubitka na težini, prolivastih stolica sa prisustvom krvi i sluzi i secernacije perianalnih fistula. Prva dijagnoza indeterminantnog kolitisa ovom pacijentu je postavljena dva meseca pre toga, u junu 2020. godine, kada je započeta terapija mesalazinima. Pacijent je, inače, kardiološki bolesnik, hipertoničar, EF 50%, koji je 2018. godine imao akutni infarkt miokarda.

Kakav nalaz na kolonoskopiji očekujemo kod ovog pacijenta?

- A Endoskopske promene po tipu distalnog ulceroznog kolitisa, Mayo subscore 3
- B Endoskopske promene koje idu u prilog Kronovoj bolesti i to zahvaćenost terminalnog ileuma, sa urednim nalazom na kolonu
- C Endoskopske promene koje idu u prilog Kronovoj bolesti, uz zahvaćenost rektuma i distalnog kolona

Tačan odgovor: C

Objašnjenje: Kod pacijenta se ne radi o ulceroznom kolitisu (što nam je jasno čim vidimo da postoje fistule), a prisustvo perianalnih fistula je udruženo sa distalnom formom Kronove bolesti, odnosno sa zahvaćenošću rektuma, što nam odmah govori o težoj formi bolesti.

Pacijentu je, po prijemu na Odeljenje, započeta kortikosteroidna terapija, potom je urađena kolonoskopija i zaključeno je da

se radi o Kronovoj bolesti sa lokalizacijom na kolonu i to sa zahvaćenošću descendentnog, sigmoidnog kolona i rektuma (SES 18), a u analnom kanalu je viđen otvor fistule.

Koja je najbolja dopunska dijagnostička procedura za Vašeg pacijenta?

- A MRI abdomena i male karlice
- B Endoanalni ultrazvuk
- C CT enterografija
- D Eksplorativna laparotomija

Tačan odgovor: A

Objašnjenje: Najbolja inicijalna dijagnostička procedura za procenu perianalnih fistula je magnetna rezonanca, a ukoliko se isključi stenoza rektuma, endoskopski anorektalni ultrazvuk je dobra alternativa. CT je koristan za uočavanje apscesa, ali nam neće dati dovoljno podataka o fistulama.

Iz tehničkih razloga, ovom pacijentu je urađena ipak CT enterografija, na kojoj su osim aktivnosti rektuma viđene i perirektalno, uz distalnu trećinu rektuma, dve tečne kolekcije, hiperdenznog zida sa inkluzijama gasa, desno na 2 cm od anokutane linije dijametra 15 × 9 mm i levo na 4 cm od anokutane linije dijametra 31 × 20 × 46 mm (AP × LL × KK) - CT karakteristika apscesa (prikazano na Slici 2).

Koji je Vaš sledeći korak u lečenju ovog pacijenta?

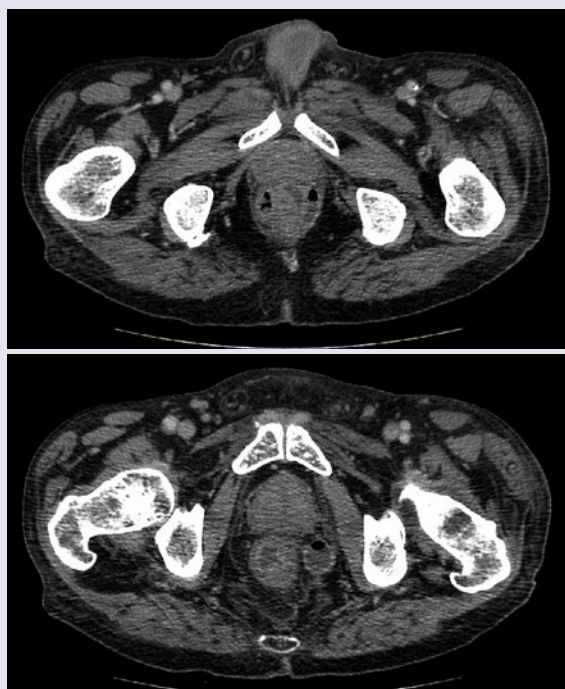
- A Plasiranje setona, uz davanje antibiotike, IMD i biološke terapije

- B Plasiranje setona, uz davanje antibiot-ske i IMD terapije
- C Operativno lečenje fistula, uz davanje antibiotske, IMD i biološke terapije
- D Totalna kolektomija sa ileostomom

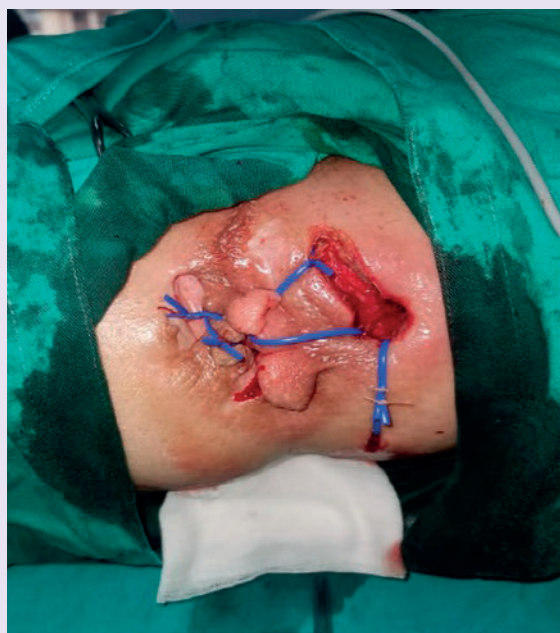
Tačan odgovor: A

Objašnjenje: Radi se o pacijentu sa teškom, penetrantnom formom Kronove bolesti koji, pored perianalnih fistula, aktuelno ima i perirektalne apscese, te je neophodno pre definitivnog operativnog lečenja fistula, drenirati apscese pomoću setona (Slika 3) i agresivno pristupiti lečenju Kronove bolesti radi izbegavanja totalne kolektomije sa ileostomom.

Slika 2. CT enterografija kod pacijenta R.V. (uz distalnu trećinu rektuma, dve tečne kolekcije, hiperdenznog zida sa inkluzijama gasa, desno na 2 cm od anokutane linije dijametara 15x9 mm i levo na 4 cm od anokutane linije dijametara 31 x20 x46 mm (AP xLL xKK) - CT karakteristika apcesa). izvor: KBC „Zvezdara“



Slika 3. Postavljanje drenažnih setona, pacijent R.V. Izvor: KBC „Zvezdara“



Nakon plasiranja setona i primene antibiotika u cilju saniranja apscesa, koji biološki lek je za ovog pacijenta najbolja terapijska opcija, s obzirom na postojanje kompleksnih perianalnih fistula, aktivne luminalne forme i komorbiditeta pacijenta?

- A Infliksimab
- B Adalimumab
- C Vedolizumab
- D Sve terapijske opcije su podjednako efikasne

Tačan odgovor: C

Objašnjenje: Ovde nailazimo na mali problem. Generalno gledano, antiTNF α terapija (i to IFX pre nego ADA) ima najbolji efekat u lečenju perianalnih fistula, međutim, pošto je pacijent kardiološki bolesnik, najsigurnija je gastroselektivna opcija, odnosno VDZ, što je kod pacijenta i započeto još tokom prve hospitalizacije.

Slika 4. Pacijent R.V. nakon reintervencije, pre primene drugog biološkog leka, izvor: KBC “Zvezdara”



Međutim, pacijent je i pored sve primenjene terapije u daljem toku hronično aktivan, sa do 5 prolivastih stolica na dan, uz secernaciju fistula i povišene markere inflamacije (CRP 56 mg/dL), te je nakon indukcionog protokola VDZ ipak odlučeno da se lek zameni u ADA u januaru 2021. godine. Nakon šest meseci od započinjanja terapije ADA, pacijent dolazi sa novim pogoršanjem u vidu 4-5 prolivastih stolica na dan, bez primesa krvi i sluzi, uz secernaciju fistula i CRP 90 mg/dL. U konsultaciji sa hirurgom, jula 2021. godine, pacijent je operisan, verifikovane su “multiple” perianalne fistule, te je učinjena drenaža perianalnog apscesa, ekscizija analne fistule i plasirana su tri drenažna setona. (Slika 4) Već prilikom naredne posete radi dobijanja redovne doze ADA, pacijent se žali na bol

u predelu anusa i pojavu tvrde, bolne, otečene izrasline na gluteusima uz ponovnu secernaciju fistula.

Koja od navedenih tvrdnji nije tačna?

- A Radi se o teškoj, penetrantnoj formi Kronove bolesti, sa recidivantnim perianalnim apscesima i fistulama, koje su refraktarne na terapiju
- B Kod pacijenta je potrebno uraditi diverzionu ileostomu i operativno lečenje fistula uz nastavak biološke terapije
- C Kod pacijenta treba prekinuti biološku terapiju, s obzirom na to da se fistule nisu zatvorile pri primeni iste
- D Aktivna perianalna bolest narušava kvalitet života i predstavlja rizik za nastanak sepse

Tačan odgovor: C

Objašnjenje: Kod pacijenta, nakon što se uradi diverziona ileostoma, treba nastaviti biološku terapiju radi sprečavanja relapsa, s obzirom na to da se radi o teškoj, penetrantnoj formi Kronove bolesti.

Naš pacijent je operisan, učinjena je diverziona ileostoma, i u momentu pisanja ove knjige, pacijent se oporavlja od operacije. Do narednog izdanja ćemo znati i završetak priče ovog pacijenta...

Literatura

- Approach to medical therapy in perianal Crohn's disease
Abhinav Vasudevan et al. *World J Gastroenterol*. 2021.
27(25):3693-3704.
- Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al.
ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(1):1-16.
- Bis lenghi G, Wolthuis A, Van Assche G, Vermeire S, Ferrante M, D'Hoore A. Cx601 (darvadstrocel) for the treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19:607-616.
- Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne JF, et al. Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(8):975-81 e1-4.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52-65.
- Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2009;58(7):940-8.
- Joana Torres, Stefanos Bonovas, Glen Doherty, et al. on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO], ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020; 14: 4-22.
- Kelley KA, Kaur T, Tsikitis VL. Perianal Crohn's disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:39-46.
- Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, Present DH, Bensimon AG, Wu E, et al. The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32(10):1228-39.
- Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4):862-9.
- Michel Adamina, Stefanos Bonovas, Tim Raine et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO], ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020; 14 (2):155-168.
- Panes J, Garcia-Olmo D, Van Assche G, et al. ADMIRE CD Study Group Collaborators. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1281-129.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(18):1398-405.
- Rackovsky O, Hirten R, Ungaro R, Colombel JF. Clinical updates on perianal fistulas in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12:597-605.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2004;350(9):876-85.
- Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ, Study AI. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2004;2(10):912-20.

LEKCIJA

6

Ekstraintestinalne manifestacije u inflamatornim bolestima creva

Priredili: Dušica Vrinić Kalem
Đorđe Kralj
Srđan Marković

Tabela 1. Ekstraintestinalne manifestacije inflamatornih bolesti creva

Organski sistem	Manifestacija
Kožne	Erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, nekrotizirajući vaskulitis, psorijazne lezije, Sweetov sindrom, aftozne ulceracije (oralno), kutani vaskulitis
Muskuloskeletne	Artralgiya, artropatija (aksijalna i apendikularna), poliarteritis nodoza, avaskularna nekroza
Hepatobilijarne	Primarni sklerozirajući holangitis, autoimuni hepatitis, periholangitis, granulomatozni hepatitis, kalkuloza, masna jetra
Renalne	Nefrolitijaza
Oftalmološke	Skleritis, episkleritis, uveitis, retinalna vaskularna okluzivna bolest
Hematološke	Sideropenijska anemija, anemija hronične bolesti, deficijencija vitamina B12, venski tromboembolizam, Vegenerov arteritis, Takajašu arteritis
Kardiološke	Pleuroperikarditis, kardiomiopatija, endocarditis, miokarditis
Pulmološke	Hronični bronhitis, fibrozirajući alveolitis, pulmonalni alveolitis, sarkoidoza, trahealna opstrukcija
Neurološke	Periferna neuropatija, meningitis, vestibularna disfunkcija, pseudotumor cerebri
Endokrinološke/metaboličke	Zastoj u rastu, tireoiditis, osteoporoza, osteomalacija

Muskuloskeletne manifestacije

Najčešće ekstraintestinalne manifestacije u IBD pacijenata su upravo vezane za muskuloskeletni sistem, posebno za zglobove. Navodi se da takve tegobe ima oko 40% pacijenata. Problemi se mogu javiti kako u perifernim, tako i u aksijalnim zglobovima.

Artritis i artropatije

Najčešća EIM u IBD pacijenata je artropatija, koja se javlja u 5-20% pacijenata. Može se klasifikovati u artropatije koje zahvataju aksijalne zglobove i periferne. Periferne artropatije kod IBD pacijenata, za razliku od drugih specifičnih artritisa kao što su reumatski ili psorijazni artritis, generalno ne

pokazuju destrukciju zglobnih površina, te se klasično klinički prezentuju kao seronegativni, ne-erozivni artritis. Veću sklonost ka perifernim artropatijama imaju IBD pacijenti kod kojih je zahvaćen kolon, sa perianalnom formom bolesti, oni koji su razvili erythema nodosum, stomatitis, uveitis i pyoderma gangrenosum.

Periferne artropatije dalje se mogu podeliti u dva entiteta - tip 1 i tip 2, u zavisnosti od načina ispoljavanja na različitim zglobovima.

Tip 1 (pauciartikularna) periferna artropatija se definiše kao bol u zglobu praćen otokom ili efuzijom, koji zahvata pet ili manje od 5 velikih zglobova (npr. članci, koleno, kuk, lakat i ručni zglob). U većini slučajeva, radi se o akutnom, asimetričnom i migratornom artritisu koji ne traje više od 10 nedelja. Od svih

zglobova, najčešće je zahvaćeno koleno. Ne ostavlja trajna oštećenja zglobova i javlja se paralelno sa aktivnošću crevne bolesti. Shodno tome medikamentozna i hirurška terapija inflamatorne bolesti creva obično je povezana sa poboljšanjem tegoba ovog tipa artritisa.

Tip 2 (poliartikularna) periferna artropatija je simetrična artropatija, koja zahvata više od 5 malih zglobova, obično gornjih ekstremiteta (najčešće metakarpofalangealni zglobovi). Aktivnost ovog tipa artropatija ne zavisi od aktivnosti crevne bolesti, te često dijagnoza artritisa može prethoditi postavljanju dijagnoze inflamatorne bolesti creva.

Periferne artropatije su u vezi sa drugim EIM, posebno sa erythema nodosum (artropatija tip 1) i uveitisom (oba tipa artropatija).

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkih simptoma i isključivanjem drugih mogućnosti, pošto na imidžingu, nema značajne inflamacije ili destrukcije zahvaćenih zglobova. A pored toga, oba tipa su seronegativna (npr. RF -).

Diferencijalno dijagnostički u obzir treba uzeti artralgiu (koja može da komplikuje ukidanje kortikosteroida), osteonekrozu povezanu sa kortikosteroidima i lupus-like sindrom povezan sa primenom infliksimaba. Artralgiya (bol u zglobovima bez inflamacije) je česta u IBD pacijenata i može biti povezana sa uvođenjem tiopurina ili prestankom primene kortikosteroida. To uvek treba imati na umu. Artralgiya povezana sa uvođenjem azatioprina je često povezana sa mialgijom i obično se javlja tokom prva tri meseca terapije. U tom slučaju, prebacivanje na merkaptopurine je obično efektivno u otklanjanju simptoma. Sa genetičkog aspekta, tip 1 artropatija je povezana sa HLADRB1*0103 u 33% slučajeva, i DRB*35 u 30%, HLAB27 u 26% pacijenata. Sa druge strane, tip 2 je povezan sa HLA-B*44.

Zglobna pogoršanja bolesti u IBD pacijenata su obično neerozivne i nedeformišuće

prirode. Tretman u većini slučajeva predstavlja veliki izazov ukoliko acetaminofen ne može u dovoljnoj meri da kupira bolove. Problem je u tome što se NSAIL ne koriste kao antiinflamatorni agensi jer mogu da potenciraju pogoršanje luminalne bolesti. COX 2 selektivni lekovi mogu biti dobri za kratkotrajnu upotrebu u terapiji pošto nemaju efekta na intestinalnu bolest. AntiTNFa lekovi daju zadovoljavajuće rezultate u terapiji perifernih artropatija u IBD. U većini slučajeva adekvatna terapija intestinalne bolesti je dovoljna da ukloni simptome perifernih artropatija. Takođe, dobra opcija su i sulfasalazini i metotreksat. U određenim slučajevima podržava se kratkotrajna primena kortikosteroida per os ili intraartikularno u cilju olakšanja simptoma.

Aksijalne artropatije ređe su nego periferni artritis u pacijenata sa IBD, a češće zahvataju osobe muškog pola nego ženskog. Za razliku od tip I artropatije, aksijalne artropatije su nezavisne od toka bolesti. Mogu se prezentovati u vidu ankilozirajućeg spondilitisa ili sakroileitisa.

Ankilozirajući spondilitis (AS) javlja se kod 1-10% IBD pacijenata i obično je povezan sa HLA-B27. Pacijenti se najčešće žale na bol u donjim leđima, jutarnju ukočenost, kao i na egzacerbacije bola nakon mirovanja, dok sa druge strane navode poboljšanje nakon fizičke aktivnosti. Fizikalnim pregledom otkriva se smanjena spinalna fleksija (Schober test) i smanjena ekspanzija grudni. Radiografija u ranim stadijumima može biti bez patološkog nalaza ili da pokazuje samo minimalnu sklerozu. Bolest je progresivnog toka i rezultira permanentnim oštećenjem skeleta. U pacijenata sa uznapredovalom formom ankilozirajućeg spondilitisa može se javiti ožiljavanje tela pršljenova, marginalne sindesmoze, koštane proliferacije i ankiloza, što se opisuje kao fenomen „bambusa“. Prirodni tok AS je obično nezavisan od intestinalne bolesti i može biti

progresivan i deformišući, što vodi do pogrbljenog stava i gubitka lumbalne lordoze.

Sakroileitis, ograničena forma aksijalnog artritisa, zapaža se kod 20-50% pacijenata sa IBD i može biti detektovana kao incidentalni nalaz na radiografskim slikama kod nekih pacijenata. Retko kad progredira u ankilozirajući spondilitis, a većina pacijenata je HLA-B27 negativna. Pacijenti sa radiografskim nalazima bilateralnog sakroileitisa imaju veće šanse da progrediraju u ankilozirajući spondilitis. Takođe, to može prethoditi razvoju IBD. Između 5-10% pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom ima dijagnostikovan IBD, dok većina pacijenata ima subkliničku intestinalnu inflamaciju sa nalazima koji su nedovoljni da bi se dijagnostikovao IBD definitivno. Većina pacijenata sa IBD udruženim AS su HLA-B27 pozitivni. Dijagnoza aksijalnih spondiloartropatija se bazira na kliničkoj slici, gde dominira bol u donjim leđima, te nalazi sakroileitisa na MR ili rendgenskomsnimku. Kao i kod perifernih artritisa, menadžment AS u IBD je izazov, zbog progresivne prirode same bolesti kao i usled nemogućnosti upotrebe NSAIL. Upravo zbog progresivne prirode same bolesti, neophodno je da pacijent bude vođen u konsultaciji sa reumatologom. Fizikalna terapija može biti od pomoći u održavanju fleksibilnosti kičmenog stuba. Selektivni COX 2 inhibitori i intermitentna upotreba opioda može olakšati bol. Sulfasalazini i metotreksat su limitirane efikasnosti. Međutim, u terapiji se savetuje primena antiTNFα agenasa (npr. infliksimab, adalimumab), koji mogu da redukuju promene kod rane radiološke neverifikovane aksijalne spondiloartropatije, što se u ovom momentu istražuje.

Metabolička bolest kostiju

Metabolička bolest kostiju je česta i dešava se približno kod polovine IBD pacijenata. Tač-

nije, Kronova bolest je povezana sa povećanim rizikom od osteoporoze lumbalnog dela kičmenog stuba i femura. Faktori rizika koji doprinose smanjenju koštane gustine uključuju:

- malapsorpciju različitih materija (posebno Ca^{2+} i vit D),
- malnutriciju (smanjen unos materija per os zbog aktivnosti bolesti),
- smanjenu fizičku aktivnost,
- deficijenciju vitamina D,
- upotrebu kortikosteroida i
- resekciju tankog creva koju prati sledstveno smanjenje apsorpcione površine

Pacijenti sa ilealnom lokalizacijom bolesti i sa udruženim PSC su u posebno rizičnoj situaciji zbog malapsorpcije liposolubilnih vitamina. Osim toga, inflamatorni citokini, kao što je TNFα mogu da aktiviraju osteoklaste, što dovodi do povećane apsorpcije koštane mase. Smanjenju koštane gustine doprinose faktori koji su nezavisni od bolesti, kao što su godine starosti, postmenopauza, nizak BMI i pušenje. Smanjenje koštane gustine za posledicu može imati povećan rizik od fraktura.

Dijagnoza osteoporoze kod odraslih se postavlja na osnovu T skora prilikom osteodenzitometrije, uz pomoć X zračenja (DEXA-Dual-energy X-ray absorptiometry). T skor između -1.1 i -2.4 se klasifikuje kao osteopenija. Skor ispod -2.5 se definiše kao osteoporoza.

Skrining DEXA scan-om u IBD pacijenata preporučuje se kod pacijenata sa jednim ili više od sledećih faktora rizika:

- istorija preloma kičmenih pršljenova
- muškarci stariji od 50 godina
- žene u postmenopauzi
- pacijenti na hroničnoj kortikosteroidnoj terapiji
- hipogonadizam

Terapija osteoporoze i osteopenije kod IBD pacijenata je slična kao i u opštoj populaciji, uz neke razlike. Preporučuju se redovna fizička aktivnosti, kao i prestanak

pušenja i unosa alkohola, te održavanje adekvatnog unosa kalcijuma (1g/dnevno) kroz ishranu i/ili suplemente. Takođe, neophodno je održavati nivoe vitamina D u referentnim vrednostima, što se može postići suplementima i unosom vitamina D u dozi od 1000 IU (25 µg) ili više, ukoliko postoji deficijencija vitamina D. Suplemente kalcijuma treba uvesti samo ukoliko je dijetarni kalcijum <800mg/d. Terapija sa 500-1000 mg/dnevno kalcijuma i 800-1000 IU vitamina D povećava koštanu gustinu u IBD pacijenata. Ukoliko je T skor manji od 1.5 preporučuje se suplementacija. Kod menopauzalnih žena preporučuje se i primena bisfosfonata u prevenciji smanjenja koštane gustine i budućih fraktura. Međutim, kod primene bisfosfonata treba biti posebno obazriv kako ne bi došlo do osteonekroze vilice (u manje od 1% slučajeva) i drugih neželjenih efekata. S toga bi metabolička bolest kostiju kod IBD pacijenata trebalo bi da bude pod nadzorom i kontrolom iskusnog endokrinologa.

Kožne manifestacije

U kutane promene koje se javljaju u IBD spadaju erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, psorijazne lezije, Sweet sindrom, aftozne ulceracije (oralne). Dve najčešće kutane manifestacije inflamatornih bolesti creva jesu nodozni eritem i gangrenozna pioderma.

Erythema nodosum

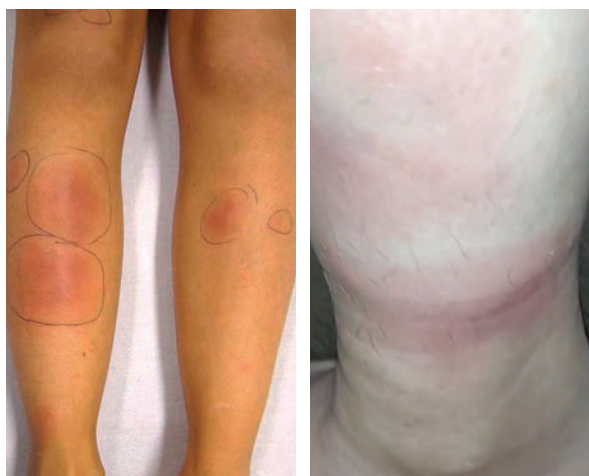
Nodozni eritem (lat. Erythema nodosum) se obično manifestuje u vidu uzdignutih, čvrstih, eritematoznih ili lividnih, inflamiranih, subkutanih nodula dijametra 1-5 cm. (Slika 1)

Najčešće se javljaju na prednjoj strani donjih ekstremiteta (anteriorna površina tibije), retko na licu i trupu. Pojava promena obično korelira sa aktivnošću intestinalne bolesti.

Javlja se nešto češće u Kronovoj bolesti nego u ulceroznom kolitisu, a takođe je češća pojava EN u ženskoj populaciji IBD pacijenata.

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkog nalaza, te biopsija kože nije neophodna. Obično zarasta bez ožiljka. Diferencijalno dijagnostički, u teškim i u rekurentnim slučajevima treba razmišljati u pravcu infekcije – Streptokok, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica, sifilis, sarkoidoza, Behčetova bolest, a u obzir dolazi i upotreba oralnih kontraceptiva i drugih lekova. Tek nakon isključenja navedenih uzroka, savetuje se početak sistemske kortikosteroidne terapije, imunosupresivne ili pak antiTNFα terapije.

Slika 1. Nodozni eritem (izvor: internet i KBC „Zvezdara“)



Što se terapije tiče, kako je nodozni eritem udružen i sa egzacerbacijom intestinalne bolesti, tako se i terapija zasniva na lečenju i kontroli inflamatorne bolesti creva. Blagi oblici se dodatno mogu tretirati elevacijom ekstremiteta, upotrebom analgezije, kalijum-jodidom ili kompresivnim čarapama. Sistemske kortikosteroidi se mogu primeniti u teškim slučajevima, a u rekurentnim i rezistentnim, savetuje se primena imunomodulatora, odnosno azatioprina u kombinovanom režimu sa antiTNFα terapijom (infliksimabom ili adalimumabom).

Pyoderma gangrenosum

Gangrenozna pioderma (lat. Pyoderma gangrenosum) počinje da se razvija obično kao eritematozna pustula ili nodus koji se ubrzo širi na okolne delove kože i progredira u ulceraciju sa nepravilnim lividnim ivicama, koje mogu biti duboke i destruisati tkiva. Ulceracije sadrže pus koji je po pravilu uvek sterilan. Mogu biti solitarne ili multiple, unilateralne ili bilateralne, a dijametar im varira između 2 cm i 20 cm. Najčešća predilekciona mesta su potkolenice i okolina stome (peristomalna pyoderma gangrenosum), mada može da se javi bilo gde na telu, uključujući i genitalije. Lezijama obično prethodi trauma, koja se može dogoditi i nekoliko godina ranije. Ova trauma može biti minimalna kao što je to npr. venepunkcija, a može se javiti i postoperativno.

Češće se javlja kod žena u odnosu na muškarce, a takođe je nešto češća u ulceroznom kolitisu nego u Kronovoj bolesti. Pacijenti sa koloničnom formom Kronove bolesti su u nešto većem riziku. Tok bolesti je nepredvidiv. Može da se razvija paralelano sa luminalnom bolešću, a sa druge strane može da ima i nezavisan tok.

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkog nalaza (Slika 2) i isključivanjem drugih stanja, te je u tim slučajevima neophodno uzeti i biopsiju ivice ulceracije, na kojoj se vidi folikulitis i neutrofilna infiltracija. Nalaz biopsije je nespecifičan, nije patognomoničan za gangrenoznu piodermu, međutim, pomaže nam pri diferencijalnoj dijagnozi drugih kožnih lezija. Prilikom diferencijalne dijagnoze na umu treba imati druge kožne bolesti kao npr. ecthyma, nekrotizirajući vaskulitis, ulceracije kao posledice arterijske ili venske insuficijencije.

Slika 2. Gangrenozna pioderma (izvor: internet)



Glavni cilj terapije je brzo saniranje i zarastanje lezija koje mogu biti destruktivne. Imunosupresivna terapija je glavno uporište u menadžmentu pyoderme. Najčešće korišćeni lekovi su sistemski kortikosteroidi i ciklosporin. Kortikosteroidi se smatraju prvom linijom terapije, sa oralnim ciklosporinom i oralnim ili intravenskim takrolimusom koji je rezervisan za refraktarne slučajeve. Me-

đutim, infliksimab je promenio terapiju gangrenozne pioderme u ulceroznom kolitisu, te pokazuje veliku efikasnost u saniranju lezija. Infliksimab je lek izbora u slučaju njene pojave kod IBD bolesnika. Pored toga neophodna je lokalna toaleta lezija. Ne savetuje se hirurški debridman rane, jer hirurška obrada može pogoršati tok bolesti. Stoga, bilo koju vrstu hirurške intervencije treba izbegavati kada se sumnja na pyodermu gangrenosum. Te tako u pacijenata sa peristomalnom pyodermom, zatvaranje stome dovodi do povlačenja lezija.

Sweet sindrom

Sweet sindrom odnsono akutna, febrilna, neutrofilna dermataza je retka kutana manifestacija, povezana sa IBD. (Slika 3) Manifestuje se u vidu čvrstih, eritematoznih, inflamatornih nodula ili papula, koje se javljaju na rukama, licu ili vratu, a ređe na trupu i nogama. Pojava promena može biti praćena povišenom telesnom temperaturom.

Druge karakteristike Sweet sindroma su leukocitoza i histološki nalaz neutrofilnog infiltrata. Obično je udružen sa drugim sistemskim manifestacijama i u većini slučajeva koreliše sa aktivnošću intestinalne bolesti.

Dijagnoza se postavlja kliničkim nalazom i isključenjem drugih bolesti. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze pyoderma gangrenosum, infekcije, erythema multiforme, urtikarija i reakcije na lekove. Pored IBD, Sweet sindrom se može javiti i u određenim malignitetima, predominantno hematološkim, kao i u infekcijama.

Bitno je napomenuti da upotreba azatioprina potencijalno može dovesti do razvoja Sweet sindroma. Tako da febrilna ospa, uz odsutvo infekcije, koja se javi u prve 4 nedelje primene azatioprina treba da navede kliničara da razmišlja u pravcu Sweet sindroma, indukovano lekovima ili pak na hipersenzitivnost na azatioprin.

Slika 3. Sweet sindrom kod pacijenta sa Kronovom bolešću (izvor: internet)



U praksi, u najvećem broju slučajeva razvija se dobar odgovor na sistemsku kortikosteroidnu terapiju i zarastanje bez ožiljavanja. U slučaju reakcije na azatioprin, treba obustaviti primenu leka. Ospa najčešće i korelira sa osnovnom bolešću, tako da terapija samog IBD ima efekta u sprečavanju pojavljivanja ospe.

AntiTNF α indukovana inflamacija kože

Iako je antiTNF α terapija sama po sebi efektivna tretman za idiopatsku psorijazu, pojedini IBD pacijenti na antiTNF α terapiji doživljavaju paradoksalnu aktivaciju imunog sistema, što u retkim slučajevima rezultuje psorijaziformnim promenama. Mehanizam koji stoji iza ovoga nije u potpunosti razjašnjen.

Psorijatične lezije indukovane antiTNF α terapijom su češće kod žena (70%); zahvataju češće palmoplantarnu regiju (43%) i skalp (42%). Što se terapije tiče, pojedini pacijenti reaguju na topikalnu terapiju kortikosteroidima, dok drugi zahtevaju obustavljanje antiTNF α terapije kako bi se lezije povukle. Kod polovine pacijenata dolazi do ponovne pojave lezija nakon prebacivanja na drugi antiTNF α lek, a može se uzeti u obzir i ustekinumab kao zamena, što daje dobre rezultate u terapiji psorijaziformnih lezija.

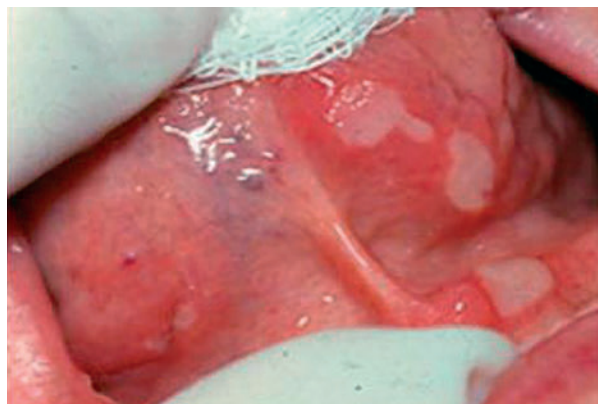
Slika 4. AntiTNF α indukovana psorijaza kod pacijenta iz KBC “Zvezdara” (izvor: KBC “Zvezdara”)



Oralne lezije

Oralna šupljina je česta lokalizacija ekstra-intestinalnih manifestacija u pacijenata sa IBD, posebno u Kronovoj bolesti. Najčešće se javljaju periodontitis i druge lezije kao što su aftozni stomatitis i u ozbiljnijim slučajevima pyostomatis vegetans. Sve bolesti prate tok IBD i ukazuju na luminalnu aktivnost bolesti. Aftozne lezije su najčešće locirane na labijalnoj i bukalnoj sluzokoži, ali mogu da zahvate i jezik i orofarinks. (Slika 5) Pyostomatis vegetans manifestuje se kao multiple, pustulozne, te ponekad hemoragična vegetacija bilo gde na oralnoj mukozi. Terapija podrazumeva antiseptike i topikalne kortikosteroide.

Slika 5. Aftozni stomatitis kod pacijenta sa IBD (izvor: internet)



Okularne manifestacije

Pored zglobova i kože, oko je treći najčešći sistem koji je zahvaćen ekstraintestinalnim manifestacijama. Dele se na primarne - udružene sa aktivnom IBD inflamacijom, sekundarne, koje su posledica komplikacija primarnih manifestacija ili IBD terapije, ko-incidentalne kod kojih ne postoji dokazana povezanost sa IBD, ali u populacionim studijama su češće nego u opštoj populaciji.

Najčešće okularne EIM su episkleritis (Slika 6) i uveitis (iritis) (Slika 7). Ređe se mogu javiti optičke neuropatije, vazookluzivni fenomeni, zadnji horioiditis, vaskulitis i intraretinalna hemoragija. A pored EIM, može doći do pojave glaukoma i katarakte kao posledica kortikosteroidne terapije.

Episkleritis se definiše kao bezbolna hiperemija konjunktive i sklere, koja nije virusne etiologije i često korelira sa aktivnošću IBD. Isto tako mogu se javiti i peckanje ili svrab.

Za razliku od episkleritisa, uveitis je jako bolan. Druga najčešća okularna EIM je upravo prednji uveitis. U odnosu na primarno mesto inflamacije, uveitisi su klasifikovani na (Standardisation of Uveitis Nomenclature - SUN):

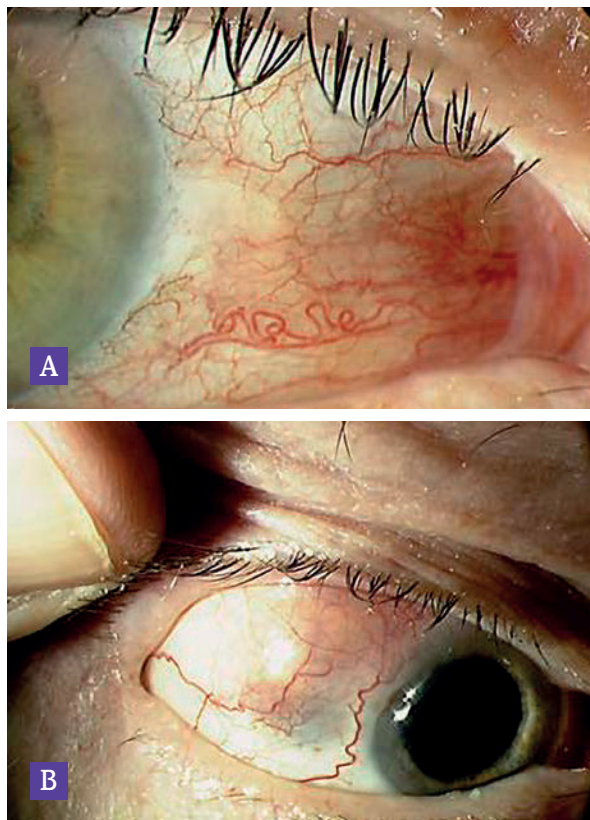
- Prednji uveitis - primarno mesto inflamacije je prednja komora;
- Intermedijarni uveitis – primarno mesto inflamacije je vitreus;
- Posteriorni uveitis – primarno mesto inflamacije je retina ili horoid;
- Panuveitis – primarno mesto inflamacije uključuje prednju komoru, vitreus, retinu i horoid.

Uveitis se javlja akutno ili subakutno i za razliku od episkleritisa, nezavisan je od toka IBD. Pacijenti navode bol u očima, zamućen vid, fotofobiju i glavobolju. Zahrta dublje slojeve, te potencijalno može da izazove i trajno oštećenje vida, stoga zahteva pravovremeno prepoznavanje i urgentno obraćanje oftalmologu. Dijagnoza se postavlja slit lampom.

Skleritis zahvata dublje slojeve i razlikuje se klinički od episkleritisa, po jače izraženom bolu, fotofobiji, kao i vidnim defektima, a zajednička im je hiperemija konjunktiva i episklere. U tim situacijama, neophodan je pregled oftalmologa, pomoću slit lampe koji će izdiferencirati prisustvo inflamatornih ćelija (uveitis i/ili skleritis). Rekurentni skleritis može da dovede do skleromalacije, ablacije retine ili otoka optičkog nerv. Stoga zahteva agresivan i brz tretman.

Terapija episkleritisa nije zahtevna, uvođenjem intestinalne bolesti u remisiju smanjuju se i oftalmološki simptomi, a kao dodatak mogu se koristiti topikalni NSAID (analgezija) i kortikosteroidi. U slučaju pojave suvoće oka, mogu se primeniti topikalne veštačke suze. U slučaju skleritisa i uveitisa, neophodni su konsultacija i tretman oftalmologa, iskusnog u ovoj oblasti, jer posledice mogu da dovedu do gubitka vida.

Slika 6. Episkleritis (A) i skleritis (B) kod IBD pacijenta (ljubaznošću dr A. Radosavljević, Klinika za očne bolesti, UKCS)



Slika 7. Uveitis kod IBD pacijenta (ljubaznošću dr A. Radosavljević, Klinika za očne bolesti, UKCS)



Hepato-pankreatično-bilijarne manifestacije

Bolesti hepatobilijarnog trakta čine neke od najčešćih ekstraintestinalnih manifestacija inflamatornih bolesti creva. Oko 30% IBD pacijenata je zahvaćeno hepatobilijarnim manifestacijama tokom svoje bolesti. Kao he-

patobilijarne manifestacije IBD izdvajaju se primarni sklerozirajući holangitis, masna jetra, hepatična granulomatoza, autoimuni hepatitis, pankreatitis, holecistolitijaza, a na umu uvek treba imati i lekovima indukovanu bolest jetre (DILI).

Najčešća među njima je primarni sklerozirajući holangitis (PSC).

Primarni sklerozirajući holangitis (PSC)

Primarni sklerozirajući holangitis (PSC) definiše se kao hronično zapaljenje intra/ekstrahepatičnih puteva, te se manifestuje fibrozom bilijarnog sistema što rezultira hroničnomolestazom. U biohemizmu prisutni su znaciolestaze, a na holangiografiji se vide karakteristične promene u žučnim putevima: multifokalne strikture i segmentne dilatacije.

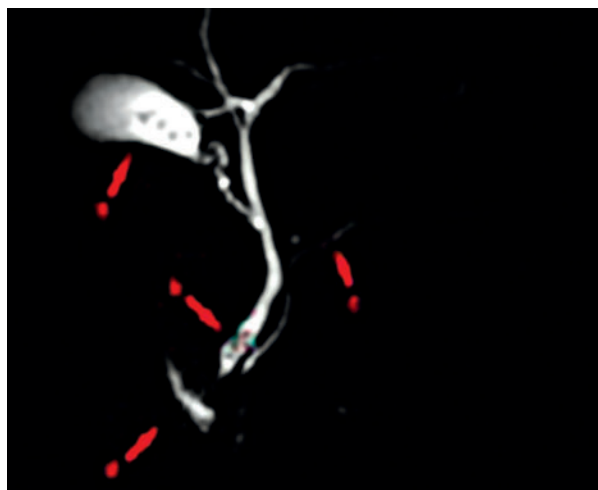
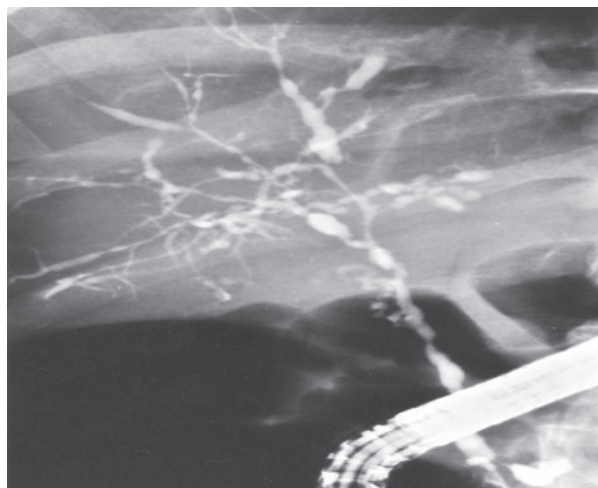
Češće se javlja u muškaraca, a prosečna životna dob u trenutku dijagnostikovanja iznosi 41 godinu. Oko 50-80% obolelih ima udruženost sa IBD, posebno UC, dok je u CD znatno ređa pojava PSC. S druge strane, samo 5% pacijenata sa IBD razvije PSC. PSC može da prethodi dijagnozi inflamatorne bolesti creva a i vice versa. Češći je u ulceroznom kolitisu nego u Kronovoj bolesti. Stoga bi pacijenti sa PSC trebalo da rade kontrolne kolonoskopije radi otkrivanja i evaluacije mogućeg udruženog IBD. Pojava PSC se povezuje sa određenim fenotipom IBD, te su najčešći nalazi udruženi sa PSC ekstenzivni kolitis sa poštedom rektuma i „backwash“ ileitis. Pacijenti sa PSC i UC imaju veću šansu za razvoj kolorektalnog karcinoma, te se zato savetuje i godišnja kontrolna kolonoskopija. S druge strane, kada je PSC udružen sa Kronovom bolešću, tok IBD je dosta benigniji.

Pacijenti mogu biti asimptomatski ili da prezentuju simptomatsku kliničku sliku u vidu umora, malaksalosti, pruritusa, povišene telesne temperature, bola ispod desnog rebarnog luka i noćnog znojenja. U laboratorijskim nalazima tipično su povišeni markeriolestaze (GGT i ALP).

- Kolonoskopija kod IBD pacijenata sa PSC se radi jednom godišnje.
- Hromo-endoskopija sa ciljanim biopsijama je preporuka za praćenje i rano otkrivanje kolorektalnog karcinoma.
- Kod pacijenta sa PSC bez dijagnostikovanog IBD kolonoskopija se savetuje svakih pet godina.

Zlatni standard za dijagnostikovanje je MRCP (Slika 8), budući da je neinvazivna, a visoko specifična i senzitivna metoda. Tipični nalaz je multifokalna segmentna stenozasakularnom dilatacijom, čiji izgled se opisuje kao „brojanica“. ERCP se preporučuje samo u slučajevima gde je neophodna intervencija ili kod sumnje na holangiokarcinom. U pacijenata sa PSC, nakon ERCP, savetuje se rektalni indometacin nakon intervencije, radi prevencije pankreatitisa. Biopsija jetre je rezervisana u slučaju dijagnostičkih nedoumica ili kada se sumnja na PSC malih žučnih puteva. Karakterističan histološki nalaz je obliterišuća fibroza malih žučnih puteva sa koncentričnom periduktalnom fibrozom poput lukovice. (Slika 9) Diferencijalno dijagnostički uzroci za sekundarni sklerozirajući holangitis moraju biti isključeni, a to su infekcije, imunodeficijencije, ishemija, bolesti pankreasa ili bolesti povezane sa IgG4.

Slika 8. Radiološki znaci primarnog sklerozirajućeg holangitisa

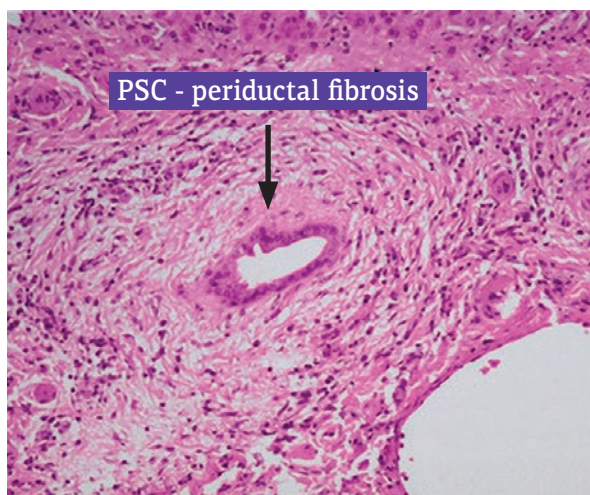


Kombinacija IBD i PSC komplikuje se holangitisom, holecistijazom, osteoporozom, deficiencijom liposolubilnih vitamina i steatorrejom. Takođe, ovi pacijenti imaju povećan rizik za razvoj maligniteta, posebno holangiocelularni karcinom (CCA) ili kolorektalni karcinom (CRC).

- Biopsija jetre se savetuje kod pacijenata sa PSC gde postoje preklapanja sa autoimunim hepatitisom, povišen IgG, autoantitela.
- Povišen serumski IgG4 ili povišen odnos IgG4/IgG1 budi sumnju na IgG4 sklerozirajući holangitis.

- U slučaju neobjašnjivih i fluktuirajućih biohemijskih abnormalnosti hepatograma, sa ili bez simptoma u sklopuolestaze se savetuje NMR-CP.
- Sekundarni PSC se mora isključiti u slučaju znakova PSC velikih žučnih vodova.
- Ukoliko je u ovoj kliničkoj situaciji NMR-CP uredan, potrebno je razmotriti biopsiju jetre ukoliko se sumnja na PSC malih žučnih vodova.

Slika 9. Patohistološki nalaz kod primarnog sklerozirajućeg holangitisa



Tok PSC-a je nezavisan od IBD, a oštećenje žučnih puteva i jetre je ireverzibilno i ne reaguje na medikamentoznu terapiju. Oboleli pacijenti mogu da razviju akutni holangitis i da progrediraju u cirozu jetre, portalnu hipertenziju, te akutnu dekompenzaciju.

Trenutno, nijedna terapija ne može da prevenira transplantaciju jetre, CCA ili smrtni ishod. Upotreba ursodeoksiholne kiseline (15-20 mg/kg/dan) dovodi do poboljšanja holestaznih parametara. Pacijenti sa izraženim strikturama mogu se lečiti endoskopskom balon dilatacijom ili postavljanjem stentova. Zlatni standard u lečenju predstavlja transplantacija

jetre. Pacijenti sa PSC i sa end-stage bolešću jetre ili sa simptomima poput nesnosnog pruritusa i rekurentnog holangitisa, moraju ući u razmatranje za transplantaciju jetre.

Zbog povećanog rizika za razvoj kolorektalnog kancera (CRC), savetuju se kolonoskopske kontrole na svakih godinu dana od dijagnostikovanja bolesti. Hromoendoskopija sa ciljanim biopsijama je metoda izbora. U pacijenata sa PSC, a bez IBD, preporučena je kontrolna kolonoskopija na svakih 5 godina. Potpuno je racionalan i skrining pacijenata sa PSC za CCA. Ultrazvučno ispitivanje biliarnog stabla ili MRI/MRCP, u kombinaciji sa CA 19-9 na svakih 6-12 meseci, čini se da je pravi pristup. Postoji prednost MRI u odnosu na EHO pregled, zbog veće senzitivnosti. ERCP ne bi trebalo uzimati u obzir kao metodu izbora za praćenje već samo u terapijske svrhe.

- Vreme do transplantacije ne može se produžiti ni jednim poznatim medicinskim tretmanom.
- Incidenca holangiokarcinoma i mortalitet ostaje nepromenjen uprkos dostupnoj terapiji.
- Iako doze ursodeoksiholne kiseline od 15 do 20 mg/kg poboljšava hepatogram, veće doze se ne preporučuju.
- Kortikosteroidi i azatioprin se savetuju kod pacijenata sa lezijama karakterističnim za AIH.

Oštećenje jetre lekovima

Oštećenje jetre lekovima, odnosno lekovima indukovana bolest jetre (DILI) udružena sa IBD nastaje usled hepatotoksičnog delovanja različitih lekova koji se upotrebljavaju upravo u borbi protiv IBD. Efekti na jetru

mogu biti u vidu prolazne elevacije enzima jetre, pa sve do sporadičnih slučajeva klinički značajnog oštećenja jetre. Postoje podaci da aminosalicilati sa incidencom od 3.2 slučajeva na milion prepisanih recepata dovode do DILI, što podrazumeva blago povišene transaminaze, markereolestaze i hipersenzitivne reakcije. Za hepatotoksično delovanje tiopurina, azatioprina i 6-merkaptopurina primarno je zaslužan produkt metabolizma ovih lekova - 6-metilmerkaptopurin. U odraslih pacijenata sa IBD, koji počinju terapiju tiopurinima, AGA savetuje rutinsko testiranje tiopurin-metiltransferaze, kao i redovan monitoring tiopurinskih metabolita radi određivanja bezbedne doze leka.

Pored prolazne elevacije transaminaza i markeraolestaze, može doći i do trajnog oštećenja jetre sa razvojem ciroze i ostalih pratećih komplikacija. Metotreksat može da izazove akutni prolazni skok transaminaza, dok prolongirana upotreba kumulativnih doza od 1.5g može dovesti do razvoja makrovezikularne steatoze i progresivne fibroze. Faktori rizika da se to dogodi uključuju upotrebu metotreksata zajedno sa alkoholom, gojaznost, dijabetes i prethodno postojeća bolest jetre. S obzirom na učestalost DILI laboratorijski monitoring jetrih enizima savetuje se na 1-3 meseca.

Portna venska tromboza

Tromboza vene porte je ozbiljna komplikacija koja se može desiti u kliničkom toku IBD. Češća je u postoperativnom periodu. Neophodno je preduzeti mere prevencije od tromboembolijskih događaja tokom hospitalizacije ili IBD egzacerbacije. Nakon postavljanja dijagnoze, indikovano je ispitivanje hemostaze kao i mogućeg postojanja nasledne trombofilije. Preporučuje se antikoagulantna terapija po vodičima.

Akutni pankreatitis

Akutni pankreatitis je obično povezan sa litijazom, unosom alkohola, neželjenim efektima leka (posebno azatioprin i 6 merkaptopurin) i sa duodenalnom Kronovom bolešću.

Dijagnoza se postavlja na osnovu prisustva minimum dva od tri sledeća kriterijuma:

- Bol u gornjem abdomenu
- Povišene serumske lipaze i amilaze (tri puta više od normalnih)
- Nalaz na abdominalnom imidžingu

Nekada je ove kriterijume teško primeniti, jer se bol u abdomenu tokom pankreatitisa može teško diferencirati od aktivne intestinalne bolesti. Patogenetski možemo reći da postoje dve forme akutnih pankreatitisa u IBD. Prva forma, povezana je sa patogenetskim mehanizmom same IBD bolesti, i tu spadaju autoimuni pankreatitis, idiopatski pankreatitis, granulomatozni pankreatitis i pankreatitis udružen sa PSC. Drugi način nastanka je usled terapije same IBD bolesti ili zbog udruženih bolesti, što uključuje biliarni pankreatitis, lekovima indukovani pankreatitis, pankreatitis usled duodenalne Kronove bolesti i post-ERCP pankreatitis.

Najčešći uzroci su, redom, lekovi (tiopurini), litijaza, alkohol i ERCP. Autoimuni IgG4-pankreatitis se takođe opisuje kod približno 4% IBD pacijenata. Što se tiče pankreatitisa izazvanog lekovima, javlja se obično 3-4 nedelje od započinjanja terapije i ima blag tok. Pored tiopurina, i 5ASA mogu da izazovu pankreatitis, ali dosta ređe.

Terapija pankreatitisa kod IBD bolesnika je u saglasnosti sa internacionalnim vodičima. Pored akutnog pankreatitisa, moguća je i pojava hroničnog, koji se morfološki karakteriše postojanjem abnormalnosti pankreasnih duktusa, povremeno i pseudotumorskim formacijama, i u najvećem broju slučajeva odsustvom parenhimskih kalcifikata.

Tromboembolijske i kardiovaskularne komplikacije

Venski tromboembolizam (VTE) je povezan sa aktivnošću IBD bolesti. IBD pacijenti imaju znatno veći rizik za razvoj tromboembolijskih događaja, pogotovu u relapsima bolesti. Najčešće forme venskog tromboembolizma su duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija. Kao što je pomenuto, VTE je u vezi sa aktivnošću bolesti, te su tako pacijenti u posebno rizičnoj situaciji upravo oni koji imaju znake aktivne i kompleksne IBD bolesti, tako da su to čestohospitalizovani pacijenti. VTE se manifestuje nespecifičnim simptomima, tako da ga uvek treba imati na umu kod svih IBD pacijenata, a pogotovu kod hospitalizovanih. Dijagnostikuje se standardnim protokolima, pomoću doplera dubokih vena donjih ekstremiteta i CT pulmoangiografijom, ukoliko se sumnja na plućnu emboliju. Terapija VTE u IBD pacijenata je ista kao kod pacijenata koji nemaju IBD. Najčešće se koriste nisko molekularni heparini, kako u prevenciji, tako i u samoj terapiji. Dugoročna terapija podrazumeva vitamin K antagoniste (acenokumarol, varfarin, fluindion) ili novije lekove, koji ne spadaju u grupu vitamina K antagonista kao što su dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i edoksaban. Dužina terapije zavisi od pronalaska ravnoteže između rizika od ponavljanja VTE događaja (prethodna istorija, faktori rizika) i rizika od krvarenja tokom terapije. Uvek na umu treba imati da tiopurini mogu da smanje efekat varfarina. Doživotna terapija se može razmatrati u IBD pacijenata koji su imali epizodu DVT dok su bili u kliničkoj remisiji bez drugih faktora rizika. Tromboprofilaksu treba primeniti kod svih hospitalizovanih pacijenata, osim u slučaju postojanja čvrstih kontraindikacija. Pored toga, IBD pacijenti koji će biti podvrgnuti operaciji treba da primaju antikoagulantnu

tromboprofilaksu tokom hospitalizacije. U nekih IBD pacijenata povećana je šansa od kardiovaskularnih bolesti, a u nešto većem riziku su osobe ženskog pola i mlađi pacijenti. Smatra se da je sistemska inflamacija glavni predisponirajući faktor za ateroskleroza i koronarnu arterijsku bolest. Pored toga u faktore rizika spada i gore pomenuta hiperkoaguabilnost. U terapiji, osim standardne terapije kardiovaskularnih bolesti i sam tretman IBD bolesti u pravcu supresije infamatorne aktivnosti ima benefite.

Renalne komplikacije

Na prvom mestu od renalnih IBD komplikacija neophodno je izdvojiti nefrolitijazu. Učestalost pojave nefrolitijaze je viša nego u opštoj populaciji.

Rizik je veći u pacijenata sa Kronovom bolešću, posebno u onih sa ileokoloničnom formom bolesti. Najčešće se radi o formiranju kalcijum-oksalatnih kamenova. Usled smanjene apsorpcije žučnih kiselina i masti, do koje dolazi usled bolesti u ileumu ili nakon resekcije samog ileuma, kalcijum se u lumen tankog creva vezuje za slobodne masne kiseline. To dovodi do povećane količine slobodnih oksalata za koje bi se inače kalcijum vezao, te se ti oksalati apsorbuju u tankom crevu i dolazi do povećanog nivou oksalata u krvi, hiperoksalurije i posledičnog nastanka oksalatnih kamenova. Prevencija oksalatnih kamenova se ogleda u oralnoj suplementaciji kalcijumom i niskom unosu oksalata.

Pored oksalatnih, mogu se formirati i kiselni kamenovi. Oni se javljaju u pacijenata sa deplecijom volumena, posebno kod onih kod kojih je postavljena ileostoma. Prevencija se postiže alkalizacijom urina, upotrebom kalcijum citrata.

Hronična inflamacija može dovesti do amiloidoze, što se prezentuje kao proteinu-

rija i renalna insuficijencija. Posebno rizična grupa su muškarci sa ileokoloničnom i/ili perianalnom Kronovom bolešću. Terapija IBD i kontrola inflamacije mogu dovesti do poboljšanja ovog stanja.

Određeni lekovi koji se koriste u terapiji IBD bolesti mogu, takođe, da dovedu do renalne toksičnosti. Intersticijalni nefritis je retka komplikacija terapije 5-aminosalicilatima. Poremećena bubrežna funkcija može biti izolovana ili udružena sa temperaturom, eozinofilijom i ospom. Kako je rizik od razvoja ove komplikacije veći na početku terapije, neophodan je monitoring renalne funkcije na svake 4 nedelje tokom prvih 3 meseca i tromesečno tokom prve godine, a potom je serumski kreatinin neophodno meriti na svakih 12 meseci; isto tako je neophodna i godišnja analiza urina. Nefrotoksičnost zavisna od doze dokazana je u terapiji ciklosporinima i takrolimusom. Ciklosporin može da dovede do akutne ili do hronične bubrežne slabosti.

Neurološke komplikacije

Najveći broj neuroloških komplikacija je svakako vezan za neželjene efekte lekova koji se primenjuju u terapiji IBD bolesti. (Tabela 2) Periferne neuropatije u IBD pacijenata treba uzeti u obzir tek nakon isključenja drugih faktora rizika, kao što su deficijencije vitamina i minerala (B12, D, E, tiamin, Cu...), hipotireoidizam, monoklonske gamopatije, HCV infekcija i dijabetes melitus. Elektromiografija, ispitivanje provodljivosti nerava i MR su često neophodni. Komplikacije koje zahvataju centralni nervni sistem su najčešće posledica tromboembolijskih događaja ili ređe centralne demijelinizacije, koja predstavlja ujedno i kontraindikaciju za primenu antiTNFα terapije. Terapija podrazumeva isključivanje odgovornog leka, lečenje komorbiditeta i normalizaciju nivoa vitamina.

Tabela 2. Neželjeni efekti terapije koja se primenjuje u IBD, klinička mimikrija sa ekstraintestinalnim manifestacijama bolesti

Lek	Neželjeni efekat
Metronidazol	Periferna neuropatija
Sulfasalazini	Periferna neuropatija, mijelitis, meningitis, Žilijan-Bare sindrom
Ciklosporin A*	Tremor, epilepsija, periferna neuropatija, centralna leukoencefalopatija, parestazija, ataksija, afazija
AntiTNFα	Centralna demijelinizacija, optički neuritis, periferna neuropatija, Žilijan-Bare sindrom
Talidomid	Periferna neuropatija
Natalizumab	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (usled JC virusa)

* Rizično je za pacijente sa niskim nivoom holesterola, magnezijuma, hipertenzijom i sa istorijom prethodnih epi napada

Pulmološke manifestacije

Pulmološke EIM u IBD su jako retke. Infekcije i neželjene reakcije lekova najčešće izazivaju parenhimske bolesti pluća. Klinički se manifestuju polimorfnim tegobama, jer može biti zahvaćen bilo koji deo respiratornog sistema. Respiratorna simptomatologija, posebno, ne sme biti zanemarena u pacijenata koji su na kortikosteroidnoj ili imunomodulatornoj terapiji i/ili antiTNFα terapiji. Kod ovih pacijenata, upravo respiratorni simptomi mogu biti prva prezentacija ozbiljnih oportunističkih infekcija. Najčešće pulmološke komplikacije su posledica terapije i to najčešće 5-ASA ili metotreksatom. Salicilati indukuju različite forme intersticijskih bolesti pluća, dok metotreksat može da dovede do hipersenzitivnog pneumonitisa ili do fibroze pluća. Plućne manifestacije su povezane sa inflamacijom disajnih puteva od glotisa pa do sitnih alveola. Najčešće srećemo bronhiektazije, strikture, hronični bronhitis ili bronhiolitis obliterans.

Što se tiče terapije, ukoliko se radi o plućnoj bolesti koja je posledica lekova, neophodno je isključiti određeni lek. Većina promena

respiratornog trakta, odgovara na terapiju kortikosteroidima. Put administracije kortikosteroida, zavisi od disajnih puteva koji su zahvaćeni. Inhalatorni kortikosteroidi (budesonid i beklometazon) su posebno efikasni kada su zahvaćeni veliki disajni putevi i predstavljaju terapiju prvog izbora u ovim situacijama. Sistemski kortikosteroidi se primenjuju u parenhimskim bolestima pluća ili kada izostaje reakcija na inhalatorne kortikosteoride. Pacijenti koji su refraktarni na steroide ili sa druge strane steroid-zavisni treba da budu lečeni imunomodularnom i/ili biološkom terapijom.

Ekstraintestinalne manifestacije IBD – terapijski pristup

Rano prepoznavanje EIM trebalo bi da pomogne u usmeravanju terapije koja će smanjiti ukupni morbiditet kod pogođenih bolesnika. Njihova pojava upućuje na težu formu inflamatorne bolesti creva. U startu je potrebno definisati aktivnost inflamatorne bolesti creva i da li je pojava EIM povezana

sa luminalnom aktivnošću bolesti. Lečenjem same bolesti doći će do sanacije i EIM, ali ne u svim slučajevima. Zato je antiTNFα terapija potentnija u ovim kliničkim situacijama, u odnosu na antiintegrinsku terapiju koja se danas favorizuje u slučaju pratećeg PSC. Gangrenozna pioderma, ankilozirajući

spondilitis zahtevaju "top-down" terapijski pristup i antiTNFα terapiju u startu. U tabeli 3 se mogu videti terapijske opcije za najčešće ekstraintestinalne manifestacije u IBD. U svakom slučaju, odluka za svakog bolesnika je individualna, a tim koji se bavi ovakvim bolesnikom multidisciplinaran.

Tabela 3. Terapijske opcije u EIM

Terapijski pristup u EIM	Prva terapijska linija	Druga terapijska linija	Treća terapijska linija
Muskuloskeletne EIM			
Aksijalne SpA	COX 2 inhibitori AntiTNFα agensi	AntiTNFα agensi	
Periferne SpA	Sistemijski steroidi Sulfasalazin Metotreksat Lokalne injekcije steroida COX 2 inhibitori	AntiTNFα agensi	IL 12/23 inhibitori JAK inhibitori
Neinflamatorne artralgijske u IBD pacijenata	Fizikalna terapija COX 2 inhibitori	/	/
Kožne EIM			
Erythema nodosum	Kontrola crevne bolesti COX 2 inhibitori	Kratak kurs sistemskih steroida (1-2 nedelje) hidroksihlorokin	/
Pyoderma gangrenosum	Nega rane Topikalna terapija (steroidi ili takrolimus)	Sistemijski kortikosteroidi Kalcineurinski inhibitori: oralni ciklosporin ili AZA/MTX	AntiTNFα agensi
Hidradenitis supurativa	Topikalna antibiotska terapija (Klindamicin) Oralni tetraciklini	Hirurška drenaža Kombinovana terapija multiplim antibioticima	AntiTNFα agensi
Psorijaza	Topikalni steroidi, derivati vitamina D, takrolimus, fototerapija, fotohemoterapija	MTX/ciklosporin/ Acitretin/estri fumarne kiseline	AntiTNFα agensi IL 12/23 inhibitori IL23 inhibitori

Terapijski pristup u EIM	Prva terapijska linija	Druga terapijska linija	Treća terapijska linija
Očne EIM			
Episkleritis	/	Topikalni kortikosteroidi	/
Skleritis	Deksametazonske kapi za oči	Sistemiški kortikosteroidi	/
Prednji uveitis	Topikalni/ sistemiški kortikosteroidi	Topikalni kortikosteroidi Sistemiški kortikosteroidi AntiTNFα agensi	/

Ekstraintestinalne manifestacije u inflamatornim bolestima creva – PRIKAZ SLUČAJA 1

Pacijent F.D., 1965. godište, prvi put u Vašu ambulantu dolazi u julu 2016. godine. Prilikom uzimanja anamneze saznajete da je pacijentu prva dijagnoza ulceroznog kolitisa postavljena 2012. godine, kada su kao terapija održavanja uvedeni sistemski i lokalni mesalazini, ali bez postizanja kliničke, laboratorijske ili endoskopske remisije bolesti. U maju 2016. godine, usled povišenih vrednosti ALP i GGT (736 U/L i 934 U/L redom), uz uredan nalaz AST i ALT, urađene su najpre imunološke analize (pANCA, ANA, AMA negativna), a potom i CT abdomena koji je pokazao ekstrahepatične i intrahepatične promene (subsegmentne stenoze) i suspektne promene holecistitisa.

Koja od sledećih tvrdnji nije tačna?

- A Primarni sklerozirajući holangitis (PSC) je češći kod muškaraca nego kod žena
- B PSC je češći kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom nego sa Kronovom bolešću
- C PSC ne može prethoditi dijagnozi IBD
- D Kod pacijenata sa PSC očekujemo ekstenzivnu formu UC

Tačan odgovor: C

Objašnjenje: Oko 85% pacijenata koji imaju PSC ima i IBD (od toga 75% UC, a 5-10% CD), dok samo 5% pacijenata sa UC i 2% pacijenata sa CD razvije PSC tokom života. Dijagnoza PSC može i prethoditi dijagnozi IBD, te kod svih pacijenata koji imaju PSC, ali ne i IBD (bar ne još uvek dokazan), treba raditi kolonoskopiju svakih 5 godina

radi otkrivanja eventualnog IBD. Očekujemo da će pacijenti sa UC i PSC imati ekstenzivnu formu (čak uz prisustvo „backwash“ ileitisa), dok će oblik Kronove bolesti najčešće biti ograničen na kolon i u blažoj formi.

Koja dijagnostička metoda je zlatni standard u dijagnostikovanju PSC?

- A UZ abdomena
- B MRCP
- C ERCP
- D Biopsija jetre

Tačan odgovor: B

Objašnjenje: MRCP ima veću senzitivnost od UZ abdomena kada je u pitanju postavljanje dijagnoze i praćenje PSC. Invazivne metode, kao što su ERCP i biopsija jetre treba izbegavati u rutinskoj dijagnostici. ERCP se radi u slučaju sumnje na holangiokarcinom ili ukoliko je neophodna intervencija, a biopsija jetre kod sumnje na „overlap“ sindrom.

Pacijent navodi da ima 5-6 prolivastih stolica na dan, sa prisustvom krvi i sluzi u manje od 50% stolica, urađena je totalna kolonoskopija sa ileoskopijom i zaključeno je da se radi o ekstenzivnoj formi ulceroznog kolitisa (Mayo subscore 3).

Šta biste dali ovom pacijentu u terapiji?

- A Ursodeoksiholnu kiselinu, mesalazine
- B Ursodeoksiholnu kiselinu, mesalazine, kortikosteroide

- C Ursodeoksiholnu kiselinu, mesalazine, kortikosteroide, AZA
- D Ursodeoksiholnu kiselinu, mesalazine, kortikosteroide, biološku terapiju

Tačan odgovor: D

Objašnjenje: Ursodeoksiholna kiselina dovodi do poboljšanjaolestaznih parametara, ali ne utiče na ukupno preživljavanje pacijenata. Mesalazine možemo posmatrati kao doživotne lekove kod pacijenata sa UC (a posebno kod onih koji imaju pridružen i PSC!), s obzirom na to da smanjuju rizik od nastanka CRC. Kortikosteroidi se koriste za „gašenje požara“ a s obzirom na to da je pacijent hronično aktivan na terapiji mesalazinima, neophodan mu je i terapijski „step up“ u terapiji održavanja, nakon što ga kortikosteroidnom terapijom uvedemo u remisiju. Imunosupresivi se ne koriste u lečenju PSC ukoliko ne postoje elementi „overlap“ sindroma, te nam je najbolji izbor terapije biološka terapija.

Kod pacijenta je, usled pozitivnog Quantiferon Gold Test-a, odloženo uvođenje biološke terapije, te do završetka lečenja latentne tuberkuloze ipak je uključen AZA kao terapija održavanja. Potom je pacijent bio, od maja 2017. godine do aprila 2018. godine, na terapiji vedolizumabom (kao lekom koji je pokazao inicijalne obećavajuće rezultate u lečenju IBD i PSC). Po završetku terapije VDZ, pacijent je vraćen na terapiju AZA. Od juna 2018. godine pacijent je bio u kliničkoj i laboratorijskoj remisiji bolesti. U avgustu 2019. godine viđena je ilekolo-noskopski na 60 cm od spoljašnjeg analnog otvora infiltrativno-proliferativna promena, koja stenozira lumen u potpunosti, histoloških karakteristika adenokarcinoma.

Koja od sledećih tvrdnji je tačna?

- A Kod pacijenata sa UC i pridruženim PSC kolonoskopija se radi na godišnjem nivou
- B Pacijenti sa UC i pridruženim PSC imaju povećan rizik od CRC i holangiokarcinoma
- C Za praćenje PSC predlaže se ultrazvučno ispitivanje bilijarnog stabla ili MRI/MRCP u kombinaciji sa CA19-9 na svakih 6-12 meseci
- D Sve tvrdnje su tačne

Tačan odgovor: D

Objašnjenje: Pacijenti sa IBD imaju povećan rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma, a ako pri tom imaju pridružen i PSC raste i rizik od nastanka holangiokarcinoma, zbog čega se ovi pacijenti redovno prate, na godišnjem nivou se rade kolonoskopije, magnetna rezonanca i CA 19-9.

Pacijentu je 02. 09. 2019. godine urađena totalna kolektomija sa ileorekto LT anastomozom, a početkom oktobra 2019. godine urađen je CT abdomena, na kojem se vidi masivni ascites, bez jasno vidljivih peritonealnih depozita i znakova rest/recidiva bolesti. Urađena je punkcija ascitesa, citološki nalaz odgovara malignom izlivu sa prisustvom ćelija metastatskog slabo diferentovanog karcinoma. Pacijent je prezentovan Konzilijumu, koji je doneo odluku da se u slučaju oporavka opšteg stanja pacijenta primeni sistemska HT u nadležnom onkološkom centru. Nažalost, pacijent je neposredno nakon hospitalizacije u oktobru 2019. godine preminuo.

Ekstraintestinalne manifestacije u inflamatornim bolestima creva – PRIKAZ SLUČAJA 2

Pacijent Z. V., 1982. godište, upućen je sa Instituta za reumatologiju u Vašu gastroenterološku ambulantu juna 2020. godine, jer osim bolova u vratu, zatim duž čitavih leđa, u kukovima i u zglobovima levog kolena, unazad 5 meseci, takođe ima i epizode prolivastih stolica, sa prisustvom krvi i sluzi. S obzirom na to da je ovo knjiga o inflamatornim bolestima creva, ni ne sumnjate da će se kod pacijenta postaviti ta dijagnoza, te da su reumatološke tegobe zapravo ekstraintestinalne manifestacije.

Kojem tipu muskuloskeletnih ekstraintestinalnih manifestacija odgovara opisana klinička slika?

- A Periferne artropatije tip I
- B Periferne artropatije tip II
- C Ankilozirajući spondilitis
- D Sakroileitis
- E Tačni odgovori su A i B
- F Tačni odgovori su C i D
- G Nijedan odgovor nije tačan

Tačan odgovor: F

Objašnjenje: Podsetimo se da su muskuloskeletne EIM, a posebno artropatije najčešće EIM kod IBD pacijenata, i da se mogu javiti i kod preko 20% pacijenata. Kod našeg pacijenta nisu zahvaćeni periferni zglobovi, već predominantno kičmeni stub i sakroilijačni zglobovi, što odgovara kliničkoj slici aksijalnih artropatija, u koje spadaju ankilozirajući spondilitis (AS) i sakroileitis.

Udruženost kog antigena se viđa kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom?

- A HLA B 27
- B HLA DR 3
- C HLA DR 4
- D Nijedan odgovor nije tačan

Tačan odgovor: A

Pacijentu je juna 2020. godine na Institutu za reumatologiju postavljena dijagnoza AS i sakroileitisa, inicijalno na osnovu rendgenskog snimka a potom je dijagnoza potvrđena i pomoću MRI. Pacijent je, kao što smo već naveli, usled gastrointestinalne simptomatologije upućen u gastroenterološku ambulantu.

Koja od sledećih tvrdnji je tačna?

- A Aksijalne artropatije se javljaju češće od perifernih artropatija
- B Aksijalne artropatije su češće kod žena nego kod muškaraca
- C Aksijalne artropatije prate tok inflamatorne bolesti creva
- D Nijedna od tvrdnji nije tačna

Tačan odgovor: D

Objašnjenje: Aksijalne artropatije su ređe od perifernih artropatija, javljaju se češće kod muškaraca i nezavisne su od toka bolesti, za razliku od perifernih artropatija koje se pogoršavaju sa pogoršanjem luminalne bolesti (posebno tip I).

Pacijentu je urađena kolonoskopija, na kojoj su videne aftozne lezije na preskok, koje zahvataju rektum, čitav kolon i terminalni ileum. Endoskopska slika odgovara Kronovoj bolesti, što je potom potvrđeno i patohistološki. Laboratorijski prisutna je mikrocitna anemija (Hgb 11.0 g/dL, MCV 73.8 g/fL, sFe 6.4 Umol/L feritin 15 ng/mL, saturacija 0.15) uz pozitivan inflamatorni sindrom (CRP 67.8 mg/L), dok su koprokultura, Rtg srca i pluća, virusni markeri, QGT negativni. Započeta je kortikosteroidna terapija, na koju je pacijent imao dobar luminalni odgovor (postignuta je klinička i endoskopska remisija bolesti već u septembru 2020. godine), sa delimičnim povlačenjem reumatoloških manifestacija.

Koji je Vaš sledeći korak u terapiji?

- A Uvesti mesalazinsku terapiju
- B Uvesti AZA
- C Uvesti biološku antiTNF α terapiju
- D Uvesti biološku terapiju u vidu VDZ

Tačan odgovor: C

Objašnjenje: Setite se da su ekstraintestinalne manifestacije učestalije kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom nego sa Kronovom bolešću, i da su češće kod onih pacijenata sa CD kod kojih je zahvaćen kolon. Kod ovog pacijenta dominira reumatološka slika koja se ne može adekvatno kupirati acetaminofenom, tako da dalja terapija predstavlja izazov. Upotreba NSAIL sama po sebi može da izazove relaps IBD, te se ista ne preporučuje. Sulfasalazini i MTX imaju limitiran efekat, dok se kao najbolja terapijska opcija pokazala antiTNF α terapija. Do sada ste već sigurno zapamtili da je vedolizumab gastroselektivan lek, te da

neće imati adekvatan efekat na ekstraintestinalne manifestacije.

Lečenje ovog pacijenta je započeto salazopirinom, prekinutim usled prebojenosti urina, potom je uključen MTX, sa kojim dolazi do porasta transaminaza, te je s obzirom na dominirajuću kliničku sliku reumatološkog oboljenja započeta terapija antiTNF α lekom (ADA). Pacijent je bio na ADA od januara do aprila 2021. godine, kada se lek isključuje usled nepodnošenja i pored dobrog odgovora i postizanja optimalnog nivoa leka (TL 7.09 μ g/L, At < 2.5 U/mL). Tri meseca kasnije, u julu 2021. godine, pacijent dolazi u pogoršanom stanju, navodi da ima vodenaste stolice, 5-6/24h, sa prisustvom krvi i sluzi u 50% stolica, a prisutna su i pražnjenja u vidu čiste krvi i sluzi. Kao dominantne tegobe pacijent navodi glavobolju, bolove i ukočenost u vratu i lumbalnom delu kičmenog stuba. Na kolonoskopiji videne su u distalnom delu transverzuma, iza lijenalne fleksre, kao i u descendnom i sigmoidnom kolonu, plaže hiperemične sluznice sa retkim aftoznim lezijama. Laboratorijski je prisutna sideropenijska anemija sa trombocitozom i povišenim markerima inflamacije. Na prijemu ste pacijentu započeli kortikosteroidnu terapiju, a po pristizanju svih nalaza odlazite u bolničku sobu da se sa pacijentom dogovorite oko dalje terapije. Pacijenta zatičete kako radi jutarnju gimnastiku.

Koja od sledećih tvrdnji nije tačna?

- A Fizikalna terapija može da pomogne u održavanju fleksibilnosti kičmenog stuba.
- B Kod pacijenta je potrebno nastaviti lečenje biološkom terapijom, i to lekom van klase, u vidu vedolizumaba.

C Kod pacijenta je potrebno nastaviti lečenje biološkom terapijom, i to antiTNF α lekom u vidu IFX.

Tačan odgovor: B

Objašnjenje: S obzirom na to da se kod pacijenta radilo o nepodnošenju leka, a ne gubitku odgovora na isti uz visoke vrednosti TL i niske vrednosti At, nije potrebna

zamena leka van klase, već je indikovano dalje lečenje antiTNF α terapijom, odnosno IFX, koja se pokazala kao najbolja opcija za lečenje reumatoloških EIM.

Pacijent je prvu dozu IFX primio oktobra 2021. godine, a uvedena mu je i IMD terapija u vidu AZA, naravno uz redovne kontrole krvne slike, enzima jetre i pankreasa.

Literatura

- Agarwal A and Andrews J. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013; 38(6), 563–572.
- Annese V. A Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Saudi J Med Med Sci*. 2019;7(2):66-73.
- Atzeni F, Defendenti C, Ditto C., et al. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13(1), 20–23.
- Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz S and Korzenik R. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 34(11–12), 1318–1327.
- Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7227–7236.
- Harbord M, Annese V, Vavricka S, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Muri Boberg K et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016, 239–254.
- Juillerat P, Christen-Zach S, Troillet FX, et al. Infliximab for the treatment of disseminated pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. Case report and literature review. *Dermatology*. 2007;215:245–251.
- Macarena Klein, Paulina Núñez, Constanza Bay, Carolina Pizarro, Rocío Sedano, Rodrigo Quera. Liver Disorders in Inflammatory Bowel Disease. *EMJ Hepatol*. 2020;8[1]:26-32.
- Melek, J. and Sakuraba, A. Efficacy and safety of medical therapy for low bone-mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a meta- analysis and systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 12(1), 32–44.e5.
- Núñez FP et al. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: intestine-liver interrelation. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(5):316-25.
- Oikonomou, K., Kapsoritakis, A., Eleftheriadis, T., et al. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011; 17(4):1034-45.
- Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(10):585-95.
- Trikudanathan G, Venkatesh PG, Navaneethan U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2012;72:2333–2349.
- Vavricka S, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos P, Navarini A and Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1982–1992.

LEKCIJA

7

Optimizacija terapije u inflamatornim bolestima creva

Priredio: Srđan Marković

Kronova bolest je hronična, imuno posredovana inflamatorna bolest creva, nepoznate etiologije, čija je glavna karakteristika transmuralna inflamacija koja može zahvatiti zid creva celokupnom dužinom, od usta do anusa, sa mogućnošću razvoja ozbiljnih fizičkih i psihičkih morbiditeta. Incidenca Kronove bolesti je u neprestanom porastu, stoga predstavlja težak teret za zdravstvene sisteme širom sveta. Iako stopa potrebe za hirurškom intervencijom opada usled napretka u terapiji, oko 70% pacijenata obolelih od Kronove bolesti u nekom momentu toka bolesti, ima potrebu za hirurškom intervencijom. Tradicionalno, Kronova bolest se leči sa takozvanim „step-up“ pristupom, baziranim na rezultatima studija koje su koristile subjektivne indekse aktivnosti, kao što su CDAI (Crohn's disease activity index) i Harvey -Bradshaw index (HBI), kako bi se evaluirala efikasnost tretmana. (Lekcija 1) „*Step-up*“ pristup podrazumeva postepenu intenzifikaciju tretmana, gde se biološka terapija započinje samo ukoliko farmakološka terapija sa 5-ASA lekovima, koritikosteroidima i imunomodulatorima (purinski analozi i metotreksat) ne daje željene rezultate. S druge strane, postoji metod „*top-down*“ pristup za iniciranje remisije pomoću biološke terapije, koji je uveden kako bi se istakao problem velikog broja pacijenata bez odgovora na konvencionalnu farmakološku terapiju. Danas, „*treat-to-target*“ ili proaktivni pristup redefiniše terapijske ciljeve u lečenju Kronove bolesti, težeći poboljšanju objektivnih parametara inflamacije, npr. C-reaktivni protein (CRP) i fekalni kalprotektin (FCAL), kao dodatak na subjektivne parametre (PROs - *patient reported outcomes*), koristeći i indekse aktivnosti i biomarkere. Ovakav pristup omogućava lekaru bolju informisanost o bolesti tokom donošenja odluke o modifikovanju terapije kako bi se postigla duboka remisija, npr. klinička remisija sa „*mucosal-healing*“. Tok Kronove bolesti je dosta nepredvidiv. Tokom perioda od 10 go-

dina, lokalizacija bolesti obično ostaje mirna, dok ponašanje bolesti progredira. Stoga, veliki broj pacijenata razvija fistulizirajuće komplikacije ili stenoze, usled smenjivanja perioda kliničke remisije i egzacerbacija bolesti, što dovodi do kumulativnog oštećenja intestinalne sluznice. Oštećenje sluznice može se meriti Lemanovim indeksom (LI), koji u obzir uzima poprečne preseke na imidžingu, sa ili bez endoskopskih nalaza, zavisno od lokalizacije. Pacijenti sa progresijom bolesti i povećanjem intestinalnog oštećenja, definisani sa promenom LI skora većom od nule, imaju veće šanse da budu podvrgnuti hirurškom lečenju i da zahtevaju veći utrošak zdravstvenih resursa.

Dugoročni cilj terapije Kronove bolesti je upravo uticaj i promena toka bolesti, kako bi se sprečila progresija i kumulativno intestinalno oštećenje. Studije su pokazale da su pacijenti sa dokazanim endoskopskim „*mucosal-healing*“, unutar prve godine od inicijalne dijagnoze Kronove bolesti, imali manju stopu hospitalizacije, smanjen rizik za operativno lečenje, kao i bolji skor na upitnicima o kvalitetu života, kao i bolji dugoročni ishod. AntiTNF α terapija pokazala je efikasnost u promeni toka Kronove bolesti. Nekoliko studija su ispitivale „*top-down*“ pristup, kao što su SONIC i REACT studija, te su demonstrirale superiornu efikasnost i/ili bezbednost ranog kombinovanja imunosupresivne terapije, u poređenju sa standardnim „*step-up*“ pristupom. To opravdava upotrebu bioloških agenasa rano u toku bolesti, kako bi se pristupilo agresivnoj borbi protiv TNF α – posredovane inflamacije i kako bi se brzo postigla duboka klinička remisija sa mukoznim i histološkim zaceljenjem. Ovakav agresivniji pristup teži da smanji kumulativne efekte intestinalnog oštećenja, stopu hospitalizacije, hirurgiju, incidencu neoplazmi, troškove lečenja, kao i pobojašnje celokupnog kvaliteta života i smanjenje nivoa mortaliteta, prevenirajući komplikacije usled dugoročne upotrebe kortikosteroida.

Međutim, antiTNFα biološki agensi nisu podobni za svaki fenotip bolesti. Proučavajući genome obolelih pacijenata, Dubinsky i saradnici su formulisali prediktivni model, koji može pomoći u izboru terapije, tj. da li će doći do odgovora na antiTNFα lekove ili ne. Alternativni biološki agensi, ukoliko ne dođe do odgovarajućeg terapijskog odgovora ili oni koji se mogu koristiti kao prva linija u jasno definisanim kliničkim situacijama su:

- AntiIL12/23 – ustekinumab,
- Antia4integrin – natalizumab,
- Antia4β7 integrin – vedolizumab.

Biološka terapija je nesumnjivo pokazala efikasnost u promeni toka Kronove bolesti. Stoga je imperativ terapije Kronove bolesti, ali i ulceroznog kolitisa, odabrati pravi pristup koji odgovara inflamatornom mehanizmu, specifičnom za pacijenta.

Indukcija remisije sa „top-down“ pristupom, kombinovanjem biološke i imunomodulatorne terapije, može imati veći efekat u indukciji remisije bez steroida u *de novo* dijagnostikovanih pacijenata, nego konvencionalni „step-up“ pristup - uvođenje kortikosteroida, praćeno sekvencionalnim uvođenjem imunomodulatora i antiTNFα terapije. U „top-down“ otvorenoj, multicentričnoj, randomizovanoj studiji 60% (39/65) pacijenata postiglo je remisiju u rano kombinovanoj imunosupresivnoj grupi (infliksimab kombinovan sa azatioprinom), u poređenju sa 35,9% (23/64) pacijenata lečenih konvencionalnim pristupom (kontrolna grupa), u 26. nedelji ($p=0,0062$). Slično, stopa remisije kod pacijenata koji nisu bili na steroidima i u 52. nedelji ostala je značajno viša u „top-down“ grupi - 61,5% (40/65) u poređenju sa 42,2% u „step-up“ grupi ($p=0,028$). Čak šta više, kombinovana imunosupresivna terapija je efikasnija u indukovanju nesteroidne remisije nego monoterapija, antiTNFα ili imunomodulatorima. SONIC studija je pokazala da je 56,8% (96/169) pacijenata na kombinovanoj terapiji (IFX i AZA) postiglo nesteroidnu remisiju za

26 nedelja, u poređenju sa 44,4% (75/169) na monoterapiji infliksimabom i 30,0% (51/170) na monoterapiji azatioprinom. Slično, metaanaliza sedam studija, obuhvatajući 1984 pacijenata, dokazala je da je kombinovana terapija sa adalimumabom efikasnija u postizanju remisije nego monoterapija adalimumabom. Dok REACT studija nije potvrdila značajnu razliku u stopi kliničke remisije između „top-down“ i „step-up“ pristupa nakon jedne godine. Međutim, značajno su manje bile komplikacije i potreba za hirurškom intervencijom u „top-down“ grupi, nakon dve godine. Bitno je napomenuti da je navedena studija koristila HBI pre nego objektivne parametre aktivnosti bolesti kako bi ocenila kliničku remisiju, čime se eventualno može objasniti nemogućnost studije da se utvrdi razlika između terapijskih pristupa.

Terapija IBD može biti optimizovana uz aktivni pristup ili uz usku kontrolu, umesto da se primenjuje „wait and see“ pristup. Uska kontrola (engl. „tight control“) podrazumeva pristup terapiji putem algoritma, gde kliničari mogu da modifikuju i prilagode terapiju u skladu sa željenim ishodom i dobijenim rezultatima, koji se procenjuju na osnovu subjektivnih indeksa pacijenata i/ili laboratorijskih parametara, merenih u unapred definisanim vremenskim intervalima. CALM studija je bila prva „top-down“ studija koja je poredila stope remisije uske kontrole nasuprot konvencionalnom kliničkom praćenju kako bi se biološka terapija optimizovala, tj. davala u adekvatnoj dozi. U nedeljama 1, 11, 23. i 35, CDAI, CRP i FCAL korišćeni su kao ciljni parametri u grupi uske kontrole, dok je samo CDAI korišćen u grupi sa konvencionalnim praćenjem. Nakon 48 nedelja, grupa uske kontrole dostigla je značajno veće stope duboke remisije sa „mucosal healing“ u poređenju sa grupom koja je lečena konvencionalnim pristupom, baziranim na CDEIS (Crohn's disease endoscopic index of severity), 46.0% (56/122) vs. 30.0% (37/122) ($p = 0.01$), redom. Slično

tome, TAXIT studija je poredila efikasnost smanjivanja ili povećavanja doze infliksimaba radi postizanja remisije nakon jedne godine uz usku kontrolu, između pristupa uske kontrole gde su praćeni ciljni nivoi koncentracije leka bili 3-7 µg/mL i konvencionalnog kliničkog monitoringa (simptomi i CRP). Iako tokom godinu dana nije bilo statistički značajne razlike između dve grupe, u doziranoj grupi su primećene manje stope egzacerbacija bolesti tokom terapije u poređenju sa drugom grupom 7.0% (9/128) vs. 17.0% (21/123) ($p = 0.018$), redom. Uz to treba pomenuti da su pacijenti sa nivoima infliksimaba >7 µg/mL bezbedno sniženi na dozu leka 5mg/kg i da su se povećali intervali primene leka za 2 nedelje, te su koncentracije leka održavane između 3-7 µg/mL, što je dovelo do 28% uštede. Monitoring nivoa adalimumaba u pacijenata sa niskim nivoima leka i niskog titra antitela na adalimumab dokazao je benefite optimizacije doze leka uz imunosupresivnu terapiju. Jedna studija pokazala je da je "mucosal healing" čvrsto povezan sa višim koncentracijama adalimumaba (mediana = 14,7 µg/mL) u poređenju sa grupom pacijenata koji nisu postigli mukozno zaceljenje, a koji su imali niže nivoe leka (mediana = 3,4 µg/mL). U istoj studiji pronađen je optimalni nivo leka adalimumaba gde je "cut-off" vrednost za endoskopski dokazan "mucosal healing" iznosio 8,1 µg/mL, što nam govori da lekari mogu bolje držati Kronovu bolest pod kontrolom adalimumabom, ukoliko se cilja na tačno određeni nivo koncentracije leka za dostizanje "mucosal healing". U POCER studiji, proaktivni pristup terapiji se pokazao efikasniji u prevenciji posthirurške endoskopske remisije bolesti nakon hirurške intervencije, u roku od 18 meseci, u poređenju sa standardnom negom. U ovoj studiji, proaktivni pristup podrazumevao je kolonoskopiju na 6 meseci posle hirurške intervencije, a kao dodatak CDAI skor, koristio se i Rutgeert's skor (≥ 2) radi ocenjivanja

rekurentne inflamacije na anastomozi. Grupa sa standardnom negom nije bila podvrgnuta posthirurškim kolonoskopijama, već se njihov monitoring obavljao na CDAI koji se bazira na simptomima, a modifikacije terapije vršene su na osnovu simptoma pacijenta. Proaktivni pristup monitoringu i menadžmentu Kronove bolesti kroz usku kontrolu nesumnjivo obezbeđuje superiorniji ishod po pacijenta, jer naoružava lekara objektivnim kliničkim podacima radi bolje informisanosti, te donošenja odgovarajućih terapijskih odluka, što je pokazano u navedenim studijama.

Ponekad postoji diskrepanca između kliničkih simptoma i mukozne inflamacije u pacijenata sa Kronovom bolešću. Pacijenti koji se prezentuju sa ozbiljnom kliničkom slikom, npr. bol u abdomenu, izmenjena peristaltika, mučnina i povraćanje, mogu imati minorne mukozne lezije. S druge strane, oni sa značajnim lezijama mukoze mogu biti nedovoljno lečeni zbog lakše kliničke prezentacije. Stoga, logično je zaključiti da samo simptomi bolesti nisu dovoljno tačan parametar, te se kliničari ne mogu u potpunosti osloniti na kliničku prezentaciju prilikom modifikacije terapije. Dok je endoskopija zlatni standard prilikom dijagnostikovanja inflamatornih bolesti creva, istovremeno je i vremenski opterećujuća za lekara da je često izvodi, a sa sobom nosi i određene rizike, te nelagodnost po pacijenta, kao i troškove. Takođe, standardna ileokolonoskopija nam ne daje mogućnost da zavirimo u tanko crevo, proksimalno od terminalnog ileuma. Stoga, neophodni su nam specifičniji i verodostojniji IBD biomarkeri koji mogu da popune zjap između subjektivnih simptoma i objektivnih endoskopskih nalaza, kako bi lekar mogao da na odgovarajući način sagleda aktivnost bolesti ukoliko se radi o tankocrevnoj Kronovoj bolesti, ali je dovoljna kada se radi o ulceroznom kolitisu. Kod velikog broja pacijenata sa ulceroznim kolitisom u pogoršanju dovoljna je i sigmoidoskopija.

U IBD pacijenata sa aktivnom inflamacijom ističe se značajan porast u vrednostima fekalnog kalprotektina (FCAL), laktoferina, polimorfonuklearne neutrofilne elastaze (PMN) i serumskog CRP, u poređenju sa mirnim periodima bolesti. Biomarkeri iz stolice (FCAL, PMN laktoferin) pokazali su se specifičniji i značajno bolji za predikciju endoskopske aktivnosti bolesti nego serumski biomarkeri. Konkretno, fekalni kalprotektin korelira sa SES-CD endoskopskim skorom, i to značajno više nego serumski CRP. Iako, fekalni kalprotektin i CRP postaju opšte prihvaćeni kod kliničara, mana im je što su to nespecifični markeri inflamacije. Noviji biomarkeri kao što su molekularni šaperoni - "heat shock" proteini 60 (Hsp-60) trenutno u eksperimentalnoj fazi kao potencijalni indikatori aktivnosti inflamatornih bolesti creva.

Fekalni kalprotektin

Fekalni kalprotektin je biohemijski parametar koji pokazuje nivo kalprotektina, 36 kDa granulocitni protein iz S100 familije sa antimikrobnom sposobnošću vezivanja cinka i kalcijuma u stolici. Nivoi fekalnog kalprotektina koreliraju sa kliničkom i mukoznom aktivnošću IBD u kolonu. Studija koju su sprovedi Zittan i saradnici pokazala je da "cut-off" vrednost fekalnog kalprotektina $>100 \mu\text{g/g}$ ima senzitivnost od 92% i specifičnost od 56% u predviđanju kliničke aktivnosti bolesti, dok ima senzitivnost od 100% i specifičnost od 64% u predviđanju endoskopske aktivnosti bolesti. Dalje, "cut off" vrednost $>200 \mu\text{g/g}$ bila je 81% senzitivna, 53% specifična, te 86% senzitivna, 93% specifična za kliničku odnosno endoskopsku ocenu aktivnosti bolesti, redom. Navedena studija je pored toga dokazala da "cut off" vrednosti fekalnog kalprotektina $<100 \mu\text{g/g}$ imaju najveću senzitivnost i najjaču negativnu prediktivnu vrednost

u uspostavljanju kliničke i endoskopske remisije, a pored toga korelira i sa histološkom remisijom i odsustvom bazalne plazmocitoze u Kronovoj bolesti lokalizovanoj na kolonu.

Korelacija između fekalnog kalprotektina i tankocrevne Kronove bolesti je nešto manje zapažena. Jedna studija navodi da je FCAL podjednako senzitivna i za tankocrevnu i kolonsku Kronovu bolest. Dok druga studija navodi da FCAL korelira u dobroj meri sa ilealnom inflamacijom na imidžingu i hirurškoj patologiji. Novije studije se bave ispitivanjem FCAL kao surogat markera za aktivnost tankocrevne Kronove bolesti. Te je tako jedna studija pokazala niski nivo povezanosti između FCAL i endoskopske aktivnosti bolesti u izolovanoj tankocrevnoj Kronovoj bolesti. "Cut off" vrednost $>100 \mu\text{g/g}$ ima senzitivnost od 75% i specifičnost od 50%, uz nisku prediktivnu vrednost, svega 50%. S druge strane ova studija je potvrdila vezu između FCAL i endoskopske aktivnosti bolesti kod zahvaćenog kolona pri istim "cut-off" vrednostima.

Fekalni kalprotektin treba sa oprezom koristiti u dijagnostici i monitoringu bolesti kada je zahvaćeno tanko crevo dok je, nasuprot tome, odličan marker inflamacije kolona.

C-reaktivni protein

C-reaktivni protein (CRP) je reaktant akutne faze zapaljenja, produkovan od strane hepatocita i predstavlja nespecifični marker inflamacije. Njegova funkcija je opsonizacija i olakšavanje fagocitoze. CRP je lako merljiv iz seruma i tokom rutinske provere. Njegova efikasnost kao prediktora aktivnosti bolesti u CD može biti povezana sa lokalizacijom aktivne inflamacije; tako je zaključeno da su vrednosti CRP u vezi sa CDAI skorom kod fenotipa gde je zahvaćen kolon, dok sa tankocrevnom CD to nije slučaj. Meta-analiza 19 studija ($n=2499$ IBD pacijenata) utvrdila je vezu između CRP i endoskopske

aktivnosti bolesti sa senzitivnošću od 49% i specifičnošću od 92% sa "cut off" vrednostima CRP od ≥ 5 , 7 i 10 mg/L. Druga studija je pokazala statistički značajnu vezu između CRP i endoskopske aktivnosti. Glavni ograničavajući faktor CRP je upravo to što je on nespecifični marker inflamacije, te može biti povišen usled infekcije ili ekstraintestinalne inflamacije, a ne samo kod intestinalnog zapaljenja. Osim toga, CRP u 20-25% slučajeva nije povišen u pacijenata sa Kronovom bolešću koji relapsiraju, i to usled polimorfizma CRP gena.

Multifaktorijski indeksi aktivnosti bolesti

Indeksi bazirani na simptomima bolesti su loši prediktori endoskopske ocene bolesti. Subjektivni indeksi aktivnosti bolesti, kao što su CDAI i HBI, često ne korelišu sa endoskopskim nalazima. Tako je cilj objediniti subjektivne indekse aktivnosti sa laboratorijskim biomarkerima u jedinstveni indeks, kako bi se mogla predvideti prava slika endoskopske aktivnosti bolesti. HBI-PRO je upravo takav jedan indeks koji kombinuje HBI sa PROp, PROc i CRP. U studiji, koju je sproveo Zittan sa saradnicima, HBI-PRO se pokazao senzitivniji i specifičniji, nego samo HBI ili CRP. Drugi skor je PRO+ koji kombinuje PRO i FCAL. Navedeni skor se pokazao daleko senzitivniji i specifičniji u predikciji SES-CD endoskopske aktivnosti bolesti u poređenju sa PRO bez FCAL.

Kako bi se navedeni skorovi koristili u svakodnevnoj praksi, neophodno je dalje njihovo ispitivanje.

Primena imidžinga tankog creva

Kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR) imaju svoju

primenu u IBD, gde pružaju informacije o proširenosti i distribuciji intraluminalne bolesti, kao i ekstraintestinalnih manifestacija, posebno u tankom crevu, koje nije lako dostupno ispitivanju tradicionalnom endoskopijom. CT enterografija (CTE) i MR enterografija (MRE) detektuju abnormalnosti mukoze tankog creva sa visokom tačnošću, pogotovu nakon ubrizgavanja kontrasta. MRE je bolja opcija po pacijenta u smislu izostavljanja ekspozicije pri jonizovanom zračenju, a tako obezbeđuje istu ili čak bolju mogućnost dijagnostikovanja. Značajan nedostatak čini prevelika cena, kao i nedostupnost samog aparata pacijentu/instituciji. Šta više, MRE je ključno sredstvo za dijagnozu fistule u pacijenata sa Kronovom bolešću, kao i određivanja karakteristika same fistule, uspostavljanja plana lečenja i praćenja toka terapije. A takođe se mogu isključiti i druge komplikacije, poput apscesa.

Novija dijagnostička metoda za procenu mukoze tankog creva je upravo endoskopska video-kapsula (VCE). VCE se pokazala superiornijom u detektovanju IBD lezija terminalnog ileuma od CT i MR enterografije. U obzir treba uzeti komplikacije, kao što je retencija same kapsule koja može biti izazvana strikturama ili stenozama, adhezijama, erozijama, intestinalnim neoplazmama, mezenterijalnom ishemijom, eksternom kompresijom.

CTE, MRE i VCE pružaju vredne informacije koje mogu olakšati interpretaciju laboratorijskih nalaza u oceni inflamacije u pacijenata sa Kronovom bolešću, pogotovu kada se govori o tankom crevu, koje je nepristupačno vizuelizaciji tokom tradicionalne endoskopije. Ove metode su osnovno sredstvo prilikom dijagnoze IBD, kao i monitoringa i treba ih inkorporirati u svaki proaktivni pristup terapiji Kronove bolesti i donošenje odluke za svakog pojedinačnog pacijenta. Nakon razvoja endoskopske video kapsule (2000. godina), ostvaren je značajan napredak u dijagnostici

tankocrevne patologije. Od tada, radiološke, kao i endoskopske tehnike su napredovale kako bismo detaljnije zavirili u tanko crevo. Upravo endoskopska enteroskopija je procedura koja nam to omogućava. Metoda je komplementarna sa NMR/CT enterografijom i radi se u strogim indikacijama.

Indikacije za primenu endoskopske enteroskopije:

- sumnja na tankocrevnu Kronovu bolest radi uzimanja biopsije (prednost u odnosu na VCE);
- procena aktivnosti bolesti na tankom crevu (jejunum, proksimalni ileum) kod pacijenata kojima je već dijagnostikovana Kronova bolest;
- procena post-operativnog recidiva nakon resekcije tankog creva sa uspostavljanjem ileo-kolo anastomoze;
- kao terapijska procedura – dilatacija striktura, hemostaza krvarenja iz gornjeg GIT trakta itd.
- evaluacija anemije i procena neobjašnjivih abdominalnih bolova kod pacijenata sa CD
- ispitivanje anemije nakon IPAA procedure.

Multidisciplinarna nega

Proaktivni pristup u lečenju IBD ne zahteva samo aktivno praćenje bolesti i terapiju zasnovanu na dokazima, koristeći objektivne parametre, već je neophodno ispratiti i sanirati druge medicinske i psihološke komorbiditete, a uz to je neophodna i optimizacija ishrane. Ovo zahteva multidisciplinarnu saradnju olakšanu elektronskim istorijama bolesti pacijenata, od primarne zdravstvene nege do drugih specijalističkih oblasti, uključujući i psihijatra/psihologa ukoliko je potrebno, kao i nutricionistu za pomoć specijalisti za IBD.

Psihosocijalna nega u IBD pacijenata može da poboljša komplijansu, smanji odbojnost prema terapiji i obezbedi bolji ishod po pa-

cijenta. Npr. psihološki komorbiditeti, poput anksioznosti i depresije, česti su u pacijenata sa IBD. Studije su pokazale da ove pridružene bolesti dovode do smanjenja saradnje i povećavaju stopu remisije i hospitalizacije. Terapija psiholoških komorbiditeta je bitna stavka za unapređenje kvaliteta života pacijenta i potencijalnih egzacerbacija uzrokovanih stresom. Jedna studija je pokazala da je 6 meseci terapije antidepresivima povezano sa smanjenjem anksioznosti i depresije, te unapređenjem aktivnosti bolesti (snižen CDAI), QoL, kao i poboljšanjem seksualnog života.

Što se tiče nutricije, skorašnji Cochrane Review, koji je objedinio 18 randomizovanih kontrolnih studija (n=1878), nije uspeo da donese nijedan značajan zaključak ili preporuku za efikasnost određenih dijeta u indukciji remisije ili održavanju remisije u IBD pacijenata. Međutim, postoje najnoviji podaci o eliminacionoj parenteralnoj dijeti u Kronovoj bolesti (CDED) sa ili bez parcijalne enteralne nutricije (PEN), koji govore da se pomoću CDED može indukovati remisija u određenim lakšim slučajevima, posebno u pedijatrijskoj populaciji.

Probiotici su preparati koji se dobro tolerišu, i dokazana je bezbedna njihova upotreba godinama unazad, stoga se preporučuje njihova primena kao adjuvantna terapija u ulceroznom kolitisu.

U IBD pacijenata postoji redukovani unos hranljivih materija usled slabijeg apetita ili mučnine i/ili malapsorpcije. To dovodi do nutritivnih deficita koji zahtevaju optimizovane dijetu i intervencije, kako bi se zadovoljile specifične nutritivne zahteve svakog pacijenta radi uspostavljanja BMI u granicama referentnih vrednosti i prevencije komplikacija vezanih za ishranu, kao na primer deficijencija vitamina B12 što je posledica ileocekalne resekcije.

Probiotski preparati su predmet raznih debata u svetu IBD. Proteklih godina, znanje vezano za ulogu intestinalne mikrobiološke flore u imunoregulaciji i njen uticaj na patogenezu IBD se znatno proširio. Stoga, probiotici se preporučuju radi smanjenja stimulacije intestinalnog imunog odgovora, prevencije epitelne disfunkcije i redukcije permeabilnosti intestinalne mukoze. Studija – koja je poredila primenu 1200mg oralnih mesalazina dnevno i primenu iste doze mesalazina, kombinovanu sa dvodnevnom probiotikom (mešavina *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus acidophilus*, and *Bifidobacterium bifidus*) u pacijenata sa ulceroznim kolitisom – dokazala je značajnije poboljšanje u modifikovanom Mayo skor u pacijenata na kombinovanoj terapiji u odnosu na monoterapijsku grupu. Druge studije su pokazale kako je probiotik, posebno VSL#3, identično efikasan u prevenciji relapsa ulceroznog kolitisa kao i oralni mesalazini, a takođe i u tretmanu paučitisa. I dok su podaci za primenu probiotika u ulceroznom kolitisu ohrabrujući, to u Kronovoj bolesti nije slučaj. Naime, dosadašnje studije nisu dale ubedljive podatke o primeni probiotika u Kronovoj bolesti.

Ukratko, IBD pacijenti zahtevaju jedinstvenu dijetu, zadovoljenje nutritivnih i psihosocijalnih potreba koje može optimizovati multidisciplinarni tim.

Algoritmi za proaktivni pristup

Montrealski sistem klasifikacije deli fenotipove Kronove bolesti na osnovu godina starosti, lokalizacije i ponašanja bolesti, što je korisno tokom terapije. (Lekcija 1) Ukratko, podsećanja radi, razvijeni su algoritmi za pristup terapiji Kronove bolesti na osnovu ponašanja bolesti (B), te po Montrealskoj klasifikaciji razlikujemo sledeće subfenotipove:

- **B1**-nepenetrantni i nestriktorni, inflamatorna forma bolesti
- **B2**-fibrostenotična i strikturna forma
- **B3**-penetrantna forma bolesti

Pacijent se po postavljanju dijagnoze klasifikuje kao B1, B2 ili B3 na osnovu inicijalne prezentacije bolesti i detaljno sprovedene dijagnostike.

Pristup terapiji kod B1 subfenotipa CD

B1 fenotip sa lakom formom ispoljavanja bolesti obično daje dobar odgovor, odnosno indukcija remisije se postiže sa glukokortikoidima: budesonid za ilealnu i/ili proksimalni kolon zahvaćen Kronovom bolešću ili pronizon za zahvaćenost i distalnog kolona. Za sada ne postoje studije koje su dokazale šemu za snižavanje doze kortikosteroide, stoga je to na lekaru i njegovom iskustvu. Međutim, preporučuje se standardna šema kako bi se brzo identifikovali pacijenti koji ne odgovaraju na kortikosteroidni tretman i zahtevaju imunomodulatornu i/ili antiTNF α terapiju. Preporučuje se da svi pacijenti na kortikosteroidnoj terapiji dobiju i osteoprotekciju -suplementaciju vitaminom D i kalcijumom. Eventualno, postoji i mogućnost da se indukuje remisija kod blage forme bolesti putem dijetetskog režima prilagođenog Kronovoj bolesti i parcijalne enteralne ishrane. Dobra strana ovakvog načina postizanja remisije je tretman bez kortikosteroide, međutim, još ne postoji dovoljno dokaza i neophodno je znatno iskustvo samog lekara kako bi se odlučio za ovu terapijsku opciju.

Opcije za održavanje remisije, nakon uspešnog smanjenja doze kortikosteroide, uključuju kliničko praćenje sa kolonoskopijom nakon 6 meseci, niske doze kortikosteroide, imunomodulatora i/ili antiTNF α agensa. Dugotrajnu upotrebu kortikostero-

ida neophodno je izbegavati zbog njihovih neželjenih efekata. Stoga, terapiju održavanja za laku, nepenetrantnu, nestrikturirajuću formu bolesti treba da čine imunomodulatori za lokalizovanu bolest i biološki agensi sa ili bez imunomodulatora u ekstenzivnoj formi bolesti.

Rezimirano, imunomodulatori i/ili biološki agensi u B1 kohorti su indikovani ukoliko:

- ne dolazi do odgovora na inicijalni tretman kortikosteroidima – steroid refraktarne forme
- kod steroid-zavisnih formi bolesti
- umereno do teških formi
- u terapiji održavanja, čija je remisija postignuta steroidom

Skorašnje studije, pokazale su sličnu efikasnost dugoročne medikamentozne terapije i rane ileocekalne resekcije kod kratkosegmentnog ileitisa u pacijenata sa nestrikturirajućom, inflamatornom formom Kronove bolesti. Rana resekcija je pogodna kao alternativa kod pacijenata sa kontraindikacijama za medikamentoznu terapiju ili kod onih koji ne žele da budu na dugoročnoj terapiji.

Pristup terapiji kod B2 subfenotipa CD

Terapija B2 fibrostenozantnog fenotipa sa simptomima opstrukcije zbog fibroze leži u domenu hirurgije i endoskopije. (Lekcija 4) U slučaju opstruktivne ileocekalne Kronove bolesti sa minimalno aktivnom inflamacijom, preporučuje se hirurgija. Strikturoplastika je sigurna i efektivna alternativa resekciji tankog creva i generalno se preporučuje za strikturu uže od 10cm, mada postoje podaci primene ove tehnike i na dužim segmentima, sa ohrabrujućim rezultatima. S druge strane, endoskopska balon dilatacija je prva linija terapije striktura creva, koja je bezbedna, a takođe i pošteđuje crevo stoga je i pacijent najotvo-

reniji prema primeni upravo ove procedure, o čemu je razmatrano u četvrtoj lekciji.

Terapija B2 subfenotipa bez opstruktivnih simptoma je pod znakom pitanja. Trenutno ne postoji nijedan efikasni antifibrotični agens, niti antiinflamatorna i imunosupresivna terapija koja se pokazala uspešnom u prevenciji striktura. Trenutno se kao terapija preporučuje kombinacija antiTNFa i imunomodulatora kao najbolji dugoročni tretman za prevenciju razvoja opstruktivnih simptoma usled sekundarne fibroze i/ili stenoze. Kliničko praćenje bez medikamentozne terapije je opravdano jedino u slučaju male fokalne strikture bez dokazane inflamacije.

Postoje dokazi koji sugerišu da tromesečna totalna parenteralna ishrana (TPN) ili eliminaciona enteralna ishrana (EEN/CDDED) kod B2 fibrostenotičnih oblika bolesti, praćenih malabsorpcijom i/ili značajnim radiološkim i/ili endoskopskim dokazima teške opterećenosti bolešću, daju izvrsne rezultate, te smanjuju šansu za postoperativne komplikacije kao što su to infekcije ili popuštanje anastomoze, a doprinose manje opsežnoj resekciji creva. Šta više, pacijenti koji razviju dobar odgovor na TPN ili EEN i uspostave remisiju, mogu i da izbegnu operaciju.

Pristup terapiji kod B3 subfenotipa CD

B3 pacijenti sa penetrantnom formom bolesti zahtevaju agresivni tretman biološkom monoterapijom ili u kombinaciji sa imunosupresivnim lekovima, a ukoliko je potrebno i hirurgiju. Iako je antiTNFa monoterapija efikasna u održavanju antiTNFa indukovane remisije, savetovano je da se doda imunomodulator zbog potencijalnog imunog odgovora organizma, te gubitka odgovora na antiTNFa terapiju. Pacijenti koji uđu u remisiju sa kombinovanom terapijom biološkim

i imunomodulatornim agensom treba da ostanu na istom režimu tokom terapije održavanja. Sadašnji podaci podržavaju tvrdnju da je kombinacija navedenih terapijskih agenasa uspešnija nego monoterapija bilo kojim od gore navedenih. Purinski analozi su preporučeni imunomodulatori za kombinovanu imunosupresiju, dok metotreksat može biti korišćen kod pacijenata koji ne tolerišu purinske analoge. Pre inicijalne antiTNF α terapije, pacijent mora biti ispitan u pravcu isključivanja latentne i aktivne TBC i drugih latentnih oportunističkih infekcija kako bi se izbegla reaktivacija i sekundarna infekcija. Alternativa antiTNF α terapiji uključuje vedolizumab (anti α 4 β 7 integrin), natalizumab (anti α 4 integrin) i ustekinumab (antiIL-12/23). Pre započinjanja terapije natalizumabom, a i tokom terapije pacijenti moraju biti testirani na JC virus i retestirani na svakih 6 meseci, zbog udruženog rizika za razvoj progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML). Natalizumab se preporučuje kao poslednja linija terapije zbog rizika za razvoj PML.

U navedenom algoritmu, svi navedeni pristupi vode se „treat-to-target“ protokolom gde se putem kliničkih i objektivnih parametara procenjuje aktivnost bolesti. Primeri ovakvog pristupa u Kronovoj bolesti uključuju dostizanje „mucosal healing“, na osnovu endoskopske evaluacije, fekalni kalprotektin <100 μ g/g, ili koncentracija IFX između 3-7 μ g/ml. Kao dodatak ciljanim parametrima, praćenje bi trebalo da uključuje subjektivne PROs, objektivne laboratorijske parametre (CRP i FCAL) i/ili MRE/CTE, i/ili nalaze gornje i donje endoskopije i evaluacije drugih medicinskih/psihosocijalnih komorbiditeta. Na taj način stiče se sveobuhvatni uvid u stanje pacijenta i njegove bolesti.

Intervali kontrola su varijabilni i treba da budu takvi da zadovoljavaju potrebe pacijenta na osnovu procene samog lekara. Obično

period kontrola varira od 2 nedelje do 6 meseci, zavisno od različitih faktora kao što su vrsta lekova, odgovor na terapiju, ozbiljnost bolesti i individualni faktori, npr. praćenje kod indukcije steroidima se savetuje unutar 2 nedelje kako bi se sagledao inicijalni odgovor i dalje prilagodio plan za održavanje te remisije. U suštini, klinički i laboratorijski monitoring inicijalnog tretmana Kronove bolesti ili indukcije remisije savetuje se na 3 meseca, a endoskopska ili transmuralna evaluacija na 6 meseci.

Kada se kao cilj koristi određeni nivo leka, monitoring se preporučuje nakon neuspeha uspostavljanja remisije ili gubitka odgovora na imunomodulatornu i/ili biološku terapiju, sa sledećim modifikacijama:

1. Povećati dozu leka ukoliko su koncentracija i antitela na lek niski ili nedetektabilni
2. Zameniti lek sa lekom iz iste klase ukoliko je koncentracija niska ili nedetektabilna, a nivo antitela visok
3. Ukoliko je koncentracija leka unutar terapijskih granica, a nivoi antitela na lek niski ili nedetektabilni, onda promeniti klase lekova; ukoliko je prisutna inflamacija, ili nastaviti dotadašnji režim i tražiti druge uzroke simptoma ukoliko nije prisutna inflamacija.

Endoskopska ili radiološka evaluacija se preporučuje u slučaju relapsa, refraktarnih oblika bolesti i kod pojave neobjašnjivih simptoma. Uvek kada se sumnja da postoji gubitak odgovora na terapiju u IBD, potrebno je dokazati postojanje inflamacije. Ekstramuralne komplikacije poput apscesa ili fistula treba da se procenjuju radiološkim metodama kao dodatak kliničkom pregledu i laboratorijskim nalazima, kako bi se lezije bolje okarakterisale i razvio pravi terapijski plan. Sveukupno, ovi podaci obezbeđuju kliničaru informacije na osnovu kojih može da donese najbolju odluku u kratkoročnom ili dugoročnom planu lečenja.

Optimizacija terapije mesalazinima (5-ASA preparati)

5-ASA preparati su efikasni za indukciju i održavanje remisije kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom blage i umerene aktivnosti. Kombinovana terapija (oralna i lokalna) je efikasnija od monoterapije za distalne forme ulceroznog kolitisa. Jednodnevno doziranje je jednako efikasno kao i višekratno, ali je komplijansa pacijenata daleko bolja. Svi 5-ASA preparati dati u adekvatnoj dozi su efikasni, ipak pri odabiru preparata mora se voditi računa o lokalizaciji bolesti, načinu i mestu oslobađanja 5-ASA preparata. Preparati 5-ASA imaju mesto u hemoprevenciji distalnog i ekstenzivnog kolitisa. Oni nemaju ulogu u lečenju Kronove bolesti, ali se mogu koristiti u Kronovoj bolesti, lokalizovanoj na kolonu.

Dostupni mesalazinski preparati u RSrbiji

Pentasa je lek sa pH nezavisnim mehanizmom oslobađanja aktivne supstance. To su mikrogranule, obložene etilcelulozom, koje se oslobađaju počev od duodenuma do kolona. Peroralni preparati se mogu dati u jednoj dozi, rastvoreni u čaši vode. Maksimalna dnevna doza je 4 g/dan. Lokalni preparati su globulete od 1 g/24 h što je i preporučena dnevna doza.

Salofalk se rastvara pri pH>6, aktivna supstanca se oslobađa u jejunumu, ileumu i kolonu (oslobađanje aktivne supstance u proksimalnim delovima kolona), dnevna doza u indukciji remisije 3-4.5 g/dan. Mikrogranule sa produženim delovanjem oslobađaju se u ileocekalnoj regiji i daju jednom dnevno 3 g/dan. Mikrokлизme se daju lokalno u dnevnoj dozi 2-4 g/dan, u zavisnosti od aktivnosti bolesti najmanje mesec dana.

Asacol se rastvara pri pH>7 u završnom delu ileuma i celom dužinom kolona, pogodan za ek-

stenzivni i levostrani kolitis, može se dati u 2 dnevne doze, za indukciju remisije doza je 2.4-4.8 g/dan. Ne savetuje se trudnicama i ženama koje planiraju koncepciju, zbog prisustva ftalata u omotaču koji mogu biti embriotoksični.

Sulfasalazin - oslobađanje aktivne supstance događa se u kolonu. Zbog većeg broja neželjenih dejstava, potreban je oprez pri primeni. Lek treba ordinirati u 2 do 3 dnevne doze, uobičajena doza je 3 do 4 g/dan

Preparati 5-ASA u indukciji i održavanju postignute remisije kod pacijenata sa UC

Indukcija remisije

Činjenice o mesalazinima

- Nije važno koji 5-ASA preparat - **svi su jednako efikasni.**
- Jednokratno davanje je isto efikasno kao podeljene doze.
- Ukoliko nema odgovora na jedan 5-ASA - **ne treba prelaziti na drugi!**
- Kombinovana terapija efikasnija: peroralna plus lokalna
- Individualno doziranje
- Efekat terapije ~ 14 dana od početka terapije (**prestanak krvarenja**)
- Komplijansa ~ 83%
- Meta analiza: zarastanje sluznice i do 43%

Nefrotoksičnost - 0,23%

Prva linija: kombinovano oralna i lokalna 5-ASA terapija (1-2 g lokalno plus do 4 g oralno) u jednoj dnevnoj dozi u zavisnosti od preparata. Nema jasnih preporuka za dozvoljenu maksi-

malnu dozu kombinovane terapije. Lokalno se mogu dati supozitorije kod proktitisa ili mikrokлизme kod distalnog i ekstenzivnog kolitisa.

Druga linija: sistemski steroidi i mesalazini kao terapija održavanja.

U terapiji održavanja oralni mesalazin treba nastaviti u dozi koja je pacijenta uvela u remisiju. Dozu ne treba menjati do prve kontrolne kolonoskopije ukoliko je pacijent u remisiji (3-6 meseci od početka remisije).

Optimizacija imunomodulatorne terapije

Šta je azatioprin?

AZA su prvi put sintetizovali 1957. godine Herbert Hitchings i Gertrude Elion. Oni su pretpostavili da se rast ćelija koje se brzo dele može zaustaviti antimetabolitima baze nukleinskih kiselina. Njihov rad doveo je do otkrića tioguanina (TG, 2,6-diaminopurin) i merkaptopurina (MP). AZA, derivat MP, kasnije je proizveden radi povećanja bioraspoloživosti MP. Zajedno, ovi lekovi pripadaju grupi poznatoj kao analozi tiopurina.

Nije kontraindikovano u trudnoći i periodu laktacije u obe bolesti.

Tokom laktacije, poželjno je da dojenje počne 4h posle uzimanja leka.

Nije kontraindikovano kod dece i adolescenata.

Ne preporučuje se kod pacijenata starijih od 65 godina.

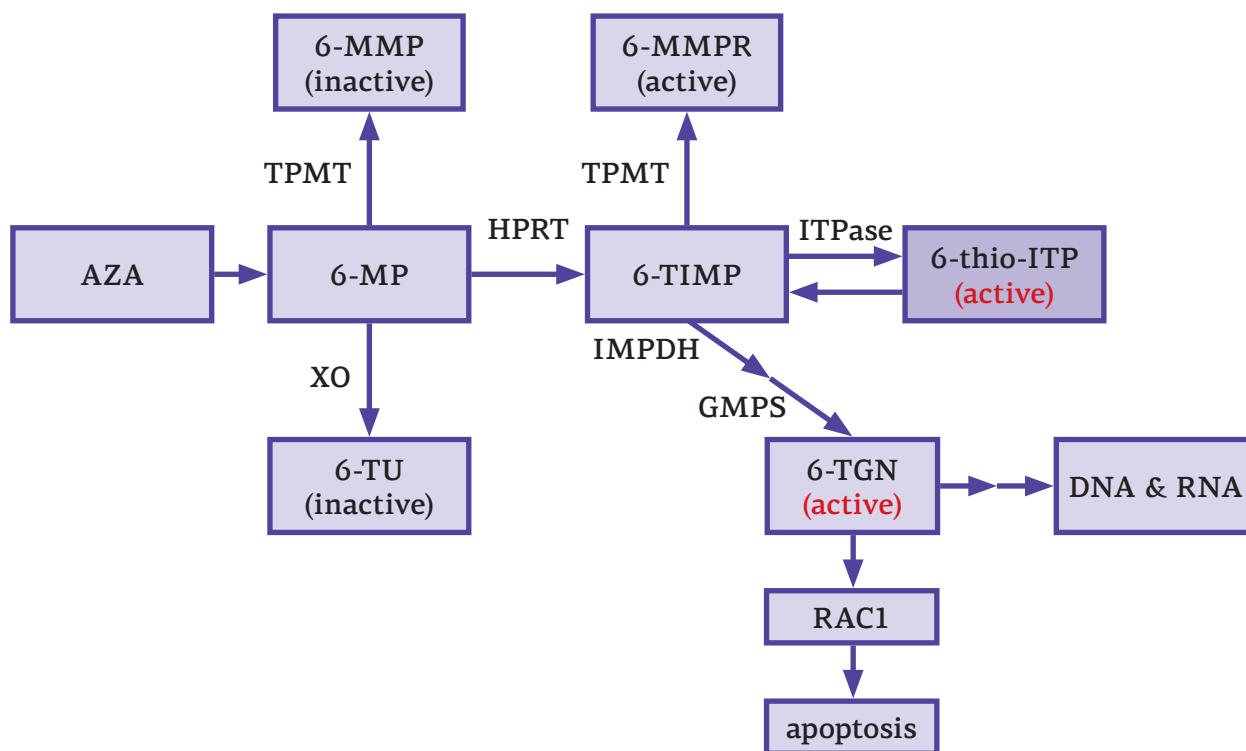
Kada se azatioprin koristi u IBD praksi?

I u Kronovoj bolesti i u ulceroznom kolitisu koristi se azatioprin kao terapija održavanja. Zapravo, predstavlja agens koji štedi pacijente od

upotrebe steroida. U Kronovoj bolesti se može uvesti kada se remisija postigne steroidom, a nema faktora rizika koji ukazuju na težu formu bolesti gde je indikovana biološka terapija. U ulceroznom kolitisu, kortikozavisnim pacijentima se može uvesti lek. Pre uvođenja ovog leka mora se znati status EBV infekcije. Ukoliko pacijent nije preležao EBV infekciju, nije podoban za uvođenje AZA i treba da se razmotri drugi agens. Povećava se efikasnost biološke terapije smanjenjem imunogenosti biološkog leka ukoliko se azatioprin daje u kombinovanom režimu sa antiTNFα terapijom u prvih šest meseci.

Metabolizam azatioprina

AZA i MP su prolekovski koji u velikom opsegu prolaze metabolizam putem složenog enzimskog puta. Slika 1 prikazuje pojednostavljenu verziju puta, ilustrujući važne enzime i metabolite [Blaker et al. 2012]. U početku, veći deo apsorbirane AZA se metaboliše u MP; međutim, mala količina se metaboliše u purinske baze povezane sa preosetljivošću reakcije. MP se onda metaboliše preko tri različita puta. Može da se oksiduje ksantin dehidrogenazom i aldehid oksidazom da formira tiouricu kiselinu koja prolazi kroz urinarnu ekskreciju [Remi, 1963]. Alternativno, MP može biti metilirano tiopurinom-S-metiltransferazom (TPMT) za formiranje metilmerkaptopurina (MeMP). MP metaboliše grupa enzima poznatih kao put purina za proizvodnju farmakološki aktivnih metabolita, TG monofosfat, TG difosfat i TG trifosfat. Zajedno, ovi krajnji metaboliti se upućuju u DNK kao TG nukleotidi (TGN). MeMP, takođe, može biti terapijski efikasan, međutim široko je prihvaćeno da su TGN primarni posrednici terapijskog odgovora. TGN su ugrađeni u DNK, inhibišu sintezu i dovode do disrupcije DNK lanaca, ometajući proliferaciju ćelija. Međutim, glavni mehanizam imunomodulacije je indukovanjem apoptoze T-ćelija modulacijom ćelijske (Rac1) signalizacija. (Slika 1)

Slika 1. Metabolizam azatioprina (Roberts, R., Gearry, R., Barclay, M. et al. *Pharmacogenomics J.*)

Doziranje i optimizacija doze azatioprina

Odgovarajuća idealna doza za AZA je 2–2,5 mg/kg/dan, a za MP je 0,75–1,5 mg/kg/dan. Terapijski učinak tiopurina kasni jer je potrebno između 12 i 17 nedelja da se TGN ugradi u DNK. Ovo može imati veliki uticaj na kliničke situacije prvenstveno akutno lošijih bolesnika, gde steroidi predstavljaju most ka terapiji održavanja tiopurinima. MP se uglavnom metaboliše pomoću TPMT i ima ključnu ulogu u određivanju bioraspoloživosti TGN. Aktivnost TPMT ima trimodalna fenotip distribucija prema alelnom polimorfizmu. U beloj populaciji 0,3% jedinki imaju malo ili nimalo aktivnosti, 12,4% ima srednju aktivnost, a 87,3% ima normalnu aktivnost. Zabeležena je teška pancitopenija kod pacijenata sa nedostatkom TPMT i trebalo bi stoga da se TPMT status zna pre početka terapije tiopurinima. Vredi napomenuti da nivoi TPMT ne predviđaju mijelotoksičnost u 100% slučajeva. Neophodan je stalni hema-

tološki monitoring. Studije su ukazale da između 50% i 75% pacijenata na tiopurinima imaju leukopeniju, koja se javlja kod pacijenata sa normalnim nivoima TPMT. Pre početka terapije tiopurinom, pacijente treba savetovati o mogućim rizicima i nuspojavama. Pored TPMT merenja, skrining oportunističkih infekcija je važan. Trenutne evropske smernice sugerišu serološki skrining na virus varicella zoster, virus hepatitisa B, virus hepatitisa C i humani virus imunodeficijencije.

EBV status. Treba uraditi skrining na tuberkulozu radiografijom grudnog koša i uzeti u obzir i Quantiferon test, posebno ako su prisutni faktori rizika.

Mlade žene treba ohrabriti da učestvuju u nacionalnim programima za skrining raka grlića materice. Pacijenti takođe treba da se podvrgnu vakcinaciji pre uvođenja tiopurina za sledeće bolesti: virus varicella zoster, humani papilloma, virus gripa, pneumokoka i hepatitisa B. Naravno, žive vakcine su kontraindikovane tokom primene IMD.

Praćenje terapije tiopurinom

Kada započinje terapija tiopurinom, kompletnu krvnu sliku (KKS) i testove funkcije jetre treba kontrolisati jednom nedeljno tokom prvog meseca, potom svake 2 nedelje tokom drugog meseca, zatim jednom mesečno naredna tri meseca, i potom svaka 3 meseca za vreme trajanja terapije. Pankreatitis i hepatotoksičnost su neuobičajene, retke pojave. Monitoring krvi je prvenstveno važan radi otkrivanja tiopurinima indukovane leukopenije. Tokom lečenja približno polovina pacijenata razvije leukopeniju u roku od 2 meseca i skoro dve trećine u roku od 4 meseci od uvođenja leka. Zbog toga je preporuka da se KKS i testovi funkcije jetre ponovo provere nakon povećanja doze AZA.

Pacijenti koji razviju bolest sličnu gripu, žuticu, abdominalni bol i neobjašnjivo krvarenje/modrice treba da prijave ove znakove svom lekaru odmah. Nivo TGN u krvi treba proveriti nakon 4 nedelje od početka lečenja AZA/MP sa posebnom svrhom u smislu komplijanse i eventualne optimizacije doze. Nakon toga, nivo treba ponovo proveriti na 12–16 nedelja i konstatovati da li su metaboliti TGN dostigli stabilnu koncentraciju. Tokom terapije održavanja, nivoi TGN se mogu meriti ako se desi pogoršanje bolesti. Pokazalo se da nivoi TGN dobro koreliraju sa kliničkim odgovorom. TGN nivoi viši od $235 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ crvenih krvnih zrnaca (RBC) pokazalo se da održavaju remisiju bez steroida kod 65% pacijenata koji primaju tiopurine. Nedavna metaanaliza od skoro 2500 pacijenata je podržala ovaj nivo kao terapijski prag. Kada je nivo TGN manji od $235 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ eritrocita, pacijenti još uvek mogu ući u kliničku remisiju, ali je statistički malo verovatno. Nivoi TGN veći od $450 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ povezani su sa većom pojavom mijelotoksičnosti i leukopenije. MCV je indirektni pokazatelj dobre doziranosti azatioprinom i treba ga pratiti kod ovih pacijenata. Vrednost diskretno iznad referentne ukazuje na dobru doziranost.

Šta je metotreksat?

Metotreksat (MTX) je uveden kasnih 1940-ih godina kao antineoplastični lek u terapiji akutne leukemije kod dece, a potom i u terapiji solidnih tumora. Niske doze metotreksata su odobrene kao antiinflamatorna terapija psorijaze, psorijatičnog artritisa i reumatoidnog artritisa kasnih 1950. i ranih 1960. godina. Kozarek 1989. godine prvi objavljuje rezultate o terapiji metotreksatom kod bolesnika sa inflamatornim bolestima creva. U njegovom istraživanju primenjeno je 25 mg metotreksata nedeljno tokom 12 nedelja, a potom je nastavljeno, u slučaju terapijskog odgovora, peroralnom terapijom sa minimalnom dozom od 7.5 mg. Značajan broj bolesnika sa Kronovom bolešću (11 od 14) i sa ulceroznim kolitisom (5 od 7) je pokazao terapijski odgovor na metotreksat. Mukozno zaceljenje je bilo prisutno kod 5/11 bolesnika sa Kronovom bolešću, dok odgovor nije bio zabeležen ni kod jednog bolesnika sa ulceroznim kolitisom.

Farmakokinetika, doziranje metotreksata, neželjena dejstva

Metotreksat spada u grupu antagonista folne kiseline. Po svom hemijskom sastavu sličan je folnoj kiselini, blokira enzim dihidrofolat reduktazu koja katalizuje pretvaranje folne u folinsku kiselinu i time inhibiše biosintezu nukleinskih kiselina, što dovodi do citotoksičnog i antiproliferativnog efekta kada se koristi u visokim dozama. Resorpcija iz gastrointestinalnog trakta je brza. Poluživot metotreksata je relativno kratak (6-8h) i više od 80% metotreksata se izlučuje urinom, glomerularnom i tubularnom sekrecijom. U krvi se vezuje za proteine plazme, tako da je približno 35% metotreksata u plazmi vezano za proteine. U nekim studijama je pokazana slična bioraspoloživost između peroralne i parenteralne formulacije metotreksata. U jednoj

manjoj studiji koja je obuhvatila jedanaestoro dece sa IBD procenjivana je bioraspoloživost peroralnog i parenteralnog metotreksata i nije utvrđena značajna razlika između ova dva načina administracije leka. Kod bolesnika sa tankocrevnom formom Kronove bolesti postoji varijabilna bioraspoloživost peroralno datog metotreksata (73% u odnosu na subkutanu administraciju). Nedostaju prospektivni podaci koji bi poredili efikasnost peroralne i subkutane primene kod IBD bolesnika. Analizom prijavljenih slučajeva predoziranja metotreksatom u celom svetu, u razdoblju od 30 godina (1978-2008) došlo se do zaključka da je većina predoziranja bila prouzrokovana pogrešnom primenom jednokratne nedeljne doze kao dnevne doze. Tada je zabeleženo 328 slučajeva predoziranja, od kojih je većina bila sa vrlo ozbiljnim posledicama i bilo je čak 78 smrtnih ishoda. Potencijalno po život opasne manifestacije kao što su hepatotoksičnost, pulmonalna toksičnost i mijelosupresija se mogu videti kod korišćenja metotreksata i u niskim i visokim terapijskim dozama, dok se nefrotoksičnost viđa uglavnom kod korišćenja visokih doza > 500 mg/m² i.v. koje se koriste u terapiji adultnih i pedijatrijskih neoplazmi, uključujući akutnu limfoblastnu leukemiju, osteosarkome i limfome. Simptomi nakon predoziranja oralnim oblicima metotreksata se uglavnom ispoljavaju na hematopoetskom i gastrointestinalnom sistemu i obuhvataju leukopeniju, trombocitopeniju, anemiju, pancitopeniju, mijelosupresiju, mukozitis, stomatitis, ulceracije u ustima, mučninu, povraćanje, gastrointestinalne ulceracije i gastrointestinalne hemoragije. Specifični antidot je kalcijum folinat – leucovorin. Davanje leucovorina se mora započeti 24-48 h od početka primene metotreksata ili 24 h od završetka terapije i potrebno je nastaviti sa primenom dok nivo metotreksata ne padne ispod 0,1 μM. U slučaju masivnog predoziranja visokim dozama, hidratacija i alkalizacija urina može biti potrebna da bi se

izbegle precipitacije metotreksata i/ili njegovih metabolita u renalnim tubulima. Najčešći rani neželjeni efekti su od gastrointestinalnog trakta i to mučnina, povraćanje (do 25% pacijenata), dijareja i stomatitis. Mučnina se može dobro kontrolisati i izbeći davanjem ondansetrona 1-2 h pre i 12-24 h nakon primene metotreksata. U druge značajne neželjene efekte metotreksata spadaju hepatotoksičnost, supresija koštane srži, hipersenzitivni pneumonitis i infekcije kao posledica imunosupresije. Faktori povezani sa toksičnošću metotreksata su bolesti jetre (npr. nealkoholni stetaohepatitis), oštećena renalna funkcija, nizak serumski nivo albumina, nizak nivo folata, i unos alkohola. Metotreksat može dovesti do porasta enzima jetre (kod 3-33% IBD bolesnika) i zahteva prekid terapije kod 6-8% bolesnika. Preporuke za prekid terapije zasnovane su na stepenu porasta enzima jetre i dužini trajanja poremećaja. Metotreksatom uzrokovana fibroza jetre se retko viđa kod bolesnika sa inflamatornim bolestima creva i reumatoidnog artritisa, a nešto češće kod bolesnika tokom terapije psorijaze. Studije u kojima su rađene biopsije jetre kod bolesnika sa inflamatornim bolestima creva lečenih metotreksatom pokazuju samo blagu patohistološku abnormalnost uprkos kumulativnoj dozi od 5410 mg i dugotrajnom praćenju elastografijom. Ne preporučuje se biopsija jetre, s obzirom na to da u nekoliko studija nije pokazana povezanost između kumulativne doze metotreksata, fibroze jetre i ciroze. Zbog prevencije neželjenih dejstava preporučuje se supstitucija 10 mg folne kiseline dan nakon primene metotreksata. Supresija koštane srži (oko 1%), koja se manifestuje teškom pancitopenijom, povezana je sa izostankom suplementacije folata i niske serumske koncentracije albumina (< 2,6 g/dl), kao i sa oštećenom funkcijom bubrega. Nizak nivo albumina i smanjena funkcija bubrega dovode do povećanja cirkulišućeg nivoa leka i njegovih metabolita, što vodi povećanoj tok-

sičnosti. Pneumonitis je mogući neželjeni efekat leka, javlja se u 2-3 slučaja na 100 bolesnika, a manifestuje se pojavom dispneje, suvog kašlja i groznice, dok se radiološki prezentuje kao akutni intersticijalni pneumonitis. Kod strožije kontrolisanih randimizovanih studija nije prijavljena povećana incidenca plućnih komplikacija kod pacijenata sa inflamatornim bolestima creva, psorijazom i reumatoidnim artritisom. Nasuprot antiTNF α terapiji i azatioprinu do sada nije pokazan povećan rizik od razvoja karcinoma i limfoma. Standardna indukciona doza metotreksata je 25 mg nedeljno intramuskularno (i.m.) ili subkutano (s.c.) tokom 12 nedelja, a potom se terapija nastavlja dozom održavanja (15 mg i.m. ili s.c. nedeljno ili 17.5 mg per os nedeljno što predstavlja ekvivalent dozi od 15 mg parenteralno). Doza niža od 15 mg nedeljno parenteralno je neefikasna za aktivnu Kronovu bolest. Niske doze peroralnog metotreksata 12.5-15 mg nedeljno nisu su se pokazale efikasno u održavanju remisije Kronove bolesti. Prospektivne studije koje su pokazale efikasnost metotreksata u Kronovoj bolesti se odnose na intramuskularnu i subkutanu primenu. Treba započeti sa intramuskularnom ili subkutanom primenom koje imaju sličnu farmakokinetiku, a potom se može preći na oralnu primenu uz pažljiv monitoring kliničkog odgovora.

Efikasnost metotreksata u terapiji Kronove bolesti

Metotreksat se preporučuje u indukciji remisije kao i u terapiji održavanja kod pacijenata sa Kronovom bolešću, kod imunorefraktarnosti na druge imunomodulatore, kod pacijenata koji nisu odgovorili na antiTNF α terapiju kao i kod starijih pacijenata. Kod mladih muškaraca pre započinjanja imunomodulatorne terapije neophodno je serološkim metodama proveriti da li je preležana EBV infekcija. U slučaju preležane EBV infekcije može se bezbedno zapo-

četi terapija azatioprinom, dok kod bolesnika koji nisu preležali EBV infekciju postoji povećan rizik od limfoma. Terapiju metotreksatom je moguće započeti bez obzira na status EBV infekcije i ne postoji rizik od uvođenja kod EBV seronegativnih muškaraca. Metotreksat se koristi i u kombinovanoj terapiji sa antiTNF α terapijom zbog smanjenja imunogenosti u dozi od 15 mg nedeljno, peroralno. U jednoj studiji bolesnici sa kortikozavisnim tokom bolesti su lečeni sa 25 mg metotreksata intramuskularno nedeljno i postignuta je remisija bez steroida kod 39% bolesnika u poređenju sa 19% bolesnika koji su primali placebo i održavanje remisije sa 15 mg i.m. nedeljno, kod 65% ispitanika u poređenju sa 39% onih koji su bili na placebo terapiji. Pomenuta studija je obuhvatila 141 bolesnika sa steroid zavisnom aktivnom formom Kronove bolesti - grupa bolesnika je dobijala nedeljno 25 mg metotreksata intramuskularno, a druga grupa placebo, uz dnevnu inicijalnu dozu prednisolona 20 mg koja je redukovana u tromesečnom periodu. Kod većine bolesnika lečenih metotreksatom je bilo moguće obustaviti kortikosteroidnu terapiju i uvesti ih u remisiju u odnosu na placebo (39 vs 19% $p=0,025$). U drugoj studiji je 63 bolesnika sa Kronovom bolešću lečeno peroralnim ili parenteralnim metotreksatom sa prosečnim trajanjem terapije oko 100 nedelja (2-364 nedelje). Tokom indukcije MTX kao monoterapija ili kombinovana terapija sa infliksimabom ili steroidima klinička remisija je postignuta kod 79% bolesnika nakon 3 meseca. Ukupna verovatnoća održavanja remisije na dozi 25 mg subkutano ili peroralno nedeljno je bila 90%, 71% i 63% posle 1, 2 i 3 godine lečenja restrospektivno. Isti autori su radili metaanalizu koristeći svoje podatke u kontekstu drugih dugoročnih praćenja koja su uključila 267 bolesnika sa Kronovom bolešću. Izračunali su ukupnu verovatnoću održavanja remisije metotreksatom na 75% (95% 64-86%), 53% (95% CI 36-69%) i 43%

(95% CI 21-65%) nakon 1, 2 i 3 godine terapije. Seinen i saradnici su u tercijarnom centru u Holandiji analizirali su 174 bolesnika sa Kronovom bolešću koji su lečeni monoterapijom metotreksatom nakon neuspeha azatioprina i zabeleženo je održavanje dobrog kliničkog odgovora u 63%, 47% i 20% bolesnika nakon 1,2 i 5 godina. Slično tome, manja klinička korist monoterapije metotreksatom je pokazana u studiji sprovedenoj u Lidsu (Engleska) sa postizanjem kliničkog odgovora kod 29% (19 od 66) bolesnika sa Kronovom bolešću, nakon srednje dužine trajanja terapije metotreksatom 36 meseci. U poređenju sa većom studijom u Engleskoj koja je uključivala 622 bolesnika sa Kronovom bolešću lečenih sa azatioprinom pokazana je remisija kod 95%, 69% i 55% ispitanika nakon 1,3,5 godina.

Efikasnost metotreksata u terapiji ulceroznog kolitisa

U indukciji i održavanju remisije ulceroznog kolitisa metotreksat se pokazao manje efikasnim. Indikovano je davanje u ograničenim slučajevima, kod intolerantnih na azatioprin kao i u kombinovanoj peroralnoj terapiji sa antiTNF α preparatima, 15 mg nedeljno. Uloga metotreksata u lečenju ulceroznog kolitisa ostaje nejasna i potrebno je sačekati nova istraživanja. Nakon multicentrične studije koju su sprovedi Oren i saradnici došlo se do zaključka da je metotreksat neefikasan u terapiji ulceroznog kolitisa. Potom su se pojavili podaci METEOR studije u kojoj je poređen metotreksat sa placebom kod bolesnika sa steroidzavisnim ulceroznim kolitisom, koji sugerišu značajnu kliničku efikasnost u indukciji remisije kod određenog broja pacijenata. Osim podataka iz francuske studije METEOR potrebno je sačekati više podataka da bi se procenila klinička efikasnost metotreksata kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom. Azatioprin i metotreksat su podjednako

efikasni u sprečavanju razvoja antitela na lek i održavanju viših nivoa infliksimaba. U kombinaciji sa antiTNF α terapijom metotreksat u dozama > 12.5 mg je efikasniji u održavanju kliničke remisije u odnosu na niže doze. Metotreksat je dobar i jeftin imunosupresiv, dokazano efikasan u terapiji bolesnika sa Kronovom bolešću, a njegova upotreba je sve više zastupljena u kombinaciji sa antiTNF α agensima u cilju sprečavanja imunogenosti.

U kliničkoj praksi terapija metotreksatom se preporučuje kod pacijenata sa anamnestičkim podatkom o malignoj bolesti kojima je potrebna imunosupresivna terapija u cilju kontrole bolesti, a treba razmotriti primenu i kod mladih EBV seronegativnih pacijenata – u Kronovoj bolesti.

Metotreksat je generalno rezervisan za tretman aktivne bolesti ili relapsa Kronove bolesti za bolesnike refraktarne ili intolerantne na tiopurine i antiTNF α . Evropske smernice preporučuju metotreksat kao terapiju drugog ili trećeg izbora u Kronovoj bolesti nakon neuspeha tiopurina i antiTNF α . Ukupna efikasnost metotreksata se smanjuje nakon 3-5 godina terapije. Višestruki faktori mogu uticati na dugoročnu efikasnost metotreksata u lečenju Kronove bolesti uključujući komplijansu, niže i neefikasne doze održavanja metotreksata ili još uvek nedefinisane mehanizme izbegavanja imunog sistema, koji vode do ponovne pojave intestinalne inflamacije uprkos imunosupresivnoj terapiji. Pokazana je značajna redukcija nivoa leka i varijacije u apsorpciji tokom korišćenja oralnog metotreksata u odnosu na parenteralnu administraciju leka čime se može objasniti zašto je parenteralna primena efikasnija.

Optimizacija antiTNF α terapije

AntiTNF α terapija je neprikosnovena u kliničkoj praksi u lečenju inflamatornih bolesti creva u poslednjih dvadeset godina. Zbog nižih troškova lečenja, biološki slični lekovi postali su realnost u lečenju pacijenata sa inflamatornim bolestima creva. Dve osnovne registracione studije za prvi biosimilar infliksimaba odnose se na reumatološke indikacije, dok je primena u inflamatornim bolestima creva odobrena na osnovu ekstrapolacije. Nor-Switch je jedina prospektivna studija koja je testirala CT-P13 i u indikacijama inflamatornih bolesti creva. Iako su rezultati pokazali da je zamena originalnog infliksimaba (IFX) CT-P13 efikasna i bezbedna, ova studija imala je brojna ograničenja u dizajnu. Od 2014. godine kada su biološki slični lekovi počeli da se primenjuju u EU nije objavljena nijedna randomizovana kontrolisana studija za indikacije u gastroenterologiji. Ipak, u prethodne 3 godine objavljene su brojne retrospektivne analize koje mogu doprineti praćenju efikasnosti i bezbednosti biosimilara. Praćenje pacijenata sa biološkom terapijom između ostalog podrazumeva merenje nivoa leka i antitela (At) na biološki lek. Takođe je neophodno pratiti parametre inflamacije, pre svega CRP i fekalni kalprotektin. Sa normalizacijom parametara inflamacije sa adekvatnim nivoima leka može se ukazati i na dobar klinički i endoskopski odgovor tokom terapije održavanja biološkim lekom. Nivo leka i nivo antitela na lek mogu objasniti mehanizam sekundarnog gubitka odgovora na biološku terapiju, i neophodno je njihovo određivanje. Imajući u vidu indikacije u inflamatornim bolestima creva kada se biološka terapija uvodi, još uvek ne postoji zvanični konsenzus za nivo leka u različitim fenotipovima pre svega Kronove bolesti. U prethodnih nekoliko godina započeta je primena biosimilara u istim indikacijama kao i

originalnih lekova, sa pretpostavkom da su imunogeniji, što u kliničkoj praksi znači i gubitak odgovora ili veću potrebu za optimizacijom terapije. Optimizovati biološku terapiju označava njenu individualizaciju u odnosu na fenotip bolesti, kliničko ponašanje, ali i aktuelnu kliničku i endoskopsku aktivnost. Kako se biološkom terapijom leče mladi ljudi oboleli od Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa, svako istraživanje u ovoj oblasti je uvek aktuelno i opravdano.

Infliksimab je biološki lek, odnosno himereno monoklonsko antitelo subklase IgG1 κ , koje se visokim afinitetom veže za rastvorljivi i za membranu vezani faktor nekroze tumora alfa (engl. tumor necrosis factor α), te na taj način blokira vezanje TNF α na receptor i ispoljavanje njegovog proinflamatornog učinka. Veći deo strukture infliksimaba čine humane konstantne regije (75 %) fuziosane sa mišjim varijabilnim regijama (25%). Dakle, mišji varijabilni deo lakog lanca (VL) vezan je za humani konstantni deo lakog lanca (CL), a mišji varijabilni deo teškog lanca (VH) vezan je za humani konstantni deo teškog lanca (CH1-CH2-CH3). Tako dizajnirano himerično antitelo ima smanjenu imunogenost u odnosu na animalno monoklonsko antitelo i zbog toga produžen poluživot. Međutim, moguće je da i himerično antitelo zadrži imunogenost i da podstakne sintezu antitela protiv sebe samih što onda itekako može uticati na terapijski odgovor pacijenta. Jedan od ključnih proinflamatornih citokina u hroničnim inflamatornim bolestima creva i reumatskim bolestima je faktor nekroze tumora (TNF- α) ili kahektin. On se najranije luči i podstiče ekspresiju drugih proinflamatornih citokina kao što su IL-1 i IL-6. Jedan je od najvažnijih aktivatora makrofaga koji pod uticajem TNF α postaju toksični za intracelularne parazite i maligne ćelije, pa ga svrstavamo u grupu citotoksina. Izrazito povećava otpornost organizma na infekcije, posebno na uzročnike

koji žive unutar ćelija. Ostala delovanja TNF α uključuju podsticaj migracije leukocita, aktivacije neutrofila i endotelnih ćelija, indukcije sinteze proteina akutne faze, povećanje prokoagulantnog delovanja endotelnih ćelija i drugih prokoagulantnih faktora, delovanje na hipotalamus te porast telesne temperature, uticaj na hondrocite i na sintezu enzima za razgradnju tkiva (matriksne metaloproteinaze), podsticanje lučenja kortikosteroida. TNF α inhibira lipoprotein lipazu, a to uzrokuje lipemiju, anoreksiju i kaheksiju pri uznapredovanim infekcijama i zloćudnim tumorima. TNF proizvode ćelije koje su deo urođenog (npr. makrofagi, dendritičke ćelije) i stečenog imunog sistema (posebno TH1 ćelije) kao i neimunološke ćelije (glatke mišićne ćelije). TNF α nastaje intracelularno pomoću specifične metaloproteinaze TACE (TNF α Converting Enzyme) koja cepa transmembransku prekursorsku molekulu, produkujući na taj način solubilni TNF α . Solubilni TNF α (solTNF) i transmembranski TNF α (tmTNF) biološki su aktivni, ali imaju potpuno različite uloge. Transmembranski TNF α ima ulogu u održavanju fiziološkog urođenog imunog odgovora na infekcije npr. tuberkulozu i osigurava toleranciju na autoantigene dok solTNF α dovodi do inflamatornog odgovora. Sve te funkcije potvrđene su na animalnim modelima gde se pokazalo da je inhibicijom solTNF α došlo do antiupalnog efekta, a inhibicijom tmTNF α povećala se osetljivost na infekcije i došlo je do egzacerbacija demijelinizacija. Porodica receptora za TNF α ima dve podvrste receptora koje imaju sličnu građu vanćelijskog dela receptorskog molekula (cisteinom bogati domeni), a razlikuju se po građi intracelularnog dela koji veže različite adaptorske molekule, pa dovodi do različitog prenosa signala u ćeliju. TNF α podstiče trimerizaciju receptora i ukoliko dolazi do vezivanja adaptorskih molekula koje imaju tzv. domen smrti, aktivira se proteolitički

enzim kasapaza 8 i uzrokuje apoptozu. TNF α se može istovremeno vezati za adaptorske proteine koji nemaju domen smrti i pobuditi protein kinaze koje aktiviraju transkripcijske faktore NF κ B i AP-1, koji dovode do aktivacije gena za sintezu proinflamatornih citokina i drugih medijatora upale. Primena bioloških lekova 1980. donela je značajan napredak u lečenju inflamatornih bolesti creva, hroničnih reumatoloških bolesti, dijabetesa, multiple skleroze, malignih bolesti i retkih bolesti. Ono što ih razlikuje od klasičnih lekova jeste činjenica da su biološki lekovi veliki (oko 1000 puta veći od klasičnih lekova), kompleksni, te izrazito heterogene strukture za razliku od klasičnih lekova koji su male molekule, vrlo jednostavne strukture, proizvedene hemijskom sintezom, pa ih je vrlo lako »ponoviti«. Bioslični lekovi su kopije izvornih bioloških lekova. Na tržištu se mogu naći nakon isteka patenta izvornog biološkog leka. Bioslični lekovi nisu identični, nego visoko slični referentnom leku tj. izvornom leku. S obzirom na to da se proizvode u živoj ćeliji, te da biologija ne poznaje koncept identičnosti, niti jedan lek proizveden biotehnološkim postupkom ne može biti identičan referentnom leku. Zbog prirode bioloških sastava ni različite serije istog leka jednog proizvođača ne mogu biti identične. Bez obzira na razlike, odobreni bioslični lekovi moraju imati isti profil efikasnosti, kvalitet, farmakokinetiku i sigurnost kao i referentni lek. Proizvođači su dužni dokazati da male varijabilnosti koje postoje između biosličnog i referentnog leka ne utiču na kvalitet, efikasnost i bezbednost primene leka. Bioslični lekovi po svojoj strukturi uglavnom spadaju u glikoproteine. U poređenju sa izvornim biološkim lekom očekuje se ista aminokiselinska sekvenca te slični glikozilacijski obrazac, ali zbog vrlo složenog postupka proizvodnje to je vrlo teško postići. Razlog za to je činjenica da rekombinantna tehnologija omogućuje stvara-

nje kopije sekvence aminokiselina, ali nije u mogućnosti da kontroliše eventualne kasnije posttranslacijske modifikacije. Jedan od razloga zašto je teško postići identičnu kopiju originalnog leka jesu razlike u postupcima proizvodnje biosimilara i referentnog leka, budući da zbog ograničenog pristupa informacijama proizvođač biosimilara nema saznanja o proizvodnom procesu originalnog leka. U Evropskoj uniji biološke i bioslične lekove registruje isključivo Evropska agencija za lekove (EMA) dok je u SAD za to zadužena Agencija za hranu i lekove (Food and Drug Administration, FDA). Osim dokumentacije kojom se dokazuje kvalitet leka, proizvođač je obavezan da priloži rezultate kliničkih ispitivanja efikasnosti i sigurnosti primene leka, odnosno da dokaže poređenje sa referentnim lekom na svim nivoima. Nakon stavljanja leka u promet, proizvođači su obavezni da prate sigurnost primene leka. Upotreba bioloških lekova je u stalnom porastu, zbog činjenice kontinuiranih i rastućih potreba u lečenju imunološki posredovanih, inflamatornih i malignih bolesti. Procenjuje se da su biološki lekovi u 2012. godini jedni od najprodavanijih lekova u svetu. Međutim, njihova primena generiše visoke troškove lečenja što značajno ograničava dostupnost skupe biološke terapije. Zbog toga se u biološki sličnim lekovima vidi potencijal smanjenja troškova zdravstvene zaštite na sličan način kao što su ostvarene uštede uvođenjem generičkih verzija hemijskih lekova, a to može da podstakne kompeticiju na tržištu. Ušteda koja se ostvaruje korišćenjem biosličnih lekova procenjuje se na 25%-75% u poređenju sa originalnim. Stoga se upotrebom biosličnih lekova omogućuje bolja dostupnost skupe biološke terapije pacijentima kojima je ona zaista potrebna, uz jednak kvalitet i niže troškove lečenja. Jedna od prednosti proizvodnje biosličnih lekova je razvoj „biobetter“ molekula koje prepoznaju isti epitop kao i izvorni biološki lek, ali su

genetički modifikovani u svrhu poboljšanja farmakokinetičkih svojstava npr. promena Fc domena kako bi se povećalo vreme polueliminacije leka u serumu. U januaru 2013. godine Evropska agencija za lekove (EMA) odobrila je prvo bioslično monoklonsko antitelo infliksimab za lečenje Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa kod dece i odraslih, inflamatornih reumatoloških bolesti i psorijaze. Bioslične verzije izvornog leka infliksimaba (Remicade®) koje je odobrila Evropska agencija za lekove jesu Remsima® i Inflectra®, su ujedno i prvi biosimilari dostupni u Srbiji.

Klinička primena antiTNF α terapije

Uvođenje infliksimaba, ali i drugih antitela protiv humanog TNF α (adalimumab i etanercept), dovelo je do revolucije u lečenju inflamatornih bolesti creva, reumatoidnog artritisa i ostalih reumatskih bolesti te kožnih oboljenja, jer se pokazalo da mogu indukovati i održavati remisiju bolesti te uveliko poboljšati kvalitet života pacijenata (smanjena potreba za hirurškim zahvatima, manji broj hospitalizacija, oporavak sluznice creva u slučaju IBD). Odobreni su za lečenje akutnih i hroničnih bolesnika koji imaju medicinske kontraindikacije ili ne odgovaraju na konvencionalnu terapiju imunomodulatorima (6-merkaptopurin i azatioprin), kortikosteroidima i u slučaju reumatoidnog artritisa na lekove koji modifikuju tok bolesti (engl. disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD). Farmakološko lečenje inflamatornih bolesti creva, upravo zbog nejasne etiologije i patogeneze, uključuje lekove koji pripadaju različitim terapijskim grupama i imaju različite nespecifične mehanizme antiinflamatornog dejstva. Izbor lekova koji se primenjuju u lečenju temelji se na težini bolesti, osetljivosti bolesti na lek i toksičnosti lekova. Uopšteno,

lekovi se ordiniraju kao monorežim ili u različitim kombinacijama. Lekovi pri dnu piramide manje su delotvorni, ali nose manji rizik od ozbiljnih štetnih dejstava. Bolesnici sa blagim oblikom bolesti mogu se lečiti sa 5-aminosalicilatima, kortikosteroidima za lokalnu primenu, antibioticima. Bolesnike s umereno teškom bolešću možemo lečiti oralnim kortikosteroidima za postizanje remisije bolesti ili imunomodulatorima (azatioprin, merkaptopurin, metotreksat) i TNF α antagonistima koji pomažu i održavanje remisije. Bolesnici sa umereno teškim oblikom bolesti, a nisu odgovorili na prethodno propisanu terapiju, mogu se lečiti intravenskim kortikosteroidima, antiTNF α lekovima ili hirurški (uglavnom rezervisano za lečenje komplikacija). Ciklosporin, imunosupresiv, delotvoran je i primenjuje se u teškim oblicima ulceroznog kolitisa, fulminantna forma. (Lekcija 3)

Kod pacijenata obolelih od inflamatornih bolesti creva infliksimab se primenjuje u obliku višestrukih intravenoznih infuzija nulte, druge i šeste nedelje u dozi od 5 mg/kg i to nazivamo indukcijom fazom lečenja (eng. induction phase). Ukoliko pacijent povoljno reaguje na terapiju prelazi se u tzv. fazu održavanja (eng. maintenance phase) radi održavanja remisije. U toj fazi infliksimab se primenjuje u dozi od 5 mg/kg svakih osam nedelja.

Određivanje nivoa biološkog leka se savetuje u 14. nedelji posle indukcione terapije za procenu primarnog lošeg odgovora na terapiju, radi optimizacije pred terapiju održavanja. Isto tako, u bilo kom periodu kada se pojavi sekundarni gubitak odgovora na terapiju određuju se:

1. Through level (TL) - najmanja koncentracija biološkog leka koja se određuje neposredno pre davanja leka
2. Antitela na antiTNF α agens (At) - određuju se Elisa tehnikom, koristeći gotove komercijalne kitove

Moguće kombinacije nalaza i kliničko rešenje (Dijagram 1):

1. Visok TL / Niska At
optimizacija – promena th van klase antiTNF α lekova
2. Nizak TL/ Visoka At
optimizacija – promena antiTNF α agensa u okviru iste klase, ili van klase
3. Nizak TL/ Niska At
optimizacija – povećanje doze, skraćanje intervala

Dijagram 1. Opcije za optimizaciju antiTNF α terapije u slučaju gubitka odgovora



Uprkos dokazanoj efikasnosti infliksimaba pojedina populacija pacijenata ne pokazuje klinički odgovor nakon indukcione faze lečenja (engl. primary non-responders), a pojedini pacijenti uprkos dobrom kliničkom odgovoru na infliksimab u indukcionalnoj fazi lečenja ipak izgube klinički odgovor (10-20%) tokom terapije održavanja (engl. secondary non-responders). Statistički gledano, nakon početne terapije (indukciona faza lečenja) 70% bolesnika ima klinički odgovor, a trećina postigne kliničku remisiju. Uz kontinuiranu primenu infuzija svakih 8 nedelja u oko 50% bolesnika uočava se nastavak pozitivnog kliničkog odgovora. Da bi mogao izvršiti svoj farmakološki učinak lek mora postići adekvatnu koncentraciju u cirkulaciji. Ciljne terapijske koncentracije infliksimaba iznose 3-7 μ g/ml. Cilj svake terapije je održavati dinamičku ravnotežu tj. približno stalnu koncentraciju leka u cirkulaciji, koja uzrokuje željeni farmakološki učinak. Koncen-

tracija infliksimaba u serumu pre sledeće infuzije tj. koncentracija u dinamičkoj ravnoteži (engl. trough concentration) se meri i koristi u svrhu terapijskog praćenja koncentracije leka te služi kao dobar pokazatelj kliničkog odgovora pacijenta. Niska koncentracija infliksimaba u serumu povezana je sa nedostatkom kliničkog odgovora kod pacijenata. Poluvreme eliminacije infliksimaba iznosi 8-10 dana. Volumen raspodele (3-6 L) je najpre unutar vaskularnog prostora i distribuira se malo izvan vaskularnog prostora u inflamirana tkiva. Aplicira se intravenski, jer oralna aplikacija nije moguća zbog neutralizacije leka u digestivnom traktu. Osim koncentracije infliksimaba pre sledeće infuzije (trough concentration), na terapijski odgovor pacijenta utiče i produkcija antitela na infliksimab, tačnije na mišje varijabilne regije antitela koje organizam prepoznaje kao strane, te pokreće imunu reakciju kako bi neutralisao delovanje tog stranog antigena, u ovom slučaju infliksimaba. Normalne vrednosti antitela na infliksimab je manja od 10ng/ml. Ovaj fenomen, poznat kao imunogenost, povećava kličens infliksimaba putem retikuloendotelnog sistema za 30%, dakle smanjuje koncentraciju infliksimaba u cirkulaciji i doprinosi kraćem trajanju, nedostatku i gubitku kliničkog odgovora pacijenta na terapiju. Antitela se mogu javiti odmah nakon prve infuzije IFX te mogu perzistirati u krvotoku 1-4.5 godina, čak iako je terapija IFX prekinuta. At (antitela na infliksimab) povećavaju verovatnoću akutne i odložene infuzijske reakcije. Visoka pojava antitela povezuje se sa epizodnim režimom doziranja (terapija nije konstantna već sa prekidima) i nekorišćenjem konkomitantne terapije IMD. Smatra se da istovremena primena imunomodulatora (azatioprin, merkaptopurin ili metotreksat) i prethodna terapija kortikosteroidima povećava koncentraciju IFX i smanjuje formiranje antitela na IFX. U inflamatornim stanjima, gde se egzogena monoklonalna antitela koriste kao terapija, polimorfizmi u genima za

pojedine citokine, humani leukocitni antigen (HLA) i imunoglobuline takođe mogu povoljno uticati na proizvodnju antitela na lek. U studijama se izveštava o različitoj učestalosti stvaranja antitela u rasponu od 8-68 % bolesnika koji su primali infliksimab. Na koncentraciju infliksimaba utiče i sistemska inflamacija te ekstenzivnost i aktivnost bolesti. Sistemska inflamacija indukuje RES na povećanje kataboličke aktivnosti te na taj način smanjuje koncentracije albumina i IgG. Gubitak odgovora na terapiju korelira sa niskom koncentracijom albumina, povećanim CRP, i niskom koncentracijom infliksimaba u cirkulaciji. Teška inflamacija sluznice creva uzrokuje patološki gubitak proteina (enteropatija sa gubitkom proteina) kroz intestinalni lumen, zajedno sa lekom. Studije su pokazale da su kod pacijenata u indukcionoj fazi lečenja pronađene određene koncentracije IFX u stolici, ali kod onih koji nisu odgovorili na terapiju koncentracije su bile puno veće. Obrazloženje za gubitak i nedostatak odgovora na terapiju infliksimabom je multifaktorijalno te se povezuje sa razvojem antitela na infliksimab, imunološkim statusom, genetskim faktorima, interindividualnim razlikama. U farmakokinetici (odnosi se na razliku odnosa doze i koncentracije zbog interindividualne razlike u apsorpciji, distribuciji i eliminaciji leka) i farmakodinamici (odnosi se na interindividualnu razliku odnosa koncentracije i terapijskog odgovora) leka, konkomitantnom terapijom. Zbog svega navedenog vrlo je važno pratiti koncentraciju infliksimaba i antitela na IFX tokom terapije.

Adalimumab je u potpunosti humanizovano monoklonalno IgG1 antitelo koje blokira TNF α molekul. Proizveden je rekombinantnom DNK tehnologijom. Indikovano je za lečenje reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa, psorijaznog artritisa i psorijaze, inflamatornih bolesti creva. Opisana je farmakokinetika adalimumaba primenjenog intravenski, dok

je subkutana primena leka manje istraživana. Do sada primenjivana doza adalimumaba dovodi do varijabilnih serumskih koncentracija među pacijentima. Maksimalna koncentracija leka postiže se nakon 4-7 dana nakon subkutane primene, dok je bioraspoloživost 60%. Postoje studije koje ukazuju da primena viših doza leka može dovesti do boljeg kliničkog odgovora. Takođe, velike su interindividualne razlike u kliničkom odgovoru koje zavise od farmakokinetike leka, te je potrebna individualna strategija određivanja doze leka. Analiza uticaja koncentracije na efikasnost leka zavisi od farmakokinetičko - farmakodinamskih modela koji su pogodni za optimizaciju doze. Veza između koncentracije leka i neželjenih efekata i dalje je nejasna.

Veći nivo infliksimaba je potreban kada je u pitanju perianalna bolest kod odraslih, mada su podaci nedovoljni za pedijatrijsku populaciju. U multicentričnoj kohortnoj studiji ispitivan je nivo leka u ovoj formi Kronove bolesti. Rezultati poređenja - 667 dece sa CD, u grupi koja su povoljno odgovorila, imao je nivo leka 12 $\mu\text{g/mL}$ prema grupi pacijenata sa aktivnom bolešću, gde je nivo bio 5.7 $\mu\text{g/mL}$ u 24. nedelji - pokazali su da su više koncentracije leka potrebne u fistulizirajućem obliku CD. U randomizovanim, kontrolisanim kliničkim studijama sa pacijentima sa Kronovom bolešću, u umereno do izraženo aktivnim formama, potvrđeno je da adalimumab u kombinovanom režimu sa azatioprinom jeste efikasniji, i da je češće u kombinovanom režimu postignuto zaceljenje mukoze u odnosu na monoterapiju biološkim lekom i u nedelji 26. i nedelji 52. Ispitivano je 135 pacijenata iz 44 referentnih centara. Viši nivo leka je bio postignut kod pacijenata koji su uz ADA bili na terapiji i AZA. Viši nivo leka ADA u nedelji 26 bio je povezan sa mukoznim zaceljenjem nakon godinu dana terapije. Infliksimab je strateška opcija i terapija spasa kod pacijenata kod steroid-refraktarnih formi akutnog ulce-

roznog kolitisa. Farmakokinetika IFX u inflamatornom miljeu je izmenjena, te su i nivoi leka u formama akutnog teškog UC u odnosu na umereno aktivne forme oskudniji. U multicentričnoj studiji poređen je nivo leka 14. dana nakon prve infuzije kod hospitalizovanih pacijenata usled akutnog teškog UC, i uporedo kod hronično aktivnih pacijenata sa UC umerenog stepena kliničke aktivnosti. Broj od 16 pacijenata sa akutnim teškim UC i kontrolna grupa sa umereno aktivnom bolešću ispitivani su u studiji izraelskih autora. 7.15 ± 5.3 vs. 14.4 ± 11.2 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.007$ su nivoi kod akutno teškog odnosno umerenog stepena aktivnog UC. Takođe, u istom ispitivanju je utvrđeno da je kod primarnih non-respondera titar At na IFX viši već u 2. nedelji (3.4 ± 5.7 vs. 1.2 ± 4 ng/mL non-responderi vs. responderi, $P = 0.06$), ali nivo leka se dostiže u obe grupe pacijenata. U ovoj studiji su zabeležene više vrednosti nivoa leka u grupi pacijenata sa postignutom kliničkom remisijom u odnosu na grupu pacijenata bez kliničke remisije, ali bez statističke značajnosti, i nisu pacijenti razmatrani po indikacijama za uvođenje infliksimaba, fulminantni ulcerozni kolitis i steroid-refraktarni ili zavisni ulcerozni kolitisi. Visok nivo IFX je udružen sa kratkotrajnim, ali i dugotrajnim povoljnim kliničkim odgovorom. Jednim ispitivanjem je analizirana prediktivna vrednost prvog merenja nivoa IFX u 2. nedelji. Utvrđeno je da je nivo leka u 2. nedelji udružen sa remisijom u 14. nedelji. Isto tako je nivo leka u 2. nedelji dobro korelirao i sa zaceljenjem mukoze u 30. nedelji. Multivarijantnom logističkom regresijom odnos nivoa leka i kliničke remisije u 2. nedelji dobro je korelirao sa kliničkom remisijom (KR) u 14. nedelji (TL/KR, odds ratio 8.07; 95% confidence interval 2.84-27.07, $p < 0.001$). Predlog je autora da evaluacija u 2. nedelji, nivo leka i klinička evaluacija može pomoći u odluci u daljem lečenju. Antitela na infliksimab [AT-IFX] i nivo infliksimab [TL-IFX] povezani su sa gubitkom odgovora

u lečenju infamatornih bolesti creva. Najbolji način predikcije gubitka odgovora na IFX ostaje nepoznat. Ispitivanjem pacijenata - koji su u remisiji na 14. nedelji lečenja IFX uz dalje praćenje nivoa leka, antitela na lek i CRP u 22. nedelji, a potom nakon svake IFX infuzije - bavila se grupa francuskih autora 2015. Gubitak odgovora je definisan pogoršanjem bolesti, koje zahteva optimizaciju IFX, promenu leka, hirurško lečenje. Od 93 pacijanata (59 sa CD, prosečno praćenje 17.2 meseci), 32 pacijenta tj. 34.4% je izgubilo odgovor na terapiju tokom praćenja. Kumulativna verovatnoća gubitka odgovora je bila 50% nakon 20 meseci. Tri nezavisna faktora koji su uticali na predikciju gubitka odgovora su bili nivo leka TL > 5.5 μ g/ml (Hazard Ratio [HR]: 0.21; 95% confidence interval [CI]: 0.05-0.89; p = 0.034), CRP > 5 mg/l [HR: 2.5; 95% CI: 1.16-5.26; p = 0.019] i stabilan titar antitela u dva konsektivna uzorka ATI > 20 ng/ml [HR: 3.77; 95% CI: 1.45-10.0; p = 0.007]. Tranzitorna pojava antitela na lek ne utiču na gubitak odgovora. Sve u svemu ovi autori predlažu kombinaciju CRP, nivoa leka, At na IFX koji mogu da ukažu na gubitak odgovora na terapiju IFX. Ovo ispitivanje, budući da je retrospektivno, isključivo se bazira na pacijentima koji su u toku godinu dana lečeni jednim lekom, mada je u kliničkoj praksi česta i promena leka, unutar klase antiTNF α , npr. u slučaju anafilaktičke reakcije na infliksimab, pacijenti mogu bezbedno da nastave terapiju adalimumabom. Ali u slučaju gubitka odgovora na antiTNF α lek, zamena leka van klase bi bila bolja opcija. U tom slučaju terapijski izbor bi mogla biti antiintegrinska terapija, vedolizumab ili etrolizumab, ili JAK inhibitori za koje je dokazana efikasnost u ulceroznom kolitisu, dok su kliničke studije za JAK inhibitore i Kronovu bolest u toku. Ustekinumab, (anti IL12/23 agens) koji nije još uvek registrovan u Srbiji, pokazao je efikasnost u Kronovoj bolesti. Opcije su i mali molekuli, npr. ozanimod koji je takođe opcija

bila u kliničkim studijama, a sada je lek registrovan za lečenje ulceroznog kolitisa u SAD, uz moguće pozicioniranje kao prva, ali i nakon neuspeha konvencionalne biološke terapije. Ali ne treba zaboraviti i prethodnu terapijsku stepenicu i optimizaciju lečenja azatioprinom, ili uvođenje metotreksata. Metotreksat nije efikasan u ulceroznom kolitisu, ali je efikasan u Kronovoj bolesti.

Oko 10% pacijenata sa Kronovom bolešću godišnje izgube odgovor na infliksimab. Infliksimab *trough levels* (TL-IFX), konkomitantna terapija IMD i mukozno zaceljenje su faktori koji upućuju na povoljno lečenje infliksimabom. U drugoj studiji je ispitivan nivo leka nakon indukcije u 14. nedelji i pokušano da se utvrde prediktori dugotrajnog benefita na terapiju IFX. Uključeni su pacijenti sa CD, lečeni infliksimabom između oktobra 2007. i marta 2010, koji su odgovorili na 3 indukcione doze leka i kojima je nivo IFX određen u 14. i 22. nedelji. Pacijenti su praćeni u smislu održavanja dobrog odgovora na lečenje IFX, što podrazumeva odsustvo kliničkog pogoršanja ili intolerancije leka. Praćeno je 84 pacijenata i u toku 25 meseci dobar dugotrajni odgovor na IFX je bio postignut u 47 (56%) pacijenata. TL-IFX > 3 μ g/ml je bio povezan sa smanjenim rizikom od gubitka odgovora (HR 0.34; 95% CI: 0.16-0.75), dok je prisustvo antitela na IFX i potreba za steroidima povećala ovaj rizik (HR 4.34; 95% CI: 1.51-12.5 odnosno HR 2.49, 95% CI: 1.08-5.73). Nije potvrđen uticaj konkomitantnih tiopurina iako su pacijenti na ovoj terapiji ipak imali više nivoa leka u odnosu na pacijente bez IMD (5.51 vs. 0.71 μ g/ml; p=0.01). ACCENT I je bila multicentrična, randomizovana, placebom kontrolisana studija kojom je procenjivana efikasnost i bezbednost infliksimaba. Od 573 pacijenata sa CDAI skorom najmanje 220 dobili su intravensku infuziju infliksimab na nedelji 0. Nakon procene na drugoj nedelji, pacijenti su randomizovani u placebo grupu (I grupa), grupu koja je nastavi-

la IFX 5 mg/kgTT (II grupa) i treću grupu koja je nakon indukcionih doza 5 mg/kgTT u održavanju dobijala dozu 10 mg/kgTT. Na jednu infuziju u toku 2 nedelje odgovorilo je 335 (58%) pacijenata. U 30. sedmici, 23 od 110 (21%) pacijenata I grupe su bili u remisiji, u poređenju sa 44 od 113 (39%) grupe II ($p = 0.003$) i 50 od 112 (45%) grupe III ($p = 0.0002$) pacijenata. Prema tome, pacijenti u kombinovanim grupama II i III imali su veću verovatnoću da održe kliničku remisiju nego pacijenti u grupi I (OR 2,7, 95% CI 1,6-4,6). Tokom 54-nedeljnog ispitivanja, medijana vremena do gubitka odgovora bila je 38 nedelja i više od 54 nedelje (21 do > 54) za grupe II i III, u poređenju sa 19 nedelja za grupu I ($p = 0.002$ i odnosno $p = 0,0002$). Bezbednost infliksimaba bila je u skladu sa onom u drugim ispitivanjima infliksimaba kod Kronove bolesti i reumatoidnog artritisa. Posebno, učestalost ozbiljnih infekcija bila je slična u svim tretiranim grupama. U zaključku je navedeno da pacijenti sa Kronovom bolešću koji reaguju na početnu dozu infliksimaba imaju veću verovatnoću da budu u remisiji u 30. i 54. sedmici, da prekinu s uzimanjem kortikosteroida i da zadrže svoj odgovor duži vremenski period, ako se lečenje infliksimabom održava svakih 8 nedelja. Najniži nivoi leka 14. nedelje i smanjenje procenta CRP od početne vrednosti do 14. sedmice su upoređeni između pacijenata sa i bez trajnog održivog odgovora do 54. nedelje. Nakon indukcije sa 5 mg / kg infliksimaba, 25% (37/147) i 33% (47/144) pacijenata je zadržalo odgovor na infliksimab 5 ili 10 mg/kg, respektivno, primenjeno svakih 8 nedelja bez eskalacije doze u narednih 54 nedelja. Srednje vrednosti nivoa leka na nedelji 14 bolesnika sa i bez trajnog održivog odgovora na infliksimab 5 mg/kg je bilo 4.0 odnosno 1.9 $\mu\text{g/mL}$ ($p=0.0331$). Optimalni prediktori trajnog održivog odgovora na terapiju održavanja infliksimabom od 5 mg/kg bili su 14. nedeljni nivo $\geq 3.5 \mu\text{g/mL}$ i $\geq 60\%$ CRP smanjenje (ORs (95% CI), 3.5 (1.1 do 11.4) i 7.3 (1.4

do 36.7), kod pacijenata sa povišenim početnim CRP ($> 8,0 \text{ mg/L}$); površina pod krivuljom ROC bila je 0,75 za oba prediktora. Serumski nivo infliksimaba $\geq 3,5 \mu\text{g/mL}$ u 14. nedelji nije predvideo trajni održivi odgovor na 10 mg/kg infliksimaba za terapiju održavanja. Retrospektivna analiza ove studije je izvršena da bi se procenila povezanost između najnižih nivoa serumskog infliksimaba i C-reaktivnog proteina (CRP) nakon 14 nedelja od početka terapije sa dugotrajnim odgovorom (smanjenje indeksa Kronove aktivnosti ≥ 70 poena i smanjenje $\geq 25\%$ od osnovne linije). Tako je zaključeno da su pacijenti sa trajnim kontinuiranim odgovorom na održavanje infliksimaba od 5 mg/kg imali veće postindukcijske nivoe u odnosu na pacijente bez trajnog održivog odgovora. Najniži nivoi serumskog infliksimaba $\geq 3,5 \mu\text{g/mL}$ i $\geq 60\%$ smanjenje CRP bili su značajno povezani sa dugotrajnim održivim odgovorom.

Fistule ostaju uobičajena, ali izazovna komplikacija Kronove bolesti, uzrokujući komplikacije koje se razlikuju od glavnih manifestacija dijareje i abdominalnog bola. Rezultati dosadašnjih studija pokazuju da je terapija održavanja infliksimabom svakih osam nedelja bolja od placebo infuzije kod pacijenata koji su imali odgovor na indukcionu protokolu infliksimaba u nedeljama 0, 2 i 6. Gotovo dvostruko više pacijenata koji su primali infliksimab kao terapiju održavanja, u poređenju sa terapijom održavanja placebo, imalo je potpuno i trajno zatvaranje fistula tokom 54-nedeljne studije. Pored toga, kao što je ranije zabeleženo kod pacijenata sa Kronovom bolešću bez fistula, superiorna kontrola aktivnosti bolesti i poboljšani kvalitet života povezani su sa terapijom održavanja infliksimabom.

ACCENT II je multicentrično, dvostruko slepo, randomizirano, placebo kontrolisano ispitivanje koje je imalo za cilj procenu efikasnosti terapije održavanja infliksimaba kod 306 odraslih pacijenata sa Kronovom bolešću i jednom ili više drenažnih abdominalnih ili

perianalnih fistula u trajanju od najmanje tri meseca. Pacijenti su primali 5 mg infliksimaba po kilogramu telesne težine intravenski 0, 2 i 6 nedelje 195 pacijenata koji su imali odgovor u 10. i 14. sedmici („responderi“) i 87 pacijenata koji nisu imali odgovor (primarni „non-responderi“) su zatim nasumično raspoređeni da primaju placebo ili 5 mg infliksimaba po kilogramu svakih osam sedmica i treba ih pratiti do godinu dana.

Ukupno 299 pacijenata sa umerenom do teškom CD naivnom na antiTNF α terapiju randomizirano je da prima subkutane injekcije u nedeljama 0 i 2 sa adalimumabom od 40mg/2mg, 80mg/40mg ili 160mg/80mg ili placebo u CLASSIC 1 ispitivanju. Primarni „endpoint“ je bio demonstracija značajne razlike u stopama remisije u 4. nedelji (definisana kao indeks Kronove aktivnosti indeksa < 150 poena CDAI) među 80mg/40mg, 160 mg / 80 mg i placebo grupama. Srednje koncentracije adalimumaba (μ g/mL) u serumu 4. sedmice bile su 2.79 (n 66), 5.65 (n 65) i 12.61 (n 67) za 40 mg / 20 mg, 80 mg / 40 mg, i 160 mg / 80 mg grupe, redom. Istovremena imunosupresivna terapija sa azatioprinom i 6-merkaptopurinom nije dovela do značajne promene u serumskim koncentracijama adalimumaba u ovom ispitivanju, za razliku od gore navedenog. Procenat pacijenata koji razvijaju antitela protiv adalimumaba, humanog antitela bio je nizak (1 od 225 pacijenata [0,04%]). Treba priznati da CLASSIC 1, 4-nedeljna studija može potceniti učestalost razvoja anti-adalimumab antitela. Kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, stopa formiranja anti-adalimumab antitela je 5% (1% za pacijente koji primaju istovremenu terapiju sa metotreksatom i 12% za pacijente koji ne primaju metotreksat). CLASSIC II je predstavljao dugoročni produžetak prethodne studije kod 276 pacijenata. Primarni „endpoint“ je predstavljao održavanje remisije (CDAI <150) u randomizovanim pacijentima do 56. nede-

lje. U randomizovanoj kohorti, veći procenat pacijenata randomizovanih na placebo doživeo je neželjene događaje, ozbiljne neželjene događaje, teške neželjene događaje i neželjene događaje koji su doveli do prekida terapije pre nego što su to učinili pacijenti randomizovani u jednu ili drugu dozu adalimumaba.

Infekcija ostaje važan faktor u proceni odnosa rizika i koristi infliksimaba u terapiji održavanja bilo inflamatornih bolesti creva ili reumatoloških bolesti, sa važnim posledicama za one koji su izloženi riziku za intracelularne patogene, posebno tuberkulozu. Drugi važan sigurnosni aspekt je mogućnost autoimunih pojava, uključujući lupus-like sindrom i demijelinizirajuće bolesti. Iako za sada nema jasnih dokaza da je antiTNF α terapija faktor rizika za malignome, ta mogućnost nije isključena. Sve je više dokaza da antiTNF α terapija povećava rizik za nastanak, ali i reaktivaciju malignog melanoma. Kliničari moraju da održe visok indeks sumnje i prate pacijente. Takođe, jedna od kontraindikacija za primenu antiTNF α terapije su apscesne kolekcije, što treba otkriti na vreme.

U multicentričnoj prospektivnoj studiji ispitivan je ishod indukciono terapije sa biosimilarom infliksimaba CT-P13, fokusirajući se na endoskopski „mucosal healing“ kod aktivnih pacijenata sa ulceroznim kolitisom. CT-P13 indukciona terapija je rezultirala sa 82.5% kliničkog odgovora i 47.6% kliničke remisije bez steroida. „Mucosal healing“ postignut je u 60,3% do 14 nedelje; stopa zaceljenja sluznice bez steroida bila je 47,6%. Štaviše, skoro polovina ovih pacijenata je pokazala potpuno zaceljenje sluznice sa endoskopskom Mayo ocenom 0 u vreme kontrolne endoskopije. Rezultati su komparabilni sa rezultatima iz našeg Centra i analize koja je rađena na uzorku pacijenata iz KBC „Zvezdara“, mada je endoskopska procena rađena u 52. nedelji, veći broj pacijenata na CT-P13 leku je bio u endoskopskoj remisiji, i češće su optimizovani. U ovoj kohorti, dve tre-

ćine pacijenata postiglo je mukozno zaceljenje i skoro polovina pacijenata je postigla zaceljenje sluznice bez steroida u 14. sedmici.

Pošto je odobrenje za CT-P13 zasnovano na randomizovanim kliničkim ispitivanjima sprovedenim kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom i ankilozirajućim spondilitisom, u početku primene nije poznato da li CT-P13 ima sličnu efikasnost u lečenju ulceroznog kolitisa kao i originator infliksimaba. U nedavno objavljenoj korejskoj studiji, CT-P13 je pokazala uporedivu efikasnost i sigurnost u odnosu na originator u lečenju umerene do teške Kronske bolesti i ulceroznog kolitisa. Ova multicentrična studija retrospektivno je procenjivala efikasnost, bezbednost i zamenljivost CT-P13 kod pacijenata sa IBD; međutim, postojali su i nedostaci u smislu procene mukoznog zaceljenja na leku. Nedostaci su bili i relativno mali broj pacijenata, heterogena populacija pacijenata uključujući akutne, teške bolesnike sa UC i bolesnike sa hroničnom aktivnošću, upotreba kortikosteroidne terapije pri inkluziji i različite tipove testova za detekciju serumskog CT-P13. Iako se randomizovane kontrolisane studije smatraju zlatnim standardom za procenu efikasnosti leka, podaci iz stvarnog života daju bolji uvid u faktore koji mogu uticati na ishode terapije. U retrospektivnoj analizi Lee i saradnici stope kliničkog odgovora i remisije iznosile su 87% odnosno 45%, u 8. nedelji. Zhou i saradnici objavili su da klinički odgovor i stopa remisije iznose 91,3% odnosno 73,9%, u 6. odnosno 12. nedelji. Kod pedijatrijskih pacijenata, infliksimab je postigao odgovor u 73,3% u 8. nedelji. Subanaliza ispitivanja ACT pokazala je da su pacijenti koji su imali endoskopsku ocenu od 0 ili 1 imali mnogo niže stope hospitalizacije ili operacije i više stope remisija bez steroida u narednih 6–12 meseci. S druge strane, pacijenti koji nisu postigli zaceljenje sluznice tokom indukcionog perioda imali su znatno veći rizik od naknadne kolektomije. Pored toga, stope remisije bez steroida

da bile su više kod pacijenata koji su postigli potpuno zaceljenje sluznice u poređenju sa pacijentima sa Mayo subskorom 1 na nedelji 8. Osim toga, studije ACT-1 i ACT-2 pokazale su direktnu korelaciju sa koncentracijom infliksimaba u serumu i za klinički odgovor i za zaceljivanje sluzokože. Iako kortikosteroidi mogu da utiču na procenu ishoda biološke terapije, u većini slučajeva kao što su ovi, steroidi se ne mogu izbeći za upotrebu kao dopunska terapija u kliničkoj praksi. Štaviše, u studijama ACT, 50-60% pacijenata je bilo na steroidnoj terapiji prilikom uključenja u studiju.

Paul i saradnici proučavali su povezanost između nivoa antitela i gubitka odgovora na infliksimab. Prilikom ispitivanja uticaja terapijskog praćenja leka na intenziviranje doze, otkrili su da pacijenti sa nivoima antitela /200ng/ ml nisu reagovali na optimizaciju infliksimaba, dok su svi bolesnici sa najnižim nivoima infliksimaba <2 μ g/mL i nivoima antitela <200ng/ml odgovarali infliksimab. Unakrsna imunogenost između inicijatora i biosličnog infliksimaba bila je interesantna tema pri proceni vrednosti praćenja leka u CT-P13 terapiji. Studija koju su proveli Ben-Horin sa saradnicima pokazala je da antitela na originator infliksimaba kod pacijenata sa IBD slično prepoznaju i unakrsno reaguju sa CT-P13, podržavajući sličan imunogeni profil za originator i biosličan infliksimab. Mala, ali statistički značajna razlika je pokazana tokom subanalize između akutnih, steroidnih refraktarnih pacijenata i ambulantnih bolesnika sa hroničnom aktivnošću u lečenju sluznice bez steroida, pokazujući da je stopa mukoznog zaceljenja bila češća kod akutnog, teškog UC nego u hroničnoj aktivnosti bolesti.

Danas, lečenje sluznice treba smatrati glavnim ciljem terapije IBD. Pacijentima sa UC može biti preporučeno da se ponovo procene uz pomoć sigmoidoskopije na kraju indukciono terapije da bi se utvrdilo da li su postigli zaceljenje sluznice i ako nisu postigli, potrebno je

eskalirati terapiju. Postizanje ranog zarastanja sluznice je veoma važno, ali ne predviđa trajnu kliničku remisiju i potrebno je nastaviti započetu terapiju dovoljno dugo nakon postizanja endoskopske remisije. Primarni gubitak odgovora na antiTNF α terapiju ima značajne implikacije za ishode pacijenata. Mnogo studija potvrđuje uticaj koji to ima na pacijente sa IBD. Mađarska studija je pokazala stopu kliničkog odgovora od 51,4%, sa značajnom razlikom u odgovoru između pacijenata koji su primali adalimumab i infliksimab. Veći procenat pacijenata u adalimumab grupi bez odgovora imao je UC u poređenju sa grupom koja je odgovorila na terapiju (41,7% vs 16,7%, $P = 0,02$). ACT-1 i 2 studije su evaluirale gubitak odgovora na infliksimab. Čak 66% nije bilo u kliničkoj remisiji u 54. nedelji, i oko 74,4% u ACT – 2 u nedelji 3. Mogući uzroci gubitka odgovora na terapiju su brojni, i neki od njih su povezani sa inflamacijom, nivoom leka i prisutnim antitelima na lek. Sa druge strane ne treba zaboraviti i neinflamatorne faktore koji utiču na gubitak odgovora na terapiju, a to su: fibrostenotične striktуре, kancer, iritabilni crevni sindrom, razvoj amiloidoze, dijareje izazvane žučnim solima, infekcija, vaskulitis, ishemija. Blokiranjem TNF α citokina, inflamacija može krenuti drugim medijatorima, što takođe može rezultirati gubitkom odgovora, na ovu terapiju.

Optimizacija vedolizumaba

Pojava biološke terapije, u vidu antiTNF agenasa transformisala je lečenje umerene do teške forme inflamatorne bolesti creva kojre su do tada bile refraktarne na konvencionalne terapije. Međutim, mnogi pacijenti ne razviju optimalni odgovor na antiTNF α terapiju, ili pak dođe do sekundarnog gubitka odgovora ili do razvoja neželjenih efekata lekova. Na sve navedeno, bitno je dodati da je efikasnost drugog antiTNF α agensa, manja u pacijenata koji su

prethodno bili izloženi antiTNF α lekom. Stoga, postoji potreba za novim agensima, drugačijeg mehanizma dejstva. Jedan od njih je Vedolizumab koji je u potpunosti humanizovano IgG1 antitelo i selektivno inhibira interakciju između $\alpha 4\beta 7$ integrina i mukozalnog adhezijskog molekula-1 (MAdCAM-1) na sluznici. Na taj način sprečava translokaciju limfocita iz krvotoka u inflamirano tkivo creva, što dovodi do smanjenja lokalnog zapaljenja. Bitno je napomenuti da se radi o crevno-selektivnom leku. Sprečava vezivanje $\alpha 4\beta 7$ integrina za MAdCAM-1, ali ne za VCAM-1 (vaskularni ćelijskim adhezioni molekul 1). MAdCAM-1 su prvenstveno receptori koji su eksprimirani na crevnom endotelu i igraju glavnu ulogu u adheziji T limfocita u tkivo gastrointestinalnog trakta. Vedolizumab se niti vezuje niti inhibira funkciju $\alpha 4\beta 1$ i $\alpha E\beta 7$ integrini. $\alpha 4\beta 7$ integrini su eksprimirani na diskretnom broju memorijskih T limfocita koji migriraju u gastrointestinalni trakt i izazivaju inflamaciju karakterističnu za ulcerozni kolitis i Kronovu bolest.

Efikasnost i bezbednost Vedolizumaba u indukciji i održavanju remisije ulceroznog kolitisa i Kronove bolesti dokazana je kroz GEMINI studije. GEMINI 1 studija je pokazala superiornost Vedolizumaba u postizanju i održavanju remisije kod pacijenata koji se leče od ulceroznog kolitisa, dok su studije GEMINI 2 i 3 upravo pokazale superiornost Vedolizumaba u odnosu na placebo u lečenju Kronove bolesti.

Doziranje vedolizumaba

Ulcerozni kolitis: Preporučeni dozni režim Vedolizumaba je 300mg intravenski u nedelji 0, 2 i 6, a potom na svakih 8 nedelja. Ukoliko nakon 10 nedelja izostane terapijski odgovor, tada treba prekinuti terapiju. Neki pacijenti kod kojih dolazi do određenog gubitka odgovora mogu imati benefita ukoliko se skрати interval primene leka na 4 nedelje bez promene doze (300mg i.v.).

Kronova bolest: Preporučeni dozni režim Vedolizumaba je 300mg intravenski u nedelji 0,2 i 6, a potom na svakih 8 nedelja. Pacijenti sa CD, koji nisu odgovorili na terapiju nakon indukcionog perioda, mogu imati benefita od primene leka u 10-toj nedelji. Terapiju treba nastaviti na svakih 8 nedelja od 14- te nedelje u pacijenata kod kojih je postignut zadovoljavajući odgovor. Ukoliko u 14 - toj nedelji izostane željeni odgovor, tada treba prekinuti terapiju. Neki pacijenti kod kojih dolazi do određenog gubitka odgovora mogu imati benefita ukoliko se skрати interval primene leka na 4 nedelje u istoj dozi (300mg). Monitoring nivoa leka u krvi postao je standard prili-

kom primene antiTNF α terapije. Postizanjem zadovoljavajućeg nivoa leka, infliksimaba i adalimumaba, veća je verovatnoća da će doći do mukozalnog zaceljenja, a sa druge strane smanjuje se šansa od razvoja komplikacija. Pored toga, monitoringom nivoa leka, dolazi i do smanjenja troškova, te i štednje agensa, tako da lek ostaje za one pacijente kojima može da pomogne.

Do sada objavljene studije su pokazale da su viši nivoi Vedolizumaba u krvi povezani sa većom šansom za postizanje kliničke i endoskopske remisije (preko 18-37 $\mu\text{g/mL}$ u 6 nedelji, preko 18 $\mu\text{g/mL}$ u 14. nedelji i preko 12-14 $\mu\text{g/mL}$ tokom perioda održavanja).

Tabela 1. Ciljne vrednosti bioloških lekova

Lek	Cilj	BRIDGE	AGA vodiči
Monoterapija tiopurinima	Klinička remisija	–	6-TGN 230–450 pmol/ 8×10^8
Infliksimab (i biosimilar)	Klinička remisija Endoskopska remisija	14. nedelja pa na dalje: $\geq 3 \mu\text{g/mL}^a$ $\geq 7 \mu\text{g/mL}$	$\geq 5 \mu\text{g/mL}$
Adalimumab	Klinička remisija Endoskopska remisija	4. nedelja pa na dalje: $\geq 5 \mu\text{g/mL}$ $\geq 7 \mu\text{g/mL}$	$\geq 7.5 \mu\text{g/mL}$
Certolizumab	Klinička remisija	6. nedelja: $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ Remisija: $\geq 15 \mu\text{g/mL}$	$\geq 20 \mu\text{g/mL}$
Golimumab	Klinička remisija	6. nedelja: $\geq 2.5 \mu\text{g/mL}$ Remisija: $\geq 1 \mu\text{g/mL}$	Bez preporuka
Vedolizumab^b i Ustekinumab^c		Bez preporuka	Bez preporuka

^a Ukoliko je bolest aktivna, ne prestajati sa terapijom ukoliko TL nije $> 10 \mu\text{g/mL}$

^b Preporučene ciljne koncentracije za VDZ u 6. nedelji $\geq 25 \mu\text{g/mL}$; faza održavanja $\geq 15 \mu\text{g/mL}$

^c Preporučene ciljne koncentracije za UST u 8. nedelji 3,7-8,7 $\mu\text{g/mL}$; faza održavanja $\geq 1,3 \mu\text{g/mL}$

U prethodnim studijama je pokazano da se potpuna saturacija $\alpha 4\beta 7$ na T limfocitima u perifernoj krvi postiže pri koncentracijama leka iznad 3 $\mu\text{g/mL}$. Kako se pokazalo da su znatno više koncentracije prediktor da će ishod terapije ići u pravcu duboke remisije,

postavlja se pitanje da mehanizam delovanja Vedolizumaba nije samo blokada perifernih $\alpha 4\beta 7$. Takođe postoji i hipoteza da su veće koncentracije leka u krvi rezultat manjeg stepena inflamacije mukoze gastrointestinalnog trakta.

Za sada novije studije idu u pravcu zaključka da se veza između farmakodinamike i farmakokinetike vedolizumaba razlikuje od antiTNFa te da nivo leka u krvi nije presudan marker uspeha terapije i postizanja remisije.

Međutim u budućnosti nas čeka dalji rad u ovoj oblasti i objašnjenje gubitka odgovora, vrlo moguće na subcelularnom nivou. Ciljne vrednosti različitih bioloških lekova u serumu prikazane su u tabeli broj 1.

Optimizacija terapije u IBD – PRIKAZ SLUČAJA 1

Pacijent L. Z., 2001. godište, kome je prva dijagnoza ekstenzivne forme ulceroznog kolitisa (E3S2) postavljena nakon godinu dana od početka tegoba, i to decembra 2019. godine (Mayo score 9, Mayo subscore 3, Nancy index 3) dolazi u Vašu ambulantu početkom januara 2020. godine. Prilikom postavljanja dijagnoze pacijent je uveden u remisiju parenteralnim kortikosteroidima, potom je nastavljena peroralna primena prednizona po šemi spuštanja (na dan pregleda pacijent je na 20mg prednizona), a kao terapija održavanja uvedeni su sistemski (2g *per os*) i lokalni (1g uveče) mesalazini. Pacijent sada ima 4 prolivaste stolice na dan, sa prisustvom krvi u manje od 50% stolica i povremeno bolove u trbuhu.

Koja od sledećih tvrdnji je tačna?

- A Optimizovaćete mesalazinsku terapiju, povećanjem doze oralnih mesalazina na 4g dnevno
- B Započecete terapiju AZA u dozi od 2mg/kg/TT po pristizanju pozitivnih IgM At na EBV
- C Započecete terapiju MTX, inicijalno i.m. u dozi od 25mg 12 nedelja, potom ćete preći na dozu održavanja od 15 mg i.m. ili s.c. jednom nedeljno ili 17.5 mg *per os* jednom nedeljno
- D Započecete „rescue“ terapiju IFX

Tačan odgovor: A

Objašnjenje: Pacijent i dalje pokazuje znake aktivne bolesti, ali nema fulminantni oblik ulceroznog kolitisa (setite se Lekcije 3), da bismo u ovom momentu razmišljali o „re-

scue“ terapiji, premda je svakako potrebno optimizovati terapiju. Počecemo sa optimizacijom mesalazina, ali je neophodno uvesti i IMD terapiju, s obzirom na to da je pacijent aktivan i pored visokih doza kortikosteroida (kortikorefraktan). MTX ima skoro pa placebo efekat u terapiji ulceroznog kolitisa, te se neće uvoditi, ali AZA treba uvesti kada pristigne pozitivan **IgG** titar At na EBV (pažljivo čitajte!), koja govore u prilog preležane, a ne aktivne mononukleoze.

Koja od sledećih tvrdnji nije tačna?

- A Kod EBV naivnih pacijenata upotreba AZA povećava rizik od nastanka limfoma
- B Prilikom započinjanja terapije AZA neophodno je proveravati krvnu sliku sa leukocitarnom formulom, i hepatogram na nedeljnom nivou prvih mesec dana
- C AZA nije kontraindikovao kod dece, adolescenata i starijih od 65 godina
- D AZA može da izazove akutni pankreatitis

Tačan odgovor: C

Objašnjenje: Kod EBV naivnih pacijenata / onih koji nisu preležali EBV infekciju (i to posebno mladih muškaraca, kao što je naš pacijent) upotreba AZA povećava rizik od nastanka limfoma, a u neželjena dejstva AZA spadaju između ostalog i limfopenija, akutni pankreatitis i hepatotoksičnost, te se prilikom uvođenja AZA moraju češće kontrolisati krvna slika, enzimi jetre i pankreasa. Bez obzira na sve navedeno, AZA je siguran lek koji se može davati i deci, adolescentima, trudnicama i dojiljama, ali se **ne preporučuje** populaciji starijoj od 65 godina.

Pacijent je nastavio sa kortikosteroidnom, optimizovanom mesalazinskom i IMD terapijom u vidu AZA (nakon što su pristigla pozitivna IgG At na EBV), ali u februaru 2020. godine dolazi do novog kliničkog i laboratorijskog pogoršanja (6-7 prolivastih stolica/24h, 1 stolicu noću, krv je prisutna u <50% stolica, MTWS 12, FCAL 4600µg/g, CRP 67.3 mg/L, koje je praćeno i supurativnom infekcijom kapilicijuma. (Slika 2) Urađena je fleksibilna sigmoidoskopijska (Mayo subscore 3).

Slika 2. Infekcija kapilicijuma kod našeg pacijenta (izvor: KBC „Zvezdara“)



Koji od sledećih koraka nećete preduzeti?

- A Prekinuti AZA
- B Započeti biološku terapiju
- C Uraditi totalnu kolektomiju
- D Nastaviti dosadašnju mesalazinsku terapiju

Tačan odgovor: C

Objašnjenje: S obzirom na supurativnu infekciju kapilicijuma, AZA treba isključiti iz terapije, ali se terapija održavanja mora uvesti, sa ciljem da se izbegne totalna kolektomija, a za ovog pacijenta je jedina preostala opcija biološka terapija. Mesalazine ne treba ukidati, čak ni kada je pacijent u remisiji.

AZA je isključen iz terapije, a marta 2020. godine, po saniranju infekcije kapilicijuma, započeta je biološka terapija IFX u dozi od 5mg/kg/TT. Na indukcionom protokolu pacijent je imao dobar odgovor, sa postizanjem kliničke i laboratorijske remisije, međutim prerano smo se poradovali... Nakon indukcionog perioda u junu 2020. godine, pacijent dolazi sa pogoršanjem kliničke slike, sada sa 4-8 prolivastih stolica na dan, bez krvi i sluzi, laboratorijski sa mirnim markerima inflamacije, uz održavanje blage sideropenijske anemije.

Koja od navedenih stavki ne može biti uzrok kliničkog pogoršanja odnosno povećanog broja stolica i pojave krvi u stolici?

- A Mesalazinska terapija
- B Infekcija
- C Gubitak odgovora na biološku terapiju
- D Kortikosteroidna terapija

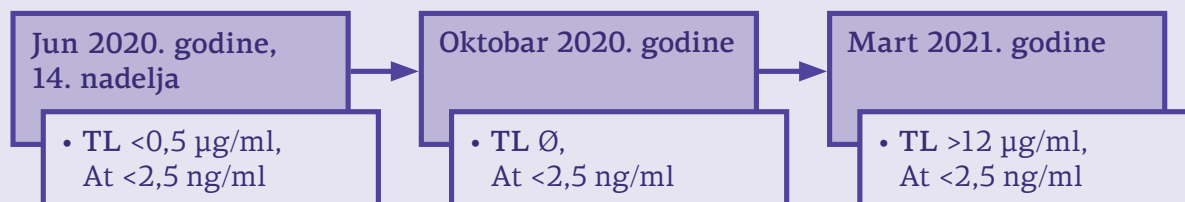
Tačan odgovor: D

Objašnjenje: Pacijent može usled infekcije (npr. *C. Difficile* ili čak CMV kod steroidzavisnih pacijenata – setite se Lekcije 2) da ima povećan broj stolica, te se uvek u pogoršanju ulceroznog kolitisa ista mora isključiti. Moguće je da pacijent ne podnosi mesalazine, i da paradoksalno ima neželjene efekte u vidu dijareje, mučnine i bolova u trbuhu. Konkretno u ovom slučaju, pacijentu je privremeno isključena mesalazinska terapija, ali je bez nje došlo samo do još goreg pogoršanja, te je promptno vraćena. Tu je uvek i za nas najlošija opcija, a to je gubitak odgovora na biološku terapiju...

Ako Vam kažemo da je nivo leka („trough level“, TL) IFX $< 0.5 \mu\text{g/mL}$, a antitela (At) na IFX $< 2.5 \text{ ng/ml}$, koji je Vaš sledeći korak?

- A Optimizacija biološke terapije zamenom leka u okviru grupe
- B Optimizacija biološke terapije zamenom leka van grupe
- C Optimizacija biološke terapije skraćanjem intervala/povećanjem doze
- D Prekid biološke terapije

Dijagram 2. Nivoi leka i antitela na lek kod našeg pacijenta u različitim vremenskim intervalima



- A Optimizacija biološke terapije zamenom leka u okviru grupe
- B Optimizacija biološke terapije zamenom leka van grupe
- C Optimizacija biološke terapije skraćanjem intervala/povećanjem doze

Tačan odgovor: C

Objašnjenje: Setite se terapijskih rešenja iz Lekcije 7, s obzirom na to da imamo nizak nivo leka, bez prisutnih antitela, kod pacijenta je prvi korak skraćanje intervala davanja terapije.

Pacijent je optimizovan davanjem IFX u dozi od 5 mg/kgTT na 4 nedelje, međutim nakon prvog ciklusa optimizacije, kod pacijenta nije postignuta klinička remisija bolesti. Iz tehničkih razloga, kod pacijenta je nakon I ciklusa optimizacije pristigao samo nivo At ($< 2.5 \text{ ng/ml}$), bez TL, te je pacijent u daljem toku optimizovan u još dva navrata, sada povećanjem doze na 7.5 mg/kgTT odnosno 10 mg/kgTT .

Ako Vam kažemo da je u martu 2021. godine, godinu dana nakon započinjanja biološke terapije IFX, pacijent i dalje hronično aktivan (Mayo score 8, Mayo subscore 3), a da je pristigao TL od $> 12 \mu\text{g/ml}$, sa At $< 2.5 \text{ ng/ml}$, koji je Vaš sledeći korak? Sagledajte hronološki prikaz nivoa leka i antitela na lek u dijagramu br. 2.

- D Prekid biološke terapije

Tačan odgovor: B

Objašnjenje: Optimizacijom biološke terapije IFX postigli smo optimalan nivo

leka u krvi kod ovog pacijenta, ali nismo postigli ni kliničku, ni laboratorijsku ni endoskopsku remisiju bolesti, te je neophodno zameniti lek, a s obzirom na to da je pacijent inicijalno imao dobar odgovor sa postizanjem remisije nakon indukcionog protokola, koji je potom izgubio, sledeći korak je zamena leka van klase.

Kod pacijenta je započeta terapija vedolizumabom u aprilu 2021. godine. Ako se

pitajte zašto smo baš izabrali vedolizumab, treba napomenuti da je u datom momentu u Srbiji VDZ bio jedini dostupan lek sa drugačijim mehanizmom dejstva. U drugim okolonostima, samo par meseci kasnije, prednost bismo možda dali tofacitinibu.

Pacijent se aktuelno dobro oseća, na optimizovanoj mesalazinskoj i biološkoj terapiji VDZ, uz probiotik i loperamid u iznimnim situacijama. „Ćeraćemo se još !“

Optimizacija terapije u IBD – PRIKAZ SLUČAJA 2

Pacijentu G. M., 1972. godište, prva dijagnoza IBD postavljena je u decembru 2017. godine, inicijalno se prezentovao kao ulcerozni kolitis, kada su u terapiju održavanja uvedeni mesalazini.

Koja od navedenih stavki vezano za mesalazine nije tačna?

- A Mesalazini se koriste kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom blage i umerene aktivnosti
- B Kombinovana terapija (oralna i lokalna) je efikasnija od monoterapije za distalne forme ulceroznog kolitisa
- C Davanje mesalazina jednom dnevno je podjednako efikasno kao i višekratno davanje
- D Dugotrajna upotreba mesalazina dovodi do povećanog rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma

Tačan odgovor: D

Objašnjenje: Mesalazini su preparati efikasni za indukciju i održavanje remisije kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom blage do umerene aktivnosti, efikasniji su u kombinovanom režimu, a jednodnevno doziranje je jednako efikasno kao i višekratno, ali je komplijansa pacijenata daleko bolja. Mesalazine kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom ne treba ukidati čak ni kada su pacijenti u remisiji i/ili na biološkoj terapiji, jer deluju preventivno na nastanak kolorektalnog karcinoma.

Pacijent je bio u kliničkoj remisiji sve do septembra 2018. godine, kada dolazi do re-

lapsa bolesti koji se prezentovao kao fulminantni ulcerozni kolitis na terenu C. Difficile infekcije. Započeta je terapija antibioticima, parenteralnim potom peroralnim kortikosteroidima, kao i IMD terapija u vidu AZA...

Koja od navedenih tvrdnji nije tačna?

- A Pre uvođenja AZA treba uraditi IgG At na EBV
- B Pre uvođenja AZA treba uraditi nivo TPMT
- C Očekujemo da će vrednost MCV kod pacijenata na AZA da bude < 80 fL
- D Terapijski efekat AZA očekujemo za otprilike 3 meseca

Tačan odgovor: C

Objašnjenje: O EBV infekciji smo već pričali, nivo TPMT treba uraditi pre uvođenja AZA, jer su niske vrednosti ovog enzima povezane sa nastankom teških neželjenih dejstava (npr. mijelotoksičnost), pa je potrebno smanjiti inicijalnu dozu kod takvih pacijenata sa 2 mg/kg/TT na 1 mg/kg/TT ili ne davati lek. U praksi se pak ova analiza retko radi. Indirektan podatak o doziranju AZA nam daje MCV, koji će kod pacijenata na AZA biti blago iznad granice, a pun efekat ovog leka očekujemo tek nakon 12-17 nedelja.

...Zbog suboptimalnog odgovora na kortikosteroidnu terapiju, u istom aktu započeta je i „rescue“ terapija IFX oktobra 2018. godine.

Koju od sledećih analiza ne radimo rutinski pre uvođenja biološke terapije?

- A C. Difficile
- B Virusne markere (antiHIV At, antiHCV At, HBsAg)
- C Quantiferon Gold Test
- D Kolonoskopiju
- E CT grudnog koša

Tačan odgovor: E

Objašnjenje: Pre uvođenja biološke terapije (a posebno antiTNF α terapije), neophodno nam je da između ostalog isključimo infekciju, te će se inicijalno raditi Rtg srca i pluća, Quantiferon test, koprokultura i virusni markeri.

Decembra 2018. godine dolazi do pojave apscesa na desnom gluteusu, koji je spontano perforirao. Intraoperativno je kod pacijenta u ginekološkom položaju neposredno iznad zadnje komisure analnog kanala verifikovan unutrašnji otvor fistule uloživ za jagodicu prsta, i još tri fistulozna kanala, čiji spoljašnji otvori komuniciraju sa unutrašnjim otvorom na zadnjoj komisuri.

Koja od sledećih tvrdnji nije tačna?

- A Isključićete mesalazine iz terapije
- B Daćete antibiotsku terapiju u vidu metronidazola i ciprofloksacina
- C Postavićete seton na mestu fistula
- D Prekinućete terapiju IFX i započeti terapiju gastroselektivnim lekom VDZ

Tačan odgovor: D

Objašnjenje: Iako 5% pacijenata sa ulceroznim kolitisom može da ima proste perianalne fistule (naglasak je na reči „proste“), prisustvo ovakvih fistula nam govori da se kod pacijenta zapravo radi o

Kronovoj bolesti, a velike studije poslednjih godina su pokazale da mesalazini ne igraju ulogu u uvođenju pacijenata sa CD u remisiju, niti se preporučuju za održavanje već postignute remisije, te ih treba isključiti iz terapije. Antibiotici izbora kod perianalnih fistula su metronidazol i ciprofloksacin, a seton hirurška opcija dok postoji apscesna kolekcija (pogledajte poglavlje „Penetrantna forma Kronove bolesti – Lekcija 5“ za više detalja). Biološka terapija izbora za perianalnu formu Kronove bolesti je upravo antiTNF α terapija, kao IFX, a ne VDZ.

Nakon indukcionog protokola, kod pacijenta je izmeren TL 4.5 μ g/ml, i At <2.5 ng/ml. Koji je Vaš sledeći korak?

- A Optimizacija biološke terapije skraćanjem intervala/povećanjem doze
- B Optimizacija biološke terapije zamenom leka u okviru grupe
- C Optimizacija biološke terapije zamenom leka van grupe
- D Prekid biološke terapije

Tačan odgovor: A

Pacijentu je odobren nastavak terapije, skraćanjem intervala na 4 nedelje naredna 4 meseca. U narednom periodu pacijent je u više navrata hospitalizovan usled povišene temperature, bolova u predelu gluteusa i purulentne secernacije fistula, uz porast markera inflamacije, da bi u martu 2019. godine bila urađena kolonoskopija (SES 0), te zaključeno da se kod pacijenta radi o penetrantnoj formi Kronove bolesti, sa izraženom perianalnom bolešću, ali dobrim luminalnim odgovorom na biološku terapiju IFX.

U slučaju da se kod pacijenta nastave epizode secernacije fistula bez odgovora na primenu antibiotika, koja je sledeća opcija u lečenju ovog pacijenta?

- A Totalna kolektomija
- B Diverziona ileostoma
- C Zamena IFX lekom van klase
- D Prekid biološke terapije

Tačan odgovor: B

Objašnjenje: S obzirom na to da pacijent ima mirnu luminalnu bolest, totalna kolektomija nije opcija, kao ni zamena ili prekid leka koji održava luminalnu bolest pod kontrolom, a takođe predstavlja i lek izbora za perianalnu bolest. Diverziona ileostoma bi bila korisna u cilju izbegavanja nastanka perianalne sepse, ali i sistemske infekcije.

Međutim, tegobe su se smirile na primenu parenteralne antibiotske terapije, te nije bilo indikacija za hitno hirurško lečenje, već je učinjena revizija setona. Kontrolni TL je ponovo nezadovoljavajući (TL 4.5 µg/ml, At <2.5 ng/ml u martu 2019. godine, odnosno TL 6.63 µg/ml, At <2.5 ng/ml u junu 2020. godine, a znamo da nam je kod odraslih pacijenata sa perianalnom bolešću potreban viši nivo IFX), te je pacijent u periodu od aprila 2019. godine pa sve do decembra

2020. godine bio na optimizovanom protokolu, kada je dostignut TL >12 µg/ml, At <2.5 ng/ml. Tada pacijent prijavljuje da ima 1-3 formirane stolice na dan, bez primesa krvi i sluzi, bez bolova u trbuhu i znakova sistemske infekcije, a fistule retko secerniraju. Laboratorijski nalazi su u granicama referentnih vrednosti. Poslednja endoskopska procena iz avgusta 2020. godine ide u prilog remisije luminalne bolesti.

Koja od sledećih tvrdnji je najtačnija?

- A Pacijent je primarni „non responder“ na terapiju
- B Pacijent je sekundarni „non responder“ na terapiju
- C Pacijent ima dobar, potpun odgovor na biološku terapiju
- D Nijedan odgovor nije tačan

Tačan odgovor: D

Objašnjenje: Pacijent na terapiji IFX ima kliničku, laboratorijsku i endoskopsku remisiju luminalne bolesti, te nije ni primarni ni sekundarni „non responder“ ali i dalje ima aktivnu kompleksnu perianalnu bolest, te za ovakvog pacijenta možemo da kažemo da ima delimičan odgovor na terapiju.

To be continued...

Literatura

- Akiho H, Yokoyama A, Abe S, Nakazono Y, Murakami M, Otsuka Y, et al. Promising biological therapies for ulcerative colitis: A review of the literature. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6:219-27.
- Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N, Michetti P, Laharie D, Louis E, et al. The efficacy and safety of a third antiTNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other antiTNF antibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 92–101.
- Amiot A, Peyrin-Biroulet L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Therap Adv Gastroenterol.* 2015; 8: 66-82.
- Andreis I, Batinić D, Čulo F, Gračević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M, et al. *Imunologija.* Zagreb, Medicinska naklada, 2010; 126-130.
- Bella Ungar et al. Dose optimisation for Loss of Response to Vedolizumab— Pharmacokinetics and Immune Mechanisms, *Journal of Crohn's and Colitis*, 2021;15(10):1707-1719
- Bendtsen K, Ainsworth M, Steenholdt C, Thomsen O, Brynskov J. Individual medicine in inflammatory bowel disease: monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti-tumour necrosis factor alpha antibodies. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 13: 1–8.
- Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013 ;7:736-43.
- Bremer E. Targeting of the tumor necrosis factor receptor superfamily for cancer immunotherapy. *ISRN Oncol.* 2013; 2013:371854.
- Bálint A, Rutka M, Kolar M, Bortlik M, Duricova D, Hrubá V, et al. Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective in maintaining endoscopic remission in ulcerative colitis - results from multicenter observational cohort. *Expert Opin Biol Ther.* 2018; 11:1181-1187.
- Bálint A, Rutka M, Kolar M, Bortlik M, Duricova D, Hrubá V. Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective in maintaining endoscopic remission in ulcerative colitis - results from multicenter observational cohort. *Expert Opin Biol Ther.* 2018; 18: 1181-1187.
- Conti F, Ceccarelli F, Massaro L, Cipriano E, Di Franco M, Alessandri C et al. Biological therapies in rheumatic diseases. *Clin Ther.* 2013;164 : 413-428.
- Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut.* 2014; 63:1721-7.
- D Amico F, Fiorino G, Furfaro, Allocca M, Danese S. Janus kinase inhibitors for the treatment of inflammatory bowel diseases: developments from phase I and phase II clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018, 27:595-599.
- Damjanov N, Vojinović J. Biologic Therapy of Rheumatoid Arthritis. *Serbian Archives of Medicine*, 2009;137:205-210.
- Danese S, Gomollon F. ECCO position statement: The use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013; 7:586-589.
- Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 505-512.
- Dodig S. *Imunologija.* Zagreb, Medicinska naklada 2015.
- D Roger S. Biosimilars: How similar or dissimilar are they? *Nephrology.* 2006; 11: 341–346.
- Ebbers HC. Biosimilars: In support of extrapolation of indications. *J Crohns Colitis.* 2014; 8: 431-435.
- El-Matary W, Walters TD, Huynh HQ, deBruyn J, Mack DR, Jacobson K, et al. Higher Postinduction Infliximab Serum Trough Levels Are Associated With Healing of Fistulizing Perianal Crohn's Disease in Children. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25: 150-155.
- Feagan B, Sandborn W, D'Haens G. P-012 ozanimod, an oral S1P receptor modulator, is effective and well-tolerated in the long-term treatment of moderate to severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1–5.
- Feagan BG, Choquette D, Ghosh S, Gladman DD, Ho V, Meibohm B, et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologicals.* 2014; 42:177-183.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR et al. UNITI-IM-UNITI Study Group Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016; 375:1946–1960.
- Goel RM, Blaker P, Mentzer A, Fong SC, Marinaki AM, Sanderson JD. Optimizing the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6:138-146.
- Guerra I, Bermejo F. Management of inflammatory bowel disease in poor responders to infliximab. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2014; 7:3 59-367.
- Guerra I, Bermejo F. Management of inflammatory bowel disease in poor responders to infliximab. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014; 7: 359-367.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9317):1541-9.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006;130:323–333.
- Hanžel J, et al. Early vedolizumab trough levels predict combined endoscopic and clinical remission in inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J.* 2019 ;7(6):741-749.

- Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 315 (8167): 514.
- Herfarth HH, Kappelman MS, Long MD, Isaacs KL. Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:224-33.
- Jorgensen K, Olsen I, Goll G, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. NOR-SWITCH study group. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389:2304-2316.
- Katoulis AC, Kanelleas A, Zambacos G, Panayiotides I, Stavrianeas NG. Development of two primary malignant melanomas after treatment with adalimumab: a case report and review of the possible link between biological therapy with TNF-alpha antagonists and melanocytic proliferation. *Dermatology*. 2010; 221: 9-12.
- Katzung GB, Masters BS, Trevor JA. *Temeljna i klinička farmakologija*. Zagreb. Medicinska naklada. 2011.
- Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H et al. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis-results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. *J Gastroenterol*. 2016;51:241-51.
- Koga A, Matsui T, Takatsu N, Takada, Y., Kishi, M., Yano, Y et al. Trough level of infliximab is useful for assessing mucosal healing in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Intest Res*. 2018;16: 223-232.
- Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med*. 1989;110:353-6.
- Kurti Z, Gonczi L, Lakatos PL. Progress with infliximab biosimilars for inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;6:633-640.
- Lee JM, Kim YJ, Lee KM, Yoon H, Lee BI, Kim DB, et al. Long-term clinical outcome after infliximab discontinuation in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2018; 53: 1280-1285.
- Leitner GC, Vogelsang H. Pharmacological- and non-pharmacological therapeutic approaches in inflammatory bowel disease in adults. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016; 7: 5-20.
- Lim KJ, Lee SJ, Kim S, Lee SY, Lee MS, Park YA et al. Comparable Immune Function Inhibition by the Infliximab Biosimilar CT-P13: Implications for Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2017; 11: 593-602.
- Lis K, Kuzawińska O, Bałkowiec-Iskra E. Tumor necrosis factor inhibitors – state of knowledge. *Arch Med Sci*. 2014; 10: 1175-1185.
- Maria Lia Scribano. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: From randomized controlled trials to real-life evidence. *World J Gastroenterol*. 2018; 24: 2457-2467.
- McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs*. 2011;3:209-17.
- Miheller P, Kiss LS, Lorinczy K, Lakatos PL. Anti-TNF trough levels and detection of antibodies to anti-TNF in inflammatory bowel disease: are they ready for everyday clinical use? *Expert Opin Biol Ther*. 2011; 12: 179-182.
- Moss AC. Therapeutic drug monitoring, mucosal healing, deep remission: the path to nirvana in Crohn's disease? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12:432-3.
- Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92: 2203-9.
- Pallagi-Kunstár E, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szűcs M, Kui R, et al.. Utility of serum TNF-a, infliximab trough level and antibody titers in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 5031-5035.
- Park DI. Current status of biosimilars in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Intest Res*. 2016; 14:15-20.
- Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Phelip JM, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 2568-76.
- Pedersen J, Coskun M, Soendergaard C, Salem M, Nielsen OH. Inflammatory pathways of importance for management of inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014; 20:64-77.
- Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Feb;18(2):201-11.
- Rinaudo-Gaujous M, Paul S, Tedesco ED, Genin C, Roblin X, Peyrin-Biroulet L. Review article: biosimilars are the next generation of drugs for liver and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: 914-924.
- Roblin X, Marotte H, Leclerc M, Del Tedesco E, Phelip JM, Peyrin-Biroulet L, et al. Combination of C-reactive protein, infliximab trough levels, and stable but not transient antibodies to infliximab are associated with loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015; 9:525-31.
- Sandborn W, Hanauer S, Rutgeert P, Fedorak R, Lukas M, MacIntosh D et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007; 56: 1232-1239.

- Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ. ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2:912-20.
- Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM: Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Eng J Med* 1987; 317: 1625-1629.
- Scribano ML. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: From randomized controlled trials to real-life evidence. *World J Gastroenterol*. 2018;24(23):2457-2467.
- Seinen ML, Ponsioen CY, de Boer NK, Oldenburg B, Bouma G, Mulder CJ, et al. Sustained clinical benefit and tolerability of methotrexate monotherapy after thiopurine therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:667-72.
- Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OØ, Ainsworth MA. Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2011; 46: 310-318.
- Taxonera C, Olivares D, Mendoza JL, Díaz-Rubio M, Rey E. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 9170-9177.
- Ternant D, Bejan-Angoulvant T, Passot C, Mulleman D, Paintaud G. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Monoclonal Antibodies Approved to Treat Rheumatoid Arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54:1107-1123.
- Ternant D, Ducourau E, Fuzibet P, Vignault C, Watier H, Lequerré T, et al. Pharmacokinetics and concentration-effect relationship of adalimumab in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79:286-297.
- Ungar B, Mazor Y, Weissshof R, Yanai H, Ron Y, Goren I, et al. Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016, 43:1293-9.
- Ungaro RC, Yarur A, Jossen J, et al. Higher Trough Vedolizumab Concentrations During Maintenance Therapy are Associated With Corticosteroid-Free Remission in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2019;13(8):963-969.
- Vasudevan A, Gibson PR, Van Langenberg DR. Systematic Review: Cost-effective Strategies of Optimizing Anti-tumor Necrosis and Immunomodulators in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;10.1093-399.
- Vermeire S, Gabriels F, Ballet V. The effect of dose escalation on trough levels in patients who lost response to infliximab. *Gut* 2010; 59: A81.
- Watanabe K, Matsumoto T, Hisamatsu T, Nakase H, Motoya S, Yoshimura N, et al; DIAMOND study group. Clinical and Pharmacokinetic Factors Associated With Adalimumab-Induced Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:542-549.
- Wiland P, Batko B, Brzosko M, Kucharz EJ, Samborski W, Świerkot J, et al. Biosimilar switching - current state of knowledge. *Reumatologia*. 2018;56:234-242.
- Yarur AJ, Abreu MT, Deshpande AR, Kerman DH, Sussman DA. Therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 3475-3484.
- Yazici Y, Xie L, Ogbomo A, Ellis LA, Goyal K, Teeple A, et al. Analysis of real-world treatment patterns in a matched rheumatology population that continued innovator infliximab therapy or switched to biosimilar infliximab. *Biologics*. 2018;12:127-134.
- Zhou Z, Dai C, Liu WX. Anti-TNF- α Therapy about Infliximab and Adalimumab for the Effectiveness in Ulcerative Colitis Compared with Conventional Therapy: A Meta-Analysis. *Hepatogastroenterology*. 2015; 62: 829-37.
- Štraus B, Čvorišćec D. Štrausova medicinska biokemija. Određivanje koncentracije lijekova tijekom terapije. Zagreb, Medicinska naklada. 2009; 605-610.

LEKCIJA

8

Trudnoća i inflamatorne bolesti creva

Priredili: Tamara Knežević-Ivanovski
Srđan Marković

Prevalenca inflamatornih bolesti creva (IBD) je najveća u mlađoj populaciji koja se nalazi u reproduktivnom periodu zbog čega pitanje fertiliteta, seksualnosti i reprodukcije predstavlja jedno od najznačajnijih u praćenju ovih pacijenata.

Fertilitet

Prema dosadašnjim studijama, fertilitet kod pacijenata sa Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom koji su u mirnoj fazi bolesti jednak je fertilitetu kod opšte populacije. U poređenju tipa IBD uočeno je da je fertilitet kod pacijentkinja sa UC gotovo jednak fertilitetu opšte populacije, dok je kod pacijentkinja sa CD nešto niži. U slučaju aktivne bolesti peritonealna inflamacija može biti odgovorna za smanjenu mogućnost začeća. Aktivna bolest tokom začeća ili u toku trudnoće je značajan faktor rizika, odgovoran za negativni ishod trudnoće.

Uticaj bolesti na fertilitet

Potrebno je pažljivo planiranje porodice kod osoba sa IBD, posebno kod žena, obzirom da bi prvo trebalo bolest uvesti u remisiju kako bi trudnoća i porođaj prošli bez komplikacija.

Pacijentkinje sa IBD ponekad nemaju potomstvo zbog ličnog izbora, ali i zbog sniženog libida, dispareunije, bolova u trbuhu, anksioznosti i depresije, koji dovode do smanjenog fertiliteta u ovoj populaciji. Terapija kojom pacijentkinja održava remisiju trebalo bi da ostane ista, ako ne postoje kontraindikacije za plod. Fertilitet kod žena sa aktivnom Kronovom bolešću je lako snižen zbog inflamacije koja može da uzrokuje adeneksitis kao i dispareuniju zbog perianalnih,

odnosno vaginalnih lezija, kao što su fistule. U velikim studijama, sprovedenim u Švedskoj i Francuskoj, pokazano je da je fertilitet značajno manji u grupi pacijentkinja koje imaju perianalnu bolest u odnosu na opštu populaciju i druge lokalizacije Kronove bolesti. Razlozi smanjenog fertiliteta mogu biti mehanički - destrukcija perineuma kod opsežne komplikovane perianalne bolesti, ali i kombinacija različitih lekova kao i već pomenuta dispareunija i smanjen libido, što sve zajedno vodi u redukciju seksualne funkcije. Takođe, pokazano je da je nivo anti-Muller hormona redukovan kod pacijentkinja sa aktivnom Kronovom bolešću. Fertilitet kod muškaraca je uglavnom nepromenjen u odnosu na opštu populaciju ako ne postoji apsces ili perianalna bolest, koje mogu imati efekta na ejakulaciju i erekciju.

Uticaj lekova na fertilitet

Metotreksat je kontraindikovano i kod muškaraca i kod žena koji planiraju porodicu i to najmanje 3-6 meseci pre začeća.

Za sada nema podataka da lekovi utiču na fertilitet kod žena, dok je kod muškaraca opisan reverzibilan efekat sulfasalazina i metotreksata na spermu. Kod sulfasalazina je uočeno smanjenje broja spermatozoida, prisustvo abnormalnih formi kao i njihov motilitet. Za sada podaci o uticaju metotreksata na fertilitet kod muškaraca nisu jasni. Studije na animalnim modelima kao i nekoliko kliničkih studija pokazale su da dolazi do razvoja reverzibilne oligospermije i kongenitalnih malformacija, zbog čega je potrebno prekinuti sa ovom terapijom bar 3 meseca pre planiranja porodice. S obzirom na to da je MTX embriotoksičan kontraindikovano je i kod muškaraca i kod žena koji planiraju porodicu. Imunosupresivna terapija tiopurinima i

azatioprinom do sada nije pokazala neželjeni efekat na trudnoću kao ni na razvoj i pokretljivost spermatozoida. Takođe, lečenje biološkom antiTNF α terapijom – infliksimabom nije pokazalo da utiče na fertilitet. Međutim, postoje kontradiktorni podaci o uticaju na fertilitet kod muškaraca. Studija na malom broju pacijenata je pokazala da kod muškaraca

na ovoj terapiji postoji smanjen motilitet spermatozoida. Dok sa druge strane postoje studije koje su pokazale da nakon infuzije infliksimaba dolazi do povećanja koncentracije i kvaliteta sperme. Za sada nema dovoljno podataka za adalimumab, ustekinumab i vedolizumab i kako utiču na fertilitet. Prikaz lekova i kategorizacija dati su u tabeli 1.

Tabela 1. Kategorizacija lekova koji se koriste u lečenju IBD (FDA)

Kategorija B	Kategorija C	Kategorija D	Kategorija X
Loperamid	Ciprofloksacin	Azatioprin	Metotreksat
Mesalamini	Ciklosporin	6-merkaptopurin	Talidomid
Balsalazid	Difenoksilat		
Kortikosteroidi	Olsalazin		
Sulfasalazin	Takrolimus		
AntiTNF α	Natalizumab		
Metronidazol	Asacol		

Uticaj operativnog lečenja na fertilitet

Operativno lečenje inflamatornih bolesti creva ima bitan uticaj na fertilitet kod osoba sa IBD, naročito kod žena. U velikoj britanskoj kohorti, koja je sprovedena od 1990. do 2010. godine, uočeno je da je fertilitet pacijentkinja sa IBD koje nisu operativno lečene oko 5% niži u odnosu na opštu populaciju, odnosno za 16% niži kod pacijentkinja koje imaju IBD i jednu ili više operacija. Poredeći fertilitet kod žena pre i posle operacije kao i u odnosu na starosnu dob pokazano je da je fertilitet veći kod pacijentkinja pre operativnog lečenja i pre tridesete godine života. Takođe, u ovoj kohorti nije uočena razlika u fertilitetu u odnosu na IPAA i druge tipove operativnog lečenja. Novija istraživanja su pokazala da je procenat infertiliteta manji kod laparoskopskih operacija u odnosu na standardnu laparotomiju. Prema Evropskom

udruženju za Kronovu bolest i kolitis uzroci smanjenog fertiliteta nakon operativnog lečenja odnose se na mehaničku prirodu odnosno hidrosalpingitis, destrukciju fimbrija, opstrukciju tubusa ili prisustvo adhezija, a ne na samo operativno lečenje IBD, što zapravo dovodi do subfertiliteta. Prema nekim studijama kao razlog za smanjen fertilitet, čak za 44-82%, prvenstveno se navodi moguće oštećenje Falopijevih tuba, posebno kod totalne kolektomije koja zahteva IPA anastomozu. Međutim, poredeći različite studije o uticaju operativnog lečenja na fertilitet kod pacijentkinja sa IBD nije utvrđeno koji tip operacije najviše utiče na reproduktivnu sposobnost kod žene s obzirom da su u dostupnim studijama kombinovani različiti tipovi operacija (veći broj studija se odnosi na UC, a dostupni podaci za CD nisu dobro stratifikovani), te starost pacijentkinje, što je uticalo na nizak nivo dokaza. Prema vodiču Evropskog udruženja za Kronovu bolest i kolitis.

Ileorektalna anastomoza kod pacijentkinja sa UC se pokazala kao bolja terapijska opcija kod ulceroznog kolitisa u pogledu fertiliteta, ali određenom broju pacijenata je na kraju ipak potrebna dodatna konverzija u IPAA. Treba imati u vidu da je trudnoća kod pacijentkinja sa IPA anatomozom ipak moguća i to u 63% slučajeva što su u svojoj studiji pokazali Hot i sar. U studiji Pabby i sar. pokazano je da su tubalni faktori najčešći uzrok smanjenog fertiliteta kod pacijenkinja koje su imale totalnu kolektomiju sa kreiranjem IPAA u odnosu na druge procedure. Varijacije mogu postojati i kod tipa pauča i tehnike izvođenja, te je u studiji Hull i sar. pokazano da dolazi do većeg razvoja adhezija kada se IPAA formira iz 3 akta umesto iz 2 akta. U jednoj studiji Harnoy i sar. uočeno je da je fertilitet manji u grupi pacijentkinja koje su imale stapler anastomoze u odnosu na anastomoze koje su ručno šivene. Uočeno je i da laparoskopski pristup u izvođenju IPAA ima jednaku stopu fertiliteta kao i kod drugih laparoskopskih operacija na kolonu. Za sada nema podataka o prednosti izvođenja subtotalne kolektomije sa ostavljenim rektalnim patrijkom uz izvođenje ileostome i kasnijim formiranjem IPP, kojim bi se smanjio stepen infertiliteta tokom reproduktivnog perioda u cilju smanjenja infertiliteta. Komplikacije vezane za ileostomu su retke i uglavnom su vezane za samu stomu i podrazumevaju opstrukciju ili druge probleme vezane za samu stomu. Stopa uspešnosti *in vitro* fertilizacije kod pacijenata sa IPAA gotovo je jednaka kao i u opštoj populaciji. Za sada nema značajnih studija i podataka, kao ni većeg broja prijavljenih slučajeva kako prisustvo ileostome kod pacijentkinja sa IBD utiče na sam fertilitet, ali su Takahashi i sar. registrovali sedam trudnoća sa pozitivnim ishodom kod pacijentkinja sa IBD i ileostomom.

Trudnoća

Kod pacijenata sa inflamatornim bolestima creva, za planiranje trudnoće i uvođenje bolesti u remisiju neophodno je da pacijentkinje budu barem 3 meseca bez kortikosteroidne terapije kako bi trudnoća i porođaj prošli bez komplikacija. Klinički tok bolesti kod pacijentkinja koje imaju IBD i koje su trudne gotovo je isti kao i kod pacijentkinja koje nisu trudne, ali sa stopom relapsa od 20 do 35% tokom trudnoće, odnosno kod jedne trećine trudnica sa IBD koje su u remisiji će doći do relapsa bolesti.

Planirati trudnoću po uvođenju pacijentkinja u remisiju koja se održava najmanje tri meseca bez steroida (Dijagram 1).

Međutim, oko 60% pacijentkinja koje su ostale trudne tokom aktivne bolesti uglavnom ne uspe da postigne remisiju bolesti tokom trudnoće ili se bolest pogorša. Rizik za relaps bolesti je veći, posebno u prva dva trimestra, kod pacijentkinja sa ulceroznim kolitisom, nego kod pacijentkinja, obolelih od Kronove bolesti sa rizikom gotovo jednakim kao kod pacijentkinja koje nisu trudne. Jedna multicentrična studija je pokazala da je veća stopa relapsa kod pacijentkinja sa UC, zapravo u grupi u kojoj je prekinuta terapija održavanja odmah po začeću. Pokazano je da su relapsi ređi, a aderenza za terapiju, prenatalnu i natalnu nadoknadu vitamina kao i prestanak pušenja veći kod pacijentkinja koje su planirale trudnoću uz savete multidisciplinarnog tima (gastroenterolog, ginekolog, hirur, nutricionista). Trudnoća može pozitivno da utiče na tok bolesti, posebno kod Kronove bolesti, s obzirom na to da sama trudnoća utiče na imuni sistem što govori u prilog različitih studija koje su pokazale da je rizik od relapsa bolesti kao i operativnog lečenja kod paci-

jentkinja sa Kronovom bolešću manji nakon trudnoće. Isto je pokazano, u jednoj maloj retrospektivnoj studiji, da se kvalitet života poboljšava kod pacijentkinja koje su trudne.

Praćenje

U praćenju trudnoće je potreban stalan monitoring aktivnosti bolesti, prvenstveno neinvanzivnim metodama i biomarkerima, a ukoliko postoji potreba za invanzivnom dijagnostikom neophodno je odlučiti se za manje rizičnu proceduru. Ipak, potrebno je imati u vidu da se neki biohemijski parametri menjaju fiziološki u toku trudnoće. Fiziološki u trudnoći može doći do porasta C-reaktivnog proteina, sedimentacije eritrocita i leukocita, a pada vrednosti hemoglobina i albumina. Pokazano je da sama trudnoća nema uticaj na vrednosti fekalnog kalprotektina. Takođe, u praćenju ovih pacijentkinja kao neinvanzivnu dijagnostiku možemo koristiti intestinalni ultrazvuk kojim je moguće, prema novijim istraživanjima, vizuelizacija terminalnog ileuma čak do 26. nedelje gestacije. Ultrazvučnom metodom kolon je moguće vizuelizovati i posle 26. gestacione nedelje. Kao još jedan vid neinvanzivne dijagnostike može se koristiti i magnetna enterografija ukoliko postoje indikacije, ali bez gadolinijuma koji je kontraindikovano u trudnoći. U slučaju potrebe za invazivnom dijagnostikom pregled izbora bi trebalo da bude, ukoliko postoje indikacije, fleksibilna sigmoidoskopija. Pregled se može raditi tokom cele trudnoće i to bez sedacije, budući da je to procedura sa niskim rizikom od neželjenih efekata, ali bi je trebalo izbegavati u trećem trimestru. Totalnu kolonoskopiju treba pažljivo planirati, isključivo uz jake indikacije, a pregled je najbolje uraditi u drugom trimestru trudnoće. Na dijagramu 2. prikazane su smernice praćenja IBD pacijentkinja tokom trudnoće.

Terapija

Tokom trudnoće korišćenje standardne terapije za IBD kao što su derivati 5ASA (izuzev formulacija sa dibutilftalatnim omotačem), kortikosteroidi, tiopurini i biološke terapije nije povezano sa značajnim neželjenim dejstvima za majku odnosno plod.

Aminosalicilati, sulfasalazini

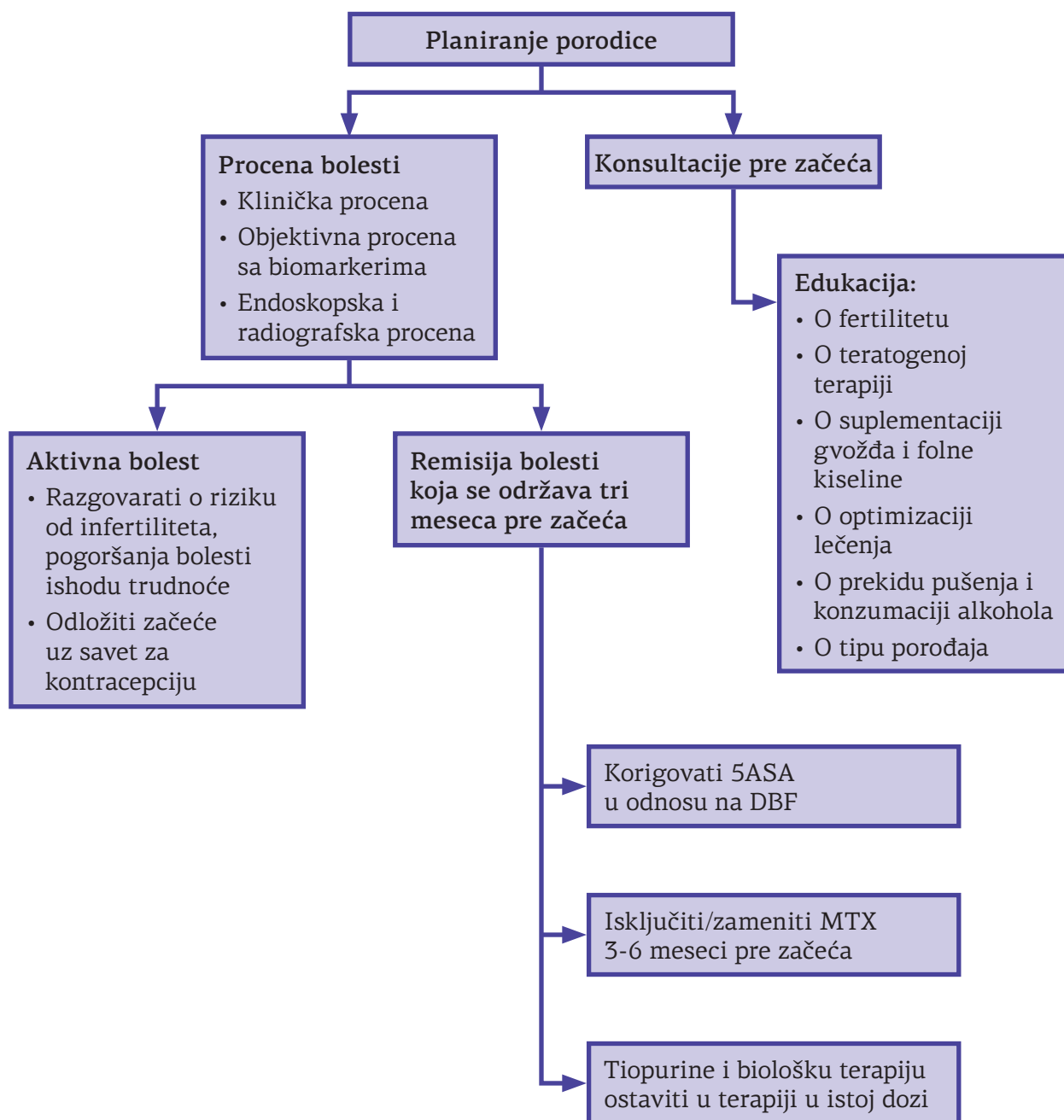
Lečenje mesalazinskim preparatima u dosadašnjim studijama i meta-analizama kao i u studijama na animalnim modelima nije pokazalo povećan rizik od neželjenih efekata u ranoj trudnoći kao što su pobačaji, ektopična trudnoća i teratogenost. U nekoliko studija je uočen povećan rizik od prevremenog porođaja, mrtvorodenosti i niske porođajne težine, ali u ovim studijama nije izuzeta komponenta aktivne bolesti. Terapiju mesalazinskim preparatima treba nastaviti u trudnoći, zbog rizika od relapsa bolesti koji ima negativan uticaj na ishod trudnoće. Ipak, treba uzeti u obzir i karakteristike samih mesalazina. Trebalo bi imati u vidu da sulfasalazini interferiraju sa apsorpcijom folata, zbog čega je potrebna povećana nadoknada folne kiseline u trudnoći (1-2 g/dan). Dnevna doza mesalazina ne sme da prelazi 3 g, s obzirom na rizik od fetalne nefrotoksičnosti. Kod formulacije mesalazina sa dibutilftalatnim omotačem (Asacol®) pokazano je na animalnim modelima da postoji povećan rizik od malformacija na muškom urogenitalnom traktu. Iako ovo nije uočeno kod ljudi, zna se da izloženost većim nivoima ftalata ima uticaj na prerani pubertet, te je potrebno ukoliko se planira trudnoća zameniti sa nekim drugim lekom iz grupe.

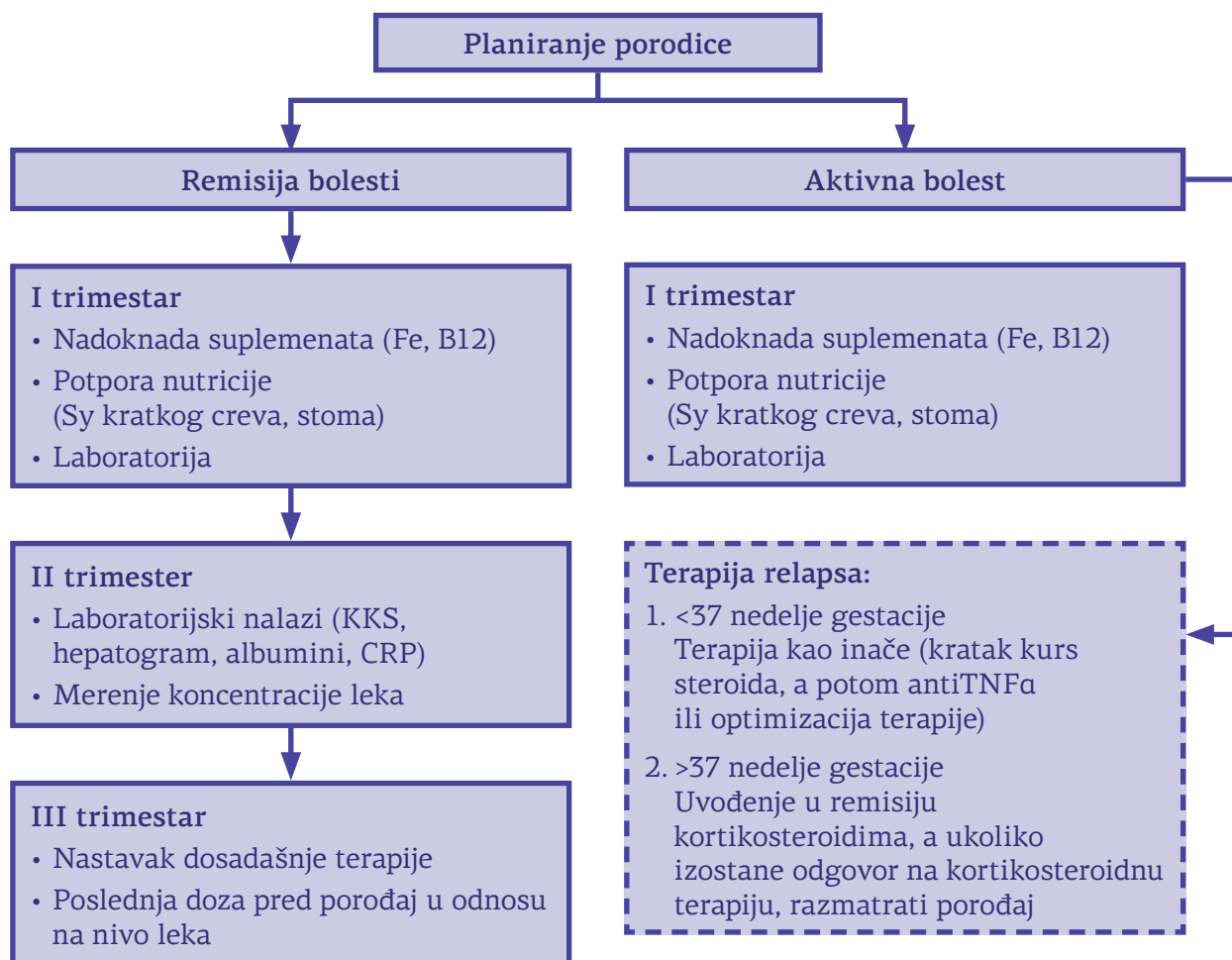
Rezultati velikih studija ukazuju na bezbednost korišćenja mesalazina tokom dojenja. Prijavljena su 2 slučaja krvavih dijareja kod beba majki koje su lečene mesalazinskim

preparatima, zbog čega je Američko pedijatrijsko društvo savetovalo pažljivu primenu ove grupe lekova, posebno kod prevremeno

rođene dece i hiperbilirubinemije. Ukoliko se ovaj neželjeni efekat javi, potrebno je da se prekine sa dojenjem.

Dijagram 1. Planiranje trudnoće kod IBD pacijentkinja



Dijagram 2. Praćenje pacijentkinje u trudnoći**ECCO tvrdnja 7G**

Gastroskopiya, sigmoidoskopiya / kolonoskopiya i ERCP, su generalno bezbedne za izvođenje u trudnoći, međutim, ove procedure treba primenjivati samo u slučaju čvrstih indikacija i treba ih izvesti u drugom trimestru, kada god je to moguće.

Kortikosteroidi

Većina autora smatra da konvencionalna kortikosteroidna terapija nema veća neželjena dejstva na trudnoću. Svi kortikosteroidi prolaze placentalnu barijeru gde se uz pomoć 11-hidroksigenaze metabolišu u manje aktivni produkt što rezultira u niskoj koncentraciji ovog produkta u fetalnom krvotoku. Postoje i razlike među kortikosteroidnim formulacijama i njihovom metabolizmu i prolasku kroz placentu. Tako kratkodelujući kortikosteroidi kao što

su prednizolon, prednizon i metilprednizolon mnogo bolje se metabolišu u jetri, zbog čega samo mala koncentracija dolazi do fetusa, za razliku od deksametazona i betametazona koji su dugodelujući. Neželjena dejstva kortikosteroidne terapije, koja su viđena na animalnim modelima, za sada nisu potvrđena kod ljudi. Međutim, rizik za nastanak orofacijalne malformacije je nešto veći kod dece majki koje su bile na kortikosteroidnoj terapiji u prvom trimestru trudnoće. Ipak ovaj rizik nije značajan i nije potvrđen u svim dostupnim studijama.

Ova maformacija nije uočena ni u velikoj populacionoj studiji koja je sprovedena na 51973 trudnice koje su dobijale kortikosteroidnu terapiju u prvom trimestru trudnoće. Uočeno je nekoliko slučajeva neonatalne adrenalne supresije kod beba majki koje su u trećem trimestru dobijale kortikosteroidnu terapiju. Zbog toga je neophodno da novorođenče prati iskusni neonatolog koji će, ukoliko postoji potreba, uvesti supstitucionu dozu kortizona do uspostavljanja potpune funkcije nadbubrežne žlezde. U dosadašnjim studijama nije uočen rizik od neželjenih dejstava u trudnoći kod terapije budesonidom. Teorijski, rizik od neželjenih dejstava budesonida je nizak, s obzirom na to što je metabolizam u jetri brz, a apsorpcija na nivou tankog creva niska, zbog čega se smatra da se i mala koncentracija ovog steroida izlučuje u mleko. Ipak, potrebno je proceniti odnos od rizika i benefita planirane terapije i stepena aktivnosti bolesti da ne bi došlo do neželjenog ishoda trudnoće. Kortikosteroidna terapija je sigurna i u toku dojenja, ali Američko pedijatrijsko udruženje savetuje pauzu 3-4 sata između uzimanja terapije i podoja. Uvek je potrebno imati u vidu da steroidi mogu da utiču na razvoj arterijske hipertenzije i gestacionog dijabetesa kod trudnica što može uticati na neželjeni ishod trudnoće.

Imunosupresivni lekovi

Azatioprin i 6-merkaptopurin

Azatioprin i njegov metabolit 6-merkaptopurin predstavljaju analoge purina koji interferiraju sa adeninom i guaninom ribonukleinske kiseline. Azatioprin prolazi placentalnu barijeru i njegovi metaboliti su detektovani u eritrocitima fetalne krvi. Rezultati velikih studija iz transplantologije i reumatologije su pokazali bezbednost upotrebe azatioprina i 6-MP u trudnoći i laktaciji. U prospektivnoj studiji koja je ispitivala farmakokinetiku tio-

purina kod 30 trudnica nije uočena relevantna toksičnost, ali je registrovana anemija kod oko 60% novorđenčadi, zbog čega bi trebalo kontrolisati krvnu sliku odmah po rođenju. Skorašnje kontrolisane studije i metaanalize pokazale su da nema povećanog rizika za neželjeni ishod trudnoće kod pacijentkinja sa IBD koje su na terapiji tiopurinima u odnosu na pacijentkinje bez ove terapije. Ipak, uočena povezanost prevremenog porođaja i niske porođajne težine u nekim studijama, što je pokazano u jednoj metaanalizi, može biti i posledica aktivne bolesti. Američko društvo pedijataru ne preporučuje uvođenje azatioprina u toku trudnoće zbog mogućih neželjenih dejstava kao što su leukopenija, hepatotoksičnost, alergijske reakcije ili zbog razvoja akutnog jatrogenog pankreatitisa.

Ciklosporin i takrolimus

Najviše podataka o bezbednosti ovih lekova u trudnoći je dobijeno iz studija iz oblasti transplantologije, koje su pokazale da korišćenje ovih lekova u trudnoći nije povezano sa kongenitalnim malformacijama. Ipak samo mali broj studija je sproveden kod pacijentkinja sa IBD i to kod onih sa akutnim teškim relapsom UC koje su lečene ciklosporinom. U ovim studijama nisu opisane kongenitalne malformacije, ali sam ishod trudnoće je kod nekih pacijentkinja završen sa prevremenim porođajem kao i niskom porođajnom težinom, ali je teško izdiferencirati da li je to posledica aktivne bolesti ili same terapije. Ipak, kako ne postoji puno podataka o primeni ovih lekova u trudnoći, ne postoje zvanične preporuke i samu terapiju bi trebalo pažljivo uvoditi. U literaturi postoje slučajevi bubrežnog popuštanja i hepatotoksičnog, neurotoksičnog dejstva ovih lekova. Ovi lekovi su kontraindikovani tokom laktacije, jer mogu imati imunosupresivno dejstvo kao i negativan uticaj na rast deteta.

Metotreksat i talidomid

Metotreksat je citostatski lek sa imunosupresivnom funkcijom i ne bi trebalo da se daje ženama koje planiraju trudnoću. Njegov izraženi teratogeni efekat ga klasifikuje u grupu X po bezbednosti leka za primenu u trudnoći. Studije na animalnim modelima su pokazale povećan rizik od hromozomskih mutacija koje dovode do kongenitalnih malformacija, pobačaja, poremećaja rasta i drugih komplikacija kao što je prevremeni porođaj. Zbog svega navedenog, korišćenje MTX je kontraindikovano u trudnoći ili kod pacijentkinja i pacijenata koji planiraju trudnoću i to najmanje 3-6 meseci pre začeća. Ipak, postoje pojedinačni slučajevi kod kojih nije bilo komplikacija u trudnoći tokom primene MTX. Savetuje se da je potrebna obavezna kontracepcija ukoliko nije moguće prekinuti lek. Ako dođe do začeća tokom ove terapije, potrebno je razmotriti prekid trudnoće, ili je neophodno odmah obustaviti ovu terapiju i započeti sa nadoknadom folata u visokim dozama. Intracelularni metabolit MTX, metotreksat poliglutamat, ima dug poluživot od oko šest nedelja. Za sada nema dokaza da je metotreksat bezbedan tokom laktacije, zbog čega bi trebalo izbegavati korišćenje ovog leka i tokom laktacije.

Korišćenje talidomida je kontraindikovano u trudnoći s obzirom na to da je povezano sa značajnim kongenitalnim malformacijama sa stopom neonatalnog mortaliteta od oko 40%. Do sada nije poznato koliko je potrebno ranije obustaviti ovaj lek prilikom planiranja trudnoće.

Biološka terapija

AntiTNF α terapija se do sada pokazala kao najefikasnija terapija u lečenju IBD. Infliksimab (IFX) i adalimumab (ADA) su IgG1 antitela koja u trudnoći prolaze placentalnu ba-

rijeru posebno u drugom i trećem trimestru. IFX je prvi i najviše ispitivani biološki agens koji se koristi u lečenju IBD.

Biološku terapiju redovno primenjivati u toku trudnoće kao i kod pacijentkinja koje nisu trudne.

Dosadašnje studije na animalnim modelima kao i retrospektivne studije pokazale su njegovu bezbednost i za majku i za fetus tokom trudnoće i laktacije, kao i da terapija ovim lekom ne dovodi do povećanog rizika od perinatalnih komplikacija. Američka agencija za lekove je klasifikovala IFX u B kategoriju lekova bezbednih u trudnoći, što znači da nema dokaza za povećan rizik od malformacija u trudnoći. U velikoj opservacionoj studiji Chapparo i saradnika je pokazano da terapija IFX može da bude nastavljena i posle 30. nedelje gestacije, imajući u vidu da nije uočen povećan dugoročni rizik od teških infekcija kod ove dece. Uočen je i povećan rizik od infekcija kod dece koja su prevremeno rođena usled aktivne bolesti. Povećan rizik od teških infekcija nije uočen ni kod dece pacijentkinja koje su primale dvojnju imunosupresivnu terapiju (IFX, tiopurin). Ipak, ukoliko je moguće, potrebno je planirati poslednju dozu pred porođaj prema poluživotu leka kako bi koncentracija leka u krvi novorođenčeta bila što manja.

Iako je manje podataka dostupno za adalimumab, do sada nije pokazan povećan rizik od neželjenih efekata na trudnoću i malformacija. Golimumab je kategorizovan u B kategoriju lekova prema Američkoj agenciji za lekove. Za sada postoji nekoliko slučajeva primene ovog leka u trudnoći, međutim bez dokaza o neželjenim efektima na trudnoću. Podaci o primeni ovog leka tokom dojenja za sada nisu dostupni.

Vedolizumab (VDZ) je monoklonsko antitelo za integrin $\alpha 4\beta 7$. Uprkos dobrim rezul-

tatima iz postojećih studija o primeni ovog leka u trudnoći, njegov bezbednosni profil još uvek nije ustanovljen. U jednoj izraelskoj studiji na 330 trudnih pacijentkinja sa IBD na biološkoj terapiji antiTNFa, VDZ i konvencionalnoj terapiji pokazana je bezbednost ovih agenasa u trudnoći. Međutim, u jednoj belgijskoj studiji kod 24 trudne pacijentkinje sa IBD uočene su komplikacije trudnoće tokom terapije VDZ u 25% slučajeva (pobačaji, mrtvorodenost u jednom slučaju, preeklampsija i ruptura placente), a kod 35% novorođenčadi u istoj studiji su uočene kongenitalne malformacije, zaostatak intrauterinog rasta. Zbog oprečnih rezultata dostupnih studija neophodno je dobro praćenje ovih pacijentkinja tokom trudnoće, a potrebne su i dodatne studije radi formiranja preciznih preporuka.

Aktuelna praksa jeste da se svi biološki lekovi u trudnoći nastavljaju jer je rizik od relapsa ipak povećan.

Za ustekinumab za sada nema dovoljno dostupnih studija i preporuka za nastavak lečenja ovim lekom tokom trudnoće.

Antibiotska terapija

U dosadašnjim studijama terapija metronidazolom i ciprofloksacinom nije pokazala povećan rizik od kongenitalnih malformacija i porođaja. Ipak u jednoj studiji je uočeno da deca trudnica, koje su dobijale terapiju metronidazolom u drugom i trećem mesecu trudnoće, imaju veći rizik od nastanka rascepa usne i nepca. Međutim, u velikoj studiji kod 922 pacijentkinja nisu registrovana neželjena dejstva metronidazola kod trudnica.

Terapiju hinolonima tokom trudnoće treba izbegavati budući da je poznato da se hinoloni intrauterino vezuju za koštano i hrskavičavo tkivo, te mogu uzrokovati artropatiju kod dece.

Težak relaps bolesti u trudnoći

Kod pacijentkinja sa IBD na optimalnoj terapiji pre trudnoće ukoliko dođe do teškog relapsa bolesti tokom trudnoće, prema torontskom konsenzusu Kanadskog udruženja gastroenterologa savetovano je lečenje kortikosteroidnom i antiTNFa terapijom, kao i ciklosporinom. U maloj seriji pacijentkinja sa IBD, koje su hospitalizovane zbog relapsa bolesti, 13/15 (83%) je imalo dobar odgovor na vensku kortikosteroidnu terapiju ili intravensku terapiju ciklosporinom, te je izbegnuta kolektomija. U kontekstu gubitka odgovora na terapiju mesalazinima, ne preporučuje se uvođenje tiopurina u trudnoći zbog rizika od pankreatitisa, supresije kostne srži, hepatotoksičnosti, oportunističkih infekcija kao i alergijskih reakcija.

Težak relaps tokom trudnoće se leči kortikosteroidi sa ili bez antiTNFa terapije u Referentnom IBD Centru.

Upotreba kortikosteroidne terapije u trudnoći je pokazala nekonzistentne rezultate. U jednoj maloj studiji uočen je povećan rizik od pobačaja, prevremenog porođaja kao i niske porođajne težine, ali treba imati u vidu da su ovi pacijenti imali aktivnu bolest. U pojedinim studijama je uočen i povećan rizik od rascepa nepca kod korišćenja kortikosteroidne terapije u prvom trimestru trudnoće. Ipak, u skorašnjim sistematskim pregledima literature zaključeno je da ekspozicija kortikosteroidima u ranoj trudnoći nema uticaj na povećan rizik od kongenitalnih malformacija i rascepa nepca. Dosadašnji dokazi su pokazali da je antiTNFa terapija sigurna u trudnoći. Konsenzus grupa Kanadskog udruženja gastroenterologa smatra da korišćenje kortikosteroidne terapije, kao i antiTNFa terapije u trudnoći, ima veći benefit za po-

stizanje i održavanje remisije bolesti u odnosu na rizik od neželjenih dejstava aktivne bolesti na trudnoću. Isti konsenzus Kanadskog udruženja gastroenterologa savetuje monoterapiju antiTNFα lekovima, imajući u vidu neželjena dejstva tiopurina. Ipak, pacijentkinje, koje su ranije imale dobar odgovor na tiopurine bez neželjenih dejstava, mogu imati dodatni benefit od imunomodulatorne terapije. Prema dosadašnjim podacima, ciklosporin može da bude alternativni lek u lečenju akutnog teškog ulceroznog kolitisa kod trudnica, ali dosadašnji vodiči za lečenje UC nisu dali preporuku za ovaj lek s obzirom na nedovoljno dostupne podatke o lečenju ovim lekom u trudnoći. Uzak terapijski profil i neželjeni efekti (tremor, parestezija, hipomagnezija, glavobolje, poremećaj renalne funkcije) limitiraju upotrebu ciklosporina u trudnoći.

Porođaj

Odabir načina porođaja treba da bude odluka akušera, a savet gastroenterologa i kolorektalnog hirurga treba da ukaže na moguće komplikacije na nivou funkcije sfinktera, odnosno poda karlice. Carski rez se preporučuje kod perianalne bolesti ili ukoliko je aktivna bolest na nivou rektuma. Neki kliničari preporučuju carski rez kod CD, ali prema preporukama Evropskog udruženja za Kronovu bolest i kolitis vaginalni porođaj kod CD u remisiji ili kod blage aktivnosti nije kontraindikovano. Epiziotomiju bi trebalo izbeći ukoliko je moguće, s obzirom na to da je uočena povećana stopa razvoja perianalne bolesti, ali treba imati u vidu da je epiziotomija bolja od nekontrolisane laceracije. U velikoj studiji sprovedenoj u Velikoj Britaniji nije uočen povećan rizik od fekalne inkontinencije nakon vaginalnog porođaja. Nije uočen ni povećan rizik od razvoja perianalne bolesti

nakon vaginalnog porođaja. U jednoj velikoj retrospektivnoj studiji uočeno je da perianalna bolest jeste prediktivni faktor za težak stepen laceracije tokom vaginalnog porođaja.

IPA anastomoza je relativna indikacija za carski rez, imajući u vidu da ovi pacijenti imaju graničnu inkontinenciju koja zavisi od funkcije sfinktera i karličnog poda. Pacijenti sa ileorektalnom anastomozom imaju očuvanu funkciju rektuma, ali su u povećanom riziku od recidiva bolesti i potrebe za novim operativnim lečenjem; za sada nema podataka o benefitu carskog reza kod ovih pacijentkinja. Kod pacijentkinja koje imaju veći rizik od relapsa bolesti što se može završiti kolektomijom, način porođaja mora biti pažljivo odabran u dogovoru akušera i gastroenterologa. Pacijentkinje sa kolostomom i ileostomom mogu biti porođene vaginalnim putem ukoliko nema drugih kontraindikacija za ovaj tip porođaja.

Uticaj IBD i hronične IBD terapije na plod

IBD pacijentkinje imaju povećan rizik od neželjenog ishoda u trudnoći. Najčešće su opisani prevremeni porođaj (pre 37. nedelje gestacije), niska porođajna težina (< 2500 g) i mala gestaciona starost na rođenju. Nisu uočene razlike između UC i CD u odnosu na neželjene ishode trudnoće. Mali broj studija je ispitivao uticaj IBD na prvi trimestar trudnoće (kao što su pobačaji i ektopična trudnoća) i da li postoji uticaj na komplikovan tok trudnoće (abrupcija placente, horioamnionitis, eklampsija/preeklampsija, placenta previa, prerana i produžena ruptura membrane). A samo nekoliko studija je pokazalo povećanu stopu pobačaja. Aktivna bolest je značajan faktor rizika za neženjen ishod trudnoće. U većini sprovedenih studija je uočeno da aktivna bolest ima negativan uticaj na trud-

noću u odnosu na trudnice sa IBD koje su u remisiji. Na neželjeni ishod trudnoće utiče i pozitivna porodična anamneza na IBD, prethodne operacije, lokalizacija bolesti.

Sama bolest nema uticaja na APGAR score novorođenčeta, kao ni povećan rizik od potrebe za intenzivnom negom, neonatalnu smrtnost. Većina lekova koji se koriste u lečenju IBD je bezbedna za korišćenje u trudnoći. U dugoročnom praćenju (3-4 godine) dece pacijentkinja na terapiji tiopurinom nije uočen mentalni i fizički zaostatak u rastu, kao ni povećan rizik od nastanka infekcija u periodu praćenja. Kod potomaka čiji je otac bio u toku začeca na tiopurinima, u studiji od 115 pacijenata nije uočen povećan rizik od malformacija. U jednoj studiji kod 28 trudnica sa IBD, koje su bile na terapiji tiopurinima, uočeno je prisustvo anemije kod 60% novorođenčadi. Uticaj tiopurina na rizik od razvoja maligniteta kod potomstva nije poznat.

Što se tiče biološke terapije, dosadašnje studije su pokazale da je lečenje antiTNFα terapijom bezbedno kako za trudnicu tako i za plod, a kod novorođenčadi nisu registrovane češće infekcije. Imajući u vidu da se lek zadržava u krvi novorođenčadi i do 6 meseci, posebnu pažnju treba obratiti na vakcinaciju živim vakcinama, koje treba odložiti do druge polovine prve godine rođenja. Registrovan je jedan slučaj teške diseminovane BCG infekcije, nakon vakcinacije BCG vakcinom koja je rezultirala smrtnim ishodom. Druge vakcine su dozvoljenje za novorođenče.

IBD i potomstvo

Pozitivna porodična anamneza je značajan prediktivni faktor rizika za pojavu IBD. Oko 5-22% pacijenata sa IBD ima nekog od članova porodice ko ima IBD. Sveukupni rizik da dete oboli, ako mu jedan roditelj ima IBD, veći je do 12 puta nego u opštoj popu-

laciji. Ukoliko oba roditelja imaju IBD, taj rizik raste do 30%. Relativni rizik da brat ili sestra pacijenta sa CD obole je 13 do 36 puta veći nego u opštoj populaciji, a kod pacijenata sa UC je veći za 7 do 17 puta u odnosu na opštu populaciju. Rizik je veći, znatno veći, ako je majka obolela od CD, a novorođenče je ženskog pola. Kod pacijenta sa pozitivnom porodičnom anamnezom bolest se najčešće prezentuje ranije, uglavnom je istog tipa (CD ili UC) i lokalizacije, ali bolest nema teži tok nego kod sporadičnih slučajeva.

Postpartalni tok bolesti i laktacija

Da li je rizik od relapsa češći u postpartalnom periodu ostaje i dalje nejasno, ali izgleda da trudnoća pozitivno utiče na tok bolesti IBD u velikom broju slučajeva. U jednoj maloj prospektivnoj studiji, pokazan je pad stope relapsa nakon trudnoće kod pacijentkinja sa IBD, četiri godine nakon porođaja. Slični rezultati su dobijeni i u velikoj evropskoj kohorti u kojoj je uočen pad stope relapsa sa 0.34 na 0.18 kod UC i sa 0.76 na 0.12 kod CD. Trudnoća nije uticala na povećanje incidence stenoza i stopu resekcije u ovoj kohorti. Međutim, neke ranije studije su pokazale pad stope stenoza i resekcija posle trudnoće kod pacijentkinja sa IBD. Potencijalni mehanizam redukcije stope komplikacija kod pacijentkinja sa IBD nakon porođaja ostaje nejasan, ali hormon relaksin, efekat trudnoće na imuni sistem kao i HLA različitost majke i deteta spominju se kao mogući faktori. U retrospektivnoj studiji Kan i sar. pokazano je da kod 43% pacijentkinja koje doje dolazi do relapsa bolesti usled prekida terapije, dok povećan rizik od relapsa bolesti nije uočen kod pacijentkinja koje nisu prekidale terapiju dok su dojile. Međutim, u studiji iz 2009. godine nije uočena značajna razlika između

stope relapsa kod pacijentkinja sa IBD koje su dojile (26%, OR 0.58, 95% CI 0.24–1.43) i koje nisu dojile (29%).

Žene sa IBD imaju podjednaku mogućnost kao i porodilje u opštoj populaciji da doje svoju bebu; ipak srednje trajanje perioda dojenja je kraće nego u opštoj populaciji. Dojenje nije povezano sa povećanim rizikom od relapsa bolesti, čak može da pruži zaštitni efekat od pogoršanja u godini posle porođaja. U literaturi se pominje da dojenje može da štiti od pojave ranog IBD kod dece. Stoga se predlaže dojenje kada je to moguće. Takođe postoje ograničeni dokazi da dojenje može biti povezano sa korisnijim profilom crevne mikrobiote, jer izgleda da je povezano sa najvećim brojem bifidobakterija i najmanjim brojem *Cl. difficile* i *E. coli*, što može pomoći u zaštiti od pojave IBD. Naravno da hranjenje mlečnom formulom ne utiče na pojavu IBD kod potomaka, ali postoje kontroverzni podaci. Sulfasalazin nosi nizak rizik od nuspojava kod beba tokom dojenja. Sulfapiridin se apsorbira u minimalnim količinama i izlučuje se mlekom, ali je odnos mleko / serum prihvatljiv. Ovaj nizak rizik od aminosalicilata je potvrđen u prospektivnim ispitivanjima. Pošto se metronidazol i ciprofloksacin izlučuju u majčinom mleku, nijedan lek se ne smatra prikladnim tokom perioda dojenja. Prednizon i prednizolon se mogu naći u nižim koncentracijama u ljudskom mleku. Da bi se izlaganje svelo na minimum, može se preporučiti odlaganje dojenja od 4 sata nakon oralnog doziranja. Veoma male količine metabolita AZA/6-MP (nanomolarne koncentracije metabolita) pojavljuju se u majčinom mleku. Postoji velika interindividualna varijabilnost u apsorpciji i metabolizmu AZA

i 6-MP. Istraživanje grupe od 11 majki koje su uzimale AZA tokom trudnoće i dojenja, i još jedne od 12 pacijenata bez upotrebe imunosupresivne terapije, pokazalo je da kod 15 dojenih beba praćenih do 4,7 godina nije povećan rizik od infekcije kod dece. I kod AZA se dojenje savetuje 4h nakon uzimanja leka. Nema podataka koji bi podržali upotrebu ciklosporina u dojenju jer su opisane terapijske koncentracije u krvi kod dojenog deteta. Nije poznato da li se talidomid se izlučuje u majčinom mleku. Kod 4 žene koje su lečene IFX tokom dojenja, IFX antitelo nije moglo da se otkrije u majčinom mleku, a IFX takođe nije bio detektovan u serumu tri odojčeta. Zanimljivo, u jednoj opservaciji 6 nedelja nakon porođaja, nivo IFX u serumu dojenog deteta bio je 39,5 µg/ml nakon što je majka primila IFX do 2 nedelje pre porođaja, ali IFX nije otkriven u majčinom mleku. U novijim istraživanjima, IFX je otkriven u majčinom mleku dobijenom posle porođaja od tri pacijentkinje koje su dojele sa Kronovom bolesti, ali u dozama 200 puta nižim od nivoa u serumu. Nije utvrđen nikakav uticaj na stopu infekcije kod novorođenčeta. Primećeno je da se ADA izlučuje u malim količinama u mleku dojilja; međutim, nisu dostupni podaci o nivoima u serumu kod odojčadi. Podaci o efektima bioloških preparata za majku i bebu su oskudni, ali do sada nisu zabeleženi nikakvi neželjeni efekti. Kao i za sve lekove, o nepoznatim dugoročnim neželjenim efektima lekova treba razgovarati sa pacijentom. IFX se može otkriti u majčinom mleku dojilja, ali nivo oralne apsorpcije kod novorođenčeta je nejasan. Danas se savetuje da majke na biološkoj terapiji mogu bezbedno da doje svoje bebe.

Trudnoća i IBD – PRIKAZ SLUČAJA 1

Trudnica M. I., stara 36 godina, dolazi u Vašu ambulantu prvi put u 30. nedelji gestacije, žali se na tegobe u vidu bolova u trbuhu, pretežno sa leve strane, ima preko 6 prolivastih stolica sa prisustvom krvi i sluzi u više od 50% stolica, nije imala povišenu temperaturu, negira druge tegobe i navodi da nije ranije imala slične tegobe. Lična anamneza je nesigifikantna, ali navodi da joj otac boluje od ulceroznog kolitisa. Nepušač.

Koji je Vaš sledeći korak?

- A Uraditi fekalni kalprotektin, laboratorijske i mikrobiološke analize
- B Uraditi CT enterografiju
- C Uraditi totalnu kolonoskopiju
- D Ordinirati terapiju bez dalje dijagnostike, jer je jasno da se radi o ulceroznom kolitisu

Tačan odgovor: A

Objašnjenje: Kod svih pacijenata, a posebno kod trudnica je važno prvo da se iscrpe neinvazivne metode pre nego što se odlučimo za invazivnije procedure. U trudnoći nam nisu svi laboratorijski parametri validni (SE može biti nespecifično povišena, anemija i hipoalbuminemija mogu da budu prisutne), ali trudnoća ne utiče na vrednosti fekalnog kalprotektina. Intestinalni ultrazvuk ili MR enterografija (bez gadolinijuma!) su radiološke opcije bolje od CT enterografije s obzirom na zračenje, dok ćemo se što se tiče endoskopije pre odlučiti za fleksibilnu sigmoidoskopiju nego za totalnu kolonoskopiju koju u trudnoći treba raditi samo uz jake indikacije.

Pristigao je nalaz fekalnog kalprotektina (FCAL 1480 µg/g), a pacijentkinji se stanje i dalje pogoršava, te se se odlučili da ipak uradite fleksibilnu sigmoidoskopiju. Urađena je sigmoidoskopija do lijenalne fleksure, viđena je sluznica rektuma i vizuelizovanih segmenata kolona difuzno hiperemičnog izgleda, edematozne i sitno granulirane sluznice sa spontanom krvarenjem i punktičnim erozijama, ali i plitkim, površnim ulceracijama, prekrivenim fibrinom. Endoskopski nalaz ide u prilog ulceroznog kolitisa izražene aktivnosti (Mayo subscore 3), što je potvrđeno i patohistološki (Nancy index 3). Odlučili ste da pacijentkinju hospitalizujete.

Šta je Vaš sledeći korak u terapiji?

- A Uvesti samo mesalazine, s obzirom na to da je u pitanju prva dijagnoza UC
- B Uvesti imunomodulatornu terapiju u vidu AZA
- C Uvesti metilprednisonol i.v. u dozi od 60mg
- D Uvesti dexametason i.v. u dozi od 6mg
- E Ne uvoditi nikakvu terapiju, s obzirom na to da ovi lekovi prolaze placentalnu barijeru i imaju negativno dejstvo na plod

Tačan odgovor: C

Objašnjenje: Kod pacijentkinje se radi o teškoj prvoj prezentaciji (Mayo skor 10, Mayo subskor 3) ekstenzivne forme ulceroznog kolitisa, te je svakako neophodno započeti terapiju iako lekovi prolaze placentalnu barijeru, s obzirom na to da

je veća šteta od aktivne bolesti nego od samih lekova. Potrebno je započeti kortikosteroidnu terapiju i to kratkododelujućim kortikosteroidima koji se metabolišu putem jetre, kao što je metilprednizolon, jer samim tim samo mala koncentracija leka dolazi do fetusa, a potom se mogu u terapiji održavanja uvesti i mesalazini. AZA se takođe može koristiti u terapiji kod trudnica, ali nije preporučljivo uvoditi ga prvi put u toku trudnoće, s obzirom na sva moguća neželjena dejstva.

Pacijentkinja je inicijalno imala dobar odgovor na primenjenu terapiju, međutim kod mesalazinske terapije dolazi do porasta transaminaza, te je ista ukinuta. Četiri nedelje po otpustu iz bolnice (kada je pacijentkinja bila na 20 mg prednizona), dolazi do novog teškog relapsa bolesti sa preko 6 stolica na dan, uz prisustvo krvi i sluzi u više od 50% stolica i porastom markera inflamacije, zbog čega je pacijentkinja ponovo hospitalizovana na Vašem odeljenju.

Koja je sledeća terapijska opcija za ovu pacijentkinju?

- A Kod pacijentkinje hitno uraditi carski rez i totalnu kolektomiju, s obzirom na to da je imala težak relaps i pored visokih doza kortikosteroida
- B Ponovo započeti i.v. primenu kortikosteroida i uvesti biološku terapiju IFX
- C Ponovo započeti i.v. primenu kortikosteroida i uvesti biološku terapiju VDZ budući da je VDZ gastroselektivan lek

Tačan odgovor: B

Objašnjenje: Tačno je da se radi o pacijentkinji sa teškom prvom prezentacijom bolesti bez odgovarajućeg odgovora na kortikosteroidnu terapiju, ali porođaj pre termina i totalna kolektomija su nam i dalje poslednja opcija. Biološka terapija je svakako neophodna, a s obzirom na težinu bolesti i na to da je IFX lek koji pripada B kategoriji lekova bezbednih u trudnoći, dok bezbedonosni profil VDZ još uvek nije ustanovljen (i ako rezultati obećavaju), odluka će pasti na IFX.

Pacijentkinja se porodila carskim rezom u 39. gestacijskoj nedelji i dobila zdravu devojčicu (APGAR skor 9/10). Čestitamo!

Trudnoća i IBD – PRIKAZ SLUČAJA 2

Vaša stara pacijentkinja K. J., 1996. godište, dolazi u Dnevnu bolnicu na redovnu terapiju IFX, i želi sa Vama da porazgovara o nečemu. Radi se o pacijentkinji kojoj je prva dijagnoza stenozijske i penetrantne forme Kronove bolesti sa lokalizacijom na terminalnom ileumu i kolonu i sa prisutnom perianalnom fistulom postavljena 2010. godine, a koja je sada na terapiji održavanja IFX i AZA u kliničkoj remisiji bolesti. Pacijentkinja se nedavno udala, pokazuje Vam slike sa svadbe (radi se o 2019. godini B.C. - „before COVID“, kada su svadbe još bile dozvoljene) i sada planira trudnoću.

Koja od sledećih tvrdnji je tačna?

- A Pacijentkinje sa inflamatornim bolestima creva u remisiji imaju nižu stopu fertiliteta od žena u opštoj populaciji
- B Lekovi koje pacijentkinja koristi smanjuju fertilitet
- C Trudnoću treba planirati kada su pacijentkinje u mirnoj fazi bolesti, minimum 3 meseca bez kortikosteroidne terapije
- D Pacijentkinja treba da prekine dosadašnju terapiju kada zatrudni

Tačan odgovor: C

Objašnjenje: Pacijentkinje sa IBD koje su u remisiji, imaju istu stopu fertiliteta kao i žene u opštoj populaciji, međutim često zbog ličnog izbora, sniženog libida, dispareunije, bolova u trbuhu, anksioznosti i depresije ne odlučuju se na trudnoću. Za sada nema podataka da lekovi utiču na fertilitet kod žena, dok MTX i sulfasalazini imaju reverzibilan efekat na spermato-

genezu kod muškaraca. Važno je da pacijentkinje budu u remisiji prilikom začeća, jer je aktivna bolest povezana sa nepovoljnim ishodima trudnoće, te naravno terapiju održavanja ne treba prekidati tokom trudnoće (izuzev MTX i talidomida koji su teratogeni i moraju se prekinuti 3 do 6 meseci pre začeća).

Nakon što ste sve ovo objasnili pacijentkinji, zaustavlja Vas njen muž, zabrinut za njihovo buduće dete i mogućnost da i ono ima Kronovu bolest. Koja od sledećih tvrdnji nije tačna?

- A. Od 5 do 22% pacijenata sa IBD ima pozitivnu porodičnu anamnezu
- B. Ako jedan roditelj boluje od IBD, rizik da će dete imati IBD je 12 puta veći nego u opštoj populaciji (1.6% odnosno 5.2% za UC i CD redom)
- C. Ako oba roditelja imaju IBD, rizik da će dete imati IBD je do 36%
- D. Kod pacijenta sa pozitivnom porodičnom anamnezom bolest se prezentuje ranije, istog tipa (CD ili UC) i lokalizacije, ali u težoj formi

Tačan odgovor: D

Objašnjenje: Pozitivna porodična anamneza je udružena sa povećanim rizikom od razvoja inflamatornih bolesti creva kod potomstva, ali bolest kod pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom neće biti težeg oblika nego kod sporadičnih slučajeva.

Pacijentkinja dolazi posle 4 meseca na redovnu terapiju, sa lepim vestima da je u

7 nedelji trudnoće. I mada je previše rano da o tome brine, zanima je o čemu treba da vodi računa tokom trudnoće, porođaja i perioda dojenja.

Koja od sledećih tvrdnji nije tačna?

- A Pacijentkinja može da se porodi isključivo carskim rezom
- B Epiziotomija je udružena sa povećanom stopom razvoja perianalne bolesti
- C Kod trudnica sa IBD češće dolazi do prevremenog porođaja
- D Beba ne sme da primi BCG vakcinu u prvih 6 meseci do godinu dana

Tačan odgovor: A

Objašnjenje: Vaginalni porođaj kod pacijentkinja sa Kronovom bolešću u remisiji ili sa blagom aktivnošću nije kontraindikovano, međutim savetuje se carski rez kod perianalne bolesti ili ukoliko postoji aktivnost bolesti na nivou rektuma. Epiziotomija jeste udružena sa povećanom stopom razvoja perianalne bolesti, te je treba izbeći ako situacija to dozvoljava, ali je bolja svakako opcija od nekontrolisane laceracije. S obzirom na to da je pacijentkinja na antiTNFa terapiji IFX, sve žive vakcine treba odložiti najmanje 6 meseci nakon porođaja.

Na dan kada je Svetska zdravstvena organizacija zvanično proglasila pandemiju Korona virusom, naša pacijentkinja se porodila i dobila zdravog dečaka (APGAR skor 9/9). Čestitamo!

Literatura

- Ban L, Tata LJ, Humes DJ, Fiaschi L, Card T. Alimentary Pharmacology and Therapeutics Decreased fertility rates in 9639 women diagnosed with inflammatory bowel disease : a United Kingdom population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;Aug(42):855-866.
- Bell SJ, Flanagan EK. Updates in the management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Med J Aust*. 2019;Apr(210 (6)):276-280.
- Cai E, Czuzoj-shulman N, Abenhaim HA. Maternal and fetal outcomes in pregnancies with long-term corticosteroid use. *J Matern Neonatal Med*. 2021;Jun;34(11):1797-1804.
- Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, et al. Long-Term Safety of In Utero Exposure to Anti-TNF α Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease : Results from the Multicenter European TEDDY Study. *Nat Publ Gr*. 2018;Mar;113(3):396-403.
- Choden T, Mandaliya R, Charabaty A, Mattar MC. Monitoring inflammatory bowel disease during pregnancy: Current literature and future challenges. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2018;Feb 9(1):1-7.
- Druvefors E, Landerholm K, Hammar U, et al. Impaired Fertility in Women With Inflammatory Bowel Disease: A National Cohort Study From Sweden. *J Crohns Colitis*. 2021;Mar 5;15(3):383-390.
- Flanagan E, Bell S. Best Practice $\oplus$ Research Clinical Gastroenterology Abdominal Imaging in pregnancy (maternal and foetal risks). *Best Pr Res Clin Gastroenterol*. 2020;Feb-Apr(44-45):101664.
- Grouin A, Brochard C, Siproudhis L, Leveque J. Perianal Crohn ' s disease results in fewer pregnancies but is not exacerbated by vaginal delivery. *Dig Liver Dis*. 2015;Dec 47(12):1021-1026.
- Harnoy Y, Bouguen G, Rayar M, et al. Sexuality and fertility outcomes after hand sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *J Surg Res*. 2016;Jan;200(1):66-72.
- Hor T, Lefevre JH, Shields C, Chafai N, Tired E. Female sexual function and fertility after ileal pouch-anal anastomosis. *Int J Color Dis* 2016 Mar;31(3). 2016;Mar;31(3):593-601.
- Julsgaard M, Hvas CL, Gearry RB, et al. Fecal Calprotectin Is Not Affected by Pregnancy : Clinical Implications for the Management of Pregnant Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;Jul;23(7):1240-1246.
- Kammerlander H, Nielsen J, Kjeldsen J, Knudsen T. Fecal Calprotectin During Pregnancy in Women With Moderate-Severe Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;Mar 19;24(4):839-848.
- Kanis SL, Karagiannis ADL-, Boer NKH De, Woude CJ Van Der. Use of Thiopurines During Conception and Pregnancy not Associated With Adverse Pregnancy Outcomes or Health of Infants at 1 Year in a Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;Aug;15(8):1232-1241.e1.
- Kim M, Kim Y, Chun J, et al. The influence of disease activity on pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta- analysis. *J Crohns Colitis*. 2020;May 4;15(5):719-732.
- Koslowsky B, Grisaru-Granovsky S, Livovsky DM, Milgrom Y, Goldin E, Bar-Gil Shitrit A. Pregnancy-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Subtle Diagnosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(9):1826-1832.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68:s1-s106.
- Leenhardt R, Rivière P, Papazian P, et al. Sexual health and fertility for individuals with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2019;25(36):5423-5433.
- Lee S, Crowe M, Ch S, et al. The impact of surgical therapies for inflammatory bowel disease on female fertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2019. 2019;Jul 23;7(7):CD012711.
- Lima A De, Zelinkova Z, Mulders AGMJ, Woude CJ Van Der. Preconception Care Reduces Relapse of Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;Sep;14(9):1285-1292.e1.
- Mahadevan U, Long MD, Kane SV, Roy A, Dubinsky MC, Sands BE, Cohen RD, Chambers CD SWCCFCRA. Pregnancy and Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologics and Thiopurines Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2020;Mar;160(4):1131-1139.
- Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, et al. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):308-323.
- Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and Semen Quality in Men with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;Apr 11(4):395-399.
- Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2006;55(8):1198-206.
- Mahadevan UMA, Sandborn WJ, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy Outcomes in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Large Community-Based Study From Northern California. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1106-1112.
- Mao EJ, Sheibani S, Martin C, Bloomfeld RS. Preventive Health Care Among Postpartum Women With Inflammatory Bowel Disease : Results From the PIANO Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;Mar 14;25(4):797-802.
- Meyer A, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a French nationwide study 2010-2018. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(9):1480-1490.

- Miheller PÁL, Nyári T, Horváth G, Szepes Z. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment : A case – control study. *Scand J Gastroenterol*. 2010;Nov;45(11):1302-1306.
- Moens A, Hoeve K Van, Humblet E, et al. Outcome of pregnancies in female patients with inflammatory bowel diseases treated with vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2018;Jan 1;13(1):12-18.
- Mottet C, Vader J, Felley C, et al. Appropriate management of special situations in Crohn ' s disease (upper gastro-intestinal ; extra-intestinal manifestations ; drug safety during pregnancy and breastfeeding) : Results of a multidisciplinary international expert panel — EPACT II. *J Crohn's Colitis*. 2009;3(4):257-263.
- Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of IBD in Pregnancy. *Gastroenterology*. 2016.
- Ollech JE, Avni-biron I, Glick L, et al. Effective Treatment of Acute Severe Ulcerative Colitis in Pregnancy Is Associated with Good Maternal and Fetal Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 22;S15(10):31493-2.
- Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, Fearnhead NS. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility : meta-analysis and systematic review. *Int J Color Dis*. 2011;Nov;26(11):1365-1374.
- Shitrit AB, Ben A, Livovsky DM, Cuker T, Farkash R, Hoyda A. Exposure to Vedolizumab in IBD Pregnant Women Appears of Low Risk for Mother and Neonate : A First Prospective Comparison Study. *Am J Gastroenterol*. 2019;July;114(7):1172-1175.
- Szymańska E, Kisielewski R KJ. Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease - Management and Treatment Based on Current Guidelines. *J Gynecol Obs Hum Reprod*. 2021;50(3):101777.
- Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Systematic review: Fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(8):847-853.
- Timmer A, Bauer A, Dignass A, Rogler G. Sexual Function in Persons With Inflammatory Bowel Disease: A Survey With Matched Controls. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):87-94.
- Timmer A, Jwd M, Dj T, Jk M. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;Sep 12(9):CD000478.
- van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2015;9(2):107-124.
- Vatn MH, Sandvik AK. Inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(6):748–762.
- Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(8):811-823.
- Watanabe C, Nagahori M, Fujii T, Yokoyama K, Yoshimura N. Non adherence to Medications in Pregnant Ulcerative Colitis Patients Contributes to Disease Flares and Adverse Pregnancy Outcomes. *Dig Dis Sci*. 2020;Feb;66(2):577-586.
- Wieringa JW, Driessen GJ, Van Der Woude CJ. Pregnant women with inflammatory bowel disease: the effects of biologicals on pregnancy, outcome of infants, and the developing immune system. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(8):811-818.
- Yau Y, Selinger CP, Seow CH, Thomas A, Mao R. Knowledge and attitudes towards pregnancy in females with Inflammatory Bowel Disease – an international, multi-centre study. *J Crohns Colitis*. 2020;Sep 16;14(9):1248-1255.
- Yu A, Friedman S, Ananthakrishnan AN. Characteristics and Long-Term Outcomes of Pregnancy-Onset Inflammatory Bowel Disease : A Case-Control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2020; 15;27(4):476-481.
- Øresland T, Bemelman W, Sampietro G, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis*. 2015;Jan;9(1):4-25.

LEKCIJA

9

Terapija u inflamatornim bolestima creva: interakcije sa drugim lekovima i neželjene reakcije

Priredili: Vesna Janković
Srđan Marković

U ovoj lekciji biće obrađeni lekovi tj. njihove interakcije i nuspojave, koji se koriste u terapiji inflamatornih bolesti creva i koji su u momentu pisanja ovog izdanja knjige dostupni su u Republici Srbiji za lečenje IBD pacijenata:

- I antiinflamatorni lekovi
- I-A aminosalicilati
- I-B glukokortikoidi
- II antibiotici
- III imunosupresivni lekovi
- IV biološki lekovi

I ANTIINFLAMATORNI LEKOVI

I-A Aminosalicilati

1. Sulfasalazin

Ima antiinflamatorno, imunosupresivno i antibakterijsko dejstvo. Sulfasalazin je otkriven 1930. na Karolinskom institutu u Stokholmu. Kako se u to vreme smatralo da je reumatoidni artritis izazvan bakterijskom infekcijom, započelo se sa primenom sulfasalazina u lečenju zapaljenja zglobova, zbog njegovog antibakterijskog i antizapaljenskog dejstva.

Glavno dejstvo sulfasalazina je antiinflamatorno, zahvaljujući lokalno stvorenom mesalazinu. Imunosupresivno dejstvo je rezultat inhibicije metabolizma limfocita, granulocita i različitih enzimskih sistema pomoću sve tri komponente - sulfasalazina, sulfapiridina i mesalazina. Bakteriostatsku aktivnost ima sulfapiridin koji se stvara lokalno u crevima. Oslobođanje aktivne supstance događa se u kolonu. Lek deluje kako na aerobnu tako i na anaerobnu bakterijsku floru.

Interakcije

- Zbog smanjene resorpcije digoksina, tokom njegove istovremene primene sa sulfasalazinom, preporučuje se kontrola koncentracije digoksina u krvi.
- Sulfasalazin smanjuje resorpciju folne kiseline, što može dovesti do deficijencije folata. Preporuka je redovno praćenje krvne slike.
- Prijavljena je i supresija koštane srži i leukopenija posle istovremene primene merkaptopurina ili azatioprina sa oralnim sulfasalazinom. In vitro studije pokazuju da sulfasalazin inhibira tiopurinsku metiltransferazu (TPMT), koja je uključena u metabolizam merkaptopurina. Preporuka je redovno praćenje krvne slike.
- Rifampicin smanjuje koncentraciju sulfapiridina u plazmi tokom terapije sulfasalazinom, verovatno kao rezultat indukcije enzima jetre. Klinički značaj ovog nalaza nije jasan.

Kontraindikacije

- Preosetljivost na sulfonamide i salicilate
- Deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze
- Akutna intermitentna porfirija

Neželjena dejstva

Oko 75% neželjenih dejstava, nakon primene sulfasalazina, javlja se u prva 3 meseca terapije u vidu: mučnine, povraćanja, bolova u trbuhu, gubitka apetita, oštećenja jetre (kod većih doza), hematoloških promena (leukopenija, trombocitopenija), oštećenja bubrega (proteinurija, hematurija, kristalurija).

2. Mesalazin

(5-aminosalicilna kiselina)

Mehanizam antiinflamatornog delovanja nije poznat. Mesalazin primenjen oralno uglavnom deluje lokalno iz intestinalnog lu-

mena na intestinalnu mukozu i submukozno tkivo. Stoga je važno da je mesalazin dostupan na mestu upale u crevima. Da bi se ovo omogućilo, farmaceutski oblici mesalazina su napravljeni tako da budu otporni na dejstvo želudačnih sokova, i da se oslobađanje mesalazina iz njih vrši u sredini u kojoj je $\text{pH} > 7$ (crevo). Sistemska bioraspoloživost/koncentracija mesalazina u plazmi nisu relevantni za terapijsku efikasnost, ali su značajan faktor bezbednosti leka.

Interakcije

Interakcije sa drugim lekovima su navedene u daljem tekstu, mada nisu sprovedena specifična ispitivanja interakcija.

- Kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji azatioprinom, 6-merkaptopurinom ili tiogvaninom, treba imati u vidu moguće pojačavanje mijelosupresivnog dejstva azatioprina, 6-merkaptopurina ili tiogvanina.
- Postoje slabi dokazi da mesalazin može da smanji antikoagulantno dejstvo varfarina.
- Proizvođači nekih mesalazin gastrozistentnih i sa modifikovanim otpuštanjem aktivne supstance, sugerišu da lekovi koji snižavaju pH u digestivnom traktu (npr. laktuloza) mogu sprečiti oslobađanje mesalazina.

Neželjena dejstva

- Prvenstveno gastrointestinalna, uključuju mučninu, dijareju i bol u stomaku, ali mogu uključivati i glavobolju.
- Bilo je pojedinih izveštaja o različitim problemima kada se koristi oralni oblik, uključujući probleme izazvane mijelosupresijom (leukopenija, neutropenija, agranulocitoza, aplastična anemija i trombocitopenija), gubitak kose, perifernu neuropatiju, pankreatitis, probleme sa jetrom, miokarditis i perikarditis, alergijske i fibrotične plućne reakcije, reakcije slične eritematoznom lu-

pusu i osip (uključujući urtikariju), groznicu lekova, intersticijalni nefritis i nefrotski sindrom, obično reverzibilne po prekidu.

- Veoma retko je upotreba mesalazina povezana sa pogoršanjem simptoma kolitisa, Stevens-Johnson sindroma i multififormnog eritema.

I-B Kortikosteroidi

Metilprednizolon, prednizon, hidrokortizon

Kortikosteroidi imaju jako antiinflamatorno i imunosupresivno dejstvo, i u zavisnosti od doze, ispoljavaju dejstvo na metabolizam gotovo svih tkiva i organa. U fiziološkom smislu ovo dejstvo je od vitalnog značaja za održavanje i homeostazu organizma u mirovanju i pri fizičkoj aktivnosti, kao i za regulisanje aktivnosti imunskog sistema. Oni su supstrati enzima citohroma P450 (CYP) i uglavnom se metabolišu preko CYP3A4 enzima. Mnoga druga jedinjenja su takođe supstrati CYP3A4, od kojih je za neke (kao i za neke druge lekove) pokazano da menjaju metabolizam kortikosteroida indukcijom ili inhibicijom CYP3A4 enzima.

CYP3A4 inhibitori – lekovi koji inhibiraju aktivnost CYP3A4, uopšteno smanjuju hepatski klirens i povećavaju koncentraciju lekova u plazmi koji su supstrati CYP3A4. U prisustvu CYP3A4 inhibitora, treba smanjiti doze kortikosteroida kako bi se izbegla steroidna toksičnost.

CYP3A4 induktori – lekovi koji indukuju aktivnost CYP3A4 uopšteno povećavaju hepatski klirens, što dovodi do smanjenja koncentracije u plazmi lekova koji su supstrati CYP3A4. Istovremena primena može zahtevati povećanje doze kortikosteroida kako bi se postiglo željeno terapijsko dejstvo.

CYP3A4 supstrati – prisustvo nekog drugog CYP3A4 supstrata može uticati na hepa-

tički klirens kortikosteroida i zahtevati prilagođavanje doze. Moguće je da su neželjene pojave povezane sa primenom bilo kog leka u monoterapiji, a sa još većom verovatnoćom kod istovremene primene.

Interakcije

- Ciklosporin – međusobna inhibicija metabolizma se javlja pri istovremenoj primeni ciklosporina i kortikosteroida, što može povećati koncentracije jednog ili oba leka u plazmi. Povećan je rizik od cerebralnih konvulzija.
- Fluorohinoloni – istovremena primena može povećati rizik od problema sa tetivama.
- Isoniazid, sok od grejpfruta – CYP3A4 inhibitori. Može doći do povećanja koncentracije kortikosteroida u plazmi. Može biti potrebna titracija doze kako bi se izbegla steroidna toksičnost. Dodatno, postoji potencijalno dejstvo na povećanje brzine acetilacije i klirensa izoniazida.
- Rifampicin, fenobarbital, fenitoin – CYP3A4 induktori. Može doći do smanjenja koncentracije kortikosteroida u plazmi. Istovremena primena može da zahteva povećanje kortikosteroida doze kako bi se postigao željeni rezultat.
- Itrakonazol, ketokonazol, karbamazepin – CYP3A4 inhibitori i supstrati. Hepatički klirens kortikosteroida može da bude inhibiran ili indukovano, što dovodi do povećanja ili smanjenja koncentracije u plazmi. Može sa bude neophodno prilagođavanje doze kortikosteorida.
- Klaritromicin, eritromicin, diltiazem – moguće je da se neželjene pojave, povezane sa primenom bilo kog leka u monoterapiji, sa većom verovatnoćom jave kod istovremene primene sa kortikosteoridima.
- Imunosupresivi: ciklofosamid, takrolimus – CYP3A4 supstrati. Hepatički klirens kortikosteroida može da bude inhibiran ili indukovano, što dovodi do povećanja ili smanje-

nja njihove koncentracije u plazmi. Može da bude potrebno prilagođavanje doze.

- Antikoagulansi (oralni) – dejstvo kortikosteroida na oralne antikoagulanse je promenljivo. Postoje izveštaji o pojačanom kao i o oslabljenom dejstvu antikoagulanasa kada se primenjuju istovremeno sa kortikosteoridima. Kod istovremene primene potrebno je prilagoditi dozu antikoagulantata.
- Antiholinergički lekovi – neuromuskularni blokatori. Prijavljena je akutna miopatija pri istovremenoj primeni velikih doza kortikosteroida i neuromuskularnih blokatora, opuštanje mišića se može produžiti. Antagonizam dejstva neuromuskularnih blokatora pankuronijuma i vekuronijuma su prijavljeni kod pacijenata koji primaju kortikosteroide.
- Antiholinesteraze – steroidi mogu smanjiti dejstva antiholinesteraza kod mijastenije gravis.
- Antidiabetici – zbog toga što kortikosteroide mogu povećati koncentracije glukoze u krvi, može biti potrebno prilagođavanje doze antidiabetika.
- Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), velike doze acetilsalicilne kiseline: 1) Može doći do povećanja incidence gastrointestinalnog krvarenja i ulceracija, kada se kortikosteroide primenjuju istovremeno sa NSA-IL.2) Kortikosteroide mogu povećati klirens velikih doza acetilsalicilne kiseline, što može dovesti do smanjenja koncentracije salicilata u serumu. Prekid terapije može dovesti do povećanih koncentracija salicilata u serumu, što povećava rizik od toksičnosti salicilata.
- Lekovi koji dovode do deplecije kalijuma – kada se kortikosteroide primenjuju istovremeno sa lekovima koji dovode do deplecije kalijuma (npr. diuretici), pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti nastanka hipokalemije. Kortikosteroide antagonizuju diuretsko dejstvo diuretika.
- Kortikosteroide antagonizuju hipotenzivno dejstvo svih antihipertenzivnih lekova.

- Kardiotonični glikozidi – digoksin. Istovremena primena kortikosteroida sa kardiotoničnim glikozidima može povećati mogućnost aritmija ili toksičnosti digitalisa udruženih sa hipokalemijom. Kod svih pacijenata koji uzimaju bilo koju od navedenih kombinacija lekova, koncentraciju elektrolita u serumu, posebno kalijuma, treba pažljivo nadzirati.
- Estrogeni (uključujući kontraceptivna sredstva koja sadrže estrogene) – CYP3A4 inhibitor (i supstrat) mogu produžiti poluvreme eliminacije kortikosteroida. Zbog toga, klinički efekat kortikosteroida može biti pojačan.
- Atropin, drugi antiholinergici: kod istovremene primene moguće je dodatno povećanje očnog pritiska.
- Imunosupresivi: povećana osetljivost na infekcije i potencijalno izbijanje ili manifestacija latentnih infekcija.
- Takođe je povećan rizik od hipokalemije pri istovremenoj primeni kortikosteroida sa amfotericinom B, ksantinima ili beta2-agonistima. Prijavljeni su slučajevi u kojima je istovremena primena amfotericina B i hidrokortizona bila praćena uvećanjem srca i kongestivnom srčanom insuficijencijom.
- Saluretici/laksativi: povećanje gubitka kalijuma.
- ACE inhibitori: povećan rizik od promene krvne slike.

Kontraindikacije

- Kod pacijenata koji imaju sistemske gljivične infekcije, osim ukoliko nije primenjena specifična antiinfektivna terapija i kod cerebralnog edema u malariji.
- Primena živih ili živih atenuisanih vakcina je kontraindikovana kod pacijenata koji dobijaju imunosupresivne doze kortikosteroida

Neželjena dejstva

- Reakcije preosetljivosti, alergijske reakcije i teške anafilaktičke reakcije,
- Poremećaji krvi i limfnog sistema: promene u krvnoj slici
- Endokrini poremećaji: oštećenje ili atrofija kore nadbubrežne žlezde, indukcija Cushing sindroma
- Poremećaji metabolizma i ishrane: zadržavanje natrijuma sa pojavom oticanja delova tela, povećano izlučivanje kalijuma, pojačani apetit, porast telesne mase, smanjena tolerancija glukoze, šećerna bolest, povećana vrednost lipida u krvi
- Psihijatrijski poremećaji: depresija, razdražljivost, euforija, psihoza, manija, halucinacije, emotivna nestabilnost, teskoba, poremećaji spavanja, suicidalne misli
- Poremećaji nervnog sistema: pojava latentne epilepsije, povećana tendencija za razvoj napada kod pacijenata sa manifestnom epilepsijom
- Poremećaji oka: katarakta, naročito sa zamućenjem na zadnjoj kapsuli, glaukom, izbijanje simptoma ulkusa rožnjače, napredovanje virusnih, gljivičnih i bakterijskih infekcija oka
- Vaskularni poremećaji: povišen krvni pritisak, povećan rizik od tromboze i arterioskleroze, vaskulitis, povećana fragilnost kapilara
- Gastrointestinalni poremećaji: peptički ulkus
- Poremećaji kože i potkožnog tkiva: strije po koži, atrofija kože, proširenje malih krvnih sudova, pojačana dlakavost, steroidne akne, perioralni dermatitis, promene u boji kože
- Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva: atrofija ili slabost mišića, miopatija, osteoporoza, aseptična nekroza kostiju, problemi sa tetivama, zapaljenje tetiva, i stvaranje naslaga masnog tkiva u kičmi. Smanjen rast kod dece.

II ANTIBIOTICI

1. Metronidazol

Sam metronidazol ne ispoljava antimikrobno dejstvo. To je stabilno jedinjenje koje može da proдре u mikroorganizme. Pod anaerobnim uslovima, od metronidazola se formiraju nitrozo radikali koji napadaju DNK, u čemu učestvuje mikrobna piruvat-feredoksin oksidoreduktaza preko oksidacije feredoksina i flavodoksina. Nitrozo radikali stvaraju komplekse sa baznim parovima u DNK pri čemu dolazi do prekida lanaca DNK i, kao posledica toga, smrti ćelija. Efikasan je protiv širokog spektra patogenih mikroorganizama, a posebno bakterija iz sledećih rodova: *Bacteroides*, *Fusobacteria*, *Clostridia*, *Eubacteria*, anaerobne koke, kao i *Gardnerella vaginalis*. Takođe deluje i na protozoe: *Trichomonas*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* i *Balantidium coli*. Metaboliše se putem acidne oksidacije, hidrosilacije i glukuronidacije u jetri, eliminiše se putem urina i fecesa, sa poluvremenom eliminacije od oko 8 sati.

Interakcije

- Ciklosporin – za vreme istovremene terapije ciklosporinom i metronidazolom, postoji rizik od povišenih serumskih koncentracija ciklosporina. Neophodno je često praćenje koncentracije ciklosporina u krvi i kreatinina.
- Amiodaron – primećeno je produženje QT intervala i torsades de pointes pri istovremenoj primeni metronidazola i amiodarona, trebalo bi pratiti QT interval na EKG.
- Derivati kumarina (varfarin, acenokumarol fenpropakumon) – Istovremena terapija sa metronidazolom može da poveća antikoagulantni efekat ovih lekova i poveća rizik od krvarenja, kao posledica njihove smanjene razgradnje u jetri. U tim slučajevima može biti neophodna redukcija doze antiko-

agulanasa. Treba kontrolisati protrombinsko vreme. Nisu zabeležene interakcije leka sa heparinom.

- Lekovi za kontracepciju – prijavljeni su slučajevi gubitka dejstva oralnih kontraceptivnih sredstava kod istovremene primene sa antibioticima, kao što su ampicilin, amoksicilin, tetraciklini i metronidazol.
- 5-Fluorouracil – Metronidazol inhibira metabolizam istovremeno primenjenog 5-fluorouracila, tj. povećava mu koncentraciju u plazmi. Istovremeno smanjuje klirens 5-fluorouracila i time povećava njegovu toksičnost.
- Barbiturati, fenotoin – ubrzavaju metabolizam metronidazola, čime mu se poluvreme eliminacije skraćuje na oko 3 sata što dovede do snižavanja koncentracija u krvi. U isto vreme inhibira se metabolizam primenjenog fenitoina, tj. povećava se koncentracija fenitoina u plazmi.
- Karbamazepin – metronidazol može da inhibira metabolizam karbamazepina i kao posledicu poveća njegovu koncentraciju u plazmi.
- Litijum – moraju se primeniti mere opreza kada se metronidazol primenjuje istovremeno sa solima litijuma, jer su primećene povišene vrednosti litijuma u serumu što može da dovede do oštećenja bubrega. Terapiju litijumom treba postepeno smanjiti ili ukinuti pre uvođenja metronidazola. Koncentracije litijuma, kreatinina i elektrolita u plazmi treba pratiti kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji litijumom i metronidazolom.
- Disulfiram – istovremena upotreba disulfirama može da dovede do stanja konfuzije, pa čak i do psihotičnih reakcija. Kombinacija ovih lekova mora da se izbegne.
- Alkohol – konzumiranje alkoholnih pića za vreme trajanja i najmanje 48 sati nakon terapije metronidazolom treba izbegavati, jer mogu da se jave neželjene reakcije: nateleti crvenila praćeni toplotom, povraćanje, tahikardija.

- Takrolimus – istovremena primena sa metronidazolom može da poveća koncentracije takrolimusa u krvi. Pretpostavljeni mehanizam je inhibicija hepatičkog metabolizma takrolimusa preko CYP3A4. Trebalo bi češće proveravati vrednosti takrolimusa u krvi i funkciju bubrega i u skladu s tim prilagoditi doze, naročito na početku ili pri prekidu terapije metronidazolom kod pacijenata koji su stabilizovani na režimu takrolimusa.

Kontraindikacije

- Metronidazol treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim oblicima akutnog ili hroničnog oboljenja perifernog i centralnog nervnog sistema zbog rizika od pogoršanja neuroloških simptoma.

Neželjena dejstva

- Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek): metalni ukus, bol, nadutost u želucu, mučnina.
- Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek): podrigivanje sa gorkim ukusom, promene na jeziku, glositis (zapaljenje jezika), stomatitis (zapaljenje sluzokože usne šupljine), povraćanje, gubitak apetita, proliv.

2. Ciprofloksacin

Ciprofloksacin je fluorohinolonski antibiotik, koji antibakterijsku aktivnost ostvaruje inhibicijom tip II topoizomeraze (DNA-giraze) i tip IV topoizomeraze, koje su neophodne za replikaciju, transkripciju, reparaciju i rekombinaciju DNK bakterije. Metaboliše se u jetri, umereni je inhibitor CYP4501A2 izo-enzima.

Ciprofloksacin se najvećim delom izlučuje u nepromenjenom obliku preko urina, a u manjem delu i preko fecesa.

Interakcije

- Lekovi koji se metabolišu pomoću enzima CYP1A2 – teofilin, koefin klopabin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin, agomelatin – istovremena primena sa ciprofloksacinom, može povećati serumske koncentracije ovih lekova. Potrebno je praćenje koncentracija i po potrebi smanjivanje njihovih doza.
- Metotreksat – ciprofloksacin može da se inhibira bubrežni tubularni transport metotreksata i potencijalno da dovede do povećanja plazmatskih koncentracija metotreksata. Ovo može da poveća rizik od toksičnih reakcija izazvanih metotreksatom. Istovremena primena ciprofloksacina i metotreksata se ne preporučuje.
- Ciklosporin - zapaženo je prolazno povećanje koncentracije kreatinina u serumu pri istovremenoj primeni ciprofloksacina i ciklosporina. Zbog toga je potrebna redovna kontrola (u nekim slučajevima i do dva puta nedeljno) koncentracije serumskog kreatinina kod ovih pacijenata.
- Derivati kumarina – varfarin, acenokumarol, fenprokumon – ciprofloksacin može potencirati antikoagulantne efekte antagonista vitamina K. Preporučuje se periodično praćenje INR tokom i kratko nakon istovremene primene ciprofloksacina i antagonista vitamina K.
- Antiaritmici klase IA i III, triciklični anti-depresivi, makrolidi, antipsihotici – ciprofloksacin treba oprezno koristiti kod pacijenata koji su na terapiji lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval.
- Tizanidin – ne sme se primenjivati istovremeno sa ciprofloksacinom. Povećane vrednosti koncentracije tizanidina u serumu mogu potencirati hipotenzivne i sedativne efekte.
- Zolpidem – istovremena primena sa ciprofloksacinom može povećati nivo zolpide-ma u krvi. Ne preporučuje se istovremena upotreba.

- Probenecid – utiče na renalnu sekreciju ciprofloksacina. Usporedna primena probenecida i ciprofloksacina dovodi do povećanja plazmatskih koncentracija ciprofloksacina.
- Fenitoin – istovremena upotreba ciprofloksacina i fenitoina može dovesti do povećanja ili redukcije serumskog nivoa fenitoina. Potrebno je praćenje serumskih koncentracija.
- Stvaranje helatnih kompleksa – istovremena oralna upotreba ciprofloksacina i lekova i suplemenata minerala koji sadrže polivalentne katjone (npr. kalcijum, magnezijum, aluminijum, gvožđe), polimera koji vezuju fosfate (npr. sevelamer ili lantanum karbonat), sukralfata ili antacida, kao i lekova sa visokim puferskim kapacitetom (npr. didanozin tablete), redukuju resorpciju ciprofloksacina. U skladu s tim, ciprofloksacin treba primenjivati 1-2 sata pre, ili najmanje 4 sata posle primene ovih lekova. Ovo ograničenje se ne odnosi na primenu antacida koji pripadaju grupi blokatora H₂-receptora.
- Hrana i mlečni proizvodi – kalcijum iz obroka ne utiče značajno na resorpciju, ali u toku lečenja ciprofloksacinom treba izbegavati istovremenu upotrebu mlečnih proizvoda ili napitaka obogaćenih mineralima (npr. mleko, jogurt, kalcijumom obogaćen sok od pomorandže) zbog mogućeg smanjenja resorpcije ciprofloksacina.
- In-vitro aktivnost ciprofloksacina protiv *Mycobacterium tuberculosis* može biti lažno negativna u uzorcima uzetim od pacijenata koji u tom momentu uzimaju ciprofloksacin.

Neželjena dejstva

- Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 od 10 pacijenata koji uzimaju lek): mučnina, proliv, bolovi u zglobovima i zapaljenje zglobova kod dece.

3. Sulfametaksazol i trimetoprim – kotrimoksazol

Sulfametoksazol i trimetoprim kompetitivno inhibiraju utilizaciju paraaminobenzo-eve kiseline (PABA) u sintezi dihidrofolata od strane bakterijske ćelije i tako deluje bakteriostatski. Trimetoprim reverzibilno inhibira bakterijsku dihidrofolat reduktazu, enzim koji učestvuje u metaboličkom putu folata pretvarajući dihidro- u tetrahidrofolat, njegovo dejstvo može biti baktericidno. Ovo dejstvo značajno pojačava in vitro aktivnost između dva leka. Približno se 20% trimetoprima transformiše metabolizmom. Nije poznato koji izoenzimi citohroma P450 učestvuju u oksidativnom metabolizmu trimetoprima. Sulfametoksazol se metaboliše u jetri do 80%, uglavnom u njegov N4 acetil-derivat i u neznatnoj meri glukuronidacijom. Trimetoprim je inhibitor transportera organskih katjona 2 i slab inhibitor CYP2C8. Sulfametoksazol je slab inhibitor CYP2C9.

Interakcije

- Metotreksat – sulfonamidi, uključujući sulfametoksazol, mogu da potisnu metotreksat sa mesta vezivanja za proteine plazme i da poremete njegov renalni transport, čime se povećava koncentracija slobodnog metotreksata i pojačava njegovo dejstvo. Kod pacijenata koji su primali kombinaciju trimetoprima i metotreksata prijavljeni su slučajevi pancitopenije. Trimetoprim poseduje mali afinitet za humanu dihidrofolatnu reduktazu, međutim, može da pojača neželjena dejstva metotreksata, naročito ukoliko postoje faktori rizika poput duboke starosti, hipoalbumenije, oštećenja bubrežne funkcije i redukovane rezerve koštane srži, kao i kod pacijenata koji primaju visoke doze metotreksata. Pacijenti sa ovim rizicima moraju primiti folnu kiselinu ili kalcijum-folnat kako bi se sprečilo dejstvo me-

totreksata na hematopoezu. Preporuka je da se izbegava istovremena primena.

- Azatioprin ili merkaptopurin – rizik od hematoloških neželjenih dejstava povećava se u slučaju istovremene primene, a naročito kod pacijenata koji se duže leče kotrimoksazolom ili kod onih sa povišenim rizikom od nedostatka folata. Kod pacijenata kod kojih se kombinuje primena kotrimoksazola sa azatioprinom ili merkaptopurinom potrebno je praćenje simptoma hematološke toksičnosti.
- Digoksin – istovremena primena sa kotrimoksazolom može da povisi nivo digoksina u krvi, i to uglavnom kod starijih pacijenata.
- Fenitoin – kotrimoksazol u uobičajenim dozama, produžava poluvreme eliminacije fenitoina za 39%, dok se klirens fenitoina smanjuje za 27%. Stoga je kod pacijenata koji primaju fenitoin potrebno pratiti pojavu bilo kog znaka toksičnosti fenitoina.
- Derivati sulfoniluree (glibenklamid, gliklazid, glipizid, hlorpropamid i tolbutamid) ili repaglinid, roziglitazon ili pioglitazon – istovremena primena sa kotrimoksazolom može da dovede do hipoglikemije – potrebna je redovna kontrola nivoa šećera.
- Triciklični antidepresivi, oralni kontraceptivi – istovremena primena sa kotrimoksazolom može da smanji aktivnost ovih lekova.
- Diuretici (tiazidi) – povećana incidencija trombocitopenije sa purpustom zabeležena kod pacijenata starijeg životnog doba, zato zahteva za vreme korišćenja diuretika neophodnu redovnu kontrolu trombocita.
- Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatori receptora angiotenzina – oprez je potreban ukoliko se kotrimoksazol, koji štedi kalijum, daje istovremeno sa supstancama koje povećavaju nivo kalijuma u serumu. Preporučuje se češća kontrola kalijuma u serumu, naročito kod pacijenata sa postojećim poremećajem nivoa kalijuma, insuficijencijom bubrega ili kod onih koji primaju visoke doze kotrimoksazola.

- Derivati kumarina (varfarin, acenokumarol, fenprokumon) – istovremena primena sa kotrimoksazolom može potencirati antikoagulantne efekte antagonista vitamina K. Preporučuje se periodično praćenje INR tokom i kratko nakon istovremene primene kotrimoksazola i antagonista vitamina K.
- Paklitaksel, amjodaron – metabolišu se prvenstveno preko CYP2C8, a imaju malu terapijsku širinu, što može dovesti do povećanja sistemske izloženosti. Zbog toga se pacijentima koji se leče paklitakselom ili amjodaronom preporučuju alternativni antibiotici.
- Klopazapin – treba izbegavati istovremenu primenu, jer klopazapin ima značajan potencijal za izazivanje agranulocitoze.

Kontraindikacije

- kod pacijenata sa teškim oštećenjem parenhima jetre
- kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega
- kod pacijenata sa akutnom porfirijom.

Neželjena dejstva

- Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 od 10 pacijenata koji uzimaju lek): gljivične infekcije (kandidijaza) u ustima ili vagini, glavobolja, mučnina, proliv, osip kože

4. Vankomicin

Vankomicin je triciklični glikopeptidni antibiotik koji inhibira sintezu ćelijskog zida osetljivih bakterija vezivanjem visokim afinitetom za terminalnu D-alanil-D-alanina funkciju u prekursorskoj jedinici ćelijskog zida. Lek ispoljava sporo baktericidno delovanje u fazi deobe mikroorganizama. Pored toga, vankomicin smanjuje permeabilnost bakterijske ćelijske membrane i sinteze

RNK. Ima spektar antibakterijske aktivnosti ograničen na gram-pozitivne bakterije. Nakon parenteralne primene metaboliše se u maloj meri, skoro potpuno se eliminiše kao mikrobiološki aktivna supstanca (oko 75-90% u roku od 24 sata) putem bubrega, glomerularnom filtracijom.

Interakcije

- Istovremena, ili neposredno posle, primena vankomicina i drugih potencijalno ototoksičnih ili nefrotoksičnih lekova – amfotericin B, aminoglikozidi, bacitracin, polimiksin B, kolistin, viomicin, cisplatin, diuretici Henleove petlje i NSAIL – može da poveća ototoksičnost i /ili nefrotoksičnost vankomicina, i ako je indikovana njihova primena, potrebno je odgovarajuće praćenje i oprezna upotreba.
- Oralna upotreba – treba razmotriti prekid terapije inhibitorima protonske pumpe i lekovima koji smanjuju motilitet gastrointestinalnog trakta u skladu sa lokalnim smernicama za lečenje infekcija, uzrokovanih bakterijom *C. Difficile*.
- Primena vankomicina i mišićnih relaksanasa – ako se vankomicin prima u toku ili neposredno posle hirurške intervencije, zajedno, ili neposredno posle primene mišićnih relaksanasa (sukcinitilholin) efekat neuromuskularne blokade može biti potenciran ili produžen.
- Kada se istovremeno primenjuju vankomicin i anestetici, povećana je učestalost pojave neželjenih reakcija, kao što su: alergijske reakcije, hipotenzija, crvenilo kože, eritem, urtikarija i pruritis.

Kontraindikacije

- Vankomicin se ne sme primenjivati intramuskularno zbog rizika od nekroze na mestu primene.

Neželjene reakcije

- flebitis, pseudoalergijske reakcije i naleti crvenila kože u gornjem delu tela („red neck syndrome”), koji su u vezi sa prebrzom primenom intravenske infuzije vankomicina
- parenteralne formulacije za oralnu primenu: resorpcija vankomicina iz gastrointestinalnog trakta je zanemarljiva. Međutim, kod teške inflamacije intestinalne mukoze, naročito u kombinaciji sa insuficijencijom bubrega, mogu se pojaviti neželjene reakcije kao nakon parenteralne primene vankomicina.

5. Meropenem

Meropenem deluje baktericidno tako što inhibira sintezu ćelijskog zida kod gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, vezivanjem za penicilin vezujuće proteine (engl. penicillin-binding proteins, PBPs). Metaboliše se hidrolizom beta- laktamskog prstena, prelazeći u mikrobiološki neaktivan metabolit, pretežno se izlučuje nepromenjen preko bubrega.

Interakcije

- Nisu sprovedena specifična ispitivanja interakcija, osim sa probenecidom. Probenecid stupa u kompeticiju sa meropenemom na nivou aktivne tubularne sekrecije i na taj način inhibira renalnu ekskreciju meropenema, što utiče na produženje poluvremena eliminacije i povećanje koncentracije meropenema u plazmi.
- Smanjenje koncentracije valproinske kiseline u krvi je zabeleženo pri istovremenoj primeni sa karbapenemima, što dovodi do 60-100% smanjenja koncentracije valproinske kiseline za oko dva dana. Zbog brzog efekta i visokog stepena smanjenja koncentracije, istovremena primena valproinske kiseline/natrijumvalproata/valpromida sa karbape-

nemima nije pogodna i zbog toga je treba izbegavati.

- Oralni antikoagulansi – istovremena primena antibiotika sa varfarinom može pojačati njegovo antikoagulantno dejstvo. Postoji veliki broj prijava o povećanju antikoagulantnog efekta oralno primenjenih antikoagulanasa, uključujući varfarin, kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji antibioticima. Preporučuje se često praćenje INR vrednosti tokom i odmah pri započinjanju istovremene terapije antibioticima i oralnim antikoagulansima.

Kontraindikacije

- Teška reakcija preosetljivosti (npr. anafilaktička reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik (npr. penicilini ili cefalosporini).

Neželjene reakcije

- Najčešće neželjene reakcije: dijareja (2,3%), osip (1,4%), mučnina/povraćanje (1,4%) i zapaljenje na mestu primene (1,1%).
- Najčešće prijavljivani neželjeni slučajevi, vezani za rezultate laboratorijskih analiza, bili su trombocitoza (1,6%) i povećane vrednosti enzima jetre.

III IMUNOSUPRESIVI

1. Azatioprin

Azatioprin je imidazolski derivat merkaptopurina (6-MP). *In vivo* se brzo razlaže na 6-MP i na metilnitroimidazolinski ostatak. 6-MP lako prolazi ćelijske membrane i intracelularno se konvertuje u brojne purinske tioanaloge, koji sadrže glavni aktivni nukleotid, tioinozinsku kiselinu. Ona je inhibitor DNK sinteze, inhibira proliferaciju ćelija, posebno

limfocita. Stopa konverzije varira od osobe do osobe. Nukleotidi ne prolaze ćelijske membrane i zbog toga ne cirkulišu u telesnim tečnostima. 6-MP se eliminiše uglavnom kao neaktivan oksidovan metabolitna tiourična kiselina pomoću enzima tiopurin S-metiltransferaza (TPMT). TPMT genetički polimorfizam može dovesti do ekscesivne toksičnosti leka.

Interakcije

- Osobe sa urođenom deficijencijom enzima tiopurin-metiltransferaze (TPMT) su posebno osetljive na mijelosupresivno dejstvo azatioprina (nema deaktivacije leka, pa se akumulira u organizmu) i kod kojih se brzo, po započinjanju terapije lekom, javlja depresija koštane srži.
- Aminosalicilati (mesalazin ili sulfasalazin) inhibiraju enzim tiopurin- metiltransferaze (TPMT), pa bi njih trebalo primenjivati uz oprez kod pacijenata na terapiji lekom azatioprinom.
- Alopurinol/oksipurinol/tiopurinol – inhibiraju aktivnost ksantin oksidaze, što za posledicu ima smanjenje konverzije biološki aktivne 6-tioinozinske kiseline u biološki neaktivnu 6-tiouričnu kiselinu. Doza azatioprina bi trebalo da se smanji na jednu četvrtinu prvobitne doze.
- Neuromuskularni blokatori – azatioprin može pojačati neuromuskularnu blokadu koju ispoljavaju depolarizujući lekovi, (sukcinitilholin) i mogu umanjiti blokadu koju ispoljavaju nedepolarizujući lekovi (tubokurarin). Postoje znatna variranja potencijala ovih interakcija.
- Varfarin – prijavljena je inhibicija antikoagulantnog dejstva varfarina, kada se on primenjuje sa azatioprinom.
- Postoje oprečni klinički izveštaji o interakcijama između azatioprina i kotrimoksazola, koje su za posledicu imale ozbiljne hematološke poremećaje.

- Zabeleženi su slučajevi koji ukazuju da se hematološki poremećaji mogu javiti zbog istovremene primene azatioprina i kaptoprila.
- Citostatici / mijelosupresivi – gde god je to moguće, potrebno je izbegavati istovremenu primenu citostatika ili lekova koji mogu imati mijelosupresivno dejstvo, kao što je penicilamin.
- Vakcine – imunosupresivna aktivnost azatioprina može prouzrokovati atipičan i potencijalno štetan odgovor na žive vakcine, pa je primena živih vakcina kod pacijenata koji uzimaju azatioprin kontraindikovana, na teorijskim osnovama. Smanjeno reagovanje na mrtve vakcine je verovatno i takav odgovor na vakcinu protiv hepatitisa B zapažen je među pacijentima koji su bili lečeni kombinacijom azatioprina i kortikosteroida. Jedna mala klinička studija je ukazala na to da standardne terapijske doze azatioprina ne deluju nepovoljno na odgovor na polivalentnu pneumokoknu vakcinu, što je procenjeno na osnovu srednje koncentracije antikapsularnog specifičnog antitela.

Neželjena dejstva

- Alergijske reakcije: opšti umor, vrtoglavica, mučnina, povraćanje ili proliv, povišena telesna temperatura, drhtavica ili jeza, crvenilo kože ili osip na koži, bolovi u mišićima i zglobovima, promene količine izlučene mokraće i promene boje mokraće, vrtoglavica, konfuzija, osećaj slabosti usled smanjenja krvnog pritiska
- Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek): infekcije izazvane virusima, gljivicama ili bakterijama, smanjenje funkcije koštane srži, smanjen broj belih krvnih zrnaca
- Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 od 10 pacijenata koji uzimaju lek): smanjenje broja trombocita.

2. Metotreksat

Glavni mehanizam delovanja metotreksata je kompetitivna inhibicija enzima dihidrofolatne reduktaze. Folna kiselina se mora redukovati u tetrahidrofolnu kiselinu ovim enzimom u procesu sinteze DNK i ćelijske replikacije. Metotreksat inhibira redukciju folne kiseline i on deluje fazno specifično, tj. dejstvo mu je usmereno na S fazu ćelijskog ciklusa. Stoga, tkiva koja aktivno proliferišu, kao što su maligne ćelije, kostna srž, dermalni epitel, bukalna i intestinalna mukoza, kao i ćelije epitela mokraćne bešike su generalno osetljivije na dejstvo metotreksata. Metotreksat se uglavnom izlučuje putem bubrega. Renalni status pacijenta treba odrediti pre terapije, kao i povremeno tokom terapije metotreksatom, a treba biti oprezan ukoliko se otkrije značajno oštećenje bubrega. Metotreksat se posle resorpcije delimično vezuje za albumine seruma, a toksičnost se može povećati zbog njegovog istiskivanja drugim lekovima.

Interakcije

- Treba biti oprezan i kada se NSAIL i salicilati daju istovremeno sa nižim dozama metotreksata. Zabeleženo je da ovi lekovi smanjuju tubularnu sekreciju metotreksata na jednom životinjskom modelu i da mogu da pojačaju njegovu toksičnost.
- Metotreksat se vezuje za proteine plazme i drugi lekovi koji se vezuju za proteine plazme ga mogu iz te veze istisnuti – salicilati, hipoglikemici, diuretici, sulfonamidi, difenilhidantoini, tetraciklini, hloramfenikol i para- aminobenzoinjska kiselina i kiseli antiinflamatorni agensi, što može dovesti do povećane toksičnosti kada se primenjuju istovremeno.
- Mogućnost da metotreksat izazove hepatotoksične efekte povećana je pri redovnom

unosu alkohola i pri istovremenoj primeni metotreksata i hepatotoksičnih lekova kao što su leflunomid, azatioprin, retinoidi (acitretin ili etretinat) i sulfasalazin.

- Istovremena primena lekova koji dovode do deficita folata (npr. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoksazol) mogu da dovedu do povećane toksičnosti metotreksata. Naročita pažnja je stoga potrebna kod već prisutnog deficita folata.
- Vitaminski preparati i ostali proizvodi koji sadrže folnu kiselinu, folinsku kiselinu ili njihove derivate mogu da smanje efikasnost metotreksata i ne treba ih davati istovremeno.
- Merkaptopurin - Metotreksat dovodi do povišenja nivoa koncentracije merkaptopurina u plazmi. Stoga kod kombinacije metotreksata i merkaptopurina može biti potrebno podešavanje doziranja i prilagođavanja doze.
- Antibiotici, kao što su penicilini, sulfonamidi, ciprofloksacin i cefalotin mogu, u individualnim slučajevima, smanjiti bubrežni klirens metotreksata, tako da može da se javi povećana serumska koncentracija metotreksata sa istovremenom hematološkom i gastrointestinalnom toksičnošću. Upotrebu metotreksata sa penicilinima i sulfonamidima treba pažljivo pratiti.
- Oralni antibiotici kao što su tetraciklin, hloramfenikol, kao i antibiotici širokog spektra koji se ne resorbju iz creva, mogu da smanje intestinalnu resorpciju metotreksata ili da ometaju enterohepatičku cirkulaciju inhibicijom crevne flore i inhibicijom metabolizma leka od strane bakterija.
- Istovremena primena inhibitora protonske pumpe, kao što je omeprazol ili pantoprazol, može dovesti do interakcija: istovremena primena metotreksata i omeprazola dovodila je do odložene bubrežne eliminacije metotreksata. U kombinaciji sa pantoprazolom, u jednom slučaju je primećena inhibicija bubrežne eliminacije metabolita

7- hidroksimetotreksata, sa posledičnom mialgijom i drhtavicom.

- Metotreksat može da dovede do smanjenja klirensa teofilina; treba pratiti koncentracije teofilina kada se primenjuje zajedno sa metotreksatom.
- Primena amiodarona kod pacijenata koji primaju metotreksat radi lečenja psorijaze izaziva ulcerativne lezije na koži.
- Za vreme terapije metotreksatom treba izbegavati prekomerno konzumiranje napitaka koji sadrže kofein ili teofilin (kafa, osvežavajući napici sa kofeinom, crni čaj).
- Lekovi koji se koriste u terapiji hiperlipidemija kao što jeolestiramin izgleda da vezuju metotreksat i smanjuju njegovu toksičnost kada se daju u kombinaciji sa metotreksatom.
- Metotreksat je imunosupresiv i može da umanji imunološki odgovor na istovremeno primenjenu vakcinu. Teške reakcije se mogu javiti ukoliko se istovremeno daje živa vakcina

Kontraindikacije

Metotreksat je dovodio do fetalne smrti i/ili kongenitalnih abnormalnosti. Stoga se njegova primena ne preporučuje kod žena u reproduktivnom periodu, osim ukoliko ne postoje odgovarajući medicinski dokazi da korist koja se može očekivati od terapije nadmašuje moguće rizike. Trudnice ne smeju da primaju metotreksat. Trudnoću treba izbegavati ukoliko bilo koji od partnera prima metotreksat, tokom i najmanje 3 meseca po prekidu terapije, iako optimalni vremenski interval koji bi trebalo da prođe između prekida terapije i začeća nije jasno ustanovljen.

Neželjena dejstva

Najvažniji toksični efekti metotreksata se javljaju na normalnim tkivima čija je proliferacija brza, posebno na kostnoj srži i gastro-

intestinalnom traktu. Ulceracije na oralnoj sluzokoži su obično najraniji znak toksičnosti. U najčešće neželjene reakcije spadaju ulcerozni stomatitis, leukopenija, mučnina i abdominalni bolovi. Druge zabeležene reakcije su malaksalost, bezrazložan umor, jeza i groznica, glavobolje, vrtoglavica, pospanost, tinitus, zamućen vid, osećaj nelagodnosti u očima i smanjena otpornost prema infekcijama. Generalno se smatra da su incidencija i težina neželjenih dejstava leka zavisni od doze i učestalosti primene.

3. Ciklosporin

Ciklosporin je ciklični polipeptid koji se sastoji od 11 aminokiselina. On predstavlja snažan imunosupresiv, na ćelijskom nivou inhibira proizvodnju i oslobađanje limfokina uključujući interleukin 2 (faktor rasta T-ćelija, eng. T-cell growth factor, TCGF). Čini se da ciklosporin blokira preostale limfocite u fazi G0 ili G1 ćelijskog ciklusa i u aktiviranim T-ćelijama inhibira antigenom pokrenuto oslobađanje limfokina. Svi raspoloživi dokazi ukazuju da ciklosporin specifično i reverzibilno deluje na limfocite. Metabolizam se uglavnom odvija u jetri preko citohroma P450 3A4 (CYP3A4). On je inhibitor CYP3A4, P- glikoproteina - efluksnog transportera za više lekova i proteina, transportera organskih anjona i može povećati nivo u plazmi istovremeno primenjenih lekova, koji su supstrati ovih enzima i/ili transportera

Kod pacijenata koji koriste ciklosporin za indikacije koje nisu povezane sa transplantacijom, odnos između nivoa u krvi i kliničkih efekata nije tako dobro utvrđen. Ako se lekovi za koje se zna da povećavaju koncentraciju ciklosporina daju istovremeno, česte procene bubrežne funkcije i pažljivo praćenje neželjenih dejstava povezanih sa primenom ciklosporina mogu biti prikladniji od merenja koncentracije u krvi.

Interakcije

Lekovi koji smanjuju nivo ciklosporina

- Očekuje se da svi induktori CYP3A4 i/ili P-glikoproteina smanjuju nivo ciklosporina. Primeri lekova koji smanjuju nivo ciklosporina su: barbiturati, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin; nafcilin, sulfamidin namenjen za intravensku primenu, probukol, orlistat, hypericum perforatum (kantaron), tiklopidin, sulfinpirazon.
- Rifampicin indukuje metabolizam ciklosporina u crevima i jetri. Tokom istovremene primene može biti potrebno povećanje doze ciklosporina 3 do 5 puta.
- Oktreotid smanjuje resorpciju oralno datog ciklosporina, tako da može biti neophodno povećanje doze ciklosporina za 50% ili prelazak na intravensku primenu.

Lekovi koji povećavaju nivo ciklosporina

- Svi inhibitori CYP3A4 i/ili P-glikoproteina mogu dovesti do povećanja nivoa ciklosporina: nikardipin, metoklopramid, metilprednizolon (visoke doze), oralni kontraceptivi, metilprednizolon (visoke doze), alopurinol, holna kiselina i derivati, inhibitori proteaze, imatinib, kolhicin, nefazodon.
- Makrolidni antibiotici: Eritromicin može da poveća izloženost ciklosporinu 4 do 7 puta, što ponekad dovodi do nefrotoksičnosti. Prijavljeno je da klaritromicin udvostručuje izloženost ciklosporinu. Azitromicin povećava nivo ciklosporina za oko 20%. Azolni antibiotici: ketokonazol, flukokonazol, itra-konazol i vorikonazol mogu više nego udvostručiti izloženost ciklosporinu.
- Verapamil povećava koncentraciju ciklosporina u krvi 2 do 3 puta. Amiodaron značajno povećava koncentraciju ciklosporina u plazmi, istovremeno sa povećanjem kreatinina u serumu. Ova interakcija se može javiti

dugo nakon obustavljanja amjodarona, zbog njegovog veoma dugog poluvremena eliminacije (oko 50 dana). Diltiazem (u dozama od 90 mg/dan) može da poveća koncentraciju ciklosporina u plazmi do 50%.

Kombinacije sa povećanim rizikom od nefrotoksičnosti

- Treba biti oprezan prilikom upotrebe ciklosporina zajedno sa drugim aktivnim supstancama koje ispoljavaju nefrotoksičnu sinergiju kao što su: aminoglikozidi (uključujući gentamicin, tobramicin), amfotericin B, ciprofloksacin, vankomicin, trimetoprim (+ sulfametoksazol); derivati fibrinske kiseline; (npr. bezafibrat, fenofibrat); NSAIL (uključujući diklofenak, naproksen, sulindak); melfalan, antagonisti histaminskih H₂ - receptora (npr. cimetidin, ranitidin); metotreksat. Tokom istovremene primene leka, koji može ispoljiti nefrotoksičnu sinergiju, treba vršiti pažljivo praćenje bubrežne funkcije. Ako se javi značajno oštećenje bubrežne funkcije, potrebno je smanjiti dozu istovremeno primenjivanog leka ili razmotriti alternativnu terapiju.

Dejstva ciklosporina na druge lekove

- Ciklosporin može smanjiti klirens digoksina, kolhicina, inhibitora HMG-CoA reduktaze (statina) i etopozida. Ako se bilo koji od ovih lekova koristi istovremeno sa ciklosporinom, potrebno je pažljivo kliničko praćenje u cilju omogućavanja ranog uočavanja toksičnih delovanja lekova, nakon čega će uslediti smanjenje doze ili obustava leka. Kada se primenjuju zajedno sa ciklosporinom, treba smanjiti dozu statina i istovremenu primenu sa određenim statinima izbegavati u skladu sa preporukama iz uputstva za te lekove. Terapija statinima se mora privremeno obustaviti ili prekinu-

ti kod pacijenata sa znacima i simptomima miopatije, ili kod onih sa faktorima rizika koji ih predisponiraju za teško oštećenje bubrega, uključujući i insuficijenciju bubrega usled rabdomiolize.

- Preporučuje se oprez kada se ciklosporin primenjuje istovremeno sa lerkanidipinom. Nakon istovremene primene ciklosporina i lerkanidipina, pik lerkanidipina se povećava tri puta i pik ciklosporina se povećava za 21%. Zato istovremeno kombinovanje ciklosporina i lerkanidipina treba izbegavati.
- Istovremena primena nifedipina sa ciklosporinom može dovesti do povećane pojave hiperplazije gingive u poređenju sa povećanjem uočenim prilikom primene samo ciklosporina.
- Utvrđeno je da istovremena primena diklofenaka i ciklosporina dovodi do značajnog povećanja bioraspoloživosti diklofenaka, uz moguću posledicu reverzibilnog oštećenja bubrežne funkcije. Povećanje bioraspoloživosti diklofenaka najverovatnije je prouzrokovano smanjenjem njegovog izraženog efekta prvog prolaza. Ako se NSAIL sa slabim efektom prvog prolaza (npr. acetylsalicilna kiselina) daju zajedno sa ciklosporinom, ne očekuje se povećanje njihove bioraspoloživosti.
- Potreban je oprez pri istovremenoj primeni lekova koji štede kalijum (npr. diuretika koji štede kalijum, ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II) ili lekova koji sadrže kalijum budući da oni mogu dovesti do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu.
- Tokom lečenja ciklosporinom, vakcinacija bi mogla biti manje efikasna, a upotrebu živih atenuisanih vakcina treba izbegavati.
- Interakcije sa hranom – prijavljeno je da istovremeno uzimanje grejpfruta i soka od grejpfruta povećava biološku raspoloživost ciklosporina.

Neželjena dejstva

- Glavne neželjene reakcije koje su bile primećene u kliničkim ispitivanjima i povezane sa primenom ciklosporina uključuju bubrežnu disfunkciju, tremor, hirzutizam, hipertenziju, dijareju, anoreksiju, mučninu i povraćanje.
- Mnoga neželjena dejstva povezana sa terapijom ciklosporinom su dozno zavisna i reaguju na smanjenje doze. Neželjena dejstva su češća i obično teža kod pacijenata sa transplantatom nego kod pacijenata lečenih zbog drugih indikacija, što je posledica većih početnih doza i dužih terapija održavanja, potrebnih posle transplantacije.
- Nakon intravenske primene primećene su anafilaktoidne reakcije. Lek Sandimmun koncentrat za rastvor za infuziju sadrži polioksietilovano ricinusovo ulje, za koje je prijavljeno da nakon i.v. primene izaziva anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije se mogu sastojati od crvenila lica i gornjeg dela toraksa i nekardiogenog plućnog edema, uz akutnu respiratornu krizu, dispneu, teško disanje, promene krvnog pritiska i tahikardiju. Stoga je neophodan poseban oprez kod pacijenata sa alergijskim predispozicijama. Pacijenti koji primaju lek Sandimmun koncentrat za rastvor za infuziju treba da budu pod nadzorom prvih 30 minuta nakon početka infuzije, a kasnije u čestim intervalima. Ukoliko se javi anafilaksa, treba prekinuti infuziju. Profilaktičko davanje antihistaminika pre primanja Sandimmun koncentrata za rastvor za infuziju je uspešno korišćeno radi prevencije pojave anafilaktoidne reakcije.

IV BIOLOŠKI LEKOVI

Interakcije

Smatra se da će vakcine – vakcina protiv gripa (živa); vakcina protiv ospica, zauški i

rubeole, živa; rotavirusna vakcina; vakcina protiv tifusa, oralna; vakcina protiv varicelle-zoster, vakcina protiv žute groznice, živa; vakcina Bacillus Calmette-Guerin – povećati rizik od generalizovane infekcije (moguće je da su opasne po život) kada se daju sa adalimumabom, infliksimabom ili vedolizumabom (British National Formulary BNF, publication last updated on 11-May-2021).

Preporučuje se da se svi pacijenti adekvatno vakcinišu u skladu sa važećim smernicama za imunizaciju pre početka lečenja biološkom terapijom.

1. TNFα blokatori – infliksimab, adalimumab, golimumab – inhibitori faktora nekroze tumora alfa (TNFα)

- Nisu vršena ispitivanja interakcija.
- Adalimumab je ispitivan kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i psorijaznim artritisom, koji su ga uzimali kao monoterapiju i kod onih koji su ga uzimali istovremeno sa metotreksatom. Stvaranje antitela je bilo niže kada se lek adalimumab davao zajedno sa metotreksatom u poređenju sa monoterapijom. Primena adalimumaba bez metotreksata rezultirala je povećanim stvaranjem antitela i povećanim klirensom i smanjenom efikasnošću adalimumaba.
- Kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom i Kronovom bolešću, postoje indikacije da istovremena upotreba metotreksata i drugih imunomodulatora smanjuje stvaranje antitela protiv infliksimaba i povećava koncentraciju infliksimaba u plazmi. Međutim, rezultati nisu pouzdani zbog ograničenja u metodama koje se koriste za analize infliksimaba i antitela protiv infliksimaba u serumu.
- Čini se da kortikosteroidi nemaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku infliksimaba.

- Ne preporučuje se istovremena primena infektivnih agenasa u terapijske svrhe sa infliksimabom. Pacijenti koji primaju TNF α -blokatore su podložniji ozbiljnim infekcijama. Tuberkuloza, bakterijske infekcije, uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične, virusne i druge oportunističke infekcije primjećene su kod pacijenata lečenih infliksimabom. Neke od ovih infekcija su imale smrtni ishod; najčešće prijavljivane oportunističke infekcije sa stopom smrtnosti > 5% uključuju pneumocistozu, kandidijazu, listeriozu i aspergilozu. Pacijenti kod kojih se javi nova infekcija u periodu dok primaju infliksimab, moraju da budu pod strogim nadzorom i da budu podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj evaluaciji. Primenu infliksimaba treba prekinuti ukoliko pacijent razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu, i potrebno je inicirati odgovarajuću antibakterijsku ili anti-gljivičnu terapiju sve dok infekcija ne bude pod kontrolom. Budući da eliminacija infliksimaba može da traje i do šest meseci, nadzor treba nastaviti tokom celog ovog perioda. Pacijente treba upozoriti sa potencijalnim faktorima rizika za razvoj infekcije i savetovati im njihovo izbegavanje na odgovarajući način.

Faktor nekroze tumora alfa (TNF α) posreduje u inflamaciji i modulira ćelijske imunske odgovore. Eksperimentalni podaci pokazuju da je TNF α ključan za uklanjanje intracelularnih infekcija. Treba napomenuti da supresija TNF α može da maskira simptome infekcije kao što je povišena temperatura. Rano prepoznavanje netipične kliničke slike teške infekcije kao i tipične kliničke slike retke i neuobičajene infekcije od ključne je važnosti kako bi se smanjilo kašnjenje u postavljanju dijagnoze i lečenju.

Kontraindikacije

- Pacijenti sa tuberkulozom ili drugim teškim infekcijama kao što su sepsa, apscesi i oportunističke infekcije
- Pacijenti sa umerenom ili teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa III/IV)

Neželjena dejstva

Infliksimab

- Infekcije gornjeg dela respiratornog trakta su najčešće neželjene reakcije (ADR) zabeležene u kliničkim studijama i javljale su se kod 25,3% pacijenata na terapiji infliksimabom u poređenju sa 16,5% pacijenata iz kontrolne grupe.
- Najozbiljnije neželjene reakcije: uključuju reaktivaciju hepatitisa B (HBV), kongestivnu srčanu insuficijenciju, ozbiljne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), serumsku bolest (odloženu reakciju preosetljivosti), hematološke reakcije, sistemski lupus eritematosus / sindrom sličan lupusu, demijelinizirajuće poremećaje, hepatobilijarne poremećaje, limfom, hepatosplenični T-ćelijski limfom, leukemiju, karcinom Merkelovih ćelija, melanom, malignitet u pedijatrijskoj populaciji, sarkoidozu/reakcije slične sarkoidozi, intestinalne ili perianalne apscese (kod Kronove bolesti), i ozbiljne neželjene reakcije vezane za primenu infuzije

Adalimumab

- Najčešće prijavljena neželjena dejstva su infekcije (nazofaringitis, infekcije gornjeg dela respiratornog trakta i sinuzitis), reakcije na mestu primene injekcije (eritem, svrab, hemoragija, bol ili otok), glavobolja i mišićno-skeletni bol.
- Ozbiljna neželjena dejstva: infekcije sa smrtnim ishodom i infekcije koje ugrožavaju život (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), HBV reaktivacija i različiti maligniteti (uključujući leukemiju, limfom i HSTCL).

- Ozbiljne hematološke, neurološke i autoimunske reakcije koje uključuju retke izveštaje o pancitopeniji, aplastičnoj anemiji, demijelinizirajućim oboljenjima centralnog i perifernog nervnog sistema i izveštaje o lupusu, stanjima povezanim sa lupusom i Stevens-Johnson sindrom.

Golimumab

- Infekcije gornjeg respiratornog trakta su najčešće neželjene reakcije prijavljene tokom kontrolisanih faza pivotalnih studija kod 12,6% pacijenata sa RA, PsA, AS, nr-Axial SpA i UC lečenih golimumabom, u poređenju sa 11,0% kontrolnih pacijenata.
- Najozbiljnije neželjene reakcije uključuju ozbiljne infekcije (sepsa, pneumonija, TB, infektivne gljivične i oportunističke infekcije), poremećaj demijelinizacije, HBV reaktivaciju, hroničnu srčanu insuficijenciju, autoimune procese (sindrom sličan lupusu), hematološke reakcije, ozbiljnu sistemsku preosetljivost (anafilaktička reakcija), vaskulitis, limfom i leukemiju.

2. Antagonist $\alpha 4\beta 7$ integrina

Vedolizumab

Vedolizumab je biološki imunosupresiv, selektivan za creva. To je humanizovano monoklonsko antitelo koje se specifično vezuje na integrin $\alpha 4\beta 7$ koji je pretežno prisutan na T helper limfocitima u crevima. Vezivanjem za $\alpha 4\beta 7$ na određenim limfocitima vedolizumab inhibira adheziju tih ćelija na mukozno adresinski ćelijski adhezijski molekul-1 (MAdCAM-1), ali ne i na vaskularni ćelijski adhezijski molekul-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 je uglavnom prisutan na endotelnim ćelijama creva i igra ključnu ulogu u naseljavanju T limfocita u tkiva gastrointestinalnog trakta.

- Nisu sprovedena ispitivanja interakcija.

- Vedolizumab je ispitan kod odraslih pacijenata sa ulceroznim kolitisom i Kronovom bolešću uz istovremenu primenu kortikosteroida, imunomodulatora (azatioprin, 6-merkaptopurin i metotreksat) kao i sa aminosalicilatima. Populacione farmakokinetičke analize ukazuju da istovremena primena takvih lekova nije imala klinički značajan uticaj na farmakokinetiku vedolizumaba. Dejstvo vedolizumaba na farmakokinetiku istovremeno primenjenih čestih lekova nije ispitan.
- Eksplorativne analize podgrupa iz kliničkih ispitivanja kod Kronove bolesti ukazuju da vedolizumab, primenjen kod pacijenata bez istovremenog lečenja kortikosteroidima, može biti manje efikasan u indukciji remisije Kronove bolesti u odnosu na pacijente koji već istovremeno uzimaju kortikosteroide (bez obzira na istovremeno uzimanje imunomodulatora).
- Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o primeni vedolizumaba kod pacijenata koji su prethodno lečeni natalizumabom ili rituksimabom. Potreban je oprez kada se razmatra primena vedolizumaba kod ovih pacijenata. Pacijenti prethodno izloženi natalizumabu trebalo bi da sačekaju najmanje 12 nedelja pre početka lečenja vedolizumabom, osim ako kliničko stanje pacijenta ne iziskuje drugačije.
- Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o istovremenoj primeni vedolizumaba sa biološkim imunosupresivima. Stoga se upotreba vedolizumaba kod takvih pacijenata ne preporučuje.
- Pacijenti koji primaju vedolizumab mogu nastaviti da primaju nežive vakcine.

Neželjena dejstva

- Najčešće prijavljivane neželjne reakcije su infekcije (kao što su nazofaringitis, infekcije gornjeg respiratornog trakta, bronhitis, grip

- i sinuzitis), glavobolja, mučnina, povišena telesna temperatura, umor, kašalj, artralgiya.
- Reakcije povezane sa primenom infuzije (sa simptomima kao što su dispneja, bronhospazam, urtikarija, naleti crvenila, osip, povišen krvni pritisak i ubrzani srčani ritam) takođe su prijavljivane kod pacijenata lečenih vedolizumabom.

3. Mali molekuli - JAK inhibitori

Tofacitinib

Tofacitinib je JAK neselektivni inhibitor iz JAK grupe lekova. U enzimskim ispitivanjima, tofacitinib inhibira JAK1, JAK2, JAK3 i u manjoj meri TyK2. Inhibicija JAK1 i JAK3 tofacitinibom slabi signalne puteve interleukina (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) i interferona tipa I i tipa II, što dovodi do modulacije imunskog i zapaljenjskog odgovora. Tofacitinib se dobro resorbuje, sa oralnom bioraspoloživošću od 74%. Mehanizmi klirensa za tofacitinib su približno 70% hepatski metabolizam i 30% renalno izlučivanje nepromenjenog leka. Metabolizam tofacitiniba je uglavnom posredovan citohromom CYP3A4, uz manji doprinos citohroma CYP2C19. Moguće su interakcije sa lekovima koji inhibiraju ili indukuju CYP3A4.

Interakcije

- Ketokonazol – snažan inhibitor CYP3A4, pri istovremenoj primeni potrebno je smanjiti dozu tofacitiniba.
- Flukonazol – umerena inhibicija CYP3A4 i snažna inhibicija CYP2C19 - pri istovremenoj primeni potrebno je smanjiti dozu tofacitiniba.
- Rifampicin – snažan CYP induktor – može da smanji efikasnost tofacitiniba.

- Takrolimus – slab inhibitor CYP3A4 - smanjenja Cmax za tofacitinib, istovremenu primenu tofacitiniba i takrolimusa treba izbegavati.
- Ciklosporin – umeren inhibitor CYP3A4 - smanjenja Cmax za tofacitinib, istovremenu primenu ciklosporina i takrolimusa treba izbegavati.
- Metotreksat – istovremena primena sa metotrekstatom, u dozi od 15–25 mg jednom nedeljno, nije imala uticaja na farmakokinetiku tofacitiniba kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom.

Neželjena dejstva

- Najčešće prijavljivane neželjene reakcije tokom prva 3 meseca u kontrolisanim kliničkim studijama bile su glavobolja, infekcije gornjeg respiratornog trakta, nazofaringitis, dijareja, mučnina i hipertenzija.
- Najučestalije ozbiljne infekcije, prijavljene tokom primene tofacitiniba, bile su pneumonija, celulitis, herpes zoster, infekcija urinarnog trakta, divertikulitis i apendicitis. Oportunističke infekcije prijavljene tokom primene tofacitiniba bile su tuberkuloza i druge mikobakterijske infekcije, kriptokoke, histoplazmoza, ezofagealna kandidijaza, multidermatomalni herpes zoster, citomegalovirus, infekcije BK virusom i listerioza.

Podaci o klinički značajnim interakcijama lekova mogu se proveriti u sledećim bazama podataka:

<https://www.medicinescomplete.com/interactions/stockley>

<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

Literatura

<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

<https://www.medicinescomplete.com/interactions/stockley>

Sažetak karakteristika leka Asacol® gastorezistentna tableta 400mg, <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-04355-16-001.pdf>;

Sažetak karakteristika leka Bactrim Roche®, koncentrat za rastvor za infuziju 400mg/5ml+80mg/5ml, <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-01945-16-001.pdf>

Sažetak karakteristika leka Bactrim®, tableta 400mg+80mg, <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-02651-17-001.pdf>

Sažetak karakteristika leka Entyvio® prašak za koncentrat za rastvor za infuziju; 300mg <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-01926-20-002.pdf>

Sažetak karakteristika leka Hidrokortizon HF®, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju 100mg/2ml, <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-00162-18-002.pdf>

Sažetak karakteristika leka Humira®, 40mg/0,4 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-01926-17-001.pdf>

Sažetak karakteristika leka imuran® 50mg, film tableta <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-02008-17-001.pdf>

Sažetak karakteristika leka Itanem® prašak za rastvor za injekciju/infuziju; 1000mg; bočica staklena, 10x1000mg <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-00944-20-001.pdf>

Sažetak karakteristika leka Lemod – solu®, prašak i rastvor za injekciju/infuziju 40mg/ml, <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-00282-18-002.pdf>

Sažetak karakteristika leka Marocen®, film tablete 250mg i 500mg, <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-01523-19-001.pdf>;

Sažetak karakteristika leka Marocen®, koncentrat za rastvor za infuziju 100mg/10ml, <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-01360-18-001.pdf>

Sažetak karakteristika leka Methotrexate Pfizer® rastvor za injekciju; 50mg/2mL <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-00815-16-001.pdf>

Sažetak karakteristika leka Metoject® rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu; 10mg/mL; napunjen injekcioni špric, 1x1.5mL <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-04282-17-001.pdf>

Sažetak karakteristika leka Metronidazol Kabi, ® rastvor za infuziju; 5mg/mL; boca plastična, 10x100mL, <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-01644-18-001.pdf>

Sažetak karakteristika leka Orvagyl ® film tableta 400mg, <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-00946-17-001.pdf>;

Sažetak karakteristika leka Pronison®, tableta 20 mg, <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-00924-17-001.pdf>;

Sažetak karakteristika leka Remicade® prašak za koncentrat za rastvor za infuziju; 100mg <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-00174-18-002.pdf>

Sažetak karakteristika leka Salazopyrin®, gastorezistentne tablete, 500 mg; <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-03244-16-001.pdf>

Sažetak karakteristika leka Salofalk ®gastorezistentna tableta 500mg <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-00011-16-003.pdf>;

Sažetak karakteristika leka Sandimmun® koncentrat za rastvor za infuziju; 50mg/mL <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-04069-17-001.pdf>

Sažetak karakteristika leka Sigmasporin ®kapsula, meka; 100mg; blister, <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-04907-17-001.pdf>;

Sažetak karakteristika leka Simponi®, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 100 mg / mL <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-03685-15-001.pdf>

Sažetak karakteristika leka Voxin® prašak za rastvor za infuziju 1x1g <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-01055-19-001.pdf>

Sažetak karakteristika leka Xeljanz®, 5 mg, film tablete <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-02613-17-001.pdf>

LEKCIJA

10

COVID-19 i inflamatorne bolesti creva

Priredili: Đorđe Kralj
Srđan Marković

Na dan 31. decembra 2019. godine, provincija Hubei, u centralnoj Kini, objavila je nekoliko desetina slučajeva pneumonije nepoznatog uzroka, da bi se tri meseca kasnije, dogodio istorijski trenutak – SZO je 11. marta 2020. godine, proglasila početak globalne pandemije SARS-CoV2 virusom (COVID-19). COVID-19 za to vreme uspeo je da promeni svet, uticao je na živote ljudi, a i odneo je mnoge žrtve te je i u trenutku pisanja ovog poglavlja još uvek jedna od najaktuelnijih tema kako u stručnoj tako i u opštoj populaciji, a istovremeno je i velika nepoznanica za ljude, a i za lekare.

U ovom poglavlju fokusiraćemo se na uticaj COVID-19 infekcije na IBD pacijente sa inflamatornim bolestima creva, kako na sam tok bolesti, remisiju i relapse, samu terapiju, tako i na vakcine koje su dostupne u trenutku pisanja poglavlja.

Dok većina pacijenata, koji su inficirani SARS-CoV2 virusom ima simptomatologiju vezanu za respiratorni trakt, uključujući kašalj, dispneju i anosmiju, s druge strane postoje pacijenti kod kojih su simptomi raznoliki i jasno je da ovaj virus može da zahvati različite organske sisteme. Ove ekstrapulmonalne manifestacije infekcije uključuju akutnu insuficijenciju bubrega, leziju jetre uz povišene vrednosti jetrinih enzima, diseminovani tromboembolizam. Stoga je zaključeno da je mehanizam, kojim virus oštećuje organizam, dvojak. Sa jedne strane deluje direktno, uništavajući inficirane ćelije, a sa druge strane indirektno, putem preteranog imunskog odgovora i posledične citokinske oluje. A kao dodatak, poremećaji u mikrocirkulaciji mogu da dovedu do tromboembolizma i posledičnog cerebrovaskularnog insulta, miokardnog infarkta, duboke venske tromboze ili plućne embolije.

Kako smo malopre rekli da se radi o virusu koji zahvata multiple organe nije retka prezentacija infekcije u vidu dijareje, mučnine, abdominalnog bola i anoreksije. Istraživanja pokazuju da COVID-19 može da naruši

intestinalnu homeostazu direktno putem infekcije endotelnih ćelija, što nam nije samo važno zbog utvrđivanja načina prenošenja i sprečavanja dalje zaraze, već i zbog eventualne oralne vakcine u budućnosti.

Sa druge strane, neophodno je razumeti na koji način virus deluje i invadira gastrointestinalni trakt kako bismo prevenirali komplikacije upravo kod pacijenata sa inflamatornim bolestima creva. Dodatna stvar kod IBD pacijenata je upravo to što su često na imunosupresivnoj terapiji poput antiTNFG lekova (infliksimab, adalimumab, certolizumab), IL12 i IL23 blokatorima (ustekinumab), kao i na anti-integrinima (vedolizumab) koji mogu dalje da interferiraju sa uspostavljanjem imunološkog odgovora na akutnu virusnu infekciju, a sa druge strane i da suprimiraju stvaranje dugotrajne imunološke odbrane.

Tropizam SARS-CoV2 i ulazak u ćeliju

U skladu sa dosadašnjim istraživanjima, mehanizam prodora virusa u ćeliju podrazumeva proces koji se odvija u dva koraka. Prvi korak je vezivanje takozvanog S (spike) proteina za receptor na površini ćelije. Drugi korak predstavlja razlaganje S proteina koje vrše ćelijske proteaze, što omogućava fuziju membrane i omotača virusa i njegovu pinocitozu unutar ćelije. Na osnovu ovoga, jasno je da su za prodor virusa unutar ćelije neophodne dve stvari, a to su odgovarajući receptor i ćelijska proteaza. ACE2 (angiotenzin-konvertujući enzim 2) je neophodni receptor, a transmembranska serinska proteaza 2 (TM-SPRSS2) je upravo neophodna proteaza.

Tanko crevo, a najviše jejunum i ileum, privlačni su za SARS-CoV2, posebno zbog koekspresije ACE2 i TMSRSS2 kao i alanin peptidaze i dipetidil peptidaze 4, koje takođe promovišu ulazak virusa u ćeliju. Prema po-

slednjim podacima, potvrđeno je u animalnim modelima da SARS-CoV2 može aktivno da inficira ćelije gastrointestinalnog trakta, kao i da se u njima replikuje, što potvrđuje i činjenica da je virus izolovan iz rektalnog brisa, dok su kod istih pacijenata uzorci iz nazofaringealnog brisa bili negativni.

ACE2 je enzim koji normalno konvertuje angiotenzin 2 u angiotenzin 1-7, te dovodi do sistemske vazodilatacije i tako uspostavlja balans i suprostanavlja se glavnoj funkciji ACE koji konvertuje angiotenzin 1 u angiotenzin 2 i dovodi između ostalog do sistemske vazokonstrikcije, povećanja cirkulišućeg volumena i deo je dobro poznatog renin-angiotenzin-aldosteron sistema.

Jako je bitno da prepoznamo vezu između prodora virusa u ćeliju i receptora, što se i potvrdilo, razvojem jedne od novih terapijskih opcija, odnosno terapije specifičnim antitelima na S protein virusa. Logično je da povećana ekspresija ACE2 receptora povećava osetljivost ćelije na SARS-CoV2, odnosno da vodi ka težoj formi bolesti.

Vezivanje virusa vodi do posledične nishodne regulacije ACE2 receptora, a time i povećane produkcije angiotenzina 2 (AT2) preko ACE1. Povećana produkcija AT2 može da poveća pulmonalnu vaskularnu permeabilnost i da dovede do oštećenja pluća. Pored toga, tu se uključuju antigen-prezentujuće ćelije i omogućava se vezivanje za dendritične ćelije domaćina, koje dalje aktiviraju makrofage i dovode do pokretanja kaskade sa oslobađanjem proinflammatoryh citokina (IFN α , IFN μ , IL1 β , IL6, IL12, IL18, IL33, TNF α , TGF β ...) i hemokina (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10...) koji dalje dovode do dobro nam poznate „citokinske oluje“.

Imunski odgovor na SARS-CoV2

Prodor SARS-CoV2 i njegovo dalje širenje vodi do aktivacije i urođenog i stečenog imunog odgovora, što je praćeno povišenim serumskim koncentracijama inflamatornih citokina i hemokina. Upravo to je glavno obeležje SARS-CoV2 infekcije. Nadalje, inficirane ćelije oslobađaju citokine kako bi privukle ćelije i urođenog i stečenog imuniteta na mesto infekcije. Neutrofili i tkivni makrofazi dolaze prvi na mesto dešavanja i nastavljaju dalju proizvodnju hemokina i citokina i regrutuju ostale ćelije imunog odgovora. Lokalna aktivacija neutrofila i formacija ekstracelularnih zamki su u vezi sa disregulacijskom imunom trombozom što dovodi do stvaranja inflamatornih mikrovaskularnih trombova, koji su dokazani postmortem u preminulih od COVID-19 infekcije, u plućima, bubregu i srcu.

Sa druge strane, aktivacija specifičnog imuniteta – efektornih i memorijskih T ćelija i B ćelija, važna je u borbi protiv infekcije, ali i u stvaranju dugotrajne zaštite. Jedno od najčešćih obeležja SARS-CoV2 infekcije u nalazima krvne slike je limfopenija, sa smanjenim brojem CD4+ i CD8+ T limfocita. Ta limfopenija objašnjava se upravo migracijom T limfocita na mesto infekcije.

Upravo ovi hemokini i citokini su ključ inflamatornog procesa izazvanog SARS-CoV2 infekcijom što je potvrđeno povišenim nivoima cirkulišućih citokina u plazmi, uključujući IL6, TNF α , CXCL10, TNFSF14 i onkostatina M. Kako se imunosupresivni agensi kao što su tiopurini, steroidi, monoklonska antitela protiv TNF α , IL 12/23 i integrina često koriste u terapiji IBD, bolje razumevanje patogeneze SARS-CoV2 infekcije je neophodno u sprečavanju komplikacija u IBD pacijenata i *vice versa*, možda je upravo imunosupresivna terapija ključ u borbi protiv COVID-19.

Intestinalna SARS-CoV2 infekcija

SARS-CoV2 virusna RNK detektovana je i u fecesu, a i u ezofagealnim, gastičnim, duodenalnim, ilealnim i rektalnim biopsijama. Imunohistohemijske analize duodenalnih biopsija otkrile su pristustvo N-proteina SARS-CoV2 u intestinalnim epitelnim ćelijama. Neminovno je da virus pokazuje tropizam za enterocite, ali se sada postavlja pitanje, da li su dijareja i kaheksija simptomi koji se mogu prepisati direktnom delovanju virusa na enterocite ili sekundarno, u sklopu sistemskog delovanja citokina.

Zanimljivo je da inflamirana intestinalna mukoza u pacijenata koji boluju od Kronove bolesti, eksprimira dosta manje ACE2, u poređenju sa neinflamiranom kontrolom, stoga se postavlja hipoteza da su pacijenti sa CD u manjoj šansi da razviju intestinalnu SARS-CoV2 infekciju.

Epitelna ekspresija ACE2, TMPRSS2 i TMPRSS4 je neophodna za ulazak virusa u ćeliju. Jasno je da intracelularni „viral load“ pozitivno koreliše sa nivoom ekspresije ACE2 u enterocitima. Zanimljivo, ACE2 se prevashodno mogu naći na luminalnoj strani enterocita, te se tako pretpostavlja da je prodor virusa upravo preko luminalne strane, a ne bazolateralnim transporotom iz okolnih krvnih sudova. Još uvek nije jasno koji su faktori koji doprinose infekciji enterocita, da li je to intraluminalni Ph ili sastav crevne mikroflore, ostaje da se dalje ispita. S obzirom na činjenicu da je virus izolovan iz fecesa hrčaka, što ide u prilog feko-oralnom načinu prenošenja, kliničarima se savetuje posebna obazrivost prilikom manipulacije pacijenata tokom nege, pregleda tj. dijagnostike, pre

svega endoskopske, koja je od neprocenjivog značaja u proceni naših IBD bolesnika.

Studije koje su se fokusirale na ekspresiju ilealne iRNK za kodiranje ACE2 dokazale su pozitivnu korelaciju ilealne ekspresije ACE2 receptora sa SARS-CoV2 faktorima rizika, kao što su visoki BMI i godine starosti.

SARS-CoV2 infekcija u IBD pacijenata

Klinički simptomi

S obzirom na gore navedene činjenice, postavlja se pitanje da li se klinička prezentacija infekcije u IBD pacijenata razlikuje od ne-IBD kohorte. Simptomi vezani za gastro-intestinalni trakt bili su češći u IBD pacijenata, kao što su bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i dijareja. Faktori rizika za tešku kliničku sliku COVID-19 su starost, gojaznost, dijabetes i hipertenzija. (Dijagram 1) Postavlja se pitanje da li IBD pacijenti spadaju u rizične grupe. Nekoliko studija, sprovedenih do sada, dokazalo je da je šansa za razvoj teške kliničke slike ista kao i kod pacijenata koji ne boluju od IBD, te da ne postoje razlike između IBD i opšte populacije.

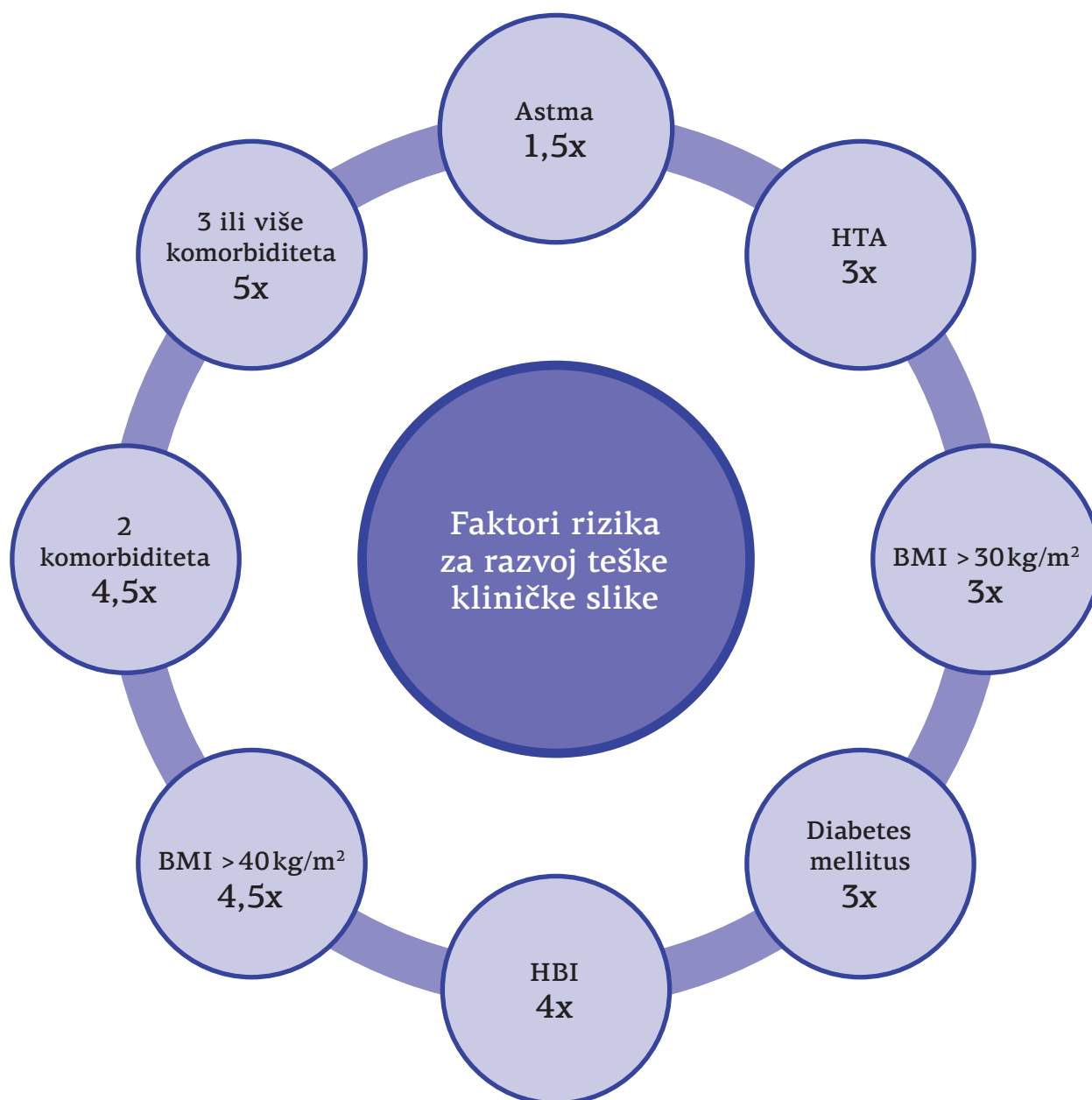
S obzirom na mišljenje da prisustvo virusa u enterocitima može pozitivno uticati na razvoj i održavanje B-memorijskih ćelija, sada se dalje postavlja pitanje da li redukcija ACE2 u IBD pacijenata predstavlja faktor rizika ili sa druge strane benefit, jer smanjuje pool virusa.

Sve u svemu, trenutno ne postoje dokazi da su IBD pacijenti u povišenom riziku od teških ishoda SARS-CoV2 infekcije. U riziku su stariji IBD pacijenti sa komorbiditetima, kao i pacijenti koji pate od malnutricije. Sa druge strane, postoje podaci da je moguća interakcija između hidroksihlorokina/remdesevira sa IBD lekovima, posebno sa adalimumabom/infliksimumom gde se potencijalno povećava

šansa za oštećenje nerava (www.drugs.com).
Međutim, trenutno ne postoje dokazi da IBD

pacijenti treba da prekinu terapiju, osim ukoliko nisu u akutnoj COVID-19 infekciji.

Dijagram 1. Faktori rizika za razvoj teške kliničke slike



Preporuke za menadžment IBD pacijenata tokom COVID-19 pandemije:

SAVETI SA POČETKA COVID-19 PANDEMIJE

Uzeti u obzir potencijalne rizične grupe IBD pacijenata za razvoj teške respiratorne infekcije:

- IBD pacijenti na imunosupresivnoj terapiji
- Pacijenti sa aktivnom IBD i malnutricijom
- Stariji IBD pacijenti
- IBD pacijenti sa učestalim posetama klinika
- IBD pacijenti sa komorbiditetima kao što su hipertenzija i diabetes melitus
- IBD pacijentkinje koje su trudne
- Pacijenti koji istovremeno primaju IBD terapiju i eksperimentalnu COVID-19 terapiju (potencijalne interakcije)

Menadžment za IBD pacijente:

- Nastaviti dosadašnju terapiju bolesti ukoliko je bolest stabilna
- Upotreba mesalamina može biti nastavljena i ne dovodi do povećanog rizika od infekcije
- Upotrebu kortikosteroida treba nastaviti, ali obazrivo, uzeti u obzir moguće neželjene efekte
- Uvođenje novog imunosupresivnog leka ili povećavanje doze imunosupresivnog leka, koji je već u upotrebi, ne preporučuje se u rizičnim epidemijskim regijama
- Upotreba bioloških lekova poput antiTNFα agenasa se ne treba prekidati
- Ukoliko nije moguća primena infliksimaba razmotriti mogućnost prelaska na adalimumab subkutano, kod kuće
- Upotreba vedolizumaba se može nastaviti zbog njegove crevne specifičnosti
- Upotreba ustekinumaba se može nastaviti
- Tofacitinib ne treba prepisivati prvi put u regijama sa povišenim rizikom za infekciju

Endoskopija i hirurgija:

- Odložiti elektivne procedure
- Uraditi skrining na COVID-19 infekciju pre procedure

IBD pacijenti i povišena telesna temperatura:

- Povišena telesna temperatura je najčešći simptom COVID-19 infekcije
- Uzeti u obzir mogući relaps bolesti, a ne samo COVID-19 infekciju

Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al.

Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(7):667-78.

Uticaj imunosupresije na SARS-CoV2 infekciju u IBD pacijenata

Steroidi

Kortikosteroidi su prvi lekovi koji su našli svoju primenu u terapiji IBD. Od tada pa do danas njihova primena se dosta promenila i evoluirala. Mogu se primenjivati *peroralno* (npr. prednizona), dok u težim situacijama neki pacijenti zahtevaju intravensku primenu (hidrokortizon, metilprednizolon). Što se doziranja tiče, kada govorimo o visokim dozama, tada se misli na doze veće od 20 mg prednizolona. Kod ovih doza najveća je šansa za supresiju rada nadbubrežne žlezde, koja u slučaju infekcije proizvodi neophodne hormone koji preveniraju šok. Prednizon suprimira citokine i hemokine koji učestvuju u imunom odgovoru kao što su npr. TNF α , IL6, koji su glavni krivci za citokinsku oluju u COVID-19 infekciji. Isto tako, suprimira imuni odgovor i redukuje inflamaciju, ali ima sistemске efekte stoga dolazi i do mnogih neželjenih efekata kao što su: „moon face“, akne, povećan rizik od infekcije, strije, hipertenzija, dijabetes, osteoporoza, katarakta...

Početkom devedesetih godina, kortikosteroid po imenu budesonid našao je primenu u terapiji. On se danas primenjuje u terapiji Kرونove bolesti, jer svoje dejstvo ispoljava najviše na završnim delovima tankog creva i početnim segmentima kolona. Sistemski efekat budesonida je dosta manji od prednizolona, jer se budesonid ubrzo razlaže u jetri na metabolite i nema sistemski efekat, te ne suprimira rad nadbubrežne žlezde ukoliko se primenjuje kratkoročno. Bitno je naglasiti da je upotreba kortikosteroida u IBD ograničena na indukciju remisije, a ne na njeno održavanje.

I pored pozitivnih efekata deksametazona u terapiji COVID-19 infekcije, smanjujući morta-

litet i ozbiljnost bolesti hospitalizovanih pacijenata, sistemska upotreba steroida, pre infekcije može olakšati replikaciju virusa i povezana je sa većom stopom mortaliteta u IBD pacijenata. Tako da, svakako pacijentima koji su na sistemskoj kortikosteroidnoj terapiji, treba savetovati strogu izolaciju i primenu svih mera prevencije infekcije, ili pak brže skidanje doze.

U publikacijama objavljenim od strane SECURE-IBD registra, navodi se da su pacijenti na sistemskoj kortikosteroidnoj terapiji bili u 6,9 puta većem riziku od razvoja teškog ishoda infekcije – hospitalizacija u JIN, potreba za respiratorom ili smrt.

Aminosalicilati

Sulfasalazini su jedni od prvih lekova iz ove grupe koji su svoju primenu u lečenju IBD, prevashodno ulceroznog kolitisa, našli sasvim slučajno. Naime, korišćeni su u lečenju artritisa pedesetih godina prošlog veka, te je kod pacijenata koji su imali i artritis i ulcerozni kolitis primećeno poboljšanje u lečenju kolitisa, te je nastavljena njihova primena u IBD. Kasnije se zaključilo da je aktivna komponenta sulfasalazina, upravo 5-ASA (5-aminosalicilna kiselina), a ne sulfapiridin, na koji su se u visokim dozama razvijale i alergijske reakcije. Stoga su uvedeni novi preparati, mesalazini, koji u sebi imaju 5-ASA bez sulfa- grupe. Ovi lekovi se koriste za terapiju ulceroznog kolitisa. Način njihovog delovanja je prevashodno lokalni, na nivou intestinalne mukoze, apsorpcija je minimalna, te je njihov sistemski efekat mali. Što znači da ima veoma mali efekat na sistemsku imunosupresiju i minimalne šanse da poveća rizik za razvoj infekcije, što je jako važno tokom pandemije SARS-CoV2.

Međutim u pojedinim studijama, upotreba mesalazina pokazala se povezana sa povećanim rizikom od teških kliničkih ishoda COVID-19 infekcije. Pri tumačenju tih rezultata, treba uzeti u obzir to da su kohortu činili i pacijenti koji zbog svojih komorbiditeta ne ispunjavaju uslove za biološku terapiju. Kako godine starosti i komorbiditeta sami za sebe predstavljaju dodatni rizik od razvoja teške kliničke slike SARS-CoV2, tako ove rezultate treba uzeti sa rezervom. Te se zaključuje i preporučuje da mesalazine ne treba isključivati iz terapije tokom pandemije.

$\alpha 4\beta 7$ integrinski inhibitori

Vedolizumab je anti $\alpha 4\beta 7$ integrinsko monoklonsko antitelo odobreno za upotrebu i u Kronovoj bolesti i u ulceroznom kolitisu. Vodiči iz Toronta (2015. godine) preporučuju upotrebu vedolizumaba za nehospitalizovane pacijente sa umerenom do teške forme bolesti, koji nisu reagovali na kortikosteroidnu, imunomodulatornu ili antiTNF α terapiju. Sa druge strane, ECCO preporučuje upotrebu vedolizumaba i kao prvu liniju terapije za indukciju remisije, kao i nakon neuspeha antiTNF α terapije.

Glavna odlika vedolizumaba je visoka bezbednost. Naime, to je crevno-selektivni lek bez sistemskih efekata. Po dosadašnjim saznanjima, ne postoje indicije da primena vedolizumaba negativno utiče na ishod COVID-19 infekcije.

AntiTNF α agensi

Tokom proteklih decenija, antiTNF α terapija postala je glavno uporište u terapiji inflamatornih bolesti creva, kako u lečenju ulceroznog kolitisa, tako i u Kronovoj bolesti. Kada se govori o antiTNF α terapiji misli se prevashodno na infliksimab i adalimumab. Infliksimab je biološki lek, odnosno himerno

monoklonsko antitelo subklase IgG1 κ , koje se visokim afinitetom veže za rastvorljivi i za membranu vezani faktor nekroze tumora alfa (engl. tumor necrosis factor α), te na taj način blokira vezivanje TNF α na receptor i ispoljavanje njegovog proinflamatornog učinka. Adalimumab je u potpunosti humanizovano monoklonalno IgG1 antitelo koje blokira TNF α molekul. Proizveden je rekombinantnom DNK tehnologijom. Indikovani su za lečenje reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa, psorijaznog artritisa i psorijaze, inflamatornih bolesti creva.

Tokom dosadašnjih istraživanja, terapija monoklonskim antiTNF α antitelima nije se pokazala kao faktor rizika, šta više, IBD pacijenti koji su bili na terapiji ovim agensima imali su znatno manje šanse za razvoj teške kliničke slike, nego pacijenti u kontrolnoj IBD grupi. Stoga vlada trenutno uverenje da antiTNF α terapija može doprineti i u lečenju COVID-19 pacijenata, na taj način što dovodi do smanjenja preteranog imunog odgovora i manja je mogućnost od nastanka citokinske oluje.

Za rad u praksi neophodno je napomenuti tri činjenice.

- Kako su često pacijenti na antiTNF α terapiji, upravo oni koji imaju težak oblik IBD, i kako je kod njih upravo ova terapija neophodna da bi se bolest držala pod kontrolom, postavlja se pitanje šta raditi u vreme pandemije. Te tako, naše je stanovište, iza koga stoje aktuelni dokazi, da ne treba prekidati antiTNF α terapiju ukoliko je pacijent na njoj.
- Dalje, šta raditi u situaciji ukoliko je pacijent testiran pozitivan na SARS-CoV2? Ukoliko je pacijent testiran pozitivan na SARS-CoV2, a treba da primi dozu leka, preporuka je da se sačeka dve nedelje od početka simptoma, te da se primeni redovna doza leka.
- I na kraju, pitanje da li treba prvi put uvesti antiTNF α terapiju pacijentu u vreme pandemije? Nesumnjivo je odgovor DA i tu ne

treba da bude dvoumljena, s tim da se preporučuje monoterapija antiTNFα agensom.

Tiopurini (azatioprin, 6-merkaptopurin) i JAK inhibitori (tofacitinib) mogu potencijalno da dovedu do redukcije broja aktiviranih T ćelija i da utiču na njihovu efektivnu aktivnost. Iako nema još uvek dovoljno podataka o primeni navedenih lekova u IBD za vreme COVID-19 pandemije, postoji bojazan da terapija navedenim lekovima može uticati na tok bolesti, kako je limfopenija povezana sa lošijom prognozom bolesti. Štaviše, tofacitinib je povezan sa povećanim rizikom od određenih virusnih infekcija (npr. Herpes Zoster). Međutim, za sada ne postoje podaci da je neophodno obustaviti terapiju navedenim agensima kod pacijenata kod kojih je postignuta stabilna remisija. Isto pravilo se odnosi i na metotreksat.

Vakcinacija IBD pacijenata protiv COVID-19

Pitanje koje u vreme pandemije, kada su nam dostupne razne vrste vakcina protiv COVID-19, muči naše IBD pacijente jeste da li mogu da se vakcinišu?

Svim IBD pacijentima se preporučuje vakcinacija sem onih koji su u akutnoj fazi bolesti (relaps, febrilnost, trocifreni CRP, zahevalu hospitalizaciju ili su već hospitalizovani).

Neminovno je odgovor na to pitanje DA, šta više ne da mogu nego je vakcinacija neophodna.

Veliki broj IBD pacijenata nalazi se na nekom od vidova imunosupresivne terapije, bilo da je to imunomodulatorna ili biološka monoterapija, ili kombinovana terapija. Kod tih pacijenata povećan je rizik od razvoja teških formi infekcija, kao i od oportunističkih infek-

cija. Stoga je obavezna vakcinacija pacijenata protiv COVID-19, koja je sasvim bezbedna po pacijente shodno dosadašnjim podacima, zato što su sve vakcine protiv COVID-19 mrtve vakcine te nisu kontraindikovane kod pacijenata na imunosupresivnoj terapiji.

Inače, neophodno je uvesti u praksu da se pacijenti na imunosupresivnoj terapiji vakcinišu protiv gripa svake godine, a protiv pneumokoka na svakih pet godina.

Ono što je bitno napomenuti jeste da je kod pacijenata na visokim dozama prednizona efikasnost vakcine upitna, te treba razmotriti benefit i rizik i individualno odlučiti.

Često će Vam pacijenti postavljati pitanje koliko vremena treba da prođe od primene terapije do vakcinisanja? Nije kontraindikovano ni da se vakcinišu odmah, istog dana, sve zavisi od toga kako je njima lakše.

Prema dosadašnjim saznanjima o uticaju lekova koji se koriste u inflamatornim bolestima creva na imunološki odgovor na SARS-CoV2 vakcinu, preporučuje se vakcinacija trećom dozom osoba koje su na terapiji JAK inhibitorima, antiTNFα agensima kao i IL12 i IL23 inhibitorima, dok antiintegrinska terapija nije navedena u JCVI (the Joint Committee on Vaccination and Immunisation) smernicama. Pacijenti koji su na visokim dozama kortikosteroida (doze ekvivalentne dozama >20mg prednizolona), potom oni koji primaju metotreksat u dozama većim od 20mg nedeljno (oralno ili subkutano), potom azatioprin u dozi većoj od 3mg/kg na dan ili merkaptopurine u dozi većoj od 1,5mg/kg po danu, takođe su prema smernicama svrstani u pacijente koji treba da prime treću dozu. Trećom dozom se pacijenti mogu vakcinisati minimalno 8 nedelja nakon druge doze. Važno je naglasiti da trenutno razlikujemo dve kategorije osoba kada se priča o trećoj dozi vakcine. Jedno su imunokompromitovani pojedinci kojima se, zbog slabijeg imunološkog odgovora na samu vakcinu, preporučuje

vakcinacija trećom dozom kao deo “primarnog režima vakcinacije”. Dok sa druge strane postoje osobe s normalnim imunološkim odgovorom kojima treća doza zapravo predstavlja “booster” dozu (pojačavajuću dozu), a ne primarni režim vakcinacije, a to su većinom osobe sa IBD kao i zdrave osobe. CLARITY

studija se bavila ispitivanjem imunog odgovora na COVID-19 infekciju, vakcinaciju, kao i uticajem same terapije i to kod pacijenata na terapiji infliksimabom i vedolizumabom, i njeni zaključci definitivno idu u prilog tome da je pacijentima neophodno savetovati da prime treću dozu vakcinu.

COVID-19 i IBD – PRIKAZ SLUČAJA 1

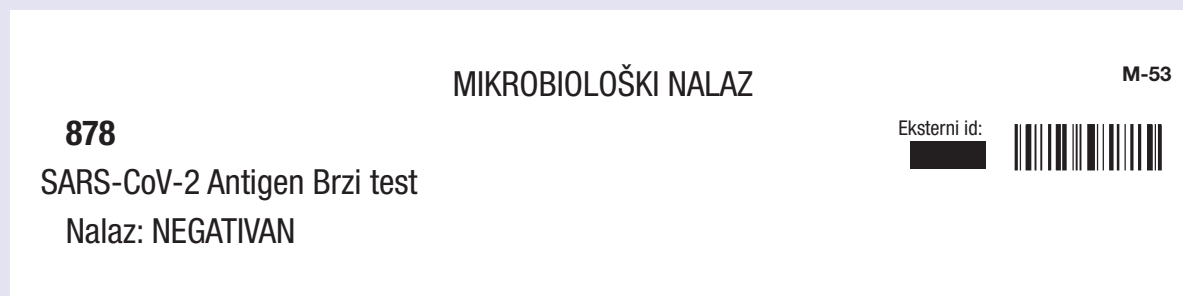
Vreme - 00:30. Dežurni ste lekar, u tom trenutku čujete dobro poznat, omiljeni Vam zvuk malog crnog telefona dežurnog lekara. Javljaju Vam da imate prijem na Vašem odeljenju Gastroenterologije. U sobi Vas čeka pacijentkinja, stara 43 godine, upućena na Vaše odeljenje zbog krvavih, prolivastih stolica i povišenih vrednosti CRP. Uzimate brzu, ali potpunu anamnezu i saznajete da pacijentkinja mesec dana unazad ima 7-10 prolivastih stolica dnevno, sa krvlju u svakoj stolici, praćenih bolovima u abdomenu, sa najjačim intenzitetom sa leve strane. Dan pred prijem urađena je fleksibilna sigmoidoskopijska: viđena sluznica rektuma je hiperemična, edematozna sa plitkim erozijama, ali i delovima vidljive vaskularne šare. Sigmoidni i descedentni kolon edemato-

znih nabora i sluznice koja je hiperemična sa erozijama, granulirana uz spontano krvarenje – nalaz ide u prilog ulceroznog kolitisa – Mayo subscore 3, koji je potom i patohistološki potvrđen. Radi se o prvoj dijagnozi ulceroznog kolitisa. Nakon pažljivog fizikalnog pregleda koji je uredan, pristupate daljem lečenju pacijentkinje.

U hitnim laboratorijskim analizama: Leukociti: $5.3 \times 10^9/L$ Eritrociti: $3.84 \times 10^{12}/L$ Hemoglobin: 11.20 g/dl, Hematokrit: 33.6%, MCV: 87.5 fL, Trombociti: $680 \times 10^9/L$ (150-400), CRP: 153.1 mg/L, Glukoza: 8.1 mmol/L K: 2.8 mmol/L, Na: 138 mmol/L, Cl: 98 mmol/L, AST: 29 U/L, ALT: 28 U/L, ALP: 62 U/L.

Nadalje tražimo koprokulturu i pregled stolice na C. Difficile, koji su negativni. Rtg nativnog abdomena – bez znakova akutnog abdomena.

Slika 1. Antigenski test pacijentkinje na prijemu (izvor: KBC "Zvezdara")



Kako ste već pročitali u lekciji broj 10 našeg priručnika, lako prepoznajete o čemu se ovde radi i znate kako ćete postupiti u datom slučaju.

U datoj situaciji:

A Neophodno je odmah uvesti biološki lek, jer se radi o akutno teškoj prezentaciji bolesti

B Primenićete parenteralno kortikosteroide, dati pacijentkinji nadoknadu elektrolita i rehidratacionu terapiju i zaštititi je od tromboembolijskih komplikacija bolesti
C Indukovaćete remisiju mesalazinima

Tačan odgovor: B

Već smo savladali lekciju 3 (vidi Fulminantni ulcerozni kolitis).

Ovde se radi o akutno teškoj prvoj prezentaciji ulceroznog kolitisa, i tome da u 10-15% slučajeva prva manifestacija bolesti bude upravo akutno teški oblik (vidi Truelove i Witts kriterijume). Odmah će te u terapiju uvesti parenteralne kortikosteroide (metilprednisolon 60mg parenteralno ili hidrokortizon 100mg parenteralno na svakih 6 h), nadoknaditi izgubljene elektrolite i uvesti LMWH kako biste pacijentkinju zaštitili od tromboembolijskih komplikacija.

Nakon tri dana terapije, vršite reevalvaciju. Kod Vaše pacijentkinje dolazi do smanjenja broja stolica ispod 4, u manje od polovine stolica je pristuna krv i CRP: 26.1 mg/L.

Vaš sledeći korak je:

- A Odlučujete se za nastavak parenteralne terapije kortikosteroidima do sedmog dana, a potom planirate prelazak na prednizolon *per os* uz postepeno ukidanje i kombo-terapiju održavanja – AZA i IFX
- B Kako je pacijentkinja odlično odreagovala na kortikosteroidnu terapiju, to će joj biti i terapija održavanja remisije
- C Postigli ste dobar odgovor na kortikosteroide, bolest je pod kontrolom, uvodite azatioprin uz isključenje kortikosteroida kako biste zaštitili pacijentkinju od neželjenih posledica

Tačan odgovor: A

Objašnjenje: Kortikosteroide nikada ne treba da ukidate naglo, već postepeno po

već postojećoj šemi, kako biste pacijente zaštitili najpre od adrenalne insuficijencije.

Treba napomenuti da se kortikosteroide nikada ne koriste kao terapija održavanja, te tako ni odgovor pod B nije tačna opcija. Prema Oksfordskim kriterijumima nakon trećeg dana od parenteralne primene kortikosteroida vrši se evaluacija odgovora na terapiju, ukoliko je postignut zadovoljavajući klinički odgovor, nakon sedmog dana terapije uvodite peroralni metilprednizolon, kao i azatioprin, kada doza kortikosteroida dođe do 20 mg. Međutim, kako se kod pacijentkinje radi o prvoj prezentaciji bolesti u vidu akutne teške forme, uvođenje infliksimaba u narednom periodu kao terapija održavanja je opravdano kako bismo sprečili buduće relapse i tako smanjili šansu za kolektomiju i komplikacije.

Sve ste uradili kako treba, CRP je u padu, pacijentkinja je zadovoljna, broj stolica se smanjio na 2-3, bez prisustva krvi.

Međutim dolazi do ponovnog skoka telesne temperature, CRP je u porastu, i pored toga što ste se vodili našim lekcijama. Novi laboratorijski nalazi u aktuelnoj situaciji: Leukociti: $6.4 \times 10^9/L$ Eritrociti: $3.33 \times 10^{12}/L$, Hemoglobin: 9.7 g/dl, Trombociti: $311 \times 10^9/L$, CRP: 52.2 mg/L.

Pacijentkinja se ponovo žali na febrilnost, povećan broj stolica i ponovo navodi izrazito jak bol u abdomenu koji ne popušta na analgetike, već samo na trodon.

Šaljete pacijentkinju na CT abdomena i male karlice i radiolog Vam opisuje sledeći nalaz (Slika 2):

Slika 2. Nalaz kompjuterizovane tomografije abdomena kod pacijentkinje (izvor: KBC "Zvezdara")

MDCT PREGLED ABDOMENA I MALE KARLICE

Pregled je radjen bez i sa IV aplikacijom kontrasta

U pregledom obuhvaćenim bazalnim segmentima plućnog parenhima, **desno posterobazalno zona "ground glass" atenuacije uz zadebljale interlobularne septe, levo posterobazalno diskretni fokusi "ground glass" atenuacije**

- inflamatorne etiologije (savetuje se testiranje na COVID)

Nema pleuranih izliva.

Jetra granično uvećana, KK dijametra desnog lobusa u MKL 161mm, **lako steatozna sa fokalnim zonama izraženije steatoze uz falciformni l igament**, bez izdvajanja fokalnih promena.

Žučna kesa jasne delineacije zida. Nema dilatacije žučnih puteva.

Pankreas i slezina normalne veličine, homogene strukture.

Obe nadbubrežne žlezde normalne morfologije i postkontrastnog pojačanja denziteta.

Oba bubrega normalnog položaja, veličine i postkontrastnog pojačanja denziteta parenhima, bez staze i bez kalkuloze.

Mokraćna bešika jasne delinacije zida, bez intraluminalnih promena.

Uterus u indiferentnom položaju, sa subseroznim miomima zadnjem zidu dijametra 13mm. Rektum i perirektalno masno tkivo normalnih CT karakteristika.

Ceo desc. kolon kao i početni deo sigmoidnog kolona, uniformno lako zadebljalog zida do 5mm, sa znacima kontrastne opacifikacije mukoze, uz retikularan, hiperemičan mezo - CT karakteristike subakutne inflamacije.

Abdominalna aorta nije dilatirana.

Paraortalno, parakavalno parailijačno bez signifikantne limfadenopatije.

Nema slobodne tečnosti u abdomenu i maloj karlici.

Kostane strukture obuhvaćene pregledom bez drugih promena izuzev početnih degenerativnih.

"Ground glass" promene:

- A Karakteristične su samo za COVID-19;
- B Difuzne "ground glass" promene na plućima se viđaju kod COVID-19, ali može da se vidi i u drugim brojnim oboljenjima (Hipersenzitivni pneumonitis, Pneumocystis jirovecii pneumonia, difuzno alveolarno oštećenje, Amiodaronska pluća). Nije dovoljno specifičan za pouzdanu potvrdu COVID-19 infekcije.

Tačan odgovor: B

Bitno je naglasiti da "ground glass" promene nisu specifične samo za COVID-19 infekciju, međutim u doba pandemije i porasta broja zaraženih prvo moramo isključiti upravo SARS-CoV2 virusnu pneumoniju.

Stoga smo našu pacijentkinju odmah izolovali i testirali na COVID-19.

Test je bio **POZITIVAN**.

Slika 3. Nalaz antigenskog testa kod naše pacijentkinje (izvor: KBC “Zvezdara”)

MIKROBIOLOŠKI NALAZ

SARS-CoV-2 Antigen Brzi test

Nalaz: POZITIVAN

Sada je trenutak da primenimo znanje stečeno u lekciji 10.

Koji nam je sledeći terapijski korak:

- A Ukinuti azatioprin, nastaviti kortikosteroidnu terapiju, a sa antiTNF α terapijom sačekati dve nedelje da se pacijentkinja oporavi od COVID-19 infekcije, odnosno do negativnog testa na COVID-19.
- B Odmah uvesti vedolizumab kao crevno selektivni lek, jer nema uticaj na COVID-19 infekciju.
- C Ostaviti pacijentkinju na mesalazinskoj terapiji i niskim dozama kortikosteroidea (<20mg), do izlečenja COVID-19 infekcije, a potom uvesti biološku terapiju.
- D Uvesti antiTNF α terapiju odmah, bez čekanja

Dilema... Tačan odgovor: A

Objašnjenje: Prema preporukama smo postupili u ovoj situaciji, te smo ukinuli imunosupresivnu terapiju azatioprinom, kako on već smanjuje broj CD4⁺ limfoci-

ta. Prednizon smo nastavili po šemi postepenog skidanja, dok smo sa uvođenjem antiTNF α terapije sačekali, da se pacijentkinja oporavi, i da kontrolni test na SARS-CoV2 bude negativan.

Što se tiče uvođenja antiTNF α terapije, postoje tvrdnje da ovim agensima možemo da sprečimo tranziciju iz umerene u tešku formu COVID-19 infekcije, ali još uvek nema jasnih dokaza i smernica. Ukoliko bismo ostavili pacijentkinju na mesalazinskoj terapiji i niskim dozama kortikosteroidea, rizikujemo ponovni relaps bolesti, a osnovni cilj tokom aktivne COVID-19 infekcije je održati remisiju bolesti, tako da u tim situacijama moramo odrediti “rizik – benefit” odnos i doneti pravu odluku.

Pacijentkinja je aktuelno na infliksimabu, kao i na mesalazinskoj terapiji, u kliničkoj i laboratorijskoj remisiji odmah nakon indukcionog protokola. Kolonoskopija je urađena neposredno pred štampanje ove monografije i nalaz je bio uredan sa inflamatornim polipima koji idu u prilog mukoznog zaceljenja. Čestitali bismo još jednom!

Tabela 1. Predlozi strategije u mogućim kliničkim situacijama COVID-19 + IBD.

	Bez SARS-CoV2	SARS-CoV2 poz bez COVID-19	Blagi oblik COVID-19 Nehospitalizovani ili hospitalizovani sa satO₂ iznad 94% i bez pneumonije	Umerena do teška COVID-19 infekcija, hospitalizovani sa hipoksijom i pneumonijom ili težak oblik COVID-19 sa potrebom za meh. ventilacijom/MODS
Remisija	Isključivati steroide postepeno, nastaviti sve druge modalitete terapije	Biti oprezan u prve nedelje, pratiti Isključivati steroide postepeno, Isključiti tiopurine, MTX, dve nedelje Odložiti biološku terapiju za dve nedelje	Isključivati steroide postepeno Isključiti tiopurine, MTX, biološku terapiju Započeti IBD terapiju kada se COVID-19 izleči (simptom i brisevi)	Isključivati steroide postepeno Isključiti IMD Fokus na suportivnu terapiju antivirusna terapija, anti-IL6 – DA LMWH (COVID-19)
Blaga aktivnost IBD	Konvencionalna terapija Ograničiti upotrebu steroida, izabrati alternativu gde je moguće	Biti oprezan u prve dve nedelje Budesonid, 5-ASA, lokalna terapija OK Razmotriti biološku terapiju / IMD za dve nedelje	Ako bolest dozvoljava, sačekati dve nedelje do rezolucije Budesonid, 5-ASA, lokalna terapija OK Isključivati steroide postepeno Isključiti AZA, MTX, biološku terapiju na dve nedelje	Isključivati steroide postepeno Isključiti IMD Fokus na suportivnu terapiju antivirusna terapija, anti-IL6 – DA LMWH (COVID-19 I IBD)
Umereno do teško aktivan IBD	Konvenconalna terapija, Ograničiti upotrebu steroida LMWH	Steroidi DA ali ograničeno Izbegavati AZA, MTX, IMD Ukoliko je potrebno – biološka terapija Hospitalizovani – iv Ciklosporin A LMWH	Ograničenje steroida Izbegavati IMD Ekskalacija ka biološkoj terapiji ukoliko je potrebno LMWH	Steroidi, lokalna terapija Prekid biološke, IMD LMWH (COVID-19, IBD) Ciklosporin A, biološka terapija ako je rizik veći od benefita Suportivna terapija, antivirusni agensi

COVID-19 i IBD – PRIKAZ SLUČAJA 2

Vi ste IBD lekar koji zbrinjava Covid pacijente u Covid bolnici. Dolazi pacijentkinja, stara 51 godinu, upravo primljena u Covid ustanovu sa pozitivnim NF brisom na COVID-19 i tegobama u vidu febrilnosti (do 38 °C), dijareje, hematohezije. Saznajte da je pacijentkinji dijagnoza ulceroznog kolitisa postavljena pre četiri meseca endoskopskim pregledom (Mayo subscore 2), patohistološki nalaz iz tehničkih razloga tada nekonkluzivan.

Bila je započeta mesalazinska terapija (Salofalk 4g), potom mesec dana kasnije dolazi do relapsa sa po 10 prolivastih stolica, dnevno, sa primesama krvi, bolovima u trbuhu i febrilnosti do 38°C u trajanju od 2 dana. Tada je započeta terapija prednizonom 40mg po šemi spuštanja bez adekvatnog kliničkog odgovora. I na većim dozama steroida pacijentkinja je imala tegobe UC, sa eskalacijom prilikom snižavanja doze, te je pacijentkinja hospitalizovana.

Iz navedenog saznajemo da se kod pacijentkinje radi o:

- A Kortikozavisnom tipu bolesti
- B Kortikorefraktarnom tipu bolesti

Tačan odgovor: B

Objašnjenje: Kod pacijentkinje se radi o kortikorefraktarnom tipu bolesti, jer očigledno nije postignut zadovoljavajući odgovor čak ni na visoke doze prednizona (vidi lekciju 2).

Nakon reevaluacije bolesti zaključeno je da se radi o teško aktivnom ulceroznom

pankolitisu sa backwash ileitisom – Mayo subscore 3, sa patohistološkom potvrdom teške aktivnosti. Započeto je lečenje parenteralnim steroidom (Urbason 60mg i.v), uz ostalu simptomatsku i suportivnu terapiju, međutim, bez odgovarajućeg odgovora.

Šta dalje?

- A Uvesti “rescue” terapiju – IFX / CsA
- B Kolektomija kao jedino rešenje
- C Priminiti kortikosteroide još 7 dana, te onda doneti odluku

Tačan odgovor: A

Objašnjenje: Ukoliko izostane odgovor na kortikosteroidnu terapiju, nakon trećeg dana, treba kao rescue terapiju uvesti infliksimab ili ciklosporin (vidi lekciju 3). Kod naše pacijentkinje svakako smo utvrdili kortikorefraktarnost, tako da je logičan sled događaja uvesti “rescue” terapiju, jer je malo verovatno da će, ukoliko se nastavi terapija kortikosteroidima, doći do željenog terapijskog odgovora.

Zašto NE azatioprin?

Iz lične anamneze saznajete da se od 2007. godine leči od Churg Strauss sindroma, te je bila na terapiji prednizonom 2.5mg 2x nedeljno. Zbog istog, 2008. godine, u toku 2 meseca uzimala AZA koji je obustavljen zbog hepatoksičnosti. Ima leziju jetre po tipu holangitisa. Od 2007. godine hipotireoza, te je na terapiji Euthyrox 75mcg 1x1. Odlučeno je da se u terapiju uvede infliksimab po ubrzanom indukcio-

nom protokolu. U sklopu pripreme iz epidemioloških razloga, pacijentkinja testirana pre započinjanja biološke terapije - NF bris na SARS-CoV2 je POZITIVAN. Pre primene biološke terapije nije potrebna rutinska kontrola prisustva SARS-CoV2 infekcije. Sve do tada pacijentkinja afebrilna, da bi potom razvila povišenu telesnu temperaturu od 38 C. Pacijentkinja od tegoba navodi 5-6 prolivastih stolica sa primesama krvi, 2-3 noćne stolice. Navodi i bolove u trbuhu koji prethode defekaciji i smanjuju se nakon nje. Ulcerozni kolitis je još uvek aktivan, a i COVID-19 infekcija progredira!?!?

Šta dalje?

- A Bez obzira na sve, nastaviti "rescue" terapiju infliksimabom
- B Prevesti pacijentkinju u COVID-19 ustanovu, primeniti terapiju po protokolu za lečenje COVID-19 infekcije
- C Uvesti vedolizumab, kao crevno-selektivni lek, bez bojazni da će uticati na tok COVID-19 infekcije

Tačan odgovor: B

Objašnjenje: U ovakvim situacijama neophodno je izolovati pacijentkinju, prevesti je u COVID-19 ustanovu i lečiti po protokolu za COVID-19 infekciju, uz nadzor iskusnog gastroenterologa i hirurga i strog monitoring vitalnih i laboratorijskih parametara. Po negativizaciji PCR testa na SARS-CoV2 neophodno je nastaviti lečenje biološkom

terapijom. Vedolizumab se ne primenjuje kao "rescue" terapija u slučajevima akutno teškog ulceroznog kolitisa, već je pozicioniran za umereno teška pogoršanja bolesti ili nakon "rescue" leka (CsA ili IFX).

Dalje je pacijentkinja prevedena u COVID-19 ustanovu, gde je nastavljeno lečenje. U laboratorijskim analizama: Leukociti: $12.5 \times 10^9/L$, Eritrociti: $3.97 \times 10^{12}/L$, Hemoglobin: 11.5 g/dl, Trombociti: $366 \times 10^9/L$, CRP: 58.1 mg/L. Ukupni proteini: 48g/L, Albumini: 24g/L, Feritin: 1800ng/ml, K: 3.5mmol/L, Kreatinin: 68 umol/L, Urea: 3.6mmol/L, AST: 20 U/L, ALT: 18 U/L, ALP: 182 U/L, GGT: 291 U/L. Pregled stolice na C. Difficile je negativan. Nastavljeno je lečenje po COVID-19 protokolu (tada IX verzija). Na CT grudnog koša: CT severity score 8/25. U jednom navratu bila je neophodna oksigenoterapija niskim protokom O₂, kako bi se postigla zadovoljavajuća saturacija kiseonikom.

Pacijentkinja je otpuštena dobrog opšteg stanja, zaključeno je da se radi o hronično aktivnom ulceroznim kolitisu, do 5 stolica/24h, sa savetom za samoizolaciju i upućivanje nadležnom gastroenterologu u Referentnom IBD Centru u non-Covid ustanovi, koji treba da započne biološku terapiju po savetima ECCO vodiča, dve nedelje nakon prestanka tegoba, bez potrebe za ponavljanjem testiranja na SARS-CoV2 virus. Pacijentkinja je otpuštena sa savetom za terapiju prednizonom po opadajućoj šemi, zadovoljna.

Literatura

- Agrawal M, Brenner E, Zhang X, Kappelman M, Colombel JC, Ungaro R. Physician practice patterns on holding inflammatory bowel disease medications due to COVID-19 in the SECURE-IBD registry. *Journal of Crohn's Colitis*. 2020.
- Agrawal M, Brenner EJ, Zhang X et al. Characteristics and Outcomes of IBD Patients with COVID-19 on Tofacitinib Therapy in the SECURE-IBD Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2020.
- Alexander JL, Selinger CP, Powell N; British Society of Gastroenterology Inflammatory Bowel Disease section and the Inflammatory Bowel Disease Clinical Research Group. Third doses of SARS-CoV-2 vaccines in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021; S2468-1253(21)00374-5.
- Brenner EJ, Ungaro RC, Gearry RB, et al. Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry. *Gastroenterology* 2020;159:481-491.e3.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
- European Crohn's and Colitis Organisation. 1St interview COVID-19 ECCO Taskforce, 2020. Available: https://ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_8_Surveys/1st_interview_COVID-19%20ECCOTaskforce_published.pdf
- European Crohn's and Colitis Organisation. 1St interview COVID-19 ECCO Taskforce, 2020. Available: https://ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_8_Surveys/1st_interview_COVID-19%20ECCOTaskforce_published.pdf
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536-44.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the accent I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
- International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease. IOIBD Update on COVID-19 for Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis, 2020. Available: <https://www.ioibd.org/ioibd-update-on-COVID-19-for-patients-with-crohnsdisease-and-ulcerative-colitis>
- Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020;12:372
- Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA et al. *Gut* 2020;69:984-990. doi:10.1136/gutjnl-2020-321244
- Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C Contributors to the CLARITY IBD study, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab *Gut* 2021;70:865-875.
- Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224):565-574.
- Neurath MF COVID-19 and immunomodulation in IBD *Gut* 2020;69:1335-1342.
- SECURE-IBD Registry. SECURE-IBD registry: surveillance epidemiology of coronavirus (COVID-19) under research exclusion, 2020. Available: <https://covidibd.org/currentdata>
- Siegel CA, Melmed GY, McGovern DP on behalf of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD), et al SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting *Gut* 2021;70:635-640.
- Weisshof R, Aharoni Golan M, Sossenheimer PH, et al. Real-World experience with tofacitinib in IBD at a tertiary center. *Dig Dis Sci* 2019;64:1945-51.
- WHO. Available at: <https://www.who.int/>. Accessed August 5, 2021
- WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Available at: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.

LEKCIJA

11

Specifičnosti lečenja inflamatornih bolesti creva u pedijatrijskoj populaciji

Priredila: Nina Ristić

Učestalost hroničnih inflamatornih bolesti creva (IBD) kod dece je u porastu u poslednjih nekoliko decenija. Oko 20% pacijenata sa IBD su deca, 15% pacijenata sa ulceroznim kolitisom (UC) i 25–33% pacijenata sa Kronovom bolešću (CD). Deca češće obolevaju od CD nego od UC u odnosu 2,8:1. Nešto češće CD (ali ne i UC) se javlja kod dečaka, dok dominacija muškog pola nije primećena kod adultnih pacijenata. Klinička prezentacija UC kod dece je slična kao kod odraslih, hemoragična dijareja i rektalno krvarenje su dominantni simptomi u svim uzrastima. Iako deca sa CD mogu da imaju tipične simptome poput dijareje i bolova u trbuhu, često je prezentacija bolesti kod dece atipična. Atipična prezentacija podrazumeva zastoj u rastu i/ili razvoju i malnutriciju i/ili gubitak u telesnoj masi, kao dominantne simptome. Naime, zastoj u rastu se javlja kod 10–56% pedijatrijskih

skih pacijenata sa CD u poređenju sa 0–10% onih sa UC.

Kod dece sa CD najčešće su ileokolonične, a potom izolovane kolonične forme bolesti, dok je kod odraslih pacijenata najčešće zahvaćen samo terminalni ileum. CD je ekstenzivnija bolest kod dece nego kod odraslih, te je penetrantni oblik sa zahvatanjem i proksimalnih partija gastrointestinalnog trakta češći kod dece. Takođe, progresija CD je brža u dečjem uzrastu. Kod 39% pedijatrijskih pacijenata, anatomski opseg se povećava u roku od 2 godine od postavljanja dijagnoze. Pedijatrijsku CD karakteriše brža progresija iz inflamatornog u stenozantni, odnosno penetrantni fenotip, dok se nova perianalna komplikacija javlja kod 10–20% dece 5–10 godina nakon postavljanja dijagnoze. Montrealska i pariska klasifikacija Kronove bolesti su prikazane u tabeli 1.

Tabela 1. Montrealska i pariska klasifikacija Kronove bolesti

	Montreal	Pariz
Uzrast (u vreme dijagnoze)	A1: < 17 god A2: 17–40 god A3: > 40 god	A1a: <10 god A1b: 10–17 god A2: 17–40 god A3: >40 god
Lokalizacija	L1: Terminalni ileum ± ograničena cecalna bolest L2: Kolonična L3: Ileokolonična L4: Izolovana proksimalna bolest	L1: Terminalni ileum ± ograničena cecalna bolest L2: Kolonična L3: Ileokolonična L4: Proksimalna bolest proksimalna od Treitz-ovog ligamenta L5: Proksimalna bolest distalna od Treitz-ovog ligamenta i proksimalna od distalne 1/3 ileuma
Fenotip	B1: Ne-stenozantni ne-penetrantni B2: Stenozantni B3: Penetrantni p: Perianalna bolest - modifikator	B1: Ne-stenozantni ne-penetrantni B2: Stenozantni B3: Penetrantni B2B3: Penetrantna i stenozantna bolest, u istom ili različitom vremenu p: Perianalna bolest - modifikator
Utica na rast	/	G0: Bez zastoja u rastu G1: Zastoj u rastu

Ulcerozni kolitis kod dece je ekstenzivniji od adultnog, pankolitisna forma se javlja kod 80–90% dece, dok se kod odraslih UC češće manifestuje kao proktitis ili levostrani kolitis. Montrealska i pariska klasifikacija ulceroznog kolitisa su prikazane u Tabeli 2.

Ekstraintestinalne manifestacije i poremećena gustina kostiju su češće kod pedijatrijskog IBD. Takođe, depresija i anksioznost

češći su kod dece sa IBD. Aktivnost bolesti može da ometa normalan akademski razvoj deteta, kao i ostvarivanje socijalne i psihološke nezavisnosti od porodice. Zbog toga, rešavanje psihosocijalnih problema i održavanje normalnog funkcionisanja jesu važni aspekti lečenja dece sa IBD.

Tabela 2. Montrealska i pariska klasifikacija ulceroznog kolitisa

	Montreal	Pariz
Lokalizacija (ekstenzivnost)	E1: ulcerozni proktitis E2: levostrani UC (distalno od lienalne fleksure) E3: ekstenzivni (proksimalno od lijenalne fleksure)	E1: ulcerozni proktitis E2: levostrani UC (distalno od lijenalne fleksure) E3: ekstenzivni (distalno od hepatične fleksure) E4: pankolitis (proksimalno od hepatične fleksure)
Klinička aktivnost	S0: klinička remisija S1: UC lakog stepena aktivnosti S2: UC srednje teške aktivnosti S3: težak UC	S0: nikada težak UC* S1: težak UC*

* Težak UC se definiše kao Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) ≥ 65

Lečenje inflamatornih bolesti creva kod dece

Lečenje kod dece je slično kao i kod odraslih. Lekovi koji se koriste za indukciju i održavanje remisije kod dece sa CD i UC su

prikazani u tabeli 3. Osnovne specifičnosti u lečenju IBD kod dece su primena ekskluzivne enteralne ishrane za indukciju remisije kod pacijenata sa luminalnom formom CD, kao i ranije uvođenje imunomodulatora i biološke terapije.

Tabela 3. Lečenje CD i UC kod dece

CD	UC
Dijeta - Ekskluzivna enteralna nutricija (EEN) Kortikosteroidi Imunomodulatori - Azatioprin (NE: EBV naive) - Metotreksat - Takrolimus - retko Biološka terapija - AntiTNF α (infliksimab, adalimumab) - Ustekinumab, vedolizumab	Antiinflamatorni lekovi - 5-ASA, sulfasalazin Kortikosteroidi Imunomodulatori - Azatioprin (NE: EBV naive) - Ciklosporin, Takrolimus - retko Biološka terapija - AntiTNF α (infliksimab, adalimumab, golimumab) - Vedolizumab

Za indukciju remisije kod dece sa CD primenjuju se ekskluzivna enteralna nutricija (EEN) i kortikosteroidi, a kod dece sa UC 5-ASA, sulfasalazin i kortikosteroidi. Biološka terapija može da se primenjuje za indukciju i održavanje remisije kod obe bolesti. Za održavanje remisije indikovana je primena imunomodulatora (azatioprina i metotreksata) i biološke terapije kod pedijatrijskih pacijenata sa CD, odnosno 5-ASA, sulfasalazina, azatioprina i biološke terapije kod pacijenata sa UC.

Prva terapijska linija za indukciju remisije kod dece sa aktivnom luminalnom CD je ekskluzivna enteralna nutricija (EEN). To je polimerna dijeta koja se daje peroralno ili preko nazogastrične sonde u toku 6-8 nedelja. Studije su pokazale da primena EEN kod dece daje veću stopu mukoznog zaceljenja ("mucosal healing") od kortikosteroida, dok su stope kliničke remisije slične. EEN ima značajno manje neželjenih efekata od kortikosteroida, uz povoljan uticaj na rast i poboljšanje mineralne gustine kostiju. Potencijalni problemi su loša adherencija, povraćanje, dijareja, kao i razvoj *Refeeding* sindroma. Parcijalna enteralna nutricija (PEN), odnosno *Maintenance enteral nutrition* (MEN) (bar 50% dnevnih energetske potrebe) kod niskorizičnih pacijenata u kliničkoj remisiji može da produži trajanje remisije. Takođe, ona može da se koristi za premošćavanje između terapija (npr. EEN i imunomodulatora) ili pojačavanja efekta druge terapije (npr. antiTNFα). Glavni problem njene primene je loša adherencija kod dugoročne primene. Dve druge dijetete, koje su ispitivane kod pedijatrijskih pacijenata sa CD (CD-TREAT, CDED – *Crohn's Disease Exclusion Diet*), pokazale su dobre inicijalne rezultate, ali su neophodna dalja ispitivanja. Kod odraslih pacijenata sa CD i kod pacijenata sa UC svih uzrasta nije pokazana efikasnost dijeta.

Prva terapijska linija za indukciju i održavanje remisije kod blagog do umerenog UC jesu 5-ASA i sulfasalazin (mesalazin 60-

80mg/kg/dan do 4,8g; sulfasalazine 40-70mg/kg/dan do 4g; 1x dnevno). Pokazano je da je kombinovana oralna i rektalna primena 5-ASA efikasnija od oralne 5-ASA monoterapije. Blag do umeren ulcerozni proktitis može da se leči rektalnom 5-ASA monoterapijom (rektalni mesalazin 25mg/kg do 1g dnevno). Rektalna primena 5-ASA efikasnija je od rektalnih kortikosteroida. Sulfasalazin je superiorniji za održavanje remisije kod odraslih pacijenata, a posebno je efikasan kod artritisa. Međutim, sulfasalazin ima više neželjenih efekata, koji mogu biti zavisni od doze. Akutna intolerancija mesalazina prezentuje se kao egzacerbacija ulceroznog kolitisa, u prvom mesecu od otpočinjanja terapije, kod oralne i rektalne primene, a simptomi se povlače nekoliko dana po prestanku uzimanja mesalazina. U lečenju dece sa CD zaključeno je da 5-ASA preparati nemaju značajnu ulogu.

Sistemske kortikosteroidi se koriste za indukciju remisije kod dece sa aktivnom luminalnom CD. Indikacije za primenu kortikosteroida kod ovih pacijenata su loša tolerancija EEN ili neefikasnost EEN nakon 2-4 nedelje. Kortikosteroidi mogu da indukuju kliničku remisiju, ali ne i mukozno zaceljenje. Oralni kortikosteroidi se primenjuju kao druga terapijska linija za indukciju remisije kod blagog do umerenog UC refraktarnog na 5-ASA i kao prva terapijska linija za indukciju remisije kod težeg umerenog UC. Početna dnevna doza prednizona ili prednizolona je 1-1,5mg/kg (ne preko 40mg kod CD, odnosno ne preko 50mg dnevno kod UC). Nakon 2-3 nedelje, počinje se sa postepenim smanjivanjem doze („tapering“) do obustavljanja, a najčešće trajanje terapije je 10 nedelja. Intravenski kortikosteroidi su prva terapijska linija za indukciju remisije kod teškog UC (inicijalna doza metilprednizolon 1-1,5mg/kg/dan). Oralni kortikosteroidi sa manje sistemskih neželjenih efekata, poput budesonida, indikovani su za indukciju remisije kod blage ileocekalne CD. Budesonid kod

dece sa TM >40kg se dozira prema šemi: 9 mg tokom 6 nedelja, 6 mg tokom 2 nedelje, 3 mg tokom 2 nedelje, maksimalna početna doza je 12 mg. Druga generacija oralnih kortikosteroida sa manje sistemskih neželjenih efekata poput beklometazon-dipropionata i budesonide-MMX (koristi se samo za levostrani UC) mogu da se primene kod blagog UC refraktarnog na 5-ASA. Kortikosteroidi se ne daju duže od 3 meseca i nikada se ne koriste za održavanje remisije. Bolest zavisnu od primene steroida karakteriše inicijalni dobar klinički odgovor na kortikosteroide, za kojim sledi pogoršanje pri pokušaju obustavljanja leka (unutar 3 meseca od uvođenja leka) ili brzi relaps (tokom 3 meseca nakon obustavljanja leka). Kortikosteroidi mogu da imaju brojne neželjene efekte, a za decu su veoma značajni zastoj u rastu i smanjena gustina kostiju. Njihova primena povećava rizik od infekcija, intraabdominalnog ili pelvičnog apscesa. Obustavljanje kortikosteroida mora da bude postepeno zbog opasnosti od razvoja adrenalne insuficijencije.

Imunomodulatori koji se primenjuju u lečenju pedijatrijskih IBD pacijenata su tiopurini, metotreksat i retko kalcineurinski inhibitori. Azatioprin (AZA) i 6-merkaptopurin su tiopurini koji su indikovani za održavanje remisije kod pacijenata sa CD i UC, kao monoterapija ili u kombinaciji sa biološkom terapijom. Tiopurini u lečenju UC indikovani su za održavanje remisije forme bolesti koja je zavisna od primene steroida, čestih relapsa ($\geq 2/\text{god}$) uprkos optimizovanoj 5-ASA terapiji, u slučaju intolerancije na 5-ASA, kao i nakon epizode akutnog teškog ulceroznog kolitisa. Dejstvo tiopurina sporo nastaje, te se maksimalna efikasnost postiže za 10-12 nedelja. Preporučena doza azatioprina je 2-2,5 mg/kg, a 6-merkaptopurina 1-1,5 mg/kg. Pre uvođenja tiopurina savetuje se određivanje TPMT aktivnosti (genotipizacija ili fenotipizacija) u cilju identifikacije pacijenata koji su pod rizikom od teške rane mijelosu-

presije. Preporučeno je davanje niže doze tiopurina kod TPMT heterozigota, odnosno u slučaju intermedijarne enzimске aktivnosti. Tiopurini su kontraindikovani kod TPMT homozigota ili u slučaju veoma niske enzimске aktivnosti. Tokom primene tiopurina potrebno je vršiti periodični monitoring krvne slike i enzima jetre bez obzira na TPMT status (tokom 1. meseca na 1-2 nedelje, potom na 3 meseca). Pankreatitis je rana neželjena reakcija, koja je nezavisna od doze i zahteva obustavljanje tiopurina (dif. dg ekstraintestinalna manifestacija IBD!). Povišene transaminaze su česta tranzitorna pojava, kada se enzimi normalizuju nakon smanjenja doze tiopurina. Ipak, ukoliko do toga ne dođe lek treba da se obustavi. Zbog rizika od ne-melanomskih maligniteta kože, neophodna je doživotna zaštita od sunca, uz redovne dermatološke kontrole svih pacijenata koji uzimaju tiopurine. Primena tiopurina (kao monoterapija ili u kombinaciji sa antiTNF α) kod dece i mladih odraslih povezana je sa povećanim rizikom od limfoma, uključujući i izuzetno redak hepatosplenični T ćelijski limfom (HSTCL). Faktori rizika za HSTCL su muški pol, uzrast ispod 35 godina i bar 2 godine upotrebe tiopurina. Primarna EBV infekcija tokom primene tiopurina povećava rizik od limfoma i hemofagocitne limfohistiocitoze, zbog čega se izbegava uvođenje tiopurina kod EBV "naivnih" pedijatrijskih pacijenata. Određivanje metabolita tiopurina (6-tioguanina, 6-metilmerkaptopurina) od koristi je za procenu efikasnosti tiopurina, komplijanse, kao neželjenih efekata i kod zavisnih i kod nezavisnih od doze, ali je i dalje nedostupno u mnogim centrima. Metotreksat (MTX) ima nešto brže dejstvo od tiopurina i indikovani su za održavanje remisije kod pacijenata sa CD (ne i sa UC) kao prva terapijska linija ili nakon neuspeha/netolerisanja tiopurina. Primenjuje se u dozi od 15 mg/m² jedanput nedeljno (max 25 mg), a u stabilnoj remisiji doza može da se

smanji na 10 mg/m² (max 15 mg). Lek se prva 4 meseca daje s.c. ili i.m., a nakon 4 meseca može da se pokuša sa peroralnim davanjem, koje je manje efikasno. Neophodna je oralna primena folata u dozi od 5 mg jedanput nedeljno ili 1 mg 5 dana nedeljno 24-72 sata nakon davanja MTX. Tokom primene MTX potrebno je periodično kontrolisati krvnu sliku i enzime jetre (tokom 1. meseca na 1-2 nedelje, potom na 3 meseca). Zbog teratogenosti kontraindikovana je primena MTX u trudnoći i kod oba partnera u slučaju planiranja trudnoće. S obzirom na to da često izaziva mučninu, opravdana je primena ondasetrona 1 h pre i 1 dan nakon injekcije. Tiopurini i metotreksat mogu da se koriste za prevenciju imunogenosti biološke terapije kod pacijenata sa CD i UC. Kalcineurinski inhibitori (takrolimus i ciklosporin) su alternativna druga terapijska linija za indukciju remisije kod pacijenata sa akutnim teškim ulceroznim kolitisom. Takrolimus može da se primeni kod teških i fistulizirajućih formi CD, a u topikalnoj formi i kod afekcije usta ili perianalne regije, ulceroznog proktitisa i "pyoderma gangrenosum".

Najčešće korišćeni biološki lekovi kod IBD pedijatrijskih pacijenata su antiTNFa lekovi, i to adalimumab i infliksimab, koji se primenjuju za indukciju i održavanje remisije kod dece sa CD i UC. REACH studija pokazala je efikasnost i bezbednost infliksimaba kod dece sa umerenom do teškom formom CD. U IMaGINe-1 studiji pokazana je efikasnost i bezbednost adalimumaba kod dece sa CD. Takođe, studije su pokazale da rano uvođenje biološke terapije kod dece sa CD daje bolji terapijski odgovor nego uvođenje u kasnijem toku bolesti. Prema najnovijim preporukama iz 2020. godine, kod novootkrivenih pacijenata sa visokim rizikom od komplikovanog toka CD preporučuje se rana primena antiTNFa za indukciju remisije. Takođe, antiTNFa se preporučuju za indukciju i održavanje remisije kod pacijenata sa ak-

tivnom CD koji nisu postigli ili održali remisiju tokom primene imunomodulatora. Kod pacijenata sa fistulizujućom perianalnom CD, antiTNFa je terapija prvog izbora za indukciju i održavanje remisije, u kombinaciji sa antibiotskom terapijom i/ili hirurškim lečenjem. U slučaju ileocekalne resekcije, pacijente treba endoskopski proceniti nakon 6-12 meseci, a kod pacijenata sa visokim rizikom od postoperativnog rekurensa preporučuje se postoperativna primena antiTNFa. Ukoliko se u terapiju uvodi infliksimab, preporučuje se kombinovana terapija sa imunomodulatorom u cilju prevencije imunogenosti. Kod pacijenata koji nisu ranije primali antiTNFa lekove, zbog manje imunogenosti adalimumaba u odnosu na infliksimab monoterapija adalimumabom je alternativa kombinovanoj primeni adalimumaba i imunomodulatora. Preporučena doza infliksimaba za indukciju remisije je 5 mg/kg u i.v. infuziji u 0, 2. i 6. nedelji, a za održavanje 5 mg/kg svakih 8 nedelja. Adalimumab se inicijalno daje u dozi od 160 mg s.c., potom 80 mg nakon 2 nedelje, a zatim 40 mg svake druge nedelje kod dece telesne mase >40 kg. Kod manje dece optimalno doziranje nije dobro definisano i može da se razmotri doziranje na osnovu telesne površine (u praksi najčešće 80 mg, 40 mg, pa 20 mg s.c. na 2 nedelje). Kod pacijenata koji primaju antiTNFa preporučuje se rano proaktivno praćenje nivoa leka i antitela u serumu ("therapeutic drug monitoring" – TDM) i optimizacija prema TDM. Prvi TDM treba da se uradi u 14 nedelji od početka indukcije infliksimabom i 8-10 nedelja nakon početka indukcije adalimumabom. Ciljni nivo infliksimaba u serumu tokom terapije održavanja treba da bude >5 µg/mL, a adalimumaba >7,5 µg/mL. Kod nekih fenotipova CD, a pre svega kod perianalne fistulizirajuće bolesti potrebne su i veće koncentracije leka (≥ 12,7 µg/mL infliksimaba). Kod pacijenata sa aktivnom CD na antiTNFa, preporučeno je

da se odluka o optimizaciji terapije ili promeni leka ne donose empirijski već na osnovu TDM. Kod pedijatrijskih pacijenata, koji tokom primene antiTNF α lekova nisu uspeali da postignu ili održe kliničku remisiju uprkos optimizaciji i upotrebi imunomodulatora, može da se razmotri uvođenje ustekinumaba

ili vedolizumaba. Primena probiotika i fekalne transplantacije ne preporučuje se ni za indukciju ni za održavanje remisije kod pacijenata sa CD. Preporučene terapije za indukciju remisije u pedijatrijskoj CD u zavisnosti od fenotipa bolesti, lokalizacije i prisustva drugih faktora rizika prikazane su u Tabeli 4.

Tabela 4. Stratifikacija rizika pedijatrijskih pacijenata sa CD i preporučene terapije (adaptirano od Van Rheenen i sar., 2020)

Pariska klasifikacija u vreme dijagnoze		Dodatni faktori rizika	Stratifikacija rizika	Preporučena indukciona terapija
B1	Inflamatorna (ne-stenozantna, ne-penetrantna) bolest	Nema	Nizak	Ekskluzivna enteralna ishrana; kortikosteroidi
B1		Bez kliničke i laboratorijske remisije 12 nedelja nakon početka indukcije	Srednji	Ubrzani step-up pristup, antiTNF α
B1+G1		Zastoj u rastu	Srednji	Ekskluzivna enteralna ishrana, antiTNF α
B1 (L3+L4)		Ekstenzivna bolest ili duboke kolonične ulceracije	Visok	AntiTNF α
B1+p		Perianalna bolest	Visok	AntiTNF α + antibiotici sa/ bez hirurgije
B2	Stenozantna bolest	Nema Prestenotična dilatacija i/ili simptomi/znaci opstrukcije	Visok Visok	AntiTNF α Resekcija creva + antiTNF α postoperativno
B3	Penetrantna bolest	Lokalizacija	Visok	Hirurgija + antiTNF α postoperativno

Infliksimumab se primenjuje kod pedijatrijskih pacijenata sa hronično aktivnim ili steroid zavisnim UC, uprkos primeni 5-ASA

i tiopurina, za indukciju i za održavanje remisije. Takođe, infliksimumab je druga terapijska linija za indukciju remisije kod antiTNF α

“naivne” dece sa akutnim teškim ulceroznim kolitisom, nakon neuspeha intravenskih kortikosteroida i preporučena terapija održavanja kod ovih pacijenata. Kod ambulantnih pacijenata sa UC, infliksimab najpre se daje po indukcionom protokolu u dozi od 5 mg/kg (nedelja 0, 2, 6), nakon čega se daje po protokolu za održavanje u dozi od 5 mg/kg na 8 nedelja. Kod dece sa malom telesnom masom često su potrebne veće inicijalne doze leka (10 mg/kg, retko i 20 mg/kg). Kod dece sa akutnim teškim UC infliksimab se daje po ubrzanom idnuksionom protokolu (10 mg/kg u kraćim vremenskim intervalima). Poželjno je da se infliksimab primeni u kombinaciji sa imunomodulatorom (uglavnom tiopurinima), kako bi se sprečilo eventualno stvaranje antitela na infliksimab, kao i da bi se povećala efikasnost kod pacijenata koji nisu primali tiopurine. U kombinovanom režimu prekid imunomodulatora može da se razmotri nakon 6 meseci, ukoliko je nivo infliksimaba u serumu >5 mg/mL. Adalimumab ili golimumab su indikovani kod pacijenata intolerantnih na infliksimab ili kod pacijenata koji su sekundarni “non-responders” (inicijalni odgovor praćen gubitkom odgovora na INF) na osnovu TDM. Adalimumab i golimumab nemaju ulogu kod pacijenata koji su primarni “non-responders” (bez odgovora na INF). Vedolizumab je druga linija biološke terapije kod hronično aktivnih pacijenata ili pacijenata zavisnih od steroida nakon neuspeha antiTNFα. Kombinacija adalimumaba, golimumaba ili vedolizumaba sa tiopurinima najčešće se ne savetuje kod dece sa UC.

Inflamatorna bolest creva veoma ranog početka

IBD veoma ranog početka je bolest koja se javlja kod dece u prvih šest godina života, dok se infantilni IBD javlja u prve 2 godi-

ne života. Karakteriše ga širok fenotipski i prognostički spektar, od tipičnog multifakorijskog oblika do teške monogenske bolesti. Češće su pankolonične forme bolesti, kao i perianalna zahvaćenost. Ipak, strikturirajući i penetrantni fenotip nisu mnogo česti kod ovih pacijenata. Podgrupa ovih pacijenata je rezistentna na standardnu terapiju za IBD. Oko 30% ovih pacijenata ima imunodeficijenciju i monogensku etiologiju bolesti. Sekvenciranjem gena identifikovane su različite homozigotne mutacije u genima za receptor interleukina-10 (IL10RA i IL10RB), koje za posledicu imaju IBD veoma ranog početka. U ovoj grupi bolesnika alogena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze dovodi do stabilne kliničke remisije. I za druge mutacije gena povezanih sa IBD veoma ranog početka mogu da se koriste specifične terapije (npr. antibiotici kod mutacije NCF2 gena, transplantacija matičnih ćelija hematopoeze kod XIAP mutacije itd). Ipak, za mutacije nekih gena lek još uvek ne postoji (npr. mutacije gena za NADPH oksidaze). Kumulativni rizik od operacije creva kod dece sa IBD veoma ranog početka tokom 5 godina od dijagnoze jeste oko 14% -15%, i sličan je kao kod starijih pacijenata.

Tranzicija pedijatrijskih pacijenata sa inflamatornim bolestima creva

Tranzicija se definiše kao „svrsishodno, planirano kretanje adolescenata i mladih odraslih osoba sa hroničnim zdravstvenim problemima od pedijatrijske do adultne zdravstvene zaštite“. Ovo je kritičan period u lečenju pacijenta sa pedijatrijskim IBD. Transfer je događaj vezan za određen trenutak, dok je tranzicija proces. Ovaj proces se odvija pre, za vreme i nakon transfera. Tranzicija obično počinje u ranoj adolescenciji i završa-

va se u mladom odraslom dobu. Tokom ovog perioda se mlada osoba, kao i njena porodica pripremaju za adultnu zdravstvenu zaštitu. Veoma je bitan holistički pristup ovom problemu koji pored brige o zdravlju pacijenta obuhvata i brigu o psihosocijalnom razvoju, problemima vezanim za školu i posao. Postoji značajna heterogenost u spremnosti adolescenata sa IBD za tranziciju u pogledu mentalne zrelosti, razumevanja bolesti i podrške porodice. Tranzicija je poseban izazov zbog veće verovatnoće pojave loše kompljanse i prekida lečenja u ovom periodu. Školske obaveze, ali i upis na fakultet mogu negativno da utiču na ponašanje vezano za zdravlje kod nekih pacijenata. Prepreke uspešne tranzicije mogu da budu vezane za samog pacijenta, zdravstvene radnike, kao i za infrastrukturu i organizaciju zdravstvenog sistema. Pacijenti sa rano dijagnostikovanim IBD i/ili oni koji su bili u manjoj meri uključeni u odluke u vezi sa lečenjem mogu da imaju značajno negativnije iskustvo sa tranzicijom. Relativno

mali broj zdravstvenih radnika koji rade sa odraslim pacijentima smatra se kompetentnim u rešavanju problema u vezi sa razvojem i sa specifičnim zdravstvenim potrebama adolescenata. Jedna od sistemskih barijera je nepotpun prenos istorije bolesti, uključujući i podatke o terapijskom režimu. Specifični rizici dijagnostičkih procedura (npr. izloženost zračenju tokom radioloških ispitivanja), ili rizici terapije (hepatosplenični T-ćelijski limfom povezan sa primenom tiopurina) značajniji su za adolescente i mlade odrasle nego za starije pacijente. Postoje različiti modeli uspešne tranzicije, koji su implementirani u centrima širom sveta. U jednom od ovih modela tranzicioni pacijent se javlja u ambulantu za adultne pacijente, gde će ga zajedno primiti njegov primarni doktor – pedijatrijski gastroenterolog i njegov budući doktor – adultni gastroenterolog. Multidisciplinarni tranzicioni tim olakšava uspešnu tranziciju, posebno ukoliko su uključeni nutricionista ili dijetetičar i psiholog.

Kronova bolest u pedijatrijskom uzrastu – PRIKAZ SLUČAJA

Pre nepunih godinu dana dečak uzrasta 10 godina dolazi na prvi pregled u gastroenterološku ambulantu. Roditelji navode da je prethodnih 6 meseci kontrolisan u nadležnom domu zdravlja zbog sideropenijske anemije. Savetovan je terapijski pokušaj sa gvožđem, koji je bio neuspešan. Poslednja 2 meseca dečak ima 4-5 kašastih stolica dnevno, bez primesa krvi i sluzi, uz bolove u trbuhu i malaksalost. U poslednja 2 meseca izgubio je 2 kg. U porodici niko nema inflamatornu bolest creva. Tokom pregleda u gastroenterološkoj ambulanti, u fizikalnom nalazu konstatovani su zastoj u rastu i malnutricija, TV 126 cm (<P5), TM 23 kg (<P5), kao i bledo prebojena koža, uz uredan ostali nalaz. U krvnoj slici potvrđena sideropenijska anemija (Hgb 99 g/L, MCV 66,5 fl, Hct 29,3%, RDW 18,4%) i trombocitoza $Tr\ 554 \times 10^9/L$. Parametri inflamacije u krvi su bili povišeni CRP 11 g/L, SE 48 mm/h. Albumini u krvi su bili sniženi (24 g/L), dok su AST, ALT, GGT, lipaza i amilaza u krvi bili normalni. Dečji gastroenterolog odmah je posumnjao na IBD, i tražio je dopunske analize koje su stigle za nekoliko dana. Mikrobiološka obrada stolice i C. Difficile toksin A i B u stolici su bili negativni, dok je fekalni kalprotektin bio 954 µg/g.

Koji će biti sledeći korak gastroenterologa?

- A Neće gubiti vreme odmah će da počne da leči dečaka
- B Uradiće ileokolonoskopiju, ezofagogastroduodenoskopiju i MR enterografiju

- C Uradiće ileokolonoskopiju i magnetnu rezonancu
- D Uradiće ileokolonoskopiju, ezofagogastroduodenoskopiju i CT enterografiju

Tačan odgovor: B

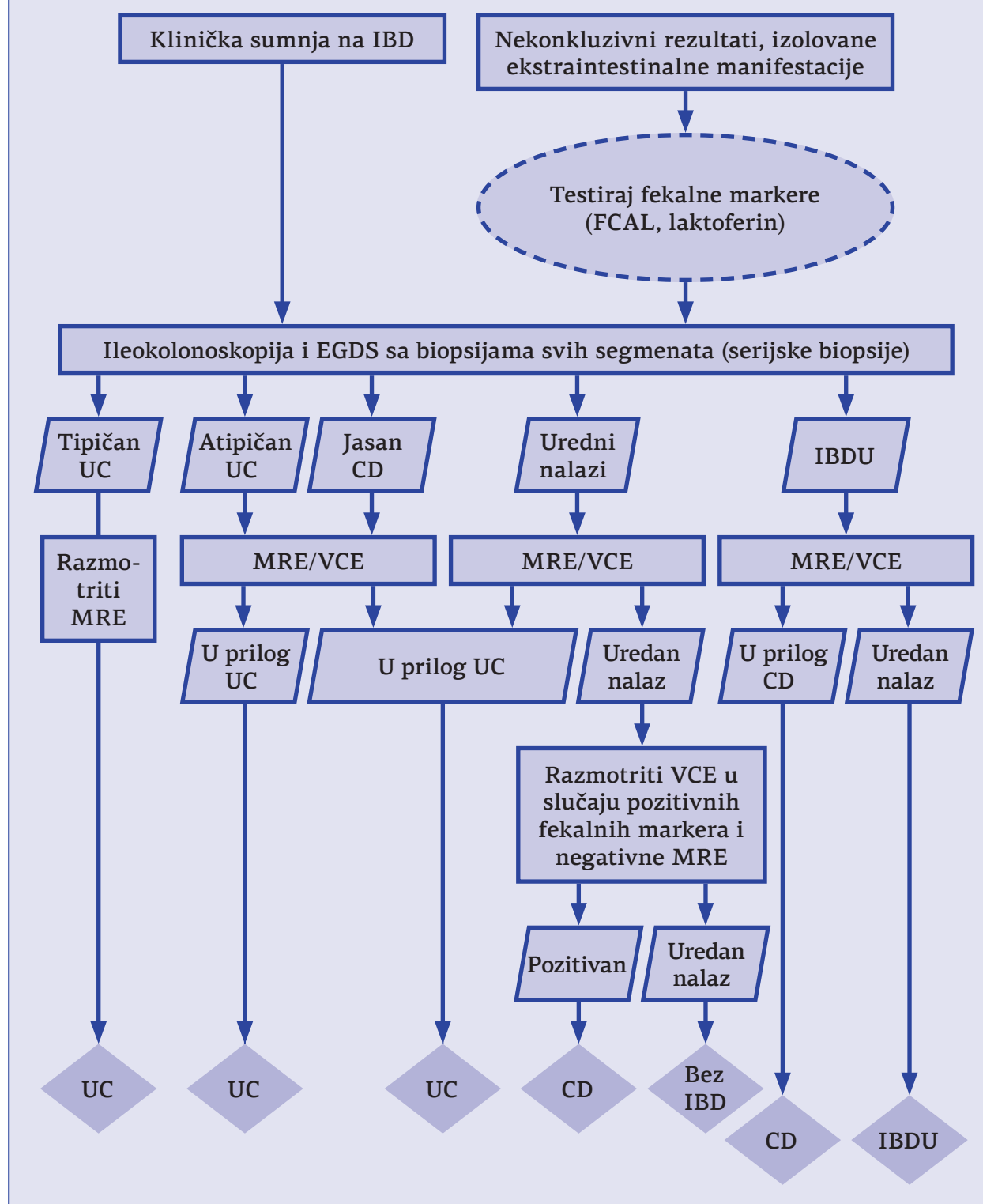
Objašnjenje: Na slici 1 prikazan je dijagnostički algoritam koji primenjujemo kod dece sa suspektom inflamatornom bolešću creva. Kod sumnje na IBD treba da se urade totalna kolonoskopija sa ileoskopijom i ezofagogastroduodenoskopija. Dijagnostički doprinos intubacije ileuma kod dece je 13%, a ezofagogastroduodenoskopije 7,5%. S obzirom na to da naš pacijent nema tipične simptome za ulcerozni kolitis, tj, nema krvavo-sluzave stolice, kod njega će biti neophodno da se urade MR enterografija i/ili video kapsula. U pedijatrijskoj populaciji odlučujemo se za MR enterografiju, a ne za CT enterografiju da bi izbegli moguće negativne uticaje X-zraka na zdravlje deteta.

Totalna kolonoskopija je pokazala blag edem i hiperemiju sluznice rektuma i sigmoidnog kolona sa aftoznim erozijama i ulceracijama, uz normalan ostali nalaz u kolonu. Terminalni ileum bio je edematozan, hiperemičan, kaldrasto izmenjen sa linearnim ulceracijama. Ezofagogastroduodenoskopija je pokazala uredan nalaz. MR enterografija je ukazala na zadebljanje zida terminalnog ileuma sa postkontrastnim pojačanjem, iregularnost mukozе, u dužini od 20 cm, uz normalan ostali nalaz u tankom crevu. Patohistološka analiza je potvrdila da je u pitanju CD sa

zahvaćenošću terminalnog ileuma, rektuma i sigmoidnog kolona. U međuvremenu je pristigao nalaz Quantiferon testa koji je

negativan i nalaz osteodenzimetrije, koji je ukazao na smanjenu koštanu gustinu i nizak vitamin D u serumu.

Slika 1. Dijagnostički algoritam za pedijatrijski IBD, preuzeto od *Levin i sar.*, 2014



Sada, kada je došao do dijagnoze gastroenterolog je spreman da započne lečenje.

Koja terapija za indukciju remisije treba da bude njegov prvi izbor?

- A Ekskluzivna enteralna ishrana
- B Kortikosteroidi
- C Imunomodulatori
- D AntiTNF α

Tačan odgovor: A

Objašnjenje: S obzirom na to da dečak ima aktivnu luminalnu CD sa zastojem u rastu i smanjenom koštanom gustinom, prva terapijska linija je ekskluzivna enteralna ishrana. Kortikosteroidi treba da se izbegnu zbog negativnog uticaja na rast i koštanu gustinu, jer su već kopromitovani kod ovog dečaka. Imunomodulatori se nikada ne daju za indukciju remisije. Prema novim ECCO-ESPGHAN preporukama iz 2020. godine, zbog zastoja u rastu kod ovog dečaka treba da se razmotri i brzo uvođenje antiTNF α (tabela 4), tako da ni oni koji su zaokružili D nisu mnogo pogrešili.

Koje su prednosti ekskluzivne enteralne nutricije (EEN) u odnosu na kortikosteroide?

- A Mukozno zaceljenje
- B Povoljan uticaj na rast, poboljšanje mineralne gustine kostiju, manji rizik od infekcija
- C Bolja adherencija, manji rizik od *refeeding* sindroma
- D A i B su tačni odgovori

Tačan odgovor: D

Objašnjenje: Studije su pokazale da primena EEN kod dece daje veću stopu mukoznog zaceljenja ("mucosal healing") od kortikosteroida, dok su stope kliničke remisije slične. EEN ima značajno manje neželjenih efekata od kortikosteroida, uz povoljan uticaj na rast i poboljšanje mineralne gustine kostiju. Za razliku od EEN, primena kortikosteroida povećava rizik od infekcija, intraabdominalnog ili pelvičnog apscesa. Mogući problemi povezani sa primenom EEN jesu loša adherencija, povraćanje, dijareja, kao i razvoj "refeeding" sindroma.

Nakon 7 nedelja EEN, postignuta je klinička i laboratorijska remisija (bez tegoba, +2 kg u telesnoj masi, CRP 0,9 mg/L, SE 5 mm/h), fekalni kalprotektin je pao na 180 μ g/g. Pristigli su i nalazi serologije na vireuse, koja je pokazala da dečak nije bio u kontaktu sa EBV virusom.

Koja je terapija za održavanje remisije najbolji izbor za ovog dečaka?

- A Parcijalna enteralna nutricija
- B Infliksimab u monoterapiji
- C Infliksimab u kombinaciji sa azatioprinom
- D Infliksimab u kombinaciji sa metotrekstatom ili adalimumab u monoterapiji (opciono sa metotreksatom)

Tačan odgovor: D

Objašnjenje: S obzirom na to da zastoj u rastu svrstava našeg pacijenta u grupu sa srednjim rizikom, indikovano je uvođenje antiTNF α . Zbog EBV "naivnog" statusa naš pacijent može da dobije infliksimab ili adalimumab u kombinaciji sa metotreksatom ili adalimumab kao monoterapiju. Aza-

tioprin nije opcija zato što naš pacijent još uvek nije bio u kontaktu sa EBV. Znamo da primarna EBV infekcija tokom primene tiopurina (kao monoterapija ili u kombinovanom režimu) povećava rizik od limfoma i hemofagocitne limfocitocitoze, zbog čega se izbegava uvođenje tiopurina kod EBV “naivnih” pedijatrijskih pacijenata (pogotovo kod dečaka). Infliksimab u monoterapiji neće biti naš izbor, zbog njegove imunogenosti infliksimab inicijalno primenjujemo u kombinaciji sa imunomodulatorom. S druge strane, nasuprot ovom himeričnom antitelu adalimumab je humano manje imunogeno antitelo. Adalimumab može da se primeni kao monoterapija, ili nešto ređe u kombinaciji sa imunomodulatorom. Parcijalna enteralna nutricija kao monoterapija nije indikovana za održavanje remisije kod dece sa CD. Ona može da se koristi za premošćavanje između drugih terapija npr. EEN i imunomodulatora ili za pojačavanje efekta antiTNFα (npr. primena 600kcal/dan polimerne formule uz antiTNFα).

U terapiju je uključen adalimumab inicijalno u dozi od 80 mg s.c., potom 40 mg nakon 2 nedelje, a zatim 20 mg s.c. na 2 nedelje (s obzirom na malu telesnu masu i telesnu površinu našeg pacijenta). Tri meseca nakon početka indukcije dečak je i dalje bez tegoba, ali je fekalni kalprotektin porastao na 320 µg/g, a nivo adalimumaba u krvi je 4 µg/mL, dok su antitela na adalimumab negativna.

Koji korak bi trebalo da preduzme naš gastroenterolog?

A. Trebalo bi da nastavi sa istom terapijom i uraditi kontrolnu endoskopiju 6-9 meseci od početka terapije

- B. Trebalo bi da uključi metotreksat
- C. Trebalo bi da optimizuje terapiju, tj. skрати interval davanja adalimumaba sa dve nedelje na nedelju dana
- D. Trebalo bi da promeni biološki lek (npr. vedolizumab ili ustekinumab)

Tačan odgovor: C

Objašnjenje: Kod pacijenata koji primaju antiTNFα lekove, preporučuje se rano proaktivno praćenje nivoa leka i antitela u serumu (“therapeutic drug monitoring” – TDM) i optimizacija prema TDM (slika 2). Prvi TDM treba da se uradi u 8-10 nedelji od početka indukcije sa adalimumabom. Nivo adalimumaba treba da bude > 7,5 µg/mL. Prema tome, zbog niskog nivoa leka uz porast fekalnog kalprotektina, ispravna odluka je da se terapija optimizuje. S obzirom na to da dečak nije razvio antitela na adalimumab, za sada se imunomodulator neće uvoditi. Promena biološkog leka indikovana je kod pacijenata koji tokom primene antiTNFα nisu uspeli da postignu ili održe kliničku remisiju uprkos optimizaciji i upotrebi imunomodulatora, tako da i sa tim može da se sačeka.

Slika 2. Preporuke iz ECCO-ESPGHAN vodiča 2020

ECCO-ESOGHAN tvrdnja 18

Kod pacijenata na antiTNFα terapiji preporučuje se rani proaktivni monitoring nivoa leka u krvi u cilju rane optimizacije terapije.

Sedam meseci od otpočinjanja biološke terapije učinjena je reevaluacija, dečak je

u kliničkoj i laboratorijskoj remisiji, nivo adalimumaba u krvi je 9 µg/ml, endoskopski nalaz je u značajnom poboljšanju sa

minimalnom histološkom aktivnošću bolesti. Nastavljena je terapija po optimizovanom protokolu...

Literatura

- Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012; 46:581–589.
- Arai K. Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Challenging Field for Pediatric Gastroenterologists. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23:411–422.
- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdya P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:423–39.
- Däbritz J, Gerner P, Enninger A, Claßen M, Radke M. Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114:331–338.
- Faubion WA, Dubinsky M, Ruemmele FM, Escher J, Rosh J, Hyams JS et al. Long-term Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:453–460.
- Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA Jr, Colletti RB et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2012; 143:365–74.
- Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3189–94.
- Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:795–806.
- Loftus EV Jr, Guérin A, Yu AP, Wu EQ, Yang M, Chao J et al. Increased risks of developing anxiety and depression in young patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1670–7.
- Nasiri S, Kuenzig ME, Benchimol EI. Long-term outcomes of pediatric inflammatory bowel disease. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26:398–404.
- Plevinsky JM, Gumidyala AP, Fishman LN. Transition experience of young adults with inflammatory bowel diseases (IBD): a mixed methods study. *Child Care Health Dev.* 2015;41:755–61.
- Turner D, Muise AM. Very Early Onset IBD: How Very Different 'on Average'? *J Crohns Colitis.* 2017;11:517–518.
- Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:257–291.
- Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:292–310.
- Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1114–22.
- Van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis.* 2021;15:171–194.

LEKCIJA

12A

Psihosocijalni faktori i inflamatorne bolesti creva

Priredila: Lela Trikoš

Istorijat

U Zapadnoj Evropi, pod uticajem socio-kulturnih dešavanja (razdvajanje crkve od države), Rene Dekart je 1637. godine predložio razdvajanje “mislećeg uma” (Res cogitans) od “tela nalik mašini” (Res extensa). Prihvatanje kartezijanskog dualizma u medicini i napuštanje “antičkog holizma” je rezultiralo dualizmom telo-duša što je imalo za posledicu konceptualizaciju bolesti u okviru klasičnog biomedicinskog modela. Tokom nekoliko narednih vekova sva istraživanja u medicini bila su usmerena na traženje morfoloških supstrata bolesti, uz istovremeno marginalizovanje abnormalnosti u ponašanju i mentalnih bolesti koje nisu imale jasan patološki supstrat. Nakon 1960., impresivan razvoj medicinske tehnologije je usmerio naučnike u eru biomedicinskih istraživanja, obeleženih traganjem za specifičnom etiologijom i patofiziologijom pojedinih bolesti. To je dalji razvoj medicine još više utvrdilo na putu biološkog redukcionizma i posledičnog zanemarivanja psiholoških faktora.

U istom periodu, lekari koji su se bavili mentalnim bolestima krajem 19. i početkom 20. veka, objavili su veliki broj teorija o ulozi psihičkih faktora u nastanku somatskih oboljenja. One su se oslanjale kako na psihoanalitičke koncepte tako i na psihofiziološka istraživanja. Godine 1945., Franc Aleksander, “otac psihosomatike”, formuliše psihosomatski model bolesti. Njegove karakteristike su holizam (jedinstvo “somatskog” i “mentalnog”), ali i linearnost (pri čemu se psihički faktori posmatraju kao etiološki). Bazična psihofiziološka istraživanja, objavljivana od početka do sredine 20. veka, pružila su nesumnjive dokaze da emocije utiču na telesne funkcije. Rezultate njihovih istraživanja u svoje teorije uglavnom inkorporirali su “psihosomatičari”, ali još uvek daleko od tokova “zvanične medicine”. Psihosocijalna i bihej-

vioralna ispitivanja i dalje su ostajala izvan glavnih tokova biomedicinskih istraživanja i njima su se uglavnom bavili naučnici, usmereni na mentalno zdravlje. Kasnije, “psihosomatičari” u svoje teorije ugrađuju i najnovija saznanja o mehanizmima stresa, a sam koncept “psihosomatske medicine” biva zamenjen konceptom “psihosomatskog pristupa”.

Krajem 70. godina prošlog veka kliničari i naučnici su se suočili sa nedostacima biomedicinskog modela: dijagnostičke procedure nisu uspevale da objasne telesne simptome kod mnogih pacijenata, dokazane bolesti nisu bile obavezno udružene sa očekivanim simptomima, lični doživljaj bolesti nije pratio “objektivne pokazatelje”, a rezultati fizioloških ispitivanja odnosa između creva i mozga nisu se uklapali u ovaj dualistički koncept. To je rezultiralo promenom ugla sagledavanja gastrointestinalnih bolesti od kraja 1980. do danas, zahvaljujući definisanju biopsihosocijalnog modela bolesti i neurogastroenterološkim ispitivanjima.

George Engel, internista i psihoanalitičar, predložio je 1977. svoj biopsihosocijalni model bolesti, po kome je bolest produkt međusobnih interakcija bioloških, psiholoških i socijalnih podsistema na multiplim nivoima. Biopsihosocijalni model bolesti u okviru koga je čovek definisan kao “otvoreni bio-psiho-socijalni sistem u kome su pojedini podsistemi u složenim dvosmernim interakcijama i u zdravlju i u bolesti”. Ravnoteža u ovom sistemu je delikatna i može biti izmenjena čak i malom promenom u bilo kom njegovom delu. Za razliku od klasičnog biomedicinskog modela i psihosomatskog modela bolesti, ovaj model bolesti se ne karakteriše linearnošću tipa uzrok-posledica već je cirkularan, sa stalnim dvosmernim interakcijama između podsistema. To je rezultiralo brisanjem granica između etioloških i deklansirajućih faktora. Ovaj model bolesti je unapređen najnovijim saznanjima iz oblasti psihoneuroendokrinoi-

munologije (PNE) i danas ima više pristalica od psihosomatskog modela. Prema klasičnom dualističkom i redukcionističkom biomedicinskom modelu, telesno i psihičko funkcionišu nezavisno, psiha nema uticaja na telo, bolest može imati psihološke posledice, ali ne i psihološke uzroke, pojedinac je “ili zdrav ili bolestan”, bolest ne zavisi od osobe (koja nije odgovorna za njen nastanak i ne može da je kontroliše već je njena pasivna žrtva) i leči se procedurama, usmerenim na izmene fizičkog stanja tela. Prema biopsihosocijalnom modelu, stanje zdravlja osobe se kreće po kontinuumu zdravlje-bolest u oba smera, psihičko i telesno su uzajamno povezani, psihički faktori mogu biti posledica bolesti, ali mogu i delovati duž celog kontinuuma od zdravlja do bolesti, čovek je složen sistem u kome bolest nastaje usled kombinovanog delovanja različitih faktora, osoba može biti odgovorna za svoju bolest i može da je kontroliše, a lečenje je usmereno na celovitu osobu.

Predloženi biopsihosocijalni model je omogućio povezivanje biomedicinskih i psihosocijalnih faktora radi rasvetljavanja iskustva bolesti kod pojedinca. Istovremeno je pružio jedinstvenu strukturu za procvat multidisciplinarnih istraživanja. Naučnici više nisu bili fokusirani samo na biološke aspekte poremećaja i bolesti već i na ličnost pacijenta, njegovo ponašanje i subjektivnu percepciju bolesti. Model je omogućio i evaluaciju subtilnijih ishoda bolesti (npr. težina simptoma, dnevno funkcionisanje, blagostanje) prema onim ranijim, koji su se odnosili uglavnom na komplikacije i mortalitet. Istraživači su razvili nove instrumente za procenu psihosocijalnih faktora (kao što su kvalitet života i koping) i multivarijantne statističke metode za simultanu kontrolu interakcija brojnih biopsihosocijalnih varijabli. U svakodnevnoj praksi, ovaj model je omogućio uključivanje psiholoških i psihosocijalnih metoda procene i intervencija u protokole lečenja.

Kod IBD, neuroanatomske i neurofiziološke supstrate za kliničku aplikaciju biopsihosocijalnog modela je osovina mozak-creva, koji se sastoji od sistema bidirekcionih veza između enteričkog nervnog sistema, vegetativnog nervnog sistema i centralnog nervnog sistema. Preko te osovine se odvijaju međusobni uticaji između psihosocijalnih faktora i creva.

Psihosocijalni faktori – iskustva i stavovi obolelih

Ulogu psihosocijalnih faktora kod IBD prepoznali su kako sami pacijenti tako i kliničari. Istraživanje, koje je na 5576 obolelih sprovedeno u Evropi (od European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations – EFCCA), dalo je sledeće rezultate: 75% obolelih navode simptome bolesti koji narušavaju njihovu sposobnost da uživaju u uobičajenim aktivnostima, dok 69% navode kako simptomi utiču na njihovu radnu sposobnost. Prisustvo hroničnog oboljenja kakvo je IBD značajno utiče na psihosocijalno funkcionisanje obolelih osoba. Susret sa činjenicom da boluju od hroničnog oboljenja nejasne etiopatogeneze i neizvesnog toka i prognoze prouzrokuje kod pacijenta nekoliko složenih stresnih situacija, koje uključuju emocionalni “distress” (uključujući očekivane emocionalne reakcije na saznanje dijagnoze, najčešće anksioznost, depresiju i agresiju), poremećaje na nivou svakodnevnih životnih aktivnosti (u porodičnoj, profesionalnoj i socijalnoj sferi) i fizičko onesposobljavanje različitog stepena. Postoje značajne individualne razlike u pogledu vrste i stepena za psihosocijalni “distress” navedenog porekla, kao i razlike u procesu psihosocijalne adaptacije na bolest koja je određena nizom determinanti (sociokulturalne, medicinske i individualno psihološke determinante). Oboleli od hroničnih

zapaljenskih bolesti creva se u svakodnevnom životu sreću sa brojnim ograničenjima i problemima, koji su u vezi sa bolešću i sigurno je da oboljenje bitno utiče na fizičko, socijalno i psihičko funkcionisanje. Otežano fizičko funkcionisanje u vidu umora, manjka energije i smanjene pokretljivosti u najužoj je vezi sa lokalnim i opštim somatskim tegobama i vodi smanjenoj sposobnosti brige o sebi i učestvovanja u brojnim aktivnostima. Oboljenje nameće velika ograničenja u obavljanju svakodnevni aktivnosti (ishrana, potreba za blizinom toaleta, šetnje, posete prijateljima), rekreativnih i sportskih, školskih i poslovnih kao i porodičnih i seksualnih aktivnosti, što značajno snižava njihov nivo socijalnog funkcionisanja. Među obolelima često se nalaze osobe koje su bile prinuđene da zbog oboljenja prekidaju ili napuštaju školovanje, češće koriste bolovanja i imaju manja primanja ili probleme u radnoj sredini kao i oni sa bračnim, porodičnim i seksualnim problemima koji su dovedeni u vezu sa bolešću. Oboleli često imaju kognitivne probleme, obično u vidu usporenosti razmišljanja, slabosti koncentracije i preokupiranosti bolešću. Emocionalne reakcije obolelih uključuju doživljaj "obežarenosti", usamljenosti i odbačenosti kao i nezadovoljstva, ljutnje, iritabilnosti, bespomoćnosti, beznađenosti, nemogućnosti opuštanja, tuge, zabrinutosti, strahova, osećaja krivice, anksioznosti i depresivnosti. U najtežim slučajevima dolazi do razvoja mentalnih poremećaja, najčešće anksioznosti i depresivnosti, koji dodatno kompromituju psihosocijalno funkcionisanje obolelih. Kod osoba koje boluju od IBD učestale su brige vezane za osnovno oboljenje. Najčešće su vezane za sniženi kvalitet života, neželjene efekte lekova, nepredvidivost toka bolesti, bolove, nasleđivanje bolesti, trudnoću i potomstvo, mogućnost operativnih zahvata i rizik od razvoja karcinoma. Ove brige su povezane

sa visokim "distress" nivoom, anksioznošću i nižim kvalitetom života. Oboleli koji navode veći broj briga vezanih za bolest češće upotrebljavaju depresivni koping nego oboleli koji su manje zabrinuti. Drossman (1989) je opisao veliki broj problema sa kojima se sreću oboleli od IBD, uz napomenu da je strah od gubitka kontrole nad crevima i od razvoja karcinoma učestaliji kod obolelih od ulceroznog kolitisa, dok je telesni bol, nepredvidivost toka bolesti i pitanje o ostvarivanju roditeljstva - glavni izvor zabrinutosti kod obolelih od Kronove bolesti. Od osoba obolelih od IBD njih 74% veruje da psihosocijalni faktori utiču na tok njihove bolesti, što je značajno više nego kod obolelih od drugih oboljenja. Više od 50% obolelih smatra da stres i crte ličnosti utiču na razvoj oboljenja, dok više od 90% njih veruje da stres bitno utiče na tok bolesti. Kliničari takođe često iznose zapažanja da fiziološki i psihološki stres može dovesti do relapsa i do pogoršanja bolesti tokom relapsa.

Psihosocijalni faktori – sistematizacija

Uprkos tome što su brojni autori pokušali da grupišu psihosocijalne faktore, udružene sa hroničnim zapaljenskim bolestima creva, još uvek nema adekvatne sistematizacije pomenutih faktora. Po nekim predlozima, oni se mogu klasifikovati u sledeće grupe: kulturološki faktori, sociodemografski faktori, psihički poremećaji, stres, koping, socijalna podrška i crte ličnosti.

Kulturološki faktori

Kulturološki faktori uključuju verovanja, stavove i informisanost okoline obolelog. Od njih zavisi kakav će biti odnos okoline (ško-

la, radno mesto itd.) prema oboleloj osobi. Prihvatanje i razumevanje potreba obolelog uključuje niz mera kao što su obezbeđivanje blizine toaleta, češćih pauza ili bolovanja. U najgorem slučaju, odnos okoline može voditi od nerazumevanja do stigmatizacije, što ima negativan uticaj na psihofizičko funkcionisanje obolele osobe.

Sociodemografski faktori

Sociodemografski faktori (pol, starost, obrazovanje, radni status, bračni status, mesto življenja) utiču ne samo na shvatanje prirode bolesti i dostupnost zdravstvene službe, već i na psihičko funkcionisanje. Tako će npr. postavljanje dijagnoze u mlađem uzrastu biti vezano za problem realizacije životnih ciljeva, dok će bračni status uticati na elemente socijalne podrške.

Socijalna podrška

Socijalna podrška značajno utiče na tok IBD. Elementi socijalne podrške su tip podrške (informativna, emocionalna, finansijska, afirmaciona, afilijativna), izvor podrške (članovi porodice, lekar i drugo medicinsko osoblje, udruženja obolelih), dostupnost podrške, kvalitet podrške i potreba za podrškom samog obolelog. Kod svakog obolelog potrebno je proceniti sve ove elemente kako bi se planirao individualni pristup u okviru psihosocijalne podrške. Iskustva pokazuju da je emocionalna podrška najbitnija. Kod pojedinaca na elemente socijalne podrške bitno utiču crte ličnosti. Nedostatak, npr. socijalne podrške, neće bitnije uticati na obolele koji u skladu sa crtama ličnosti nemaju veliku potrebu za njom. U danas najčešće primenjivanim programima socijalne podrške akcenat se stavlja na informativnu podršku. Poka-

zano je da je veća informisanost pacijenta o bolesti povezana sa boljom adhirencijom, ali i sa višim stopama anksioznosti i nižim kvalitetom života. Zato je neophodno kod svakog pojedinačnog pacijenta proceniti da li će pružene informacije o bolesti dovesti do poboljšanja ili pogoršanja stanja, što podrazumeva i procenu ličnosti obolelog.

Psihički poremećaji

Psihički poremećaji jesu, po nekim autorima, najbitnija grupa psihosocijalnih faktora. Faktori rizika za psihičke poremećaje kod IBD pacijenata uključuju sociodemografske faktore i faktore vezane za samu bolest. Sociodemografski faktori rizika uključuju starost u vreme postavljanja dijagnoze, socioekonomski status, pol i kulturološku i etničku pripadnost, npr. otkrivanje bolesti u starijim godinama korelira sa intenzivnijim depresivnim simptomima, nezavisno od dužine trajanja bolesti. Faktori rizika vezani za samu bolest uključuju tip dijagnoze, aktivnost i težinu bolesti, dužinu trajanja bolesti, broj godišnjih relapsa, medikaciju (kortikosteroidi i imunosupresivna terapija), intenzitet bolova i drugih simptoma, ekstraintestinalne manifestacije i komplikacije. Brojna istraživanja upućuju na to da su psihološki faktori bolji prediktori individualnih razlika u psihosocijalnom funkcionisanju obolelih nego što su to faktori vezani za samu bolest. U vezi sa psihološkim morbiditetom IBD pacijenata, od ključnog značaja je subjektivna percepcija bolesti. "Videti svoju bolest kao problem" pokazalo se u jednom istraživanju kao jedina nezavisna varijabla, koja je prediktor depresivnih simptoma kod mlađih ljudi. Prisustvo psihičkih poremećaja kod obolelih od IBD značajno utiče na adhirencu, spavanje, porodično funkcionisanje, fizičke simptome, percepciju bolesti i kognitivno funkcionisanje obolelih. Kada su

npr. u pitanju fizički simptomi, abdominalni bol može biti ili posledica aktivne bolesti ili simptom psihičkog poremećaja.

Najčešći psihički poremećaji kod IBD pacijenata su anksioznost i depresivnost. Rezultati studije, koju su sprovedi *Nazarinasab i sar. (2017)*, pokazuju da 36.2% obolelih od UC imaju neki oblik mentalnog problema ili poremećaja, među kojima su anksioznost i depresivnost najzastupljeniji. Najosetljiviji periodi za razvoj anksioznosti i depresivnosti kod IBD pacijenata su periodi vezani za početak bolesti i postavljanje dijagnoze kao i periodi pogoršanja bolesti.

Kod obolelih od IBD nivoi anksioznosti i depresivnosti su viši nego kod zdravih osoba. Novija istraživanja navode to da je anksioznost prisutna kod 19.1% IBD pacijenata, dok je u kontrolnoj grupi zdravih iznosila 9.6%, a depresivnost je prisutna kod 21.2% IBD pacijenata i kod 13.4% pripadnika kontrolne grupe zdravih. Studija, obavljena u našoj zemlji (*Filipović i sar., 2007*), koja je uključivala novodijagnostikovane slučajeve IBD i kontrolnu grupu obolelih od karcinoma kolona, prikazuje rezultate koji ukazuju na više nivoe anksioznosti i depresivnosti kod obolelih od IBD nego u kontrolnoj grupi. U odnosu na aktivnost bolesti, nivoi anksioznosti i depresivnosti kod IBD pacijenata su viši u fazi relapsa nego u fazi remisije. Kod obolelih od IBD, stope anksioznosti i/ili depresivnosti se prema nekim podacima kreću se od 29%-35% tokom remisije, dok se tokom relapsa povećavaju na 80% za anksioznost i na 60% za depresivnost. Po drugim autorima, kod IBD pacijenata u fazi aktivne bolesti anksioznost je bila prisutna kod 66.4% ispitanika, a depresivnost kod 34.7%, dok je anksioznost u fazi remisije bila prisutna kod 28.2%, a depresivnost kod 19.9% ispitanika. Studije koje posmatraju UC i CD odvojeno, ukazuju na to da su oba podtipa IBD povezana sa višim nivoima anksioznosti i depresivnosti. Prema nekim istraživanjima, kod

obolelih od UC anksioznost je bila prisutna kod 31% njih a depresivnost kod 22% ispitanika, dok je kod obolelih od CD anksioznost bila prisutna kod 37% a depresivnost kod 24.4% ispitanika. Pregledna studija iz 2016., koja je ispitivala prevalencu anksioznosti i depresivnosti kod IBD pacijenata, došla je do sledećih rezultata: oko 15% pacijenata ima depresiju i oko 20% pacijenata ima simptome depresije, što je više nego u opštoj populaciji. Pacijenti sa aktivnom bolešću imaju signifikantno višu prevalencu depresivnih simptoma (40.7%) u poređenju sa onima u remisiji (16.5%) ali i dalje više nego u opštoj populaciji. Oko 20% pacijenata ima anksioznost i 35% ima simptome anksioznosti što je tri do četiri puta više nego u opštoj populaciji. U fazi aktivne bolesti oko 3/4 pacijenata imaju simptome anksioznosti, dok ih u fazi remisije ima blizu 1/3 obolelih. Samo oko 30% pacijenata dobija ispravnu dijagnozu anksioznosti pri poseti lekaru.

Broj istraživanja koja se bave drugim psihičkim poremećajima kod IBD pacijenata je manji i pokazuju da je prevalenca fobičnih poremećaja 7.4% što je više nego u opštoj populaciji, kao i da postoji viša životna prevalenca paničnog poremećaja i opsesivno-kompulzivnog poremećaja.

Dokazano je da prisustvo psihičkih poremećaja kod IBD pacijenata predstavlja faktor rizika za lošiji tok i razvoj težih oblika bolesti. U tom smislu, prospektivne studije bi obezbedile bolje razumevanje uticaja psihijatrijskih poremećaja na tok IBD. Odnos između depresije i toka bolesti moguće da je delom uslovljen uticajem psihičkog poremećaja na prihvatanje lečenja, jer je pokazano da oboleli od IBD sa psihijatrijskim komorbiditetom imaju signifikantno lošiju adherencu. Podaci o negativnom uticaju anksioznosti i depresivnosti na IBD pacijente podržavaju preporuke o rutinskom skriningu pacijenata, posebno zbog činjenice da anksioznost i depresivnost kod IBD pacijenata često bivaju neprepoznati.

Današnji vodiči za tretman IBD uključuju i preporuke za procenu anksioznosti i depresivnosti i izbor adekvatnog i pravovremenog tretmana za pomenuta stanja.

U okviru razmatranja psihičkih poremećaja kod IBD pacijenata neophodno je pomenuti i mogućnost razvoja psihičkih poremećaja kao neželjenih efekata terapije, pre svega kortikosteroida. *Farder i sar. (2007)* posmatrali su tokom tri meseca pacijente koji su primali minimalno 20 mg prednisona dnevno i našli kako su se kod 52% ispitanika razvili psihijatrijski simptomi kao neželjeni efekti. Kod 12% njih razvili su se simptomi manije i depresivnosti, koji su zahtevali hospitalizaciju. Takođe, sam patofiziološki proces na nivou creva, posredstvom proinflamatornih citokina, može dovesti do emocionalnih i kognitivnih izmena, koje u dužem vremenskom periodu mogu dovesti i do morfoloških izmena u CNS.

Stres

Savremeni koncept stresa u suštini predstavlja biopsihosocijalni model stresa koji se bazira na savremenim saznanjima iz oblasti psihoneuroendokrinoimunologije. U okviru ovog modela, stres se definiše kao celoviti odgovor pojedinca kao biopsihosocijalnog jedinstva na delovanje bilo kog stresora, koji ugrožava njegovu homeostazu. Sam stres ima sledeće komponente: ličnost, stresor, stresna reakcija, socijalna podrška, posledice stresa i lečenje. Između svih pomenutih komponenti stresa, kao i između elemenata unutar svake komponente, postoje složene interakcije koje mogu rezultirati u konačnom povoljnom (smirivanje stresa) ili nepovoljnom ishodu (održavanje stresa). Stresor se definiše kao svaki činilac (biološki ili psihosocijalni, interoceptivni ili eksteroceptivni) koji ozbiljno ugrožava biopsihosocijalnu ravnotežu osobe. Kod IBD pacijenata, osim ranih i aktuelnih stresogenih događaja, samo prisustvo bolesti

nosi sa sobom stresogeni potencijal: dijagnostičke i terapijske procedure, hospitalizacije, komplikacije, invaliditet, ograničeno svakodnevno funkcionisanje, intenzitet i učestalost simptoma i sam inflamatorni proces.

Uloga stresa u nastajanju IBD još uvek nije potvrđena ali nema sumnje da je stres okidač za egzacerbaciju bolesti i faktor koji značajno utiče na simptomatologiju i tok IBD. Uprkos tome što su mnogi pacijenti skloni da početak bolesti dovedu u vezu sa nekim "stresom", istraživači nisu našli da su stresogeni životni događaji nezavisni faktori rizika za početak IBD. Nasuprot tome, dokazana je pozitivna povezanost između izloženosti stresorima i učestalijih relapsa. Takođe je pokazano da hronični i kumulativni stres ima bitniju ulogu od akutnog stresa. Postoje i podaci da je veza između stresa i crevne inflamacije različita kod UC i CD pacijenata. Međutim, rezultati istraživanja odnosa između stresa i IBD su i dalje nekonzistentni. Smatra se da je to delom posledica različite definicije stresa a delom posledica posmatranja mešovitih uzoraka koji su uključivali ili i UC i CD ili i pacijente u remisiji i pacijente u fazi relapsa. Glavni trendovi aktuelnih studija odnose se na diferencijaciju između UC i CD pacijenata kao i na individualnu, subjektivnu percepciju stresa i emocionalni odgovor pojedinca na njega, nasuprot posmatranju "objektivne izloženosti stresoru".

Koping (coping)

Pojam „coping“ (suočavanje, konfrontacija sa stresom, pokušaj prevladavanja stresa) se definiše kao skup svih kognitivnih i bihevioralnih aktivnosti koje osoba svesno sprovodi, kada se nađe u situacijama koje pred nju postavljaju teške spoljašnje i unutrašnje zahteve, **koji prevazilaze** izvorne snage organizma, **sa ciljem** adaptacije na situaciju i očuvanje biop-

sihosocijalne ravnoteže. Istraživanja uticaja kopinga na kvalitet života kod IBD pacijenata su brojna, ali ne daju konzistentne rezultate. U nekim studijama je nađeno da oboleli od IBD u većoj meri koriste pasivne koping strategije. *Mussell (2004)* je mišljenja da su psihološke varijable, posebno depresivni koping (iritabilnost, socijalna izolacija, osećanje bespomoćnosti i rezignacije), glavni prediktori lošijeg kvaliteta života kod IBD pacijenata. *Larsson (2008)* nije našao korelaciju između kopinga i kvaliteta života, kao ni razliku u koping strategijama između pacijenata sa aktivnom i inaktivnom bolešću i između pacijenata obolelih od ulceroznog kolitisa i Kronove bolesti. *Bitton i sar. (2008)* našli su da kod osoba obolelih od IBD, koje imaju adekvatnije koping strategije, postoji manji rizik od javljanja relapsa, što podržava biopsihosocijalni model bolesti. Studija, koja se bavila uticajem aktivnosti bolesti na koping, došla je do sledećih rezultata: IBD pacijenti u fazi remisije su značajno zainteresovaniji za učestvovanje u lečenju, imaju niži nivo depresivne simptomatologije, češće koriste koping, usmeren na problem i imaju bolji kvalitet života od pacijenata u aktivnoj fazi IBD. Sa druge strane, nije nađena razlika između pacijenata u remisiji i pacijenata u relapsu u odnosu na korišćenje kopinga usmerenog na emocije.

Crte ličnosti

Crte ličnosti su osnovne jedinice strukture ličnosti i danas se definišu kao biološki determinisane predispozicije individue za relativno trajne obrasce razmišljanja, osećanja i ponašanja u sličnim životnim situacijama. Odnos između crta ličnosti sa jedne strane i psihičkog i somatskog stanja sa druge strane opisivan je kroz brojne modele koji naglašavaju direktan ili indirektan (medijatorski ili moderirajući) uticaj na zdravlje i bolest. Hronične zapaljenske bolesti creva su ranije kon-

cipirane kao tipične psihosomatske bolesti. U skladu sa pomenutim pristupom, ova oboljenja su posmatrana kao posledica dominantnog delovanja psiholoških faktora, uključujući i karakteristike ličnosti. Rana istraživanja ličnosti obolelih od IBD ukazivala su na značaj nezrelosti, zavisnosti i opsesivnih crta u etiologiji ulceroznog kolitisa. Ovakav pristup je brzo postao nepopularan, pa je zauzet stav da su promene u crtama ličnosti obolelih od IBD pre posledica dugotrajne bolesti dok premorbidna struktura ličnosti može uticati na prilagođavanje na bolest. Neki autori smatraju da su karakteristike ličnosti obolelih od IBD sekundarne i da nastaju kao posledica dugotrajne bolesti. Tokom dugotrajnih hroničnih bolesti kakva je IBD crte ličnosti se mogu menjati, delom pod uticajem faktora vremena i životnih iskustava vezanih ili nevezanih za IBD, a delom i pod direktnim uticajem patofizioloških dešavanja u crevima na CNS, posredstvom proinflamatornih citokina. Drugi autori smatraju da su crte ličnosti rezistentne na uticaj dugotrajne bolesti i da je konstelacija crta ličnosti premorbidna karakteristika koja direktno ili indirektno predisponira osobu za početak bolesti. Uticaj IBD na ličnost je potenciran time što simptomima obično počinju u adolescenciji, što dovodi do vraćanja obolelog u poziciju zavisnosti, upravo u periodu koji se karakteriše potragom za nezavisnošću, što utiče na samopouzdanje uz osećaj da se razlikuje od svojih vršnjaka. Problemi vezani za inkontinenciju i urgenciju diktiraju određene obrasce ponašanja koje karakteriše "opsesivna" preokupacija problemom najbližeg toaleta. Više istraživača je našlo da kod obolelih od IBD tokom vremena dolazi do blagog porasta opsesivnih crta ili neuroticizma, posebno kod obolelih od Kronove bolesti. Visoki nivoi aleksitimije opisani kod IBD pacijenata takođe mogu biti rezultat dugotrajne bolesti. Neki autori su našli da tokom trajanja bolesti IBD pacijenti

postaju “manje ekstravertni”. Tokom trajanja bolesti uticaj psihosocijalnih faktora na njen tok slabe i mogu u određenoj meri da budu ublaženi adekvatnom socijalnom podrškom.

Najčešće pominjane karakteristike ličnosti obolelih od IBD odnosile su se na opsesivno-kompulzivno ponašanje, neuroticizam, zavisnost, nezrelost, anksioznost, preteranu savesnost, nemogućnost za adekvatno ispoljavanje agresije ili ljutnje i perfekcionizam. *Aleksitimija*, koja se karakteriše problemima u prepoznavanju, regulaciji i ekspresiji emocija, kao i fokusiranjem na konkretne detalje spoljašnjih događaja, nije specifična za IBD, ali kod obolelih ona može uticati na “distress” manifestovanje kroz somatske simptome i ponašanje pre nego kroz verbalnu komunikaciju, posebno u slučajevima kada istovremeno postoji loša socijalna podrška ili introverzija. Danas se aleksitimija posmatra kao multidimenzionalni personalni konstrukt koji reflektuje deficit u kognitivnom procesuiranju i regulaciji emocionalnog stanja. Brojne studije pokazuju da kod IBD pacijenata postoje viši skorovi aleksitimije nego u kontrolnoj grupi zdravih. Osobe sa IBS i IBD se međusobno ne razlikuju po skorovima aleksitimije, ali imaju više skorove aleksitimije od zdravih. Oboleli od FGIDs su signifikantno više aleksitimični od IBD grupe. U odnosu na aleksitimiju nema razlike između UC i CD. Vrednosti aleksitimije nisu u odnosu sa dužinom trajanja IBD i sa nivoom aktivnosti bolesti. IBD pacijenti sa visokom aleksitimijom imaju lošije ishode bolesti, niži nivo psihosocijalnog funkcionisanja i lošiji kvalitet života. *Perfekcionizam* je jedna od karakteristika ličnosti, koja je još u ranim istraživanjima najčešće vezivana za IBD. Perfekcionizam je multidimenzionalni konstrukt koji se sastoji iz tri dimenzije: perfekcionizam usmeren prema sebi (postavljanje sebi nerealno visokih standarda i težnja da se oni dostignu), socijalno propisani perfekcionizam (osoba percipira da je ona cilj

nemoguće visokih standarda, koje postavlja ju značajni drugi ili društvo u celini) i perfekcionizam orijentisan na druge (osuđivanje drugih u skladu sa zahtevnim standardima). Visoki perfekcionizam je udružen sa maladaptivnim kopingom fokusiranim na emocije, neradim traženjem socijalne podrške i visokim distresom u situacijama kada zdravstveni problemi ograničavaju ili onemogućavaju dostizanje visoko postavljenih standarda. U slučaju prisustva hronične bolesti, perfekcionista, koji su pod pritiskom da pored ostalog budu i “savršeno zdravi”, mogu i fizičke simptome i druge zdravstvene probleme doživeti kao znak ličnog neuspeha. Negativan uticaj perfekcionizma na IBD moguće je objasniti preko njegove povezanosti sa negativnim kognitivnim predrasudama, visokom reaktivnošću na stresore i osećajem pritiska “biti i izgledati savršeno”. Budući da je IBD uvek udružen sa osećanjima stida, stigme i lične nečistoće, visoki perfekcionizam je posebno štetan za obolele od IBD. Zbog svega navedenog, visok perfekcionizam kod IBD vodi ka lošem psihosocijalnom funkcionisanju.

Najveći broj istraživanja crta ličnosti kod IBD pacijenata, pored aleksitimije i perfekcionizma, bio je usmeren na crtu *neuroticizma*. Nađeno je da kod IBD pacijenata postoji visok skor neuroticizma i da visok neuroticizam snižava psihološko blagostanje i kvalitet života. U okviru petofaktorskog modela ličnosti, neuroticizam predstavlja generalnu tendenciju da se dožive negativne emocije (tuga, strah, krivica, ljutnja, uznemirenost). Skor u domenu neuroticizma predstavlja psihološku meru praga osetljivosti na psihološke stresore, tj. meru opšte vulnerabilnosti na stres. Visoki neuroticizam ometa adaptaciju i predstavlja opštu dispoziciju za psihološki “distress” i mentalne poremećaje. Osobe sa visokim skorom u domenu neuroticizma su sklone snažnim i destabilizujućim emocijama, tj. jakim emotivnim reakcijama na sve

vrste draži i teškom smirivanju nakon emocionalnog doživljaja. Takođe su sklone iracionalnim reakcijama, slabo kontrolišu impulse, imaju slabe kapacitete za prevazilaženje stresa, anksiozne su, stalno zabrinute, često su loše volje, loše spavaju i sklone su psihosomatskim tegobama. Neuroticizam je tako pojedinačni grubi prediktor buduće psihopatologije preko odgovora na životne stresore, uključujući i poremećaje raspoloženja i anksiozne poremećaje. Visoki neuroticizam se može konceptualizovati kao dijateza za emocionalne poremećaje, uključujući depresiju i anksioznost. Osobe sa visokim skorovima neuroticizma takođe produkuju ili pogoršavaju životne stresore. U brojnim studijama je nađeno da je neuroticizam prediktor nižeg nivoa socijalne podrške, niskog kvaliteta života, povišenog morbiditeta i mortaliteta kod osoba sa hroničnim bolestima. Neuroticizam je glavni prediktor somatske osetljivosti i somatskih simptoma, tj. medicinski neosnovanih žalbi na simptome. Osobe sa visokim neuroticizmom su sklonije da se žale na različite telesne simptome, amplifikuju telesne senzacije i zbog toga često traže medicinsku pomoć, kao i da lošije procenjuju sopstveno zdravlje. Neuroticizam je povezan sa neadekvatnim kopingom koji sekundarno povećava emocionalnu reaktivnost. Osobe sa visokim neuroticizmom biraju manje adaptivne koping strategije u odgovoru na stres (izbor kopinga), a čak i kada odaberu adekvatne koping strategije (poput osoba sa niskim neuroticizmom) one su neefikasne, jer ne mogu da redukuju visok "distress" stepen koji imaju osobe sa visokim neuroticizmom (efektivnost kopinga). Osobe sa visokim neuroticizmom češće biraju koping fokusiran na emocije nego na problem. Nakon stresa, osobe sa visokim neuroticizmom češće razvijaju anksioznost i depresiju. Činjenice, koje govore u prilog tome da negativan uticaj neuroticizma na zdravstvene ishode mogu da mode-

riraju druge varijable, ukazuju na mogućnost predikcije uticaja ovog domena na ishode, ali i osmišljavanje mogućih intervencija za redukciju ovih uticaja.

Psihosocijalna podrška

Pri organizovanju različitih modaliteta individualne i grupne psihosocijalne podrške, ako je moguće u okviru savetovališta za obolele od IBD, trebalo bi poštovati nekoliko osnovnih pristupa: individualni, holistički, preventivni, sveobuhvatni i multidisciplinarni pristup.

Individualni pristup podrazumeva sagledavanje svakog obolelog kao jedinstvene i neponovljive celine i zasniva se na konceptu individualnih razlika.

Budući da obolela osoba predstavlja nedeljivu biopsihosocijalnu celinu, pri lečenju obolelih neophodno je afirmisati *holistički pristup*.

Preventivni pristup podrazumeva rano otkrivanje faktora rizika za loše psihosocijalno funkcionisanje, kao i mentalnog poremećaja u početnoj fazi, što omogućava pravovremenu intervenciju.

Sveobuhvatni pristup znači da programima psihosocijalne podrške treba obuhvatiti što veći broj obolelih, po mogućstvu sve obolele od IBD.

Multidisciplinarni pristup se obezbeđuje kroz integraciju aktuelnih saznanja iz oblasti gastroenterologije, psihijatrije i psihologije, uz formiranje multidisciplinarnih timova u okviru kojih će se problemi obolelih od IBD posmatrati sa različitih aspekata.

Imajući u vidu dokazani značaj psihičkog stanja obolelih od IBD na tok i prognozu bolesti, poštovanje ovih principa u svakodnevnom radu sa obolelima omogućilo bi poboljšanje njihovog mentalnog zdravlja a time i poboljšanja toka i prognoze IBD, kao i fizičkih i mentalnih aspekata kvaliteta života obolelih.

Literatura

- Addolorato G, Capristo E, Stefanini GF, Gasbarrini G. Inflammatory bowel disease: a study of the association between anxiety and depression, physical morbidity, and nutritional status. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:1013-1021.
- Ananthakrishnan AN. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: A Review. *Dig Dis Sci*. 2015; 60:290-298.
- Aronowitz R, Spiro HM. The rise and fall of the psychosomatic hypothesis in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1988; 10:298-305.
- Assche GV, Peyrin-Biroulet L, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B et al. Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months – Multicenter European cohort study. *Dig Liver Dis*. 2016; 48:592-600.
- Bagby RM, Parker JD, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale--I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res*. 1994; 38:23-32.
- Bagby RM, Taylor GJ, Parker JD. The Twenty-item Toronto Alexithymia Scale--II.
- Bannaga AS, Selinger CP. Inflammatory bowel disease and anxiety: links, risks, and hallenges faced. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015; 8:111-117.
- Barlow DH, Ellard KK, Sauer-Zavala S, Bullis JR, Carl JR. The Origins of Neuroticism. *Perspect Psychol Sci*. 2014; 9:481-496.
- Barlow DH, Sauer-Zavala S, Carl JR, Bullis JR, Ellard KK. The Nature, Diagnosis, and Treatment of Neuroticism: Back to the Future. *Clin Psychol Sci*. 2014; (3):344-365.
- Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut* 2008; 57:1386-1392.
- Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, Edwardes MD, Shah S, Ransil B, et al. Psychosocial Determinants of Relapse in Ulcerative Colitis: A Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2203-2208.
- Bolger N, Zuckerman A. A framework for studying personality in the stress process. *J Pers Soc Psychol*. 1995; 69:890-902.
- Borgaonkar MR, Townson G, Donnelly M, Irvine EJ. Providing disease-related information worsens health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bow Dis* 2002; 8:264-269.
- Boye B, Jahnsen J, Mogleby K, Leganger S, Jantschek G, Jantschek I, et al. The INSPIRE Study: Are Different Personality Traits Related to Disease-Specific Quality of life (IBDQ) in Distressed Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:680-686.
- Brooks AJ, Rowse G, Ryder A, Peach EJ, Corfe BM, Lobo AJ. Systematic review: psychological morbidity in young people with inflammatory bowel disease – risk factors and impacts. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 44:3-15.
- Convergent, discriminant, and concurrent validity. *J Psychosom Res*. 1994; 38:33-40.
- Costa PT, McCrae RR. Neuroticism, somatic complaints, and disease: is the bark worse than the bite? *J Pers*. 1987; 55:299-316.
- Crane C, Martine M. Social learning, affective state and passive coping in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Gen Hosp Psychiatry* 2004; 26:50-58.
- Cámara JA, Ziegler R, Bégé S, Schoepfer AM, Känel R. The role of psychological stress in inflammatory bowel disease: quality assessment of methods of 18 prospective studies and suggestions for future research. *Digestion* 2009; 80:129-139.
- Daniels GE. Nonspecific ulcerative colitis as a psychosomatic disease. *Medical Clinics of North America* 1944; 28:593-602.
- Drossman DA, Leserman J, Li Z. The rating form of IBD patient concerns: a new measure of health status. *Psychosom Med*. 1991; 53:701-712.
- Drossman DA, Patrick DL, Mitchell CM. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Functional status and patient worries and concerns*. *Dig Dis Sci*. 1989; 34:1379-1386.
- Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150:1262-1279.
- Drossman DA. Presidential address: gastrointestinal illness and the biopsychosocial model. *Psychosom Med*. 1998; 60:258-267.
- Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry* 1980; 137:535-544.
- Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 1977; 196:129-136.
- Farder L, Flahault A, Kettanen A. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors, and patient's opinion. *Br J Dermatol* 2007; 157:142-148.
- Fava GA, Pavan L. Large bowel disorders: II. *Psychother Psychosom*. 1976; 27:100-105.
- Filipovic BR, Filipovic BF. Psychiatric comorbidity in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20:3552-3563.
- Filipović BR, Filipović BF, Kerkez M. Depression and anxiety levels in the therapy naïve patients with inflammatory bowel disease and cancer of the colon. *World J Gastroenterol* 2007; 13:438-443.
- Flett GL, Baricza C, Gupta A, Hewitt PL, Endler NS. Perfectionism, psychosocial impact and coping with irritable bowel disease: A study of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Health Psychol*. 2011; 16(4):561-571.

- Gandhi S, Jedel S, Hood MM, Mutlu E, Swanson G, Keshavarzian A. The relationship between coping, health competence and patient participation among patients with inactive inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8:401-408.
- Gazzard BG, Price HL, Libby GW, Dawson AM. The social toll of Crohn's disease. *Br Med J*. 1978; 2:1117-1119.
- Gold N, Issenman R, Roberts J, Watt S. Well-adjusted children: an alternate view of children with inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal complaints. *Inflamm Bowel Dis*. 2000; 6:1-7.
- Graff LA, Walker JR, Lix L. The relationship of inflammatory bowel disease type and activity to psychological functioning and quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1491-1501.
- Hall NJ, Rubin GP, Dougall A, Hungin AP, Neely J. The fight for health-related normality: a qualitative study of the experiences of individuals living with established inflammatory bowel disease. *J Health Psychol*. 2005; 10:443-455.
- Hampson SE. Personality Processes: Mechanisms by which Personality Traits "Get Outside the Skin". *Annu Rev Psychol* 2012; 10:315-339.
- Helzer JE, Stillings WA, Chammass S, Norland CC, Alpers DH. A controlled study of the association between ulcerative colitis and psychiatric diagnosis. *Dig Dis Sci*. 1982; 27:513-518.
- Hengartner MP, Linden D, Bohleber L, Wyl A. Big Five Personality Traits and the General Factor of Personality as Moderators of Stress and Coping Reactions Following an Emergency Alarm on a Swiss University Campus. *Stress Health*. 2017; 33:35-44.
- Huang I-C, Lee JL, Ketheeswaran P, Jones CM, Revicki DA, Wu AW. Does personality affect health-related quality of life? A systematic review. *PLoS ONE* 2017; 12(3): 173806.
- Inflammatory Bowel Disease Patients and Their Healthy Siblings. *Psychosom*
- Jašović-Gašić M. Urednik. Psihoonkologija. Beograd: Medicinski fakultet; 1994.
- Jerant A, Chapman B, Duberstein P, Franks P. Effects of personality on self-rated health in I-year randomized controlled trial of chronic illness self-management. *Brit J Health Psych* 2010; 15:321-335.
- Jones MP, Wessinger S, Crowell MD. Coping strategies and interpersonal support in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:474-481.
- Jordan C, Sin J, Fear NT, Chalder T. A systematic review of the psychological correlates of adjustment outcomes in adults with inflammatory bowel disease. *Clin Psychol Rev*. 2016; 47:28-40.
- Keeton RL, Mikocka-Walus A, Andrews JM. Concerns and worries in people living with inflammatory bowel disease: A mixed methods study. *J Psychosom Res*. 2015; 78:573-578.
- Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Gill LE. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Com Health* 2001; 55:716-720.
- Lahey BB. Public Health significance of Neuroticism. *Am Psychol* 2009; 64:241-256.
- Larsson K, Loof L, Ronnblom A, Nordin K. Quality of life for patients with exacerbation in inflammatory bowel disease and how they cope with disease activity. *J Psychosom Res* 2008; 64:139-148.
- Lee-Baggeley D, Preece M, DeLongis A. Coping with interpersonal stress: Role of Big Five traits. *J Pers* 2005; 74:9-46.
- Lerebours E, Gower RC, Merle V, Brazier F, Debeugny S, Marti R, et al. Stressful Life Events as a Risk Factor for Inflammatory Bowel Disease Onset: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Gastroenterol* 2006; 102:122-131.
- Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzzi C, et al. Stress and Exacerbation in Ulcerative Colitis: A Prospective Study of Patients Enrolled in Remission. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1213-1220.
- Levenstein S. Psychosocial Factors in Peptic Ulcer and Inflammatory Bowel Disease. *J Consult Clin Psychol*. 2002; 70:739-750.
- Li J, Norgard B, Precht DH, Olsen J. Psychological Stress and Inflammatory Bowel Disease: A Follow-up Study in Parents Who Lost a Child in Denmark. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1129-1133.
- Liu S, Ren J, Hong Z, Li X, Yao M, Yan D, et al. An evil backstage manipulator: Psychological factors correlated with health-related quality of life in Chinese patients with Crohn's disease. *Sci*. 2013; 464-698.
- Malouff JM, Thorsteinsson EB, Schutte NS. The relationship between the five-factor model of personality and symptoms of clinical disorders: A meta-analysis. *J Psychopathol Behav Assess*. 2005; 27:101-114.
- Maunder RG, Greenberg GR, Hunter JJ. Psychobiological subtypes of ulcerative colitis: pANCA status moderates the relationship between disease activity and psychological distress. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2546-2551.
- Maunder RG, Levenstein S. The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: epidemiological evidence. *Curr Mol Med* 2008; 8:247-252.
- Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005; 54:1481-1491.
- McCrae RR, Costa PT. Personality trait structure as a human universal. *American Psychologist* 1997; 52:509-516.

- Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, Graff L. Controversies revisited: a systematic review of the comorbidity of depression and anxiety with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22:752-762.
- Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT. Antidepressants and inflammatory bowel disease: a systemic Review. *Clin Prac Epidemiol Mental Health*. 2006; 2:24.
- Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med* 2004; 66:79-84.
- Moreno-Jimenez B, Blanco BL, Rodriguez-Munoz A, Hernandez EG. The influence of personality factors on health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *J Psychosom Res*. 2007; 62:39-46.
- Morys JM, Kaczowka A, Jezevska M. Assessment of selected psychological factors in patients with inflammatory bowel disease. *Prz Gastroenterol* 2016; 11:47-53.
- Moser G, Maeir-Dobersberger T, Vogelsang H. Inflammatory bowel disease: Patient's beliefs about the etiology of their disease – a controlled study. *Psychosom Med*. 1993; 55: 131.
- Mussell M, Bocker U, Nagel N, Singer MV. Predictors of disease-related concerns and other aspects of health-related quality of life in outpatients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:1273-1280.
- Nakaya N, Tsubono Y, Nishino Y, Hosokawa T, Fukudo, S, Shibuya D, et al. Personality and cancer survival: The Miyagi cohort study. *Br J Cancer* 2005; 92:2089-2094.
- Nazarinasab M, Pakseresh S, Fadaei M. Investigating the Mental Health Status of Patients with Ulcerative Colitis and its Relationship with Clinical and Demographic Variables. *Int J Pharma Res Health Sci*. 2017; 5:1632-1636.
- Neuendorf R, Harding A, Stello N, Hanes D, Wahbeh H. Depression and anxiety in patients with Inflammatory Bowel Disease: A systematic review. *J Psychosom Res*. 2016; 87:70-80.
- Ode S, Robinson MD. Agreeableness and the self-regulation of negative affect: Findings involving the neuroticism/somatic distress relationship. *Pers Individ Dif*. 2007; 43:2137-2148.
- Ormel J, Bastiaansen A, Riese H, Bos EH, Servaas M, Ellenbogen M, et al. The biological and psychological basis of neuroticism: current status and future directions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37:59-72.
- Porcelli P, Leoci C, Guerra V, Taylor GJ, Bagby RM. A longitudinal study of alexithymia and psychological distress in inflammatory bowel disease. *J Psychosom Res*. 1996; 41(6):569-573.
- Porcelli P, Leoci C, Guerra V. A prospective study of the relationship between disease activity and psychologic distress in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:792-796.
- Porcelli P, Taylor GJ, Bagby RM, De Carne M. Alexithymia and Functional Gastrointestinal Disorders-A Comparison with Inflammatory Bowel Disease. *Psychother Psychosom* 1999; 68:263-269.
- Porcelli P, Zaka S, Leoci C, Centonze S, Taylor GJ. Alexithymia in Inflammatory Bowel Disease. *Psychother Psychosom* 1995; 64:49-53.
- Robertson D, Ray J, Diamond I, Edwards JG. Personality profile and affective state of atients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1989; 30:623-626.
- Sajadinejad MS, Asgari K, Molavi H, Kalantari M, Adibi P. Psychological Issues in Inflammatory Bowel Disease: An Overview. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:106502.
- Schwarz SP, Blanchard EB. Inflammatory bowel disease: A review of the psychological assessment and treatment literature. *Ann Behav Med*. 1990; 12:95-105.
- Selinger CP, Lal S, Eaden J, Jones DB, Katelaris P, Chapman G, et al. Better disease specific patient knowledge is associated with greater anxiety in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013; 7:214-218.
- Sewitch M, Dobkin P, Abrahamowicz M, Bitton A, Daly D, Wild G, et al. Psychological distress, social support and disease activity in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96:1470-1479.
- Smith TW, Mac Kenzie J. Personality and Risk of Physical Illness. *Annu Rev Clin Psychol* 2006; 2:435-467.
- Srinath AI, Goyal A, Zimmerman LA, Newara, MC, Kirshner, MA., McCarthy FN, et al. Predictors of abdominal pain in depressed pediatric inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20:1329-1340.
- Sutin AR, Zonderman AB, Ferrucci L, Terracciano A. Personality Traits and Chronic Disease: Implications for Adult Personality Development. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2013; 68:912-920.
- Szigethy E, Levy-Warren A, Whitton S, Bousvaros A, Gauvreau K, Leichter AM, et al. Depressive symptoms antinflammatory bowel disease in children and adolescents: a cross-sectional study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39:395-403.
- Triantafyllidis JK, Merikas E, Gikas A. Psychological factors and stress in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 7:225-38.
- Verma S, Tsai HH, Gjafer MH. Does better disease-related education improve quality of life? A survey of IBD patients. *Dig Dis Sci*. 2001; 46:865-869.
- Vinkers CH, Joels M, Milaneschi Y. Stress exposure across the life span cumulatively increases depression risk and is moderated by neuroticism. *Depress Anxiety* 2014; 31:737-745.
- Walker JR, Ediger JP, Graff LA. The Manitoba IBD Cohort study: a population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1989-1997.

LITERATURA

Wolfe BJ, Sirois FM. *Beyond standard quality of life measures: the subjective experiences of living with inflammatory bowel disease.* Qual Life Res. 2008; 17:877- 886.

Yekta M, Besharat MA, Roknoldini E. *Explanation of alexithymia in terms of personality dimensions in a sample of general population.* Soc Behav Sci. 2011; 30:133-137.

Zimmermann G, Rossier J, Meyer de Stadelhofen F, Giallard F. *Alexithymia assessment and relation with dimensions of personality.* Eur J Psychol Assess. 2005; 21:23-33.

LEKCIJA

12B

Kako poboljšati
kvalitet lečenja
pacijenata sa
inflamatornim
bolestima creva?

Priredila: Olga Mitrović

Poboljšanje kvaliteta lečenja u bilo kom zdravstvenom sistemu nije projekat ili cilj, već kontinuirani proces koji bi trebalo da bude sastavni deo organizacije i pružanja zdravstvene zaštite.

IBD su hronične imunološki posredovane bolesti creva koje karakteriše hronična upala, a dovode do progresivnog oštećenja creva i značajnog tereta bolesti za pacijente i njihove porodice. Često su praćene lošim dugoročnim ishodima u pogledu morbiditeta, hirurškog lečenja, hospitalizacije i kvaliteta života. Kako bi došlo do poboljšanja svih gore pomenutih kliničkih ishoda i kvaliteta nege, potrebno je podizati svest o IBD, edukovati i uticati na kvalitet lečenja ovih bolesti.

U današnje vreme veruje se da je procena kvaliteta života važna mera terapijskog ishoda. Terapijski cilj svakog lečenja je uspostavljanje duboke remisije bolesti, a samim tim pacijent dobija mogućnost da obavlja svoje redovne aktivnosti uz odsustvo aktivne faze bolesti. Ona može biti na nivou laboratorijskih nalaza, kliničke slike, histopatološkog nalaza, kao i endoskopska.

Ona smanjuje:

- broj komplikacija
- potrebu za hospitalizacijama i hirurškim lečenjem
- obezbeđuje **dobar kvalitet života pacijenta**

U indukciji remisije važan je prekid zapaljenske kaskade, a potom i normalizacije laboratorijskih nalaza, rasta, razvoja i nutritivnog statusa pacijenta.

U daljem toku savremeni terapijski cilj podrazumeva postizanje endoskopske remisije. Održavanje remisije podrazumeva stabilnu fazu bolesti uz stalne kontrole pacijenta, a po potrebi se vrši optimizacija terapije, kao i prevencija relapsa tokom vremena praćenja.

Kvalitet života ovih pacijenata se posebno izdvaja, jer ove bolesti po svom karakteru utiču na fizičke i socijalne osobine pojedinca,

emocionalne i kognitivne funkcije, komorbiditete, sposobnost rada, itd.

IBD ne utiče samo na bolesnikov kvalitet života, već i na sistem zdravstvene zaštite. Nekontrolisana bolest je skupa za lečenje. Dovodi do smanjenja produktivnosti na poslu ili u školi, kao i prolongiranom lečenju, odnosno, produženoj hospitalizaciji. Kada govorimo o ukupnom ekonomskom teretu kod UC, procenjuje se da se izdvaja 12,5 do 29,1 milijarde evra u Evropi. Ukupni direktni troškovi (uključujući konsultacije, lekove, hospitalizaciju i hirurško lečenje) iznose 5,4 do 12,6 milijardi evra u Evropi, a direktni troškovi rastu sa pogoršanjem težine bolesti. Poboljšanje kvaliteta lečenja moglo bi potencijalno smanjiti ekonomsko opterećenje IBD.

Postoji mnogo prostora za poboljšanje kvaliteta lečenja kod IBD. Neki od primera jesu da pacijenti često traže drugo mišljenje gastroenterologa, lekari koji nepoštuju terapijski pristup, kao i česta pojava subdoziranoosti pacijenata lekovima, itd. Poboljšanje kvaliteta lečenja takođe bi moglo smanjiti takve nedoslednosti i promenljivosti u nezi među regionima i centrima.

Lečenje danas

Tokom poslednjih 20 godina, medicinska terapija se fokusirala na kortikosteroide i imunomodulatorne lekove. U današnje vreme naglašen je značaj bioloških i biosličnih lekova, koji dolaze u prvi plan. Za sada lepeza dostupnih bioloških lekova je zadovoljavajuća, ali to ne sprečava istaživače da idu dalje kako bi se što specifičnije lečenje za IBD pronašlo.

Nefarmakološke vrste terapija poput hirurškog lečenja i ishrane, takođe su se promenile. Uloga hirurškog lečenja, u tretmanu IBD, išla je u pravcu minimalno invazivnih procedura i smanjenje stopa komplikacija. Istorijski, hirurško lečenje je uobičajeno u

ovoj populaciji. Tokom čitavog života rizik od operacije je u rasponu od 50% do 80% kod pacijenata sa CD, a stopa kolektomije dostiže 30% kod pacijenata sa UC. Uvođenje bioloških lekova revolucioniralo je medicinski pristup IBD, a stope hirurškog lečenja su opale.

Nažalost, i pored najsavremenije konzervativne terapije, još uvek postoji određena grupa pacijenata koja ne reaguje na lečenje i kojima je, u tim slučajevima, neophodna operacija.

Upotreba nutritivne terapije kao lečenje, a ne kao podrška, izvodi se upotrebom suplemenata, enteralnom i parenteralnom ishranom, posebno u pedijatrijskoj populaciji. Smatra se da je enteralna ishrana superiornija od upotrebe kortikosteroida u lečenju akutne faze bolesti kod dece. Ovim načinom ishrane se postiže isti efekat u akutnom zaceljivanju mukozе, samo bez neželjenih efekata koji se javljaju pri upotrebi kortikosteroida.

Uprkos konstantnim poboljšanjima u kvalitetu zdravstvene zaštite, pacijenti sa IBD nastavljaju da se bore sa suboptimalnom kontrolom bolesti, komplikacijama koje se mogu sprečiti i negativnim posledicama terapije, uključujući ozbiljne infekcije i rak.

Poboljšanje kvaliteta zdravstvene zaštite

Da bi se poboljšala nega, mora se meriti kvalitet. Prema SZO, poboljšanje kvaliteta zdravstvene zaštite predstavlja „stepen u kojem zdravstvene usluge za pojedince i stanovništvo povećavaju verovatnoću željenih zdravstvenih rezultata. Zasnovan je na stručnom znanju, odnosno, dokazima i presudan je za postizanje univerzalnog zdravstvenog zdravlja.“

Donabedian definiše da u okviru kojim se to postiže postoje 3 komponente:

- struktura
- proces
- mera ishoda

Struktura predstavlja zdravstvenu zaštitu. *Proces* obuhvata pružanje zdravstvene zaštite pojedincu, a *mera ishoda* je proizvod same zdravstvene zaštite na pojedincu, odnosno kvalitet lečenja i života. Konstantno nadgledanje samog procesa je važno za poboljšanje kvaliteta lečenja, a promene u procesnim merama mogu se dovesti u korelaciju sa pozitivnim i negativnim ishodima, pružajući uvid u to šta deluje, a šta ne, što može dovesti do promena u strukturi.

Međutim, u teoriji sve izgleda moguće. U realnosti postoje razni problemi po pitanju merenja kvaliteta, jer ne postoji konstantnost i usklađenost.

Nijedan pokazatelj ne može da obuhvati širinu lečenja IBD, jer ono teži individualnom pristupu svakom pacijentu.

Zajednički globalni cilj

Kako bi unapredili kvalitet lečenja IBD pacijenata u SAD, započeta je kolaboracija nekoliko organizacija - mreža Improve Care Now (ICN), udruženje pacijenata (Crohn's & Colitis Foundation), Američko gastroenterološko udruženje (AGA) i Američki koledž za gastroenterologiju (ACG). Njihov zajednički, odnosno, globalni cilj je rad u pogledu definisanja, merenja i poboljšanja kvaliteta nege kod IBD pacijenata. Tokom poslednjih nekoliko godina pokazali su značajne rezultate.

Ovaj projekat definiše 7 ključnih stavki za poboljšanje *stope remisije*:

1. optimalan pristup lečenju
2. obučen i proaktivan IBD tim
3. tačna dijagnoza i klasifikacija bolesti
4. odgovarajući izbor i doziranje lekova
5. optimalan unos hranljivih sastojaka
6. optimalno psihosocijalno zdravlje
7. informisani pacijenti i porodice koji rade na samoedukaciji.

U pogledu pedijatrijskih pacijenata, tokom protekle decenije, učinjena su vidljiva poboljšanja u sklopu ovog projekta. Stope remisije povećane su sa 52% na 81%. Što je najvažnije, stope remisije bez prednizona poboljšale su se, takođe, sa 49% na 80%.

Kod 93% pacijenata postoji zadovoljavajući status rasta, a 90% ima zadovoljavajući nutricionistički status (sa 86%, odnosno 85%). Iako su pokretači ovih poboljšanja očigledno multifaktorski (tj. inovativne terapije, smernice za praćenje itd.), model poboljšanja koji primenjuje ICN očigledno poboljšava brigu o pedijatrijskim pacijentima sa IBD unutar same mreže.

Ovakav vid saradnje udruženja može se primeniti u svakoj državi, uz postojanje inicijative, istrajnosti i podrške. Ovi modeli pokazuju kako usklađenost može da dovede do poboljšanja kvaliteta nege, a samim tim i kvaliteta života IBD pacijenata.

Ključne tačke u poboljšanju kvaliteta lečenja

Do sada smo definisali nešto više materijala o kvalitetu lečenja i života IBD pacijenata. Sledeća tačka razmatranja će biti konkretni modeli koji su već implementirani u pojedinim zemljama, a mogu da posluže kao primer dobre prakse.

I. Postoji nekoliko ključnih tačaka u poboljšanju kvaliteta lečenja, koje uključuju učestvovanje i podršku **državnih institucija**. Njihova uloga je da definišu prioritete i ciljeve, obezbede kvalitetnu zdravstvenu zaštitu, olakšavaju donošenje zakonskih okvira i kontrolišu pružaoce usluga. Zdravstveni sistem je dužan da se pridržava kliničkih smernica i uključi stručnjake u donošenje odluka. Pacijenti, s druge strane, moraju biti angažovani, učestvovati u edukaciji i delovati povratnim informacijama iz svog iskustva.

U našoj zemlji i dalje se teži poboljšanju komunikacije sa državnim institucijama, shodno primerima iz okoline.

II. Centralna struktura u lečenju IBD je **multidisciplinarni tim (MDT)**. Zbog složenosti CD i UC, koji su povezani sa vanevretnim manifestacijama i drugim komplikacijama, potrebni su specijalisti iz različitih oblasti medicine. MDT koji učestvuje u lečenju IBD pomaže u pružanju optimizovane i personalizovane nege. Za efikasno pružanje zdravstvene zaštite MDT bi trebalo da čine specijalista za IBD – gastroenterolog (IBD-olog), hirur, radiolog, patolog, medicinska sestra za IBD, dijetetičar, farmaceut – kao i lekari drugih specijalnosti, psiholozi, dermatolozi, reumatolozi, oftalmolozi, opšte medicine, ginekolozi, itd.

Udruženje za hronične crevne inflamatorne bolesti Srbije (*engl. Serbian IBD Association - SIBDA*) čine lekari i stručnjaci iz svih oblasti, relevantnih za inflamatorne bolesti creva, a koje je osnovano radi ostvarivanja ciljeva u oblasti IBD. Tokom proteklih godina, organizovanjem skupova, edukacija, stvaranjem novih smernica i vodiča za lečenje, doveli su do podizanja zadovoljavajućeg nivoa znanja o IBD među lekarima, u odnosu na ranije godine. Napredak je u edukaciji lekara u primarnim /sekundarnim ustanovama i implementacije pravovremenog uvođenja agresivne terapije, kao i u proceni, odnosno, upućivanju pacijenta blagovremeno u tercijarne ustanove.

Multidisciplinarni tim ne podrazumeva samo doktore različitih specijalnosti. Već, takođe, podrazumeva podršku porodice, društva i udruženja pacijenata. Važno je da sve karike postoje, jer svi zajedno su značajni učesnici u poboljšanju kvaliteta lečenja.

MDT, kod nas, nije jasno struktuiran. Rad na definisanju MDT je naša budućnost.

Proces **“tranzicije u IBD”** se izdvaja kao posebni pristup MDT. IBD se sve češće dija-

agnostikuje u mlađoj populaciji, te je „tranzicija“ aktivni proces svrsishodnog i planiranog prelaska lečenja sa pedijatrijske populacije na negu koja je usmerena na odrasle pacijente.

Ovaj proces podrazumeva adekvatnu pripremu deteta, odnosno, prelazak odgovornosti i brige roditelja na samog pacijenta, kako bi dete blagovremeno preuzelo kontrolu nad svojom bolešću. Rezultat pripreme je ulazak u zdravstveni sistem odraslih i samostalnost, koja podrazumeva brigu o svom lečenju (zakazivanje pregleda, konsultacije sa svojim lekarom, korišćenje terapije i slično).

Procesi se mogu razlikovati među zemljama, pa čak i među gradovima. Prelaz se obično dešava u uzrasnoj dobi, između 16 i 18 godina. MDT treba da bude sastavljen od roditelja, pedijatra, gastroenterologa, psihologa, nutricioniste i po potrebi dodatnih članova. Tokom ovog perioda ovaj tim ima veliku ulogu, jer je pokazano da IBD može negativno uticati na obrazovanje i sveobuhvatni uspeh pacijenta. Adolescenti koji pate od hroničnih bolesti često više odsustvuju iz škole od zdrave dece, što može promeniti njihov obrazovni put.

Podrška i edukacija zdravstvenog sistema, MDT i roditelja dovodi do uspešne tranzicije, koja se ogleda u osvešćenosti pacijenta kao i njegovoj brizi o sebi i komplijansi tokom adultnog perioda.

IBD sestre svojim prisustvom značajno smanjuju broj poseta pacijenata bolnicama, kao i njihovu potrebu za ambulantnim lečenjem. IBD sestra učestvuje u edukaciji i pružanju podrške pacijentu, odnosno, upravljanju bolešću i praćenju terapije. Ona pruža kontinuitet nege, brzi pristup savetima i pregledu tokom akutizacije bolesti, učestvuje u komunikaciji sa pacijentima, usmerava na udruženje pacijenata, kao i upotrebu telemedicine ukoliko je potrebno.

U Srbiji još uvek ne postoji pravi termin IBD sestre, ali se na tome ambiciozno radi. Udruženje IBD sestara napravilo je inicijativu i proteklih godina često organizuju skupove kako bi uskladile svoj rad i učestvovala u poboljšanju kvaliteta lečenja IBD. Cilj njihovog udruženja jeste međusobna edukacija i učenje dobre komunikacije kako bi ispratila pacijente od početka do kraja, uzimajući u obzir i njihovo fizičko i psihičko stanje.

Dobar **odnos lekar-pacijent** dovodi do bolje informisanosti, obezbeđuje osećaj sigurnosti pacijenta, te bolju komplijansu i kvalitet lečenja. Postoje dokazi da je zajedničko donošenje odluka o lečenju pacijenta povezano sa većim zadovoljstvom i nižom anksioznošću kod IBD pacijenata. Komunikaciju mogu olakšati IBD sestra, obrazovne aplikacije ili veb stranice koje sadrže često postavljana pitanja.

III. Angažovanost pacijenta i **samoedukacija** osnažuje pacijenata da ima bolju kontrolu nad svojom bolešću i bude uključen u odluke o lečenju. Pružanjem pisanih/usmenih informacija razumljivom terminologijom u vezi sa lečenjem, dijagnostikom ili kada i kako da stupe u kontakt sa stručnjacima primarne/sekundarne zaštite, pacijent se može adekvatno edukovati.

Randomizirano ispitivanje pokazalo je smanjenje poseta klinici i brže lečenje akutnih pogoršanja u grupi koja se bavila samoedukacijom.

U tom pogledu, Udruženje za Kronovu bolest i ulcerozni kolitis Srbije – UKUKS, u saradnji sa IBD-olozima i lekarima, proteklih godina uspeali su da objave brojne brošure o životu ljudi sa IBD, ishrani, konzervativnom i hirurškom lečenju, roditeljstvu, trudnoći, anemiji, itd. Dostupnost informacija i inovacija vezanih za IBD pružena je u svim IBD ambulantama, kao i njihovim online platformama.

Novi pristupi koji vode u poboljšanje kvaliteta lečenja pacijenata

I. Konvencionalni pristup lečenju IBD fokusiran je na kontrolu simptoma, uz korišćenje pojačane farmakološke strategije – step-up pristup (sa progresivnim intenziviranjem terapije) i / ili hirurške resekcije ukoliko se bolest pogoršava ili izostaje terapijski odgovor.

Ovakav način lečenja podrazumeva kontrolu simptoma, ne menjajući tok ovih bolesti.

Čak i nakon hirurške resekcije, posebno kod CD, česti su recidivi.

Smanjenje aktivnosti bolesti u ranoj fazi IBD dovelo je do savremenog pristupa - „**ciljanog lečenja**“ (*engl. treat to target - T2T*), odnosno, postavljanjem cilja za praćenje i prilagođavanjem lečenja da bi se to postiglo. Krajnji cilj lečenja IBD ne bi trebalo da bude samo simptomatska remisija, već *holistički* cilj koji uključuje kontrolu upale, poboljšanje kvaliteta života, održavanje remisije, zaustavljanje progresije bolesti i sprečavanje progresivnog oštećenja creva i pratećih komplikacija. Takve strategije su usvojene za različite hronične poremećaje, kao što su reumatska stanja i dijabetes melitus.

Ovu promenu olakšava dostupnost snažnijih bioloških lekova koji omogućavaju lekarima da postignu dublje nivoe kontrole upale.

T2T pristup je zajednički pristup lekara i pacijenta.

To podrazumeva identifikovanje „cilja“, potom odabir terapije (u skladu sa rizikom od progresije bolesti), merenje osnovnih karakteristika bolesti, praćenje napretka i optimizaciju terapije za postizanje dogovorenog cilja.

Od značaja je da ove strategije uključuju MDT, komplijansu pacijenata, terapijsko praćenje lekova i postizanje čvrste kontrole bolesti.

Ograničenja ovakvog vida lečenja su materijalni razlozi i resursi koje ne može svaka zdravstvena ustanova da obezbedi (npr. tro-

škovi merenja fekalnog kalprotektina, nivoa leka, drugih markera, endoskopske sale i prisustvo lekara različitih specijalnosti).

II. Telemedicina, odnosno, korišćenje telefonskih usluga, video/audio komunikacije putem platformi ili e-pošte za savete o IBD važan su put komunikacije za pacijente kojima je potrebna trenutna podrška ili savet.

To predstavlja komforniji vid komunikacije, jer štedi vreme pacijentu koje provede u putu ili čekaonici, smanjuje broj poseta bolnici, a specijalisti omogućava više vremena za razgovor sa pacijentom.

Špansko istraživanje, koje je imalo preko 1200 poziva, pokazalo je da bi IBD sestra mogla da radi sa dve trećine pacijenata, a za ostatak je bio potreban lekar specijalista. Skoro 90% je rešeno samo telefonskim pozivom. Od ukupnih poziva 27% ticalo se lečenja IBD, 25% odnosilo se na zabrinutost zbog bolesti (uglavnom mogući recidiv), 25% odnosilo se na administrativna pitanja (kao što su zakazivanje termina) i 22% je bilo pitanja u vezi sa upravljanjem bolestima.

U Srbiji, tokom COVID-19 pandemije, udruženje pacijenata UKUKS u saradnji sa lekarima (IBD-olozima, psihologom, psihijatrom i nutricionistom), preko online platforme, uspešno je da realizuje projekat IBD telemedicina.

Pružanjem online podrške IBD pacijentima, od maja 2020. do marta 2021. godine, u nekoliko faza realizovano je ukupno 296 obavljenih pregleda, sa prosečnom ocenom zadovoljstva pacijenta 6,8 od 7.

Inovativna tehnologija, kao što je telemedicina, omogućava da se pacijentu pruži veći fokus i individualni pristup lekara.

III. Prisutnost i vidljivost udruženja pacijenata je od velikog značaja u poboljšanju kvaliteta lečenja. Pacijenti su glavni akteri u poboljšanju kvaliteta nege. Oni su važan resurs koji, kada im se daju odgovarajući alati,

mogu delovati kao sopstveni agenti za prikupljanje podataka u praćenju ishoda svoje nege.

U Srbiji je 2010. godine osnovano Udruženje za Kronovu bolest i ulcerozni kolitis Srbije – UKUKS, sa ciljem da zajedničkim radom, druženjem i razmenom iskustava pomognu obolelima i utiču na zdravstveni sistem kako bi bilo omogućeno kvalitetno lečenje. Podizanje svesti i edukacija dovode do osnaživanja pacijenata kako bi imali veću kontrolu nad svojom bolešću.

Uz podršku pacijenata, lekara, drugih udruženja (kako iz Srbije tako i iz Evrope) i drugih kolaboracija, došlo je do realizacije mnogih projekata zbog kojih naizgled nevidljive bolesti postaju vidljivije. Omogućili su organizovanje raznih tematskih seminara, tribina, IBD savetovališta u koje pacijenti dolaze i iznose svojim lekarima sve nedoumice, pisanje mnogobrojnih brošura i priručnika, kao i učestvovanje na međusobnim skupovima i podela iskustava. Projekat IBD “podcast”, u kojem lekari različitih specijalnosti pričaju o IBD, do sada je emitovan kroz veliki broj epizoda, sa još većim brojem pregleda.

Takođe, engleska verzija je dostupna preko Evropskog udruženja pacijenata, čiji su članovi i uz ogromnu podršku doprinose širenju svesti van ovih prostora. U sklopu UKUKS postoji besplatno psihološko i pravno savetovalište, koji doprinose kvalitetnijem radu udruženja.

Dugogodišnja saradnja i podrška lekara doprineli su da postignu i ostvare sve gore navedene projekte. Lekari rado učestvuju i često iniciraju projekte.

IV. Briga o psiho-fizičkom zdravlju. Mentalno zdravlje opisano je kao stanje blagostanja u kojem se osećate sigurni u sebe, imate pozitivno samopoštovanje, gradite se i održavate dobre odnose sa drugima, živite i radite produktivno, nosite se sa stresom svakodnevnog života i prilagođavate promenama.

Kada govorimo o IBD uglavnom se osvrćemo na fizičke osobine bolesti. Kada je bolest u aktivnoj fazi lako možemo odrediti prioritete lečenja, ali suočavanje sa dugoročnim stanjem može imati veliki uticaj na mentalno zdravlje.

Pacijenti se neretko susreću sa anksioznošću, depresijom, ismejavanjem i otuđivanjem od okoline, umorom i poremećajem ishrane.

Istraživanja sugerišu da ljudi koji žive sa IBD mogu imati dvostruko više mentalnih problema od opšte populacije.

Pokazalo se da u aktivnoj fazi bolesti oko 6/10 ljudi ima mentalnih problema, u poređenju sa 2/10 kada su u remisiji.

Zato je važno učestvovati u kompletnom, odnosno psiho-fizičkom lečenju IBD pacijenata kako bi kvalitet lečenja i života zaista se poboljšao. Možemo uticati na poboljšanje mentalnog zdravlja ovih pacijenata time što ćemo ih stimulirati da se edukuju, ostvare dobru komunikaciju sa svojim MDT i komplijansu, traže pomoć/podršku porodice i udruženja pacijenata (u kome je dostupna psihološka pomoć). Poseban aspekt je navođenje pacijenata posvećivanju meditaciji i fizičkoj aktivnosti.

Kvalitet lečenja IBD u Srbiji

Nakon svega navedenog, moramo naglasiti da mali broj zemalja u svetu ima ovakvu organizacionu strukturu i da uvek postoji prostor za napredovanje.

Promene koje vode poboljšanju lečenja IBD u Srbiji tokom poslednjih godina postoje, ali su postepene. Danas možemo konstatovati da je u poslednjim godinama bilo dosta dostupnih terapijskih opcija za CD nego ranije, kada je više opcija bilo za UC. Inovativni pristup kao što je transplantacija matičnim ćelijama u lečenju fistuloznih oblika veliki je napredak koji je odobren i biće dostupan u našoj zemlji.

Ciljevi kojima težimo u budućnosti su sledeći:

- priznavanje invalidnosti za osobe koje su imale hirurško lečenje, trajnu stomu, čak i za one koji su novodijagnostikovani. Razlog je drastična promena kvaliteta i načina života, kao i nerazumevanje okoline, naročito poslodavaca i/ili školstva.
- definisanju MDT
- osnivanje specijalizovanih IBD centara – odnosno, centara u kojima je omogućen MDT i kompletna dijagnostika potrebna za IBD
- IBD sestre kao sastavni deo IBD ambulante, dnevne bolnice i stacionara
- omogućiti kvalitetniju tranziciju – da zdravstveni centri budu povezani
- edukacija roditelja – kako bi deca bila samostalna
- korigovanje participacije za lekove, koje su visoke i često ljudima nepristupačne
- ubrzavanje dijagnostike pacijenata, odnosno, pružiti adekvatne resurse, u svim centrima omogućiti pacijentu pravovremeno dijagnostikovanje i adekvatno lečenje (npr. laboratorijski nalazi kao što su određivanje nivoa leka, antitela na biološki lek ili fekalni kalprotektin - da bude standardizovano).

U našoj zemlji često su resursi ograničeni, što pacijenta usmerava na privatnu dijagnostiku koja je, opet, skupa za određenu IBD populaciju.

- omogućiti dodatne i kontinuirane edukacije za lekare primarne/sekundarne zdravstvene zaštite, kako bi pacijenti bili lečeni, a potom ako je potrebno i upućeni pravovremeno u više ustanove
- primena enteralne i parenteralne ishrane, koja je dostupna svim pacijentima

Zaključak

Tokom protekle decenije, lekari i udruženja uložili su ogromne napore da povećaju kvalitet zdravstvene zaštite, edukacijom, saradnjom i kliničkim radom. Budućnost zahteva planiranje i sprovođenje na nacionalnom i multinacionalnom nivou, koji su vođeni strategijama upravljanja zdravljem stanovništva i usklađivanjem uloga različitih zainteresovanih strana.

U trenutku kada dođe do promene uslova, što podrazumeva angažman i zalaganje državnih institucija, svaka strategija za poboljšanje kvaliteta lečenja pacijenata se može primeniti. Uspostavljanje bolje komunikacije i saradnje između svih činilaca koji utiču na kvalitet zdravstvenog sistema dovelo bi do još boljeg i kvalitetnijeg lečenja pacijenata obolelih od IBD.

Literatura

Colombel JF, D'haens G, Lee WJ, Petersson J, Panaccione R. Outcomes and Strategies to Support a Treat-to-target Approach in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2020; 14, 254–266.

Egberg MD, Gulati AS, Gellad ZF, Melmed GY, Kappelman MD. Improving Quality in the Care of Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:1660-1669.

Hanauer, S. The expanding role of biologic therapy for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 63–64

<http://www.sibda.org/>

<https://ibridge.odweb.org/>

<https://ukuks.org/>

<https://www.crohnsandcolitis.org.uk/>

<https://www.ecco-ib.d.eu/>

Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults *Gut* 2019;68:1-106.

Samaan M, Irving P.M. The impact of updated NICE guidelines on biologic treatment of ulcerative colitis: reflections on past practices, the changing present and implications for the future. *Expert Opin Biol Ther*; 2016; 16: 975-977.

Tarabar D., *Inflamatorne bolesti creva*. 2011, Beograd: Bit inženjering.

Ye BD, Travis S. Improving the quality of care for inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2019;17:45-53.

Yu Y, Chen KC, Chen J. Exclusive enteral nutrition versus corticosteroids for treatment of pediatric Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Pediatr*. 2019;15:26-36.

ZAKLJUČAK

Savremeni pristupi u inflamatornim bolestima creva

Priredili: Petar Svorcan
Srđan Marković

Prirodni i klinički tok Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa može varirati od blage bolesti sa malo simptoma do komplikovane bolesti sa strikturama i fistulama. U jednoj francuskoj studiji zasnovana na opštoj populaciji o incidentalnoj pojavi Kronove bolesti, kumulativna verovatnoća pojave perianalne bolesti varirala je između 11% i 19% u periodu od 1 do 10 godina nakon postavljanja dijagnoze. U studiji od 983 pacijenata sa CD u Aziji došlo je do pojave striktura ili penetrantne forme CD u 41% i razvoja perianalne bolesti kod 25% pacijenata. Na drugom kraju spektra, slučajni terminalni ileitis može se dijagnostikovati kod 1,6% pojedinaca koji se podvrgavaju nedijagnostičkoj kolonoskopiji, sa neizvesnom, ali verovatno niskom stopom progresije do klinički manifestnog CD, za razliku od UC, većina pacijenata ima blagu do umerenu težinu i 10%-15% pacijenata može doživeti težak tok. U kohortnoj studiji zasnovanoj na populaciji, proktosigmoidna lokalizacija kolitisa dogodila se u 73% pacijenta; od toga se proširenje ekstenzivnosti bolesti javilo kod 23% pacijenata nakon 7 godina praćenja i bilo je pokazatelj lošije prognoze. Rizik od operacije za CD može biti do 46,6% i za UC do 15,6% deset godina nakon postavljanja dijagnoze, i značajno se smanjio tokom poslednjih šest decenija.

Simptomi povezani sa IBD mogu biti u rastućem i opadajućem trendu, ali osnovna sistemska upala može dovesti do progresivnog, kumulativnog i često ireverzibilnog oštećenja creva i rizika od komplikacija, ako se ne leči na odgovarajući način. Komplikacije povezane sa aktuelnom inflamacijom u CD uključuju striktore, opstrukcije, fistule, apscese i operacije, dok one povezane sa UC uključuju gubitak funkcije debelog i anorektalnog trakta, operaciju i kolorektalni karcinom. Druge komplikacije uključuju anemiju, malnutriciju, gubitak koštane gustine i progresivni gubitak kvaliteta života. Kod dece,

nekontrolisana inflamacija povezana je sa zastojem u rastu, rizikujući trajni gubitak visine. Slično drugim hroničnim bolestima, poput reumatoidnog artritisa, koncept kumulativnog oštećenja sada je priznat u IBD i može se meriti pomoću potvrđenih alata, kao što je Lemannov indeks.

Ograničene korelacije između inflamacije, simptoma i komplikacija

Podudarnost između inflamacije creva i simptoma može biti ograničena, naročito kod Kronove bolesti. U populacionim studijama utvrđeno je da više od 20% pacijenata sa CD imaju striktore i penetrantnu formu bolesti u vreme postavljanja dijagnoze, što sugerise kako klinički tiha upala može prethoditi postavljanju dijagnoze. Ažurirane preporuke STRIDE (odabir terapijskih ciljeva u IBD) namenjene su endoskopskom lečenju, smanjenju invaliditeta i vraćanju kvaliteta života i adekvatnog rasta kod dece, pored kontrole simptoma. Zbog toga, umesto pristupa „postepenog povezivanja“, u kojem se prilagođavanje lečenja zasniva na ozbiljnosti simptoma, preporučeni pristup lečenja ima za cilj zaceljenje sluznice i kontrolu upale i uključuje rani, agresivni tretman kod određenih pacijenata.

Kašnjenje u dijagnostici dovodi do neželjenih ishoda

Kašnjenje u postavljanju dijagnoze je češće kod CD nego kod UC - medijan kašnjenja, 7.6 meseci; interkvartilni opseg [IQR], 3.1–15.0 meseci kod CD i 3.3 meseca kod UC. Podaci iz švajcarske IBD kohorte pokazuju da se dijagnoza CD postavi sa zakašnjenjem kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata za 3 meseca (IQR, 1–9 meseci) i 6 meseci (IQR, 1–24

meseca), respektivno. Odrasli su češće imali strikture i zahtevali su operaciju creva češće. Štaviše, trajanje dijagnostičkog kašnjenja povezano je sa komplikacijama kao što su strikture i sa pojavom unutrašnjih fistula. U jednoj studiji, kod odraslih pacijenata sa CD u Francuskoj, odlaganje dijagnoze duže od 13 meseci bilo je povezano sa većim rizikom od velike operacije.

Dokazi o aktivnosti bolesti pre dijagnoze

Dugotrajno prisustvo gastrointestinalnih simptoma pre postavljanja dijagnoze IBD javlja se u oko 10% pacijenata u toku 5 godina. Osim toga, pacijenti kojima je dijagnostikovani sindrom iritabilnog creva ili depresija upućivani su u manjem procentu specijalistima, što sugeriše da je odlaganje postavljanja dijagnoze IBD možda povezano sa fokusiranjem na komorbiditete ili "neprecizne" dijagnoze. U populacionoj studiji, koja je koristila podatke iz danskog registra, Vadstrup i saradnici otkrili su značajno povećanje troškova zdravstvenih usluga, lekova na recept, usluga kućne nege, i gubitak produktivnosti rada u periodu od 10 godina pre dijagnoze IBD.

Zastoj u rastu i kašnjenje u pubertetu kod dece

IBD i nekontrolisana inflamacija mogu dovesti do oštećenja rasta i puberteta kod dece. Poremećaj linearnog rasta može biti jedini IBD simptom kod pedijatrijskih pacijenata. Oštećenje rasta je multifaktorske prirode i predstavlja zbir nedostataka u ishrani, izmenjenih navika u ishrani, proinflamatornih citokina i upotrebe kortikosteroida. Izraženo oštećenje rasta pri postavljanju dijagnoze, definisano kao visina Z-skora $< -2,5$, loš

je prognostički znak. Štaviše, IBD pacijenti pokazuju „sustizanje“ rasta nakon tipično očekivane starosti za zatvaranje ploče za rast (srednja vrednost dodatnih godina do odrasle osobe) visina: muški pacijenti sa CD 1,9 godina i muški pacijenti sa UC, 2,5 godine; pacijentkinje sa CD: 2,6 godina i žene sa UC, 2,8 godina, što ukazuje na to da postizanje remisije, čak i nakon dostizanja adolescencije, može omogućiti maksimalni potencijal rasta.

Rano lečenje može promeniti tok bolesti i sprečiti komplikacije

Podaci dosledno pokazuju da se dugotrajne IBD komplikacije ublažavaju ranim lečenjem i postizanjem remisije, tj. terapijskih ciljeva. U podacima o dugoročnom praćenju iz CALM studije, pacijenti sa ranim CD koji su postigli duboku remisiju, u poređenju sa onima koji nisu, imali su značajno manji rizik od novih fistula, apscesa, hospitalizacije ili operacije za CD (prilagođen HR, 0,19; 95% CI, 0,07-0,31) tokom prosečnog trogodišnjeg praćenja. Druge studije sa CD pacijentima su na sličan način pokazale da je rano lečenje nezavisno povezano sa poboljšanim dugoročnim ishodima. Podaci o uticaju rane terapije u UC su ograničeniji, ali kako je UC takođe progresivna bolest sa rizikom od kolorektalnog karcinoma, operacije i gubitka funkcije kolona, razumno je započeti lečenje ranije kako bi se umanjili ovi rizici.

Kako rano dijagnostikovati inflamatornu bolest creva

IBD su heterogene bolesti sa širokim varijacijama u prezentaciji. Aktivnost bolesti pri prezentaciji može biti u rasponu od blagih do teških i, kao što je diskutovano, simptomi

moгу biti blagi ili bolest može biti asimptomatska. To može učiniti IBD dijagnozu posebnim izazovom, naročito na nivou primarne zdravstvene zaštite. Danese i saradnici predložili su indeks crvenih zastavica ("red flag index" – Lekcija 1), koji se sastoji od upitnika od 21 stavke kako bi se pomoglo pružaoциma usluga u trijaži i pravovremenoj identifikaciji pacijenata sa simptomima koji se javljaju i odgovarajućem upućivanju specijalistima (dato u Lekciji 1). Koristan dodatak kriterijumima zasnovanim na simptomima je fekalni kalprotektin (FCAL). U velikoj meta-analizi, FCAL ≤ 40 mg/g je imao $\leq 1\%$ verovatnoću IBD, efikasno isključujući dijagnozu IBS. Slično, u studiji validacije indeksa crvenih zastavica (Lekcija 1), kombinujući indeks sa FCAL (Indeks crvenih zastavica ≥ 8 i/ili FCAL > 250 mg/g) povećali su pozitivnu prediktivnu vrednost sa 4% na 21% i negativnu prediktivnu vrednost sa 97% na 100%. Dijagnostički kriterijumi za IBD uključuju kombinaciju kliničkih simptoma, endoskopskih, biomarkera i radiološku dijagnostiku. Upućujemo čitaoce na odlične smernice koje su izneli Američki koledž za gastroenterologiju, Evropska organizacija Crohn's i Colitis.

Stratifikacija rizika i prognoza u dijagnostici

Odgovarajuća stratifikaciona prognoza za pacijente kod kojih je nedavno dijagnostiko-

van IBD od suštinskog je značaja za odabir najprikladnije strategije lečenja i praćenja. CD i UC fenotip i aktivnost bolesti pri početnoj prezentaciji mogu se jako razlikovati od ograničenih i blagih do opsežnih i komplikovanih. Određene osnovne kliničke karakteristike povezane su sa agresivnijim tokom bolesti sa većim rizikom od progresije i komplikacija. Kod pacijenata sa većim rizikom, ključna je rana kontrola inflamacije terapijom koja modifikuje imunitet. Međutim, imunosupresivne terapije su kratkoročno i dugoročno povezane sa bezbednosnim problemima i podrazumevaju značajne zdravstvene troškove. Stoga je razmatranje rizika, koristi i alternativa ključno za razvoj individualnog terapijskog plana za informisanog pacijenta. Važno je razlikovati aktivnost bolesti i težinu. Iako se prvi pojam odnosi na stepen upale u bilo kojem trenutku, drugi uzima u obzir fenotip i tok bolesti i pomaže u određivanju prognoze i predviđanju komplikacija. Na primer, pacijent sa niskom aktivnošću bolesti (sa malo ili bez simptoma i niskim markerima inflamacije) može imati visoku ozbiljnost (zbog istorije bolesti ili ponašanja), povećavajući rizik od progresije bolesti, i treba ga lečiti proaktivnije i agresivnije. Faktori loše prognoze za UC i CD su prikazani u tabeli 1.

Tabela 1. Faktori loše prognoze u Kronovoj bolesti i ulceroznom kolitisu

Faktori ozbiljnosti bolesti	CD	UC
Klinički		
Limitirana anatomska ekstenzivnost	○	○
Poremećaj u rastu	●	
Godine pri postavljanju dijagnoze <14	●	●
Godine pri postavljanju dijagnoze >40 (odrasli)	●	●
Pušenje	●	
Perianalna ili teška bolest rektuma	●	
Penetrantna bolest	●	
Strikturirajuća bolest	●	
Zahvaćenosti većeg segmenta ileuma (> 20cm) ili više različitih segmenata ileuma, bolest proksimalno od TI	●	
Ekstenzivna zahvaćenost creva	●	●
Hospitalizacija	●	●
Odlaganje dijagnostike	●	●
Potreba za kortikosteroidima	●	●
C. Difficile, CMV +		●
Serologija		
ASCA (+)	●	
ANCA (+)	●	●
Anti-CBir1 (+) (UC, pedijatrijski uzrast)	●	●
Anti-GM-CSF (+)	●	
Genetika		
NOD2 mutacija	●	

○ – blagi ● – ozbiljni

Faktori aktivnosti bolesti
Klinička slika
Biomarkeri
CRP
Fekalni kalprotektin
Albumin
Hemoglobin
Endoskopski skorovi koji definišu aktivnost

Rana terapija za Kronovu bolest

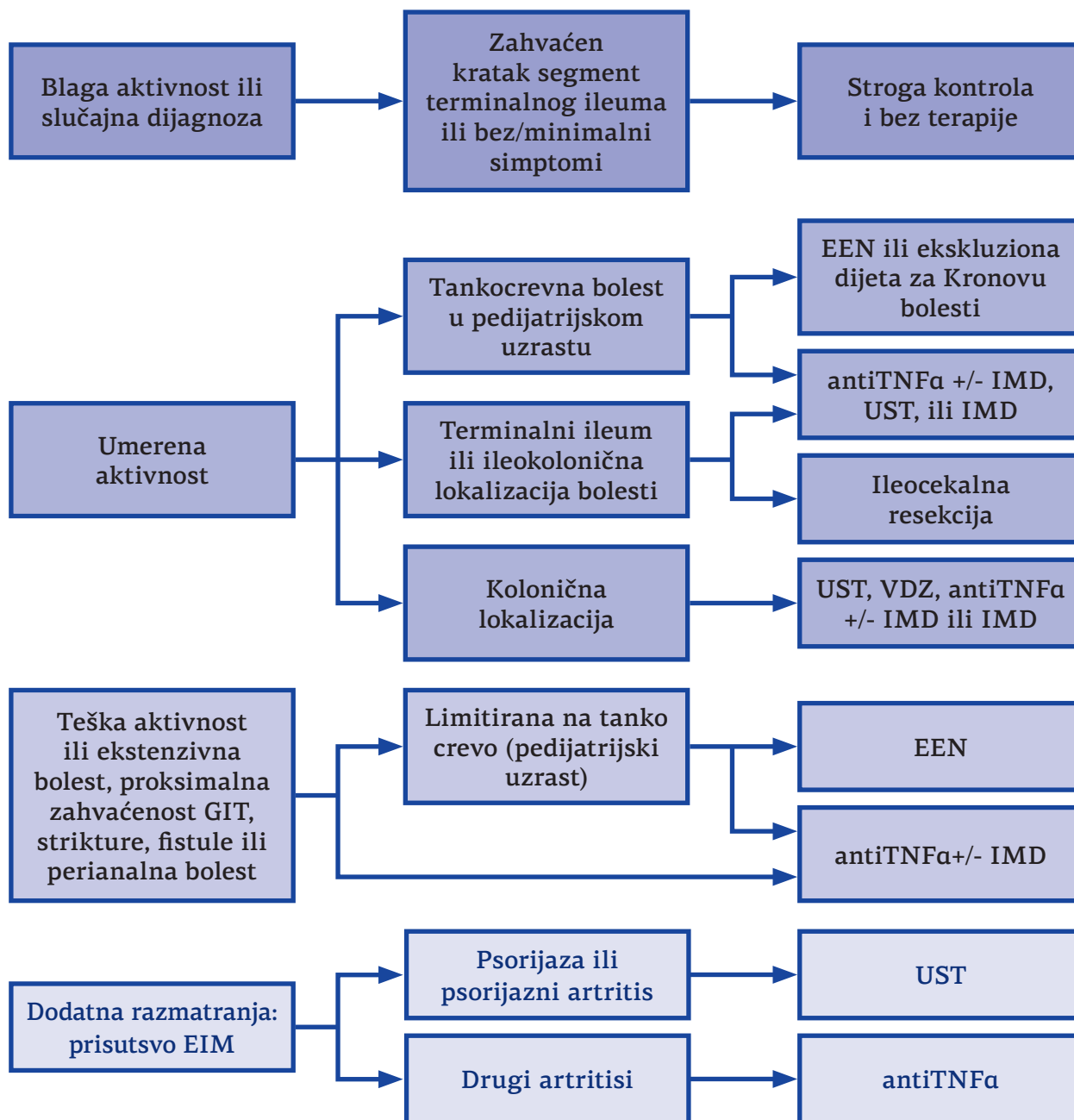
Farmakološke mere

Postoje dobre smernice zasnovane na dokazima za lečenje umerenih do teških oblika Kronove bolesti, ali je lečenje blagog CD manje jasno definisano u odsustvu kliničkih ispitivanja, posvećenih ovoj grupi pacijenata. U malom broju slučajeva koji imaju blagi inflamatorni CD sa blagom endoskopskom aktivnošću, bez simptoma i bez dokaza o strikturiranju ili fistulizaciji, rizik od progresije će verovatno biti nizak. Možda bi bilo razumnije pratiti takve pacijente bez terapije uz strogo praćenje, te čestu ponovnu procenu simptoma i praćenje FCAL i CRP. Ako pacijenti imaju blagu aktivnost bolesti, tada se može isprobati 8-nedeljni kurs budesonida i pacijenti se mogu pratiti posle terapije, nakon prestanka uzimanja steroida. Imunomodulatori (IMD) mogu biti razmatrani kod umerene bolesti koja ne reaguje na budesonid, uz vođenje računa o bezbednosnom profilu leka.

Zbog nedostatka direktnih ispitivanja, biološko pozicioniranje oslanja se na indirektnu podatke, poput meta-analiza i retrospektivnih studija. Za lečenje ranog umerenog do teškog CD, inhibitori faktora tumorske nekroze (antiTNFα sa ili bez imunomodulatora) ostaju glavni oslonac u lečenju. U meta-analizi randomizovanih kontrolisanih ispitivanja, infliksimab (IFX) i adalimumab (ADA) bili su superiorniji u odnosu na druge terapijske opcije za umereni CD. Ustekinumab (UST) je bio povezan sa manjim rizikom od ozbiljnih neželjenih događaja i infekcija, i može se uzeti u obzir kod pacijenata sklonih riziku. Kod umereno ak-

tivne Kronove bolesti, posebno kada je ograničena na kolon i nema značajno visok rizik, vedolizumab (VDZ) i ustekinumab (UST) su efikasne opcije prve linije sa dobrim sigurnosnim profilima. Osim toga, iako je odgovor na VDZ manji kod izloženih antiTNFα, pacijenti koji nisu bili na terapiji biološkim lekovima imaju višu stopu odgovora. Rezultati aktuelnih direktnih ispitivanja ("head to head") kao što su ustekinumab vs adalimumab (ClinicalTrials.gov ID: NCT03464136) i risankizumab vs ustekinumab (ClinicalTrials.gov ID: NCT04524611) pomoći će da se razjasni pozicioniranje bioloških lekova.

U slučaju teške forme Kronove bolesti ili ukoliko je bolest značajno visokog rizika, poput fistulizirajuće (penetrantne) bolesti ili stenozaantne bolesti, ili zahvatanja proksimalnog digestivnog trakta, antiTNFα terapija ostaje prvi izbor. Treba napomenuti da nema koristi od istovremene primene mesalazina sa biološkom terapijom i trebalo bi je prekinuti u vreme eskalacije na biološki lek. Kombinovana terapija biološkog leka sa IMD, najbolje proučena sa antiTNFα terapijom, važno je da se razmotri kod teške bolesti, naročito penetrantne odnosno perianalne bolesti. Povezana je sa poboljšanim ishodima, smanjenjem gubitka odgovora na antiTNFα i smanjenjem dugoročnih komplikacija. Mehanizam delovanja može biti posledica smanjenja imunogenosti i uticaja na nivo leka. Slični efekti nisu primećeni pri dodavanju IMD na UST ili VDZ, verovatno zbog niže uloge imunogenosti u metabolizmu lekova. Za pacijente sa perianalnim CD, multidisciplinarni pristup sa ranim upućivanjem na IBD hirurga je ključ za poboljšanje ishoda. Na grafikonu 1 su prikazane moguće terapijske opcije u CD.

Grafikon 1. Moguće terapijske opcije u Kronovoj bolesti


Ileocekalna resekcija kao terapija prve linije

Hirurško lečenje se često posmatra kao kasna terapijska opcija za CD, koja će biti pozicionirana nakon medakamentozne terapije, a stopa operativnih zahvata kod pacijenata sa CD je vremenom u opadanju. LIRIC (Laparoskopska ileokolonična resekcija u od-

nosu na infliksimab lečenje CD terminalnog ileitisa), randomizovano kontrolisano ispitivanje IFX naspram laparoskopske ileocekalne resekcije (ICR) kod odraslih pacijenata sa ograničenom terminalnom ilealnom bolešću nije pronašlo razliku u bezbednosti ili merama kvaliteta života nakon dve godine između dve grupe. Štaviše, dugotrajno, dugoročno praćenje (srednja vrednost 5 godi-

na), ICR grupa nije imala naknadnu resekciju, 42% nije dobilo nikakvu terapiju, a 74% nije dobilo biološki tretman. Novije analize isplativosti pokazale su da je ICR isplativiji nego IFX. ICR treba smatrati održivim početnim načinom lečenja ne samo kod pacijenata sa komplikacijama prilikom postavljanja dijagnoze, već i kod onih sa ograničenim stenozantnim ileocekalnim CD u uslovima zajedničkog odlučivanja, ili kada zabrinutost zbog bezbednosti biološke terapije predstavlja značajno pitanje.

Dijetetska terapija

Ekskluzivna enteralna ishrana (EEN) je upotreba polimerne ili elementarne formule, tipično u trajanju od 8 do 12 nedelja za indukciju remisije Kronove bolesti u pedijatrijskoj populaciji. Evropske smernice za pedijatrijski konsenzus preporučuju EEN kao terapiju prve linije za indukciju remisije kod pedijatrijskih pacijenata sa luminalnim CD. Ovo se zasniva na brojnim randomizovanim kontrolisanim studijama koje pokazuju da je EEN jednako efikasan kao i kortikosteroidi. Meta-analize ovih randomizovanih kontrolisanih studija su objavile stope kliničke remisije od 73% - 95%. Relaps nakon ovog perioda indukcije je uobičajen, obično je potrebna dalja terapija održavanja uz pomoć imunomodulatora ili bioloških lekova. Studije o EEN kod odraslih su ograničene i pokazale su mešovite rezultate, ali zahtevaju razmatranje primene u individualnim slučajevima.

Modifikacija integralnih namirnica u ishrani kao terapijska strategija kod IBD je novo područje interesovanja, poput mešavine specifičnih ugljenih hidrata i mediteranske dijeta za indukciju remisije CD (DINE-CD studija). Sličan rezultat u rezoluciji simptoma je ostvaren u obe grupe ispitivanih pacijenata. Studije o ishrani su veoma heterogene zbog relevantnosti sastava makro i mikronu-

trijenata u ishrani, kao i prisustva aditiva u hrani, načina prerade i pakovanja. Trenutno ne postoje preporuke za lečenje IBD, zasnovanog na specifičnom dijetetskom režimu, ali će buduće studije to dodatno razgraničiti.

Rana terapija ulceroznog kolitisa

U ulceroznom kolitisu, blaga bolest se može lečiti oralnom i/ili lokalnom terapijom mesalazinima, i moguće je na ovaj način postići kontrolu bolesti. Za umereno aktivni UC jesu efikasne opcije VDZ i UST i mogu biti bolje opcije prvog izbora u odnosu na antiTNFa terapiju, s obzirom na sigurnosni profil. U ispitivanju VARSITI, jedinom direktnom ispitivanju dva biološka leka – “head to head” studija (VDZ versus ADA) ($n = 769$), VDZ je bio bolji od ADA u postizanju kliničke remisije (31,3% naspram 22,5%; $P = 0,006$) i endoskopskog poboljšanja (39,7% vs. 27,7%; $P < 0.001$) kod umerenih do teških UC. Ako se VDZ ili UST ne mogu dati kao prava terapijska opcija u ovim slučajevima, antiTNF lekovi, posebno IFX, efikasna su opcija sa dobrim bezbednosnim profilom. Tiopurini se mogu uzeti u obzir kod umerenih UC nakon odmeravanja rizika u odnosu na korist. Kod pacijenata sa teškim UC koji zahtevaju hospitalizaciju, IFX je efikasan biološki lek za indukciju i održavanje remisije sa ili bez IMD. Kombinovana terapija u ispitivanju SUCCESS bila je povezana sa poboljšanim kliničkim, ali ne i endoskopskim ishodima u poređenju sa monoterapijom IFX. Kada se IFX koristi kao monoterapija u umerenoj do teškoj UC, s obzirom na mogućnost gubitka leka kroz stolicu, potrebno je merenje ranih koncentracija leka kako bi se osiguralo pravilno doziranje i rano otkrivanje imunogenosti, zajedno sa drugim farmakokinetičkim i bezbednosnim varijablama. Ne postoji jasna korist od isto-

vremene primene mesalazina sa biološkom terapijom u UC, i može se razmotriti njihovo obustavljanje kod pacijenata koji eskaliraju i započinu lečenje biološkim agensom. Neki pacijenti mogu imati akutnu tešku UC i tada je u pravom momentu potrebno doneti odluku šta pacijentu neodložno treba, IFX ili ciklosporin ili kolektomija.

Sagledati prisustvo i ekstraintestinalnih manifestacija

EIM su česte prateće pojave kod IBD pacijenata, procenjuje se da se javljaju kod 30% - 40% pacijenata. U švajcarskoj kohortnoj studiji, simptomi EIM se javljaju pre simptoma u sklopu IBD kod jedne četvrtine pacijenata; saradnja sa različitim specijalistima, uključujući, ali ne ograničavajući se na reumatologe, dermatologe, oftalmologe, od vitalnog je značaja ne samo za brzo upućivanje pacijenata sa EIM u sklopu IBD kako bi se omogućilo blagovremeno započinjanje terapije za oba stanja, već i za razmatranje izbora terapije, doze pa i dužine lečenja oba stanja. Na primer, VDZ, koji je gastroselektivan, povezan je sa povećanim rizikom od pogoršanja EIM čija aktivnost ne zavisi od luminalne aktivnosti bolesti. Kod pacijenata sa značajnim simptomima EIM, treba odmeriti potencijalnu korist VDZ u odnosu na drugu terapiju, poput antiTNFα lekova, koji imaju širi spektar dejstva na crevnu, ali i sistemsku inflamaciju.

Prediktori odgovora na terapiju inflamatornih bolesti creva

Broj terapijskih agenasa u IBD armamentarijumu je ograničen sa poznatom efikasnošću i bezbednosnim profilom. Osim toga, prvi biološki lek, bez obzira na izbor, ima najveću verovatnoću uspeha. Zbog svih ovih razloga, važno je biti pažljiv pri odabiru početne tera-

pije. Alati za podršku u kliničkim odlukama (CDST) i modeli predviđanja se razvijaju da bi pomogli u tome.

Pušenje je povezano sa manjom efikasnošću antiTNFα leka. Koristeći podatke iz ispitivanja ACT1 i ACT2, Vande Casteele i saradnici su razvili CDST, koji uključuje klirens IFX, učestalost stolice, rektalno krvarenje, broj belih krvnih zrnaca i telesnu težinu za predviđanje endoskopskog odgovora u UC u različitim vremenskim intervalima, sa tačnošću u rasponu od 80% ili više. Modeli eksterne validacije, međutim, imali su nižu prediktivnu vrednost, sa površinom ispod krive od 0,67 (95% CI, 0,61–0,74). Slični CDST su razvijeni za predviđanje odgovora na CD i UC sa VDZ. Takvi alati zahtevaju kliničke varijable koje su široko dostupne, nemaju povezane troškove i koje je moguće uključiti u diskusiju sa pacijentom. Na kraju, biomarkeri koji su specifični za osnovne mehanizme delovanja mogu biti najprecizniji u odabiru prave terapije za pacijenta. Iako ovi CDST i prediktori obećavaju, nijedan nije prospektivno potvrđen i još nije spreman za potpuno uključivanje u rutinsku kliničku praksu.

Prediktori neželjenih događaja sa terapijom inflamatornih bolesti creva

Genetska heterogenost koja se odnosi na metabolizam lekova utiče na neželjene događaje i može se koristiti za odluke o terapijskim opcijama. Tiopurin metiltransferaza (TPMT), prva identifikovana varijanta koja utiče na terapiju IBD, uključena je u metabolizam tiopurina sa smanjenom aktivnošću koja dovodi do teške leukopenije. Treba izbegavati tiopurine ili smanjiti dozu na osnovu genotipa i povezane aktivnosti TPMT. Mutacije Nudik hidrolaze (NUDT15) bile su umešane u rizik od leukopenije sa tiopurinom u evropskoj i azijskoj populaciji.

skoj populaciji. Kombinacija mutacija TPMT i NUDT15 čini skoro 50 % slučajeva sa teškom leukopenijom izazvanom tiopurinom. Preporučuje se testiranje na TPMT genotip ili nivo enzima i genotip NUDT15 pre početka terapije tiopurinom. Osim toga, polimorfizam u regionu HLA klase II (rs2647087) povezan je sa rizikom od pankreatitisa kod pojedinaca lečenih tiopurinom, 9% rizika kod heterozigota i 17% rizika kod homozigota.

Osim IMD, postoje izgledi za korišćenje genetskih varijanti za dalju pomoć u identifikaciji neželjenih događaja tokom biološke terapije. Najvažnije, u istraživanju udruženom za čitav genom na 1240 biološki "naivnih", prvenstveno evropskih pacijenata, Konzorcijum za personalizaciju antiTNF α terapije kod Kronove bolesti (PANTS) je otkrio da je DQA1*05 značajno povećao rizik od nastanka antitela na biološki lek, koja su bila odgovorna za gubitak odgovora na terapiju IFX (HR, 1,90; 95% CI, 1,60–2,25). Dodatne analize su otkrile da su razlike u haplotipovima povezane sa razlikama u imunogenosti prema IFX u odnosu na ADA. U novije vreme, obogaćivanje polimorfizma u TNF α (rs1799964) je nađen kod pacijenata sa paradoksalnom psorijazom na antiTNF α terapiju u poređenju sa onima bez njih u maloj kohorti od 53 pacijenata sa IBD. Potrebna su dalja istraživanja da bi se potvrdili ovi nalazi, ali genetske varijante mogu imati proširenu ulogu u budućem odabiru rane terapije.

Strategija lečenja prema cilju

Izbor početne terapije treba da bude praćen planom strategije lečenja do cilja sa donetim odlukama o tome kako će se proceniti odgovor na terapiju, kako će terapija biti optimizovana i dugoročnim strategijama praćenja, koje treba preduzeti nakon postizanja terapijskih ciljeva.

Izbor cilja

STRIDE predstavlja konsenzus, koji je pokrenut od strane međunarodnih eksperata i obuhvata skup postulata koji se odnose na terapijske ciljeve, pri čemu je primarni terapijski cilj klinička i endoskopska remisija. Ovo je nedavno ažurirano tako da terapijski cilj uključuje normalizaciju biomarkera kao kratkoročni cilj nakon značajne CALM studije. CALM, randomizovano kontrolisano ispitivanje na 244 pacijenata sa skoro dijagnostikovanim umerenim do teškim CD lečenim antiTNF α lekom u ranoj fazi bolesti, pokazalo je strategiju optimizacije lečenja antiTNF α leka i tiopurina u odnosu na postignuti cilj. Terapija zasnovana na kliničkim simptomima i normalizaciji biomarkera dovela je do toga da je više pacijenata postiglo primarnu krajnju tačku (zarastanje sluznice [CDEIS<4] sa odsustvom dubokih ulceracija) u 48. nedelji u poređenju sa korišćenjem samo kliničkih simptoma (prilagođena razlika rizika, 16,1%; 95% CI, 3,9–28,3; P = 0.010). Dugoročni produžetak studije CALM dodatno je pokazao da je postizanje ciljeva bilo endoskopske ili duboke remisije do 48. nedelje dovelo do smanjenja progresije bolesti tokom naredne 3 godine.

S obzirom na problem neusklađenosti sa prikupljanjem uzorka stolice za merenje FCAL, postoji sve veće interesovanje za identifikovanje biomarkera na bazi seruma kao terapijskih ciljeva. Serološki panel od 13 proteinskih markera, indeks endoskopskog lečenja (Monitor, Prometheus Biosciences, San Diego, CA), validiran kod CD pacijenata radi razlikovanja endoskopske aktivnosti, uporediv je sa FCAL i verovatno je superiorniji samo od CRP. Još jedan interesantan modalitet je ultrazvuk creva, koji omogućava neinvazivnu i jeftinu procenu parametara koji su u korelaciji sa aktivnošću bolesti (debljina zida creva, Doplerov signal i stratifikacija zidnog sloja) i korišćen

je za merenje početnog odgovora na terapiju, kao i tekuće procene aktivnosti bolesti i u CD i u UC. MRI je razuman alternativni način praćenja, sa 2 male studije koje izveštavaju o sposobnosti MRI da precizno diskriminiše za-rastanje sluznice na osnovu tačaka presecanja rezultata MaRIA i Nancy. Preporučujemo da se identifikuje odgovarajući cilj, u zavisnosti od karakteristika bolesti, dostupnosti resursa i preferencija pacijenata, i lečenja radi postizanja željenog rezultata, nakon čega sledi periodična ponovna procena.

Grupa eksperata se složila da je krajnji terapijski cilj CD i UC sprečavanje uticaja bolesti na život pacijenta (kvalitet života povezan sa zdravljem, invaliditet, fekalna inkontinencija), srednjeročnih komplikacija (obuhvataju oštećenje creva u CD, operacije povezane sa IBD i hospitalizacije usled relapsa IBD), proširenje ekstenzivnosti bolesti u UC, ekstraintestinalne manifestacije, trajna stoma, sindrom kratkog creva i dugotrajne komplikacije (gastrointestinalna i ekstraintestinalna displazija ili rak, mortalitet). SPIRIT (STRIDE 2) konsenzusom predlažu se preporuke o ciljevima koje treba postići u ispitivanjima modifikacije bolesti za sprečavanje progresije bolesti kod pacijenata sa IBD. Međutim, ove preporuke će zahtevati validaciju u stvarnim kliničkim studijama pre implementacije u kliničkoj praksi.

Postizanje cilja: optimizacija terapije i terapijsko praćenje lekova (TDM)

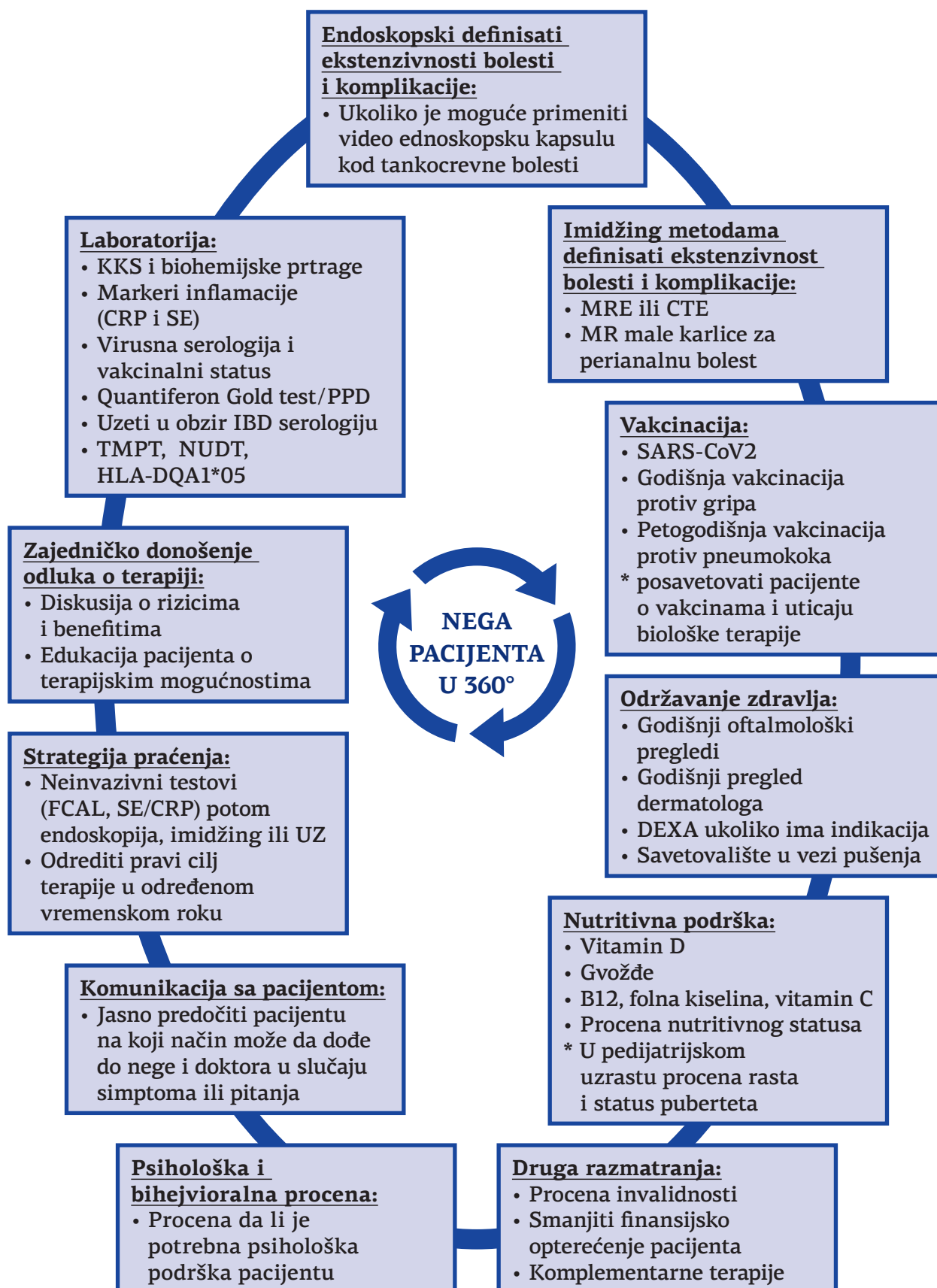
Bez obzira na izbor početne terapije, važno je optimizovati terapiju kako bi se postigla maksimalna korist za pacijenta, kao i u potpunosti iskoristiti njenu efikasnost u okruženju proširenih, ali još uvek ograničenih terapijskih izbora. Ova optimizacija podrazumeva prilagođavanje doze i intervala ili dodavanje leka za kombinovanu upotrebu i često se za-

sniva na terapijskom praćenju lekova (TDM). Ovo može biti jednostavno poput povećanja doze mesalazina (definisanog kao povećanje doze za 2,4 g/dan), što je, čak i kod klinički mirnih pacijenata, dovelo do smanjenja nivoa FCAL na <100 mg/g i bilo je vezano za produženje vremena do pojave recidiva tj. dužeg trajanja remisije bolesti. TDM se obično koristi za optimizaciju tiopurina i bioloških lekova. Kod tiopurina, monitoring metabolita je odavno prihvaćen. AGA smernice trenutno preporučuju upotrebu TDM za postizanje ciljnih koncentracija leka i procenu prisustva neutrališućih antitela na lekove visokog nivoa u slučaju gubitka odgovora na antiTNF α terapiju. Međutim, kontroverze ostaju nad korisnošću proaktivnog TDM sa antiTNF α agensima. Proaktivni TDM za biološke lekove takođe može ponuditi isplativost u poređenju sa empirijskim prilagođavanjem terapije. Dodatna nijansa TDM sa biološkim lekovima je izbor ciljne koncentracije. I AGA i grupa BRIDGE (istraživanje IBD na globalnom nivou) predložile su ciljne koncentracije na osnovu trenutno dostupne literature (Tabela 1 u Lekciji 7); BRIDGE nudi alat zasnovan na Internetu koji pomaže u izboru ciljnih koncentracija leka na osnovu karakteristika pacijenta. Ako se ovi ciljevi ne postignu, povećanje doze, skraćivanje intervala i/ili dodavanje imunomodulatora su moguće opcije uz naknadnu ponovnu procenu koncentracije leka dok se ne postignu ciljevi.

Održavanje cilja: stroga kontrola

Nakon postignutog cilja u lečenju, pacijente treba nastaviti redovno pratiti svakih 3-6 meseci uz kliničku posetu i neinvazivne inflamatorne markere (FCAL i CRP). Prospektivne studije pokazuju da povišen FCAL može predvideti relaps 3-4 meseca pre kliničkih simptoma i kod UC i kod CD, čineći ga održivim biomarkerom za praćenje, čak i u stanju remisije. U post-hoc analizi TAILORIX - ispitivanje

Slika 1. Aspekti nege IBD pacijenata u 360°



prilagođavanja doze IFX na simptomima kod pacijenata sa aktivnom CD, FCAL je bio visoko predvidljiv za zaceljivanje sluznice u njihovoj kohorti nakon 2. nedelje. U uslovima uporno abnormalnog FCAL, preporučna je procena koncentracije leka radi utvrđivanja mogućeg farmakokinetičkog uzroka neuspeha postizanja endoskopske i histološke remisije. Osim prognoziranih i medicinskog i hirurškog praćenja, ishodi u IBD su poboljšani kada postoji pristup od 360 stepeni brizi o pacijentu, u kojoj se prepliću preventivna nega, ishrana, upravljanje psihobihevioralnim ponašanjem i socioekonomska razmatranja, kao i negovanje otvorene komunikacije sa pacijentom i porodicom. (Slika 1) Interdisciplinarni tim za negu, koji se često opisuje kao „medicinski dom“, trebalo bi da uključi usluge za rešavanje svih ovih aspekata nege, a kada se primeni u ranom toku bolesti, pokazalo se da poboljšava ishode pacijenata. Postoji potencijal, u vidu korišćenja telemedicine i daljinskog nadgledanja, za proširenje sveobuhvatnih usluga za pacijente sa IBD na lokacije koje su ranije imale problem pristupa ili kod pacijenata zbog Covid-19 pandemije.

Novi ciljevi u fibrozi i remodeliranju tkiva

Preoblikovanje i uništavanje tkiva kod pacijenata sa IBD kontroliše MMP. U tom kontekstu, utvrđeno je da je ekspresija MMP9 povećana kod IBD, posebno kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom. Funkcionalni podaci u eksperimentalnim modelima upale ukazuju na važnu ulogu MMP9 u smanjenju propustljivosti epitela debelog creva i povećanju upale aktivacijom miozinske kinaze lakog lanca (MLCK). Štaviše, MMP9 je pogodio angiogenezu i stvorio proteolitičko okruženje sa zapaljenjem u crevima na mišjem modelu kolitisa koji je stimulirao priliv mijeloidnih ćelija u epitel debelog creva i proizvodnju TNFα.

Novi blokatori proinflammatoryh citokina i signalizacije citokina

IBD je područje gde ima dosta kliničkih studija. Na osnovu uspeha antiTNFα agenasa u IBD, intenzivno se traga za dodatnim efikasnim anticitokin strategijama. Međutim, nekoliko studija o novim blokatorima citokina dalo je razočaravajuće rezultate. Na primer, fontolizumab protiv IFNγ antitela pokazao je nisku efikasnost kod pacijenata za lečenje aktivne Kronove bolesti. Štaviše, secukinumab protiv antitela na IL-17A rezultirao je pogoršanjem Kronove bolesti kod mnogih pacijenata, verovatno zbog zaštitnih efekata IL-17A na epitelne ćelije creva. Shodno tome, inaktivacija IL-17A nije rezultirala poboljšanjem eksperimentalnog kolitisa kod miševa. Pored blokatora IFNγ i IL-17A, dve prospektivne studije nisu pokazale efikasnost antitela na IL-13 (anrukinzumab, tralokinumab) kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom uprkos obećavajućim rezultatima na životinjskim modelima kolitisa. Za razliku od ovih zapažanja, dodatni blokatori citokina pokazali su obećavajuće rezultate u kliničkim ispitivanjima.

Posebnu efikasnost su pokazali JAK inhibitori, i blokatori proinflammatoryh citokina IL-23. Citokinski medijatori inflamacije u IBD kao što su IL-9, IL-12, IL-23 i IFNγ se oslanjaju na signalizaciju signala Janus kinaze i aktivatora transkripcije (JAK-STAT). Osim toga, studije širom genoma pokazale su lokuse rizika u JAK regiji kod IBD pacijenata. Stoga je ciljanje na JAK-STAT privlačan terapijski modalitet u IBD. JAK1, JAK2, JAK3 i tirozin kinaza 2 (TYK2) su deo JAK porodice proteina tirozin kinaze. Tofacitinib je imao prednost kao oralni lek u poređenju sa trenutnim intravenskim (IV) ili subkutanom (SC) formulacijama bioloških agenasa. Brzi početak delovanja tofacitiniba je pozitivna osobina kao poboljšanje simptoma rektalnog krvarenja i učestalosti stolice može

doći u roku od 3 dana od početka lečenja pacijenata sa UC. Zbog toga je došlo do povećanog interesovanja za razvoj selektivnijih inhibitora JAK za poboljšanje efikasnosti i bezbednosnog profila ove grupe lekova. Selektivni JAK 1 inhibitori filgotinib i upadacitinib daju obećavajuće rezultate u lečenju IBD, prema preliminarnim rezultatima studija koje su u toku.

Citokin IL-23 je regulator T-helper (Th)-17 ćelija i puteva urođenih limfoidnih ćelija tipa 3 (ILC3) koji dovode do proizvodnje inflamatornih citokina, a inflamacija i polimorfizmi gena IL-23 receptora mogu biti povezani sa nastankom CD. IL-23 sprečava regulatorni odgovor T-ćelija u crevima i stoga povećava inflamaciju u crevu. Ustekinumab, koji inhibira i IL-12 i IL-23 p40 podjedinicu, pokazao se efikasnim za indukciju i održavanje remisije kod pacijenata sa umereno teškim CD i UC. Rizankizumab je humanizovano monoklonsko antitelo na p19 subjedinicu IL-23. Primenjuje se kao intravenozna indukciona doza, dok je doziranje održavanja potkožna (SC) injekcija. Brazikumab ima isti mehanizam dejstva kao rizankizumab, ali i mirikizumab, koji predstavlja monoklonsko antitelo klase imunoglobulina G4 sa iv i sc. varijantom koji vezuje za p19 podjedinicu IL-23. Sličan mehanizam dejstva inhibicije IL-23 ima i guselkumab koji je već registrovan za lečenje psorijaze, dok su ispitivanja efikasnosti i bezbednosti u IBD u toku.

Sfingozin-1-fosfat je sfingolipidni ligand G proteina, spregnuti receptor (S1P1-S1P5) koji je odgovoran za kontrolišući izlazak limfocita iz limfoidnih organa. Interakcija S1P/S1PR takođe može dovesti do internalizacije S1PR, što dovodi do smanjenja oslobađanja limfocita iz limfoidnog tkiva u cirkulaciju. Fingolimod je bio prvi modulator S1P receptora odobren za lečenje višestrukih skleroza 2010. Fingolimod je neselektivni modulator S1P receptora i ima visok afinitet za S1PR 1 i S1PR3-5. Fingolimod je bio povezan sa neželjenim događajima kao što su bradikardija, hipertenzija, infekcija

i patološki hepatogram. Ozanimod je modulator S1P receptora sa selektivnim afinitetom za S1PR1 i S1PR5, odobren je od FDA u maju 2021. za lečenje ulceroznog kolitisa. Kontra-indikovano je kod srčanih bolesnika, pre svega kod onih sa smetnjama u sprovodnom sistemu srca kao i kod ishemijske bolesti. Etrazimod je oralni modulator S1P receptora sa selektivnošću za S1PR1, S1PR4 i S1PR5 koji je u fazi kliničkih studija, baš kao i amiselimod, koji je takođe oralni modulator S1P receptora sa višim stepenom selektivnosti za S1PR1 u odnosu na druge S1P receptore. Pored navedenih molekula koji imaju obećavajuću efikasnost i prihvatljivu bezbednost, ispituju se drugi molekuli koji mogu pomoći našim bolesnicima. Prikaz većine ispitivanih lekova dat je u tabeli 2.

U poslednjih par godina došlo je do značajnog razvoja u klasi agenasa malih molekula kao što su JAK inhibitori i modulatori S1P receptora. Ovi agensi nude prednosti lakoće primene, jer su oralni agensi i nemaju negativnu stranu imunogenosti i formiranja antitela, koju susrećemo kod nekih bioloških lekova. Neki od ovih agenasa mogu imati mogućnost bržeg početka delovanja. Pored toga, neki od ovih agenasa će verovatno imati potencijal povoljnijeg bezbednosnog profila u poređenju sa antiTNF- α agensima. Ovo uključuje, na primer, razvoj gastrointestinalno ograničenog pan-JAK inhibitora (TD-1473), anti-integrin/anti-MAdCAM terapije i IL-23 terapije. U eri sve većeg broja terapijskih sredstava za lečenje IBD, izazov će biti mogućnost odabira najboljeg leka za pojedinačnog pacijenta. Ovo zahteva razvoj preciznijeg, personalizovanog medicinskog pristupa lečenju IBD, čemu težimo svih ovih godina.

Kombinovanje biološke terapije

Pojava bioloških agenasa je revolucionarno poboljšala lečenje inflamatornih bolesti

Tabela 2. Prikaz novih terapijskih opcija u IBD

Klasa lekova	Lek	Target	Način primene	Kronova bolest	Ulcerozni kolitis
JAK inhibitori	Tofacitinib	JAK1/JAK3	Oral	N/A	FDA approved
	Filgotinib	JAK1	Oral	Phase III recruiting	Phase IIb/III completed
	Upadacitinib	JAK1	Oral	Phase III recruiting	Phase III recruiting
	TD-1473	Pan-JAK (gut selective)	Oral	Phase III recruiting	Phase IIb/III recruiting
	Brepocitinib (PF-06700841)	TYK2/JAK1	Oral	Phase III recruiting	Phase IIb recruiting
Anti- trafficking terapija	PF-06651600	JAK3	Oral		
	BMS-986165	TYK2	Oral	Phase III recruiting	Phase II recruiting
Anti- trafficking terapija	Vedolizumab	$\alpha 4\beta 7$ integrin	SC	N/A	Phase III completed
	Etrolizumab	$\alpha 4\beta 7$ i $\alpha E\beta 7$ integrini	SC	Phase III recruiting	Phase III completed
	AJM300	$\alpha 4$ integrin	Oral	N/A	Phase III recruiting
IL-23 inhibitori	PF-00547659	MAdCAM	SC	Phase II completed	Phase II completed
	Risankizumab	IL-23/p19 subunit	IV, SC	Phase III active, not recruiting	Phase III enrolling by invitation
	Brazikumab	IL-23/p19 subunit	IV, SC	Phase IIb/III recruiting	Phase 2/OLE enrolling by invitation
	Mirikizumab	IL-23/p19 subunit	IV, SC	Phase III recruiting	Phase III recruiting
S1P receptor modulatori	Guselkumab	IL-23/p19 subunit	IV, SC	Phase II/III recruiting	Phase II/III recruiting
	Ozanimod	S1PR1 i S1PR5	Oral	Phase III recruiting	Phase III completed
	Etrasimod	S1PR1, S1PR4 i S1PR5	Oral	Phase II/III recruiting	Phase III recruiting
	Amiselimod (MT-1303)	S1PR1	Oral	Phase II completed	NIA
POE4 inhibitori	Apremilast	PDE4	Oral	N/A	Phase II completed
TLR9 agonist	Cobitolimod	TLR9	Topical (enema)	N/A	Phase IIb completed, Phase III planned

JAK, janus kinase; TYK 2, tyrosine kilase 2; S1P, sphingosine 1 phosphate; S1PR sphingosine 1 phosphate receptor; PDE4, phosphodiesterase 4; TLR9, toll-like receptor 9; $\alpha 4\beta 7$, $\alpha 4\beta 7$; $\alpha E\beta 7$, $\alpha E\beta 7$; $\alpha 4$, $\alpha 4$; MAdCAM, mucosa addressin cell adhesion molecule-1; IL-23, interleukin 23; IV intravenous; SC, subcutaneous; OLE, open label extension.

(preuzeto: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2021.651415>, April 2021)

creva. Nažalost, efikasnost i bezbednost nisu univerzalne. Pošto različiti biološki lekovi ciljaju različite inflamatorne puteve, postoji mogućnost da kombinovana terapija može povećati efikasnost lečenja, uz diskutabilnu bezbednost. Međutim, malo je podataka dostupno. Pošli smo od Mayo klinike, odakle su objavljeni podaci sa ishodima kod 15 pacijenata koji su primili kombinovanu biološku terapiju. Svi pacijenti su imali pogoršanje luminalne bolesti na jednom biološkom agensu. Zatim je dodat drugi biološki lek, kojim pacijenti ranije nisu bili lečeni. Kombinacije terapije bile su vedolizumab i antiTNFα agens (8 pacijenata), vedolizumab i ustekinumab (5 pacijenata), i ustekinumab i antiTNFα agens. Pacijenti su praćeni klinički, endoskopski i histološki. Posle srednjeg praćenja od 24 meseca, 11 pacijenata (73%) je imalo simptomatsko poboljšanje, 10 pacijenata (67%) je imalo smanjenje upotrebe kortikosteroida, a dodatna operacija je bila potrebna samo kod 3 pacijenta (20%). Bilo je svega četiri infekcije, tri hospitalizacije i jedan prekid terapije. Autori sa Mayo klinike su zaključili da upotreba dva biološka leka sa različitim mehanizmima delovanja može biti efikasna i bezbedna u lečenju IBD. Primer, u težim slučajevima Kronove bolesti, ali i kod postojanja komorbiditeta u smislu teže forme psorijaze, opcija bi mogla biti blokada TNFα i IL23. Potrebna je procena terapijskog odgovora, od slučaja do slučaja, uz buduće podatke iz randomizovanih kliničkih studija vremenom ćemo unapređivati lečenje inovativnom terapijom.

Preventivna nega

Postoje dobro prihvaćene smernice za preventivnu negu u IBD, ali je takođe pokazano da se preventivna nega često zanemaruje. Važno je da se gastroenterolog uključi u

preventivnu negu svojih IBD pacijenata, bilo da je to tako što će obavestiti lekare na primarnom nivou zdravstvene zaštite o potrebnim uslugama, informiše pacijenta i osnaži ga da traži preventivne usluge ili sam nudi te usluge u klinici, na primer, vakcinaciju. U ranom toku bolesti, preventivnu negu, treba istaći kao strategiju koja je važna za smanjenje rizika od bolesti i komplikacija povezanih sa lečenjem. Dopunske slike, koje uključuju detaljne odeljke o preventivnoj zaštiti, sveobuhvatne su kontrolne liste za promovisanje nege od 360 stepeni od prve posete.

Poseban akcenat u IBD jeste prevencija malnutricije. Malnutricija se može javiti kao problem kod ovih pacijenata i sa ulceroznim kolitisom, ali se češće javlja kod pacijenata sa Kronovom bolešću. Malnutricija je češća u pedijatrijskoj populaciji IBD pacijenata. Potrebno je tražiti znake malnutricije i u pedijatrijskoj i u adultnoj populaciji i to od momenta postavljanja dijagnoze. Nutritivnom podrškom kod ovih pacijenata se sprečava malnutricija, deficijencija mikroelemenata, osteoporoza, kod dece se postiže optimalni rast i razvoj. Ne postoji razlika u efikasnosti između primene enteralne ishrane i terapije kortikosteroidima u lečenju akutne Kronove bolesti kod dece. Poboljšani rast i razvoj, bez neželjenih efekata steroidne terapije, favorizuju enteralnu ishranu kao bolji izbor za prvu liniju terapije kod dece sa aktivnom Kronovom bolešću.

Zašto je važno prepoznati malnutriciju kod IBD pacijenata?

Malnutricija kod pacijenata sa IBD pogoršava prognozu, povećava stopu komplikacija bolesti, mortalitet i utiče u negativnom smislu na kvalitet života. Potreba za proteinima je povećana u aktivnoj bolesti i unos treba da bude pojačan (1.2 do 1.5 g/kg/dnevno kod odraslih),

dok je u remisiji potreba ista kao i u zdravoj populaciji oko 1g/kg/dnevno. Aktivna bolest, upotreba steroida i katabolizam jeste u podlozi povećane potrebe za proteinima i povećane dnevne energetske potrebe organizma. Ukoliko je unos hrane nedovoljan, potrebno je prvo razmotriti enteralnu nutriciju, ukoliko nije kontraindikovano, pre nego totalnu parenteralnu nutriciju koju treba razmotriti u slučaju intestinalnih opstrukcija, i nemogućnosti peroralnog unosa kod intestinalnih krvarenja, stanja šoka, intestinalne ishemije, visokog "output" na proksimalne fistule.

Idealan preparat za enteralnu ishranu je preparat koji ima nižu osmolarnost, koja može uticati i na pogoršanje proлива, zbog čega je potrebno izabrati preparat koji ima najnižu moguću osmolarnost. Preparat za enteralnu nutriciju se može dati kao dodatak ishrani, i u aktivnoj bolesti, ukoliko je potrebno povećati kalorijski unos. Doze za ekskluzivnu enteralnu nutriciju su veće i u ovoj indikaciji se ovi preparati koriste kao terapijska linija za uvođenje Kronove bolesti u remisiju kod dece. U pojedinim slučajevima se mogu kombinovati i enteralna i parenteralna nutricija, i uvek je potrebno forsirati kada je to moguće enteralnu nutriciju koja ima prednost.

Prednosti enteralne ishrane

- Prirodan put unosa hrane
- Preparati za enteralnu ishranu mogu da sadrže korisne materije kao što su probiotici, prebiotici i dijetna vlakna, kojih nema u parenteralnim rastvorima
- Nema mogućnosti infekcije preko centralnog venskog katetera i mala je mogućnost za translokaciju bakterija
- Stimuliše imunski sistem u želudačno-crevnom sistemu
- Očuvan je integritet crevne i sintetska funkcija crevne sluzokože

- Očuvana je perfuzija creva
- To je jeftiniji način ishrane u odnosu na intravensku ishranu i pacijentima obezbeđuje bolji kvalitet života i veći komoditet.

Često je operativno lečenje neizbežno kod IBD pacijenata. Kolektomija je jedino operativno rešenje kod pacijenata sa teškim formama ulceroznog kolitisa, koji ne odreaguju na farmakološke modalitete lečenja ili razviju neku od komplikacija bolesti. Ovi pacijenti su preoperativno pothranjeni, na visokim dozama steroida sa elektrolitnim disbalansom, hipoproteinemijom, te je potrebno obratiti pažnju na preoperativni nutritivni status, kako bi postoperativni tok protekao sa što manje komplikacija i nakon kolektomije imali izlečenog pacijenta. Druga grupacija pacijenata su pacijenti sa Kronovom bolešću koja je aktivna na tankom crevu, usled čega se javljaju substenoze i otežana pasaža crevnog sadržaja uz kompromitovanu apsorpciju hranljivih materija. Ovi pacijenti loše tolerišu čvrstu hranu, i potrebno je uz peroralni unos dodati preparat za enteralnu nutriciju, kako bi energetski unos bio dovoljan i pacijent bio pripremljen za operativno lečenje ili kako bi efekat antiinflamatorne terapije bio bolji. Istaknut je značaj primene rane postoperativne enteralne ishrane (započinjanje EI u prvih 24 h od operacije) u velikoj hirurgiji (kardiohirurgija, torakalna hirurgija), a posebno u velikoj digestivnoj hirurgiji (hirurgija jednjaka, želuca, pankreasa, jetre) enteralni unos treba započeti već u prva 24 h od prijema u jedinicu intenzivne nege, ukoliko se očekuje da će se započinjanje peroralnog unosa odložiti više od 3 dana.

Visok rizik od komplikacija bolesti, kao i u postoperativnom periodu imaju pacijenti koji ispunjavaju jedan od sledećih kriterijuma:

- Gubitak na telesnoj težini veći od 10-15% unutar šest meseci
- BMI manji od 18.5 kg/m²
- Serumski albumin manji od 30 g/l (bez dokaza o gubitku putem bubrega ili smanjene sinteze u jetri)

Anemija

Anemija se smatra jednom od najčešćih ekstraintestinalnih manifestacija inflamatorne bolesti creva i ima karakteristike i sideropenijske anemije usled hronične bolesti. Laboratorijski skrining obuhvata kompletnu krvnu sliku, vrednost feritina u serumu i CRP, treba raditi laboratorijski pregled jednom u šest do 12 meseci kod pacijenata u remisiji i u blagim formama bolesti. Ukoliko je vrednost feritina ispod 30 ng/ml postoji sideropenijska anemija. U slučaju postojanja inflamacije vrednost feritina do 100 ng/ml i dalje ukazuje na nedostatak gvožđa.

Lečenje anemije

Peroralni preparat gvožđa treba razmotriti kao prvu terapijsku opciju kod pacijenata sa blažim stepenom anemije, kod kojih nema kliničkih znakova aktivne bolesti (remisija bolesti) ili je bolest blage aktivnosti. Ako je vrednost hemoglobina iznad 10 g/dl (100 g/l), a ispod referentne granice, uz feritin ispod 100 ng/ml, apsolutno treba dati peroralni preparat gvožđa. U oralnim preparatima se koriste soli gvožđa: jedinjenja divalentnog gvožđa - gvožđe (II) glicin sulfat, gvožđe (II) fumarat i gvožđe (II) sulfat ili jedinjenja trovalentnog gvožđa kao što su (III) gvožđe proteinsukcinilat i gvožđe (III) hidroksipolimaltinski kompleks, kao i preparati lipozomalnog, hemskog i sukrozomalnog gvožđa.

Kako odabrati preparat gvožđa za IBD pacijenta?

Soli gvožđa sadrže visoku koncentraciju gvožđa u preparatima, te veliki deo ovih molekula dospeva u niže partije digestivnog sistema, u neapsorbovanom obliku što je ra-

zlog digestivnih tegoba tj. čestih nuspojava u vidu mučnine, grčeva, dijareje, opstipacije, metalnog ukusa u ustima. Poznato je da ove formulacije gvožđa pojačavaju oksidativni stres na sluznici pacijenata sa IBD, što nije poželjno u ovim patološkim stanjima. Zbog svega ovoga, kod ovih pacijenata prednost imaju novije formulacije peroralnih preparata: lipozomalno, hemsko i sukrozomalno gvožđe. Za preparat gvožđa je od suštinskog značaja tolerancija tj. odsustvo nuspojava, adekvatna bioraspoloživost uz dobru efikasnost. Bioraspoloživost se pojačava gastrorezistencijom preparata. Sukrozomalnom inovativnom tehnologijom omogućeno je da bioraspoloživost sukrozomalnog gvožđa bude još veća, jer pored fosfolipidnog sloja u omotaču ima i sloj estara sukroze uz masne kiseline koji povećavaju gastrorezistentnost preparata i samim tim bioraspoloživost. Sa manjom koncentracijom gvožđa u preparatu, postiže se bolji efekat uz odličnu gastrointestinalnu podnošljivost. Patofiziološki ovi preparati, ne pojačavaju oksidativni stres koji je nepoželjan na nivou sluznice inflamiranog segmenta, jer potencira inflamaciju i može dovesti do pogoršanja bolesti. Peroralne preparate gvožđa treba davati dovoljno dugo i do tri meseca, kako bi se na adekvatan način nadoknadio deficit. Efikasnost preparata merimo vrednošću hemoglobina i feritina.

Parenteralne formulacije gvožđa treba čuvati za pacijente sa sideropenijskom anemijom i vrednošću hemoglobina ispod 100 g/l i davati ih intrahospitalno, a potom nastaviti nadoknadu peroralnim preparatom i do tri meseca.

Kod ovih pacijenata potrebno je obratiti pažnju i na deficit vitamina D, OHB12 i folne kiseline. Vitamin B12 se apsorbira u terminalnom ileumu, pa bi njegova nadoknada bila od esencijalnog značaja kod pacijenata sa Kronovom bolešću u ovom segmentu ili kod pacijenata kod kojih ovaj segment nedostaje

(ileocekalna resekcija, resekcija terminalnog ileuma), potrebno je doživotno vršiti njegovu nadoknadu. Kod tankocrevnih resekcija je potrebno nadoknaditi i folnu kiselinu. Ovaj vitamin je neophodno nadoknaditi i u slučaju da pacijent uzima metotreksat dan nakon njegove primene i uz sulfasalazin stalno, budući da primena ovih lekova izaziva nedostatak folne kiseline. Trudnice i dojilje sa IBD spadaju u osetljiviju populaciju pacijenata sa čestom potrebom za nadoknadom gvožđa, ali i folne kiseline.

Adekvatniji nutritivni status značajno utiče na poboljšanje kvaliteta života pacijenata sa inflamatornim bolestima creva. Enteralna nutricija pozitivno utiče na tok inflamatorne bolesti creva i treba je razmotriti kao i nadoknadu suplemenata. Treba tragati za anemijom kod ovih pacijenata i na adekvatan način je lečiti.

Ishrana

Sa IBD pacijentima često razgovaramo o načinu ishrane i uvek treba ponuditi rešenje za prevazilaženje nedostataka u ishrani, pomoć u rastu u pedijatriji, pružiti podršku za enteralnu ishranu prema potrebi i istražiti sve posebne brige i situacije u kojima se pacijenti mogu naći tokom aktivne bolesti, a u vezi sa ishranom. Postoji sve veći interes pacijenata za upotrebu specijalizovanih dijeta (npr. specifična dijeta sa ugljenim hidratima i antiinflamatorna dijeta) kao dodatak medicinskoj terapiji. Korisno je biti otvoren za diskusiju i uputiti na proverenog nutricionistu da pruži tačne informacije i podršku.

Psihobihevioralna podrška

Postoji dobro opisan porast anksioznosti i depresije kod pacijenata sa IBD, a veća je verovatnoća da će pacijenti sa psihološkim

komorbiditetima biti hospitalizovani (OR, 4,13; 95% CI, 1,25–13,61). Kada se koristio biopsihosocijalni model integrisane nege, koji je uključivao kognitivnu bihevioralnu terapiju, za IBD pacijente, došlo je do poboljšanja u aktivnosti bolesti i kvaliteta života, sa značajnim smanjenjem upotrebe opioda ($P=0.037$), hospitalizacija (48% do 30%) i troškova bolničke nege ($P=0.005$). Kurs i savetovališta za psihobihevioralnu podršku mogli bi dovesti do poboljšanja ishoda kod IBD pacijenata. (Lekcija 12)

Upravljanje lekovima

Terapiju održavanja u IBD treba uzimati dugoročno i zahtevati visok stepen pridržavanja, tj. komplijanse kako bi bili efikasni i izbegli recidiv i/ili razvoj antitela na lekove. Razumevanje od strane samog pacijenta i „uključivanje“ pacijenta u terapiju koju dobija je od izuzetnog značaja i povećava komplijansu. Klinički farmaceut, ako je dostupan, može olakšati diskusiju sa pacijentima u vezi sa ovim lekovima radi podsticanja razumevanja. Nadalje, postoje raspoloživi resursi za nadoknađivanje finansijskog opterećenja lekovima. Brojne grupe za zastupanje (npr. Crohn's i Colitis Foundation; AGA i Severnoameričko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i ishranu) imaju korisne resurse za obrazovanje i podršku, upućivanje pacijenata na ove pouzdane izvore može biti neprocenjivo.

Pružanje podrške osobama sa invaliditetom

Svoj danak uzima IBD u školskom i poslovnom životu. Izostanci i prezentizam su uobičajeni kod pacijenata sa aktivnim IBD. U pedijatriji treba rutinski raspraviti o potrebi smeštaja u školi i dati plan po potrebi.

Za odrasle, lekari bi trebalo da sa pacijentom naprave plan kako najbolje rešiti njihove brige i potrebe za podrškom na osnovu njihove specifične situacije i sklonosti.

Komunikacija

Na kraju, otvorena komunikacija između pacijenta i pružaoca usluga je ključ uspeha. Efikasno zajedničko odlučivanje važno je za podsticanje zadovoljstva odlukama o lečenju, smanjenje sukoba i pritužbi u vezi sa odlukama, i poboljšanje komplijanse.

Zaključci

Ukratko, rana dijagnoza i rano zbrinjavanje IBD ključni su za smanjenje komplikacija i osiguranje pozitivnih ishoda. Izbor odgovarajuće terapije prve linije treba da se zasniva na proceni rizika, aktivnosti bolesti i kliničkim karakteristikama pacijenta. Tekuća direktna ispitivanja pružiće jasniju sliku u pogledu relativnog pozicioniranja dostupnih terapija. Sveobuhvatna nega pacijenata sa IBD uključuje promišljenu, individualizovanu i dobro zaokruženu procenu i plan lečenja, uzimajući u obzir i povratne informacije od pacijenata.

Literatura

- Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, Barros L, Magro F, Pedersen N et al. Natural disease course of ulcerative colitis during the first five years of follow-up in a European population-based inception cohort — an Epi-IBD study. *J Crohns Colitis* 2019;13:198–208.
- Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut* 2019; 68:423–433.
- Choi W-T, Yozu M, Miller GC, Shih AR, Kumarasinghe P, Misdraji J, et al. Nonconventional dysplasia in patients with inflammatory bowel disease and colorectal carcinoma: a multicenter clinicopathologic study. *Mod Pathol* 2020;33:933–943.
- Cohen RD, Larson LR, Roth JM, et al. The cost of hospitalization in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:524–530.
- Cummings JL. Defining and labeling disease-modifying treatments for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2009;5:406–418.
- Dalal RS, Vajravelu RK, Lewis JD, Lichtenstein GR. Hospitalization outcomes for inflammatory bowel disease in teaching vs nonteaching hospitals. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25:1974–1982.
- D'Amico F, Wexner SD, Vaizey CJ, Gouynou S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Tools for fecal incontinence assessment: lessons for inflammatory bowel disease trials based on a systematic review. *United European Gastroenterol J* 2020;8:886–922.
- Fiorino G, Bonifacio C, Allocca M, Repici A, Balzarini L, Malesci A et al. Bowel damage as assessed by the Lémann Index is reversible on anti-TNF therapy for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2015;9:633–639.
- Fumery M, Pineton de Chambrun G, Stefanescu C, Buisson A, Bressenot A, Beaugerie L et al. Detection of dysplasia or cancer in 3.5% of patients with inflammatory bowel disease and colonic strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1770–1775.
- Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:343–356.e3.
- Ghosh S, Louis E, Beaugerie L, Bossuyt P, Bouguen G, Bourreille A et al. Development of the IBD Disk: a visual self-administered tool for assessing disability in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:333–340.
- Gower-Rousseau C, Sarter H, Savoye G, Tavernier N, Fumery M, Sandborn WJ et al. Validation of the Inflammatory Bowel Disease Disability Index in a population-based cohort. *Gut* 2017;66: 588–596.
- Huh G, Yoon H, Choi YJ, Shin CM, Park YS, Kim N et al. Trends in emergency department visits and hospitalization rates for inflammatory bowel disease in the era of biologics. *PLoS One* 2019;14:e0210703.
- Jess T, Gomborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2724–2729.
- Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:639–645.
- Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993;36:77–97.
- Kelso M, Weideman RA, Cipher DJ. Factors associated with length of stay in veterans with inflammatory bowel disease hospitalized for an acute flare. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:5–11.
- Kloppenburg M, Bøyesen P, Smeets W, Haugen IK, Liu R, Visser W et al. Report from the OMERACT Hand Osteoarthritis Special Interest Group: advances and future research priorities. *J Rheumatol* 2014;41:810–818.
- Kloppenburg M, Bøyesen P, Visser AW, Haugen IK, Boers M, Boonen A et al. Report from the OMERACT Hand Osteoarthritis Working Group: set of core domains and preliminary set of instruments for use in clinical trials and observational studies. *J Rheumatol* 2015;42:2190–2197.
- Kwapisz L, Raffals L, Bruining D et al. Combination Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Experience From a Tertiary Care Center. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2021;19:616–617.
- Langenberg DR van, Simon SB, Holtmann GJ, Andrews JM. The burden of inpatient costs in inflammatory bowel disease and opportunities to optimize care: a single metropolitan Australian center experience. *J Crohns Colitis* 2010; 4:413–421.
- Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, Beretta L, Cesari P, Dizioli P et al. The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective study. Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII). *Am J Gastroenterol* 2000; 95:469–473.
- Panchal H, Wagner M, Chatterji M, Taouli B, McBride R, Patterson JR et al. Earlier anti-tumor necrosis factor therapy of Crohn's disease correlates with slower progression of bowel damage. *Dig Dis Sci* 2019;64:3274–3283.
- Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1415–1422.
- Pariente B, Mary J-Y, Danese S, Chowers Y, De Cruz P, D'Haens G et al. Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2015; 148:52–63.

Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, Coenen M, Chowers Y, Hibi T et al. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut* 2012;61:241–247.

Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015;110: 1324–1338.

Pironi L. Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30:173–185.

Rasch LA, Boers M, Hill CL, Voshaar M, Hoogland W, de Wit M et al. Validating rheumatoid arthritis remission using the patients' perspective: results from a special interest group at OMERACT 2016. *J Rheumatol* 2017;44:1889–1893.

Smolen JS, Collaud Basset S, Boers M, Breedveld F, Edwards CJ, Kvien TK, et al. Clinical trials of new drugs for the treatment of rheumatoid arthritis: focus on early disease. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1268–1271.

Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Jahnsen J, Aadland E, Høie O et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009;44:431–440.

Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010;139:1147–1155.

Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1356–1363.

Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389:1741–1755.

Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389:1756–1770.

Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1982–1992.

Skraćenice

5-ASA – 5-acetilsalicilna kiselina	IL – interleukin
ACE – angiotenzin konvertujući enzim	IMD – imunomodulatori
ADA – adalimumab	Leu – leukociti
AIH – autoimuni hepatitis	MDT – multidisciplinarni tim
ALP – alkalna fosfataza	MMX – multimatriks
ALT – alanin aminotransferaza	MRCP – magnetna retrogradna holangiopankreatografija
ASCA – anti-Saccharomyces cerevisiae antitela	MRE – MR enterografija
AST – aspartat aminotransferaza	MR – magnetna rezonanca
ATG16L1 – Autophagy Related 16 Like 1	MSC – mesenchymal stem cells
At – antitela	MTP – merkaptopurin
AZA – azatioprin	MTX – metotreksat
CARD9 – Caspase recruitment domain- containing protein 9	NOD2 – Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 2
CD (Crohn disease) – Kronova bolest	NYHA – New York Heart Association
CDAI – Crohn's disease activity index	pANCA – perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitela
CDEIS – Crohn's disease endoscopic index of severity	pCD – Kronova bolest sa perianalnom fistulom
CMV – citomegalovirus	PG – pyoderma gangrenosum
CRP – C reaktivni protein	PML --progresivna multifokalna leukoencefalopatija
CsA – ciklosporin A	POR – postoperativni recidiv
CTE – CT enterografija	PRR – pattern recognition receptor
CT – kompjuterizovana tomografija	PSC – primarni sklerozirajući holangitis
EBV – Epstein Bar virus	SES-CD – simple endoscopic score – Crohn's disease
EEN –ekskluzivna enteralna ishrana	SE – sedimentacija eritrocita
EFCCA – The European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations	SIBDA – Serbian IBD association
EF – ejekciona frakcija	SPIRIT – Selecting End PoInts foR Disease- ModIfication Trials
EIM – ekstraintestinalne manifestacije	STRIDE – Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease
ERCP – endoskopska retrogradna holangiopankreatografija	TBC – tuberkuloza
ESPGHAN – The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition	TL – trough level
EUA – examination under anaesthesia	TNF α – tumor necrosis factor alfa
FCAL – fekalni kalprotektin	TOFA – tofacitinib
FDA – Food and Drug Administration	TP – tiopurin
HBI – Harvey - Bradshaw indeks	TT – telesna težina
HBV – hepatitis B virus	UC (ulcerative colitis) – ulcerozni kolitis
HIV – virus humane imunodefijencije	UDCA – ursodeoksiholna kiselina
HR – srčana frekvencija	UKUKS – Udruženje za Kronovu bolest i ulcerozni kolitis Srbije
IBD (inflammatory bowel disease) – inflamatorne bolesti creva	UST – ustekinumab
ICR – ileocekalna resekcija	VCE – Endoskopska video-kapsula
IFN – interferon	VDZ – vedolizumab
IFX – infliksimab	

Indeks pojmova

5

5-aminosalicilna kiselina 73, 168, 199, 240, 265

A

adalimumab 6, 9, 37, 73, 75-76, 79-80, 87, 104, 106, 111, 132, 135, 139, 143, 147, 151, 153, 158-159, 181-182, 198, 200-202, 204, 206-208, 216-218, 221, 227, 254-255, 260, 262, 264, 266, 279, 282, 284, 288-291, 322

adenokarcinom 8, 13, 173

algoritam 73, 78, 95, 145, 181, 186, 188, 286-287

aminosalicilati 6, 75, 166, 168, 199, 223, 231, 240, 249, 256, 265

anemija 2, 4-5, 8, 10, 18, 114, 120, 125, 156, 175, 185, 193, 210, 226, 230, 232, 241, 256, 286, 311, 318, 334-335

ankilozirajući spondilitis 10, 157-158, 170, 174, 200, 205, 266

anoreksija 22, 197, 254, 260

anti-Saccharomyces cerevisiae antitela (ASCA) 128, 321

antiTNFα terapija 75, 79, 83-84, 100, 102, 115-116, 137, 143, 146-147, 149, 151, 159, 161, 168-170, 175-176, 180-181, 186-188, 190, 194-207, 214, 221, 227-228, 230, 235, 266, 272, 289, 322, 324, 326-327

apendicitis 257

apsces 7-8, 18-19, 27, 29, 32, 41-42, 44, 46, 49, 53-57, 63, 66, 68, 102, 108-110, 120, 123-127, 129-130, 135, 142-148, 150-152, 184, 188, 204, 214, 220, 255, 281, 288, 318-319

artritis 8, 10, 37, 156-158, 192-194, 198, 200, 203-205, 240, 254, 257, 265-266, 280, 318, 323

artropatija 22, 156-158, 174

Asacol 189, 221, 223, 258

Azatioprin (AZA) 2-3, 6-9, 11, 13, 19-20, 25-26, 28-29, 32, 35, 42-44, 48-56, 68, 72-79, 81-87, 91-96, 98, 100, 102, 104-111, 113, 115-116, 122, 125-126, 128, 130-133, 135, 137-138, 142-143, 145-147, 150, 156-157, 159-162, 164, 166-168, 170, 172-176, 180-188, 190-202, 204-210, 213-214, 220-223, 226-234, 237, 240-242, 244, 247, 249-253, 256-257, 260-262, 266-267, 269-270, 272-274, 276, 278-283, 286-288, 294, 297-299, 302, 305, 308-309, 311-313, 318-320, 322-326, 329-330, 332-333

B

Backwash ileitis 164, 172, 274

biološka terapija 2, 5-6, 8-9, 12, 26, 74, 79-81, 84, 106, 116, 131, 135, 137-138, 142, 145, 147-148, 150-152, 169, 173, 175-176, 180-181, 188, 190, 196, 198, 202, 205-206, 210-215, 223-224, 227-228, 230-231, 233, 254, 266, 272-273, 275, 279-282, 284, 289, 322, 324-326, 328, 330, 332

biopsija 5, 10, 12, 19, 52, 62-64, 68, 72, 84, 91, 109, 127, 145-146, 159-160, 164-166, 172, 185, 193, 262, 287

biosimilar 196, 198, 204, 208, 216-218

budesonid 72, 81, 111-112, 118, 169, 186, 226, 265, 273, 280-281, 322

C

CDAI (Crohn's disease activity index) 28-29, 33, 38, 54, 146, 180-185, 202, 204

CDEIS (Crohn's disease endoscopic index of severity) 30-31, 51, 181, 326

cefalosporini 249

celijačna bolest 13

Ciklosporin (CsA) 75, 80, 83, 91-94, 104-106, 115-116, 160, 168-170, 199, 221, 226, 228-229, 231, 242, 244-245, 252-254, 257, 273-274, 279, 282, 325

Clostridium difficile (C. Difficile) 12-13, 90-91, 109-110, 113-114, 211, 213-214, 248, 269, 275, 286, 321

CMV (cytomegalovirus) 68, 72, 84-85, 91, 109-110, 114, 117, 211, 321

COVID-19 259-269, 271-276, 312, 329

C-reaktivni protein (CRP) 4, 8, 180, 183

D

depresija 185, 220, 234, 243, 249, 279, 295, 298, 302, 313, 319, 335

dijareja 2, 10, 12-13, 18, 33, 72, 120, 143, 193, 203, 206, 211, 223, 241, 249, 254, 257, 260, 262, 274, 278, 280, 288, 334

displazija 68, 96-97, 100-101, 103, 107, 120, 128-130, 137, 327

divertikulitis 11, 257

DNK 190-191, 200, 244-245, 249-250, 266

E

ekstraintestinalne manifestacije (EIM) 2, 8-9, 11, 18, 22, 29, 42, 155-156, 162, 169-170, 172, 174-175, 279, 281, 287, 297, 327

endoskopska balon dilatacija 129, 136-138, 165, 187

Episkleritis 9, 156, 162-163, 171

endoskopska retrogradna
holangiopankreatografija (ERCP) 164, 166-167, 172, 225

Erythema nodosum 8, 10, 22, 29, 37, 156-157, 159, 170

F

fekalni kalprotektin 13, 37, 53, 146, 180, 183, 188, 196, 223, 232, 286, 288-289, 312, 314, 320-321

fekalni marker 287

fertilitet 102, 220-222, 224, 234

fibrostenoz 187

fistula 7-8, 18-19, 27-29, 32, 37, 41, 43-44, 46-47, 49-50, 53-55, 57, 59, 62, 98, 109-110, 120, 122, 126-127, 129-130, 135, 137, 140, 142-153, 180, 184, 188, 201, 203-204, 214-216, 218, 220, 234, 282, 313, 318-319, 322-323, 333

fisura 29, 32, 54, 68, 125, 142

fulminantni ulcerozni kolitis 35, 83, 89-91, 93-95, 113, 201, 213, 269

G

genetski faktor 2, 7, 19, 200

granulom 9-10, 12, 14, 27, 63-64, 68, 131-132, 156, 164, 167

H

Harvey -Bradshaw indeks (HBI) 29, 51, 53, 146, 180-181, 184, 263

hepatobilijarne manifestacije 163

hepatotoksičnost 75, 192-193, 209, 226, 228

hidrokortizon 80, 90-93, 95, 115, 241, 243, 258, 265, 270

holelitijaza 42, 49, 165

I

IBD – inflamatorne bolesti creva 1-4, 6-13, 15, 17-19, 27, 33-35, 37, 39-40, 56, 59, 61-62, 68, 74-75, 77, 81, 86, 100, 106, 116, 121, 125-126, 132, 138-139, 142, 145, 147-148, 155-159, 161-170, 172-175, 177, 179-186, 188, 190, 192-194, 196-200, 204-206, 209, 213, 219-224, 226-232, 234-237, 239-240, 259-269, 273-279, 281-282, 284-287, 291, 293, 295-305, 307-315, 317-320, 322, 324-337

IL6, IL12, IL23 6, 9, 170, 181, 202, 260-261, 267, 332

ileal – pouch-anal anastomosis (IPAA) 96, 98, 100-103, 106-108, 110, 117-118, 185, 221-222, 236-237

ileostoma 3, 95-96, 98-103, 109, 111, 117-118, 122, 130-131, 143, 148, 151-152, 168, 215, 222, 229

imunomodulatori (IMD) 8-9, 73-76, 80, 104-106, 113, 116, 135, 142, 146, 149-151, 159, 169, 176, 180-181, 186-188, 190-191, 194, 198-200, 202, 209-210, 213, 229, 232, 254, 256, 266-267, 273, 279-284, 288-289, 308, 315, 322-324, 326-327

imunosupresivna terapija 11, 80, 96, 144, 146, 160, 180-181, 187, 195, 204, 220, 231, 260-261, 264, 267, 297, 320

incidence 13, 75, 86, 94, 96, 100-102, 107, 137, 166, 180, 194, 230, 242, 247, 252

infertilitet 102, 221-222, 224

inflamatorni polip 9, 272

Infliximab (IFX) 6, 9, 30, 73, 75-77, 79-80, 83, 91-95, 104-106, 111, 115-116, 135, 137-138, 142-143, 146-147, 151, 157-159, 161, 176, 181-182, 188, 194-196, 198-211, 213-215, 221, 227, 231, 233-235, 254-255, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274-275, 279, 282-284, 288-289, 322-326, 329

intestinalna infekcija 13, 91

J

J-pouch 99

K

Kalcineurinski inhibitori 73, 170, 281-282

Kalprotektin, fekalni 13, 37, 53, 146, 180, 183, 188, 196, 223, 232, 286, 288-289, 312, 314, 320-321

kolektomija 2, 6, 72, 78, 81-83, 91-103, 106-108, 110, 114-116, 122, 131, 151, 173, 205, 210, 215, 221-222, 228-229, 233, 270, 274, 309, 325, 333

kolorektalni karcinom 11, 96, 101, 122, 164-165, 173, 213, 318-319

kortikosteroidi 6, 8, 21, 30, 72-76, 80-85, 90-96, 100, 102, 104-106, 111, 113-116, 120-121, 124-125, 128, 130, 134-135, 137, 150, 157-163, 166, 169-173, 175, 180-181, 186-187, 194, 197-200, 203, 205, 209-210, 213, 221-223, 225-226, 228, 233-234, 241-243, 250, 254, 256, 264-267, 269-270, 272, 274, 279-281, 283-284, 288, 297, 299, 308-309, 319, 321, 324, 332

kriptitis 63, 66, 68

kutana manifestacija 159, 161

L

laktacija 190, 226-227, 230

laktoferin 183, 287

Lemann indeks 50, 53-56, 318

M

Mayo skor, modifikovani Mayo skor 23-24, 26-27, 85, 94, 186, 232

magnetna enterografija 223

magnetna retrogradna holangiopankreatografija (MRCP) 164, 166, 172-173

magnetna rezonanca (MR) 142, 149-150, 173, 184, 286

mesalazin 6, 23, 38, 75, 78, 82-84, 113, 116, 134-135, 150, 172-173, 175, 186, 189-190, 209-214, 223, 228, 232-233, 240-241, 249, 265-266, 269, 272, 274, 280, 322, 324-325, 327

metabolička bolest kostiju 158-159

metilprednizolon 91, 95, 105-106, 114, 225, 233, 241, 252, 265, 270, 280

metotreksat 6, 8-9, 104-106, 137, 157-158, 166, 169-170, 180, 188, 192-195, 199-200, 202, 204, 220, 227, 245-246, 250-251, 253-254, 256-257, 267, 279-282, 288-289, 335

metronidazol 91, 111-112, 118, 146, 169, 214, 221, 228, 231, 244-245, 258

Montrealska klasifikacija 20-21, 27-28, 33, 35, 37, 186, 278-279

mukozalno zaceljenje (mucosal healing) 77-78, 118, 137, 181-182, 188, 204, 217-218, 280, 288

Muskuloskeletne manifestacije 156

N

natalizumab 169, 181, 188, 221, 256

nefrolitijaza 42, 49, 156, 168

nefrotoksičnost 40, 168, 189, 193, 223, 248, 252-253

neurološke komplikacije 168

NOD2 3-4, 7, 14, 128, 132, 321

NSAIL 11, 18, 91, 107, 110, 157-158, 163, 175, 242, 248, 250, 253

O

okularne manifestacije 162

osteopenija 158

osteoporoza 74, 93, 156, 158, 165, 243, 265, 332

P

pANCA (perinuklearna antineutrofilna citoplazamska antitela) 107, 110, 172, 182, 304

pankrolitis 4, 20, 96-97, 122, 274, 279

pankreatitis 49, 75, 82, 164, 167, 192, 209, 226, 228, 241, 281, 326

parenteralna ishrana 91, 187, 314

pauč, paučitis 89, 96, 99-103, 106-112, 186, 222

Pentasa 189

perforacija 4, 47, 49, 90-91, 95-97, 113, 120, 123-125, 127, 129-130

perianalna bolest 19, 28, 32-33, 37, 56, 122, 128, 131-132, 145, 147-148, 152, 201, 214-215, 220, 229, 235, 278, 283, 318, 322-323, 328

Plućne manifestacije 169

Powell-Tuck indeks 22, 24, 27, 38, 276
 prednizon 75, 81, 83-84, 113, 116, 130, 137,
 209, 225, 231, 233, 241, 265, 267, 272,
 274-275, 280, 310
 primarni sklerozirajući holangitis (PSC) 7-8,
 10, 18-19, 27, 29, 32, 41-42, 44, 46, 49, 53-
 57, 63, 66, 68, 102, 107-110, 118, 120, 123-
 127, 129-130, 135, 142-148, 150-152, 156,
 158, 164-167, 170, 172-173, 184, 188, 204,
 214, 220, 255, 281, 288, 318-319
 progresivna multifokalna leukoencefalopatija
 (PML) 169, 188
 proktitis 4, 20, 35, 122, 143-144, 190, 279-280,
 282
 pyoderma gangrenosum (PG) 8, 10, 22, 29, 156,
 159-161, 170, 177, 282

R

Rektalno krvarenje 11, 18, 23-24, 91, 108, 278,
 325, 329
 rektovaginalna fistula 46, 142, 144
 Renalne komplikacije 168

S

sakroileitis 42, 49, 157-158, 174
 SARS-CoV2 260-262, 265-267, 271-273, 275,
 328
 SES-CD (simple endoscopic score – Crohn's
 disease) 30-31, 37, 51, 59, 183-184, 216
 seton 135, 142-144, 146-147, 150-152, 214-215
 strikturoplastika 54, 120, 123-124, 130, 132,
 136, 187
 sulfasalazin 6, 75, 157-158, 169-170, 175, 189,
 220-221, 223, 231, 234, 240, 249, 251, 265,
 279-280, 335
 supozitorije 20, 190
 Sweet sindrom 156, 159, 161

T

takrolimus 93, 111, 160, 168, 170, 221, 226,
 242, 245, 257, 279, 282
 tiopurin 75, 93-94, 104-106, 115, 132-133, 142-
 143, 157, 166-167, 190-192, 195, 202, 208,
 220, 223-224, 226-230, 240, 249, 261, 267,
 273, 281-285, 289, 324-327
 tofacitinib 6, 73-75, 77-80, 87, 104-106, 212,
 257, 264, 267, 276, 329, 331
 toksični megakolon 4, 6, 57, 91, 94, 96-97, 114-
 115, 127
 tromboembolijske komplikacije 91, 121, 130,
 269-270
 Truelove -Witts kriterijumi 35, 90, 113, 270

U

Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
 (UCEIS) 25-26, 38
 ursodeoksiholna kiselina 165-166, 172-173
 ustekinumab 6, 9, 74-75, 78-79, 87, 104-105,
 121, 161, 181, 188, 202, 208, 216, 221, 228,
 260, 264, 279, 283, 289, 322, 330, 332
 uveitis 9, 22, 29, 156-157, 162-163, 171

V

vakcinacija 93, 191, 230, 253, 267-268, 328,
 332
 vedolizumab 6, 9, 74-75, 77-80, 84, 86, 93, 104-
 106, 111-112, 121, 151, 173, 175, 181, 188,
 202, 206-208, 212, 216-218, 221, 227, 237,
 254, 256-257, 260, 264, 266, 268, 272,
 275, 279, 283-284, 289, 322, 331-332

Srđan Marković, Petar Svorcan
Inflamatorne bolesti creva u 12 lekcija

Prvo izdanje, 2022. godina

Izdavač:

Kliničko-bolnički Centar "Zvezdara"

Dizajn i priprema:

Davor Živković

Lektura i korektura:

Milena Marković

Obim: 46,5 štamparskih tabaka

Format 20,5 × 28,5 cm

Tiraž: 200 primeraka

Rukopis predat u štampu januara 2022. godine

Štampanje završeno januara 2022. godine

Štampa "Imprimatur", Beograd

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

616.34-002

INFLAMATORNE bolesti creva u 12 lekcija

/ Srđan Marković, Petar Svorcan i autori. - 1. izd. -
Beograd : Kliničko-bolnički centar "Zvezdara", 2022
(Beograd : Imprimatur). - XXVI, 343 str. : ilustr. ; 29 cm

Tekst štampan dvostubačno. - Tiraž 200.

- Str. VIII-XI: Recenzija / Njegica Jojić, Zoran Krivokapić.
- Skraćenice: str. 339-340. - Bibliografija uz svako
poglavlje. - Registar.

ISBN 978-86-903988-0-5

1. Марковић, Срђан З., 1982- [аутор]

а) Црева -- Болести

COBISS.SR-ID 55783177

Izvod iz recenzije

...Ono što ovu knjigu izdvaja od drugih i daje joj poseban stručni i praktični značaj je činjenica što su, na kraju svake od navedenih lekcija, prikazani karakteristični slučajevi iz kliničke prakse. Kroz ove slučajeve sumirano je i primenjeno znanje stečeno kroz lekciju i pokazani su principi rada lekara u referentnim IBD centrima. Svako poglavlje se završava tabelarnim prikazom usvojenih algoritama u lečenju i predstavlja jasan i kratak podsetnik, neophodan u svakodnevnoj praksi.

I kao što je Hipokrat rekao „Život je tako kratak, a zanat tako opširan za naučiti“, autori ove monografije potrudili su se da najnovije evropske i američke smernice u prepoznavanju, dijagnozi, praćenju i lečenju hroničnih inflamatornih bolesti creva prenesu svim lekarima, i time skrate vreme neophodno da ovladaju znanjem iz oblasti IBD u svim aspektima...

Prof. dr Njegica Jojić

Akademik, Prof. dr Zoran Krivokapić

