Kako prepoznati i lečiti pacijenta sa inflamatornim bolestima creva

Aleksandra Sokić-Milutinović

Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički centar Srbije i Medicinski fakultet
Univerziteta u Beogradu, Koste Todorovića 6, 11000 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Inflamatorne bolesti creva (IBC) su idiopatska hronična zapaljenja creva, u čijem nastanku ulogu igra neadekvatan imunološki odgovor uz uticaj kompleksne interakcije genetskih faktora, faktora sredine i crevne mikrobiote. U grupu IBC spadaju tri entiteta: Kronova bolest (KB), ulcerozni kolitis (UK) i nedeterminisani kolitis. Ulcerozni kolitis je hronično inflamatorno oboljenje debelog creva lokalizovano u mukozi. Kronova bolest je hronično granulomatozno oboljenje nepoznate etiologije i nejasne patogeneze koje može da se lokalizuje duž cele digestivne cevi, najčešće diskontinuirano, a zahvata sve slojeve zida creva. Vancrevne manifestacije IBC najčešće zahvataju koštano-zglobni sistem, kožu, hepatobilijarni trakt i oči. Dijagnoza IBC 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.

U lečenju IBC koriste se mesalazini i sulfasalazin, kortikosteroidi, imunomodulatori, biološka terapija i hirurško lečenje. Indukcija remisije može se postići mesalazinima u UK, dok se u indukciji remisije u KB i UK koriste kortikosteroidi (oralni i topički) i biološka terapija. Terapija održavanja u lečenju UK su mesalazini, tiopurini i biološka terapija, dok se u KB koriste tiopurini, metotreksat i biološka terapija. U pedijatrijskih pacijenata rezultati se postižu i nutritivnom terapijom.

Ključne reči: inflamatorne bolesti creva, ulcerozni kolitis, Kronova bolest, dijagnoza, terapija

Istorijat

Termin ulcerozni kolitis uveo je 1875. godine Wilks, a do 1909. u Londonu je hospitalno lečeno više od 300 pacijenata. Prva publikacija o Kronovoj bolesti objavljena je u časopisu JAMA (The Journal of the American Medical Association) od strane Krona, Ginzburga i Openhajmera 1932. godine. Pedestih godina dvadesetog veka inflamatorne bolesti creva (IBC) prepoznate su u Evropi i Severnoj Americi, da bi se šezdesetih godina došlo do saznanja da je ulcerozni kolitis češći od Kronove bolesti. Incidenca IBC od sedamdesetih godina XX veka raste u razvijenim zemljama da bi se osamdesetih godina incidenca UK stabilizovala, dok broj obolelih od KB raste. Krajem XX veka porast incidence IBC primetan je i u zemljama u kojima je ubrzan ekonomski razvoj. Početak XXI veka doneo je saznanje da su IBC globalna bolest čija prevalenca stalno raste (1).

Definicija

IBC su idiopatska hronična zapaljenja creva, u čijem nastanku ulogu igra neadekvatan imunološki odgovor uz uticaj kompleksne interakcije genetskih faktora, faktora sredine i crevne mikrobiote (2). U grupu IBC spadaju: Kronova bolest, ulcerozni kolitis i nedeterminisani kolitis. Približno 10-20% pacijenata kod kojih postoji inflamatorna bolest creva, ali nisu ispunjeni histološki kriterijumi za distinkciju KB od UK svrstano je u grupu pacijenata sa nedeterminisanim kolitisom.

Karakteristike IBC

IBC karakterišu

1. **klinički tok** – nepredvidiv, jer se radi o rekurentnom zapaljenju delova digestivne cevi
2. **lokalizacija bolesti** - u ulceroznom kolitisu bolest je ograničena na rektum i kolon, dok u Kronovoj bolesti može biti zahvaćen bilo koji deo digestivnog trakta od usne duplje do analnog otvora
3. **prisustvo vancrevnih manifestacija bolesti**

Faktori koji učestvuju u patogenezi inflamatornih bolesti creva prikazani su na Slici 1.

Slika 1. Faktori koji učestvuju u patogenezi inflamatornih bolesti creva
Image 1. Factors influencing pathogenesis of inflammatory bowel disease

Epidemiologija

Procenjuje se da više od milion stanovnika SAD i 2,5 miliona ljudi u Evropi boluje od IBC. Incidenca IBC je u porastu na svim kontinentima pa se IBC mogu smatrati globalno raširenim bolestima (1). Incidenca IBC raste posebno u adolescenciji, a kod četvrtine bolesnika bolest se dijagnostikuje u periodu od 13. do 18. godine. Na porast incidence IBC utiču različiti faktori sredine, kako oni prisutni u ranom detinjstvu (način porođaja, dojenje, izloženost antibioticima u ranom detinjstvu), tako i faktori sredine prisutni u odraslom dobu (pušenje, stres, način ishrane, stil života...). Pušenje povećava rizik za nastanak KB, dok prekid pušenja povećava rizik za pogoršanje UK. Količina vlakana i zasićenih masti u ishrani, poremećaj sna, depresija i nizak nivo vitamina D su takođe povezani sa nastankom IBC (2). Godišnja prevalenca KB je oko 200/100,000 ljudi, dok je prevalenca UK procenjena na 238/100,000 ljudi (1,2). Broj hirurški lečenih bolesnika je u opadanju zbog agresivne medikamentne terapije. Smrtnost je u KB veća do 50% u odnosu na opštu populaciju, dok se taj trend u UK ne zapaža. U jedne četvrtine do polovine slučajeva pacijenti sa KB umiru zbog stanja vezanih za osnovnu bolest kao što su malnutricija, postoperativne komplikacije i karcinomi digestivnog trakta. U UK mortalitet je vezan za kolorektalni karcinom, hirurške i postoperativne komplikacije. Rizik za kolorektalni i karcinom tankog creva je povećan za 2 do 8 puta kod pacijenata sa IBC, a povećan je rizik i za limfoproliferativne bolesti i holangiokarcinom (3).

Ulcerozni kolitis (UK)

Ulcerozni kolitis je hronično inflamatorno oboljenje debelog creva lokalizovano u mukozi koje ima intermitentan, hroničan tok. Pacijenti sa UK imaju prolivaste stolice pomešane sa svežom krvi, bol u stomaku, lažne pozive na stolicu, a može biti prisutna slabost, malaksalost, mučnina, gubitak apetita i gubitak u telesnoj težini, kao i povišena temperatura (**Slika 2**). Ekstenzivnost bolesti određuje se na osnovu raširenosti zapaljenskog procesa u debelom crevu. Naime, zapaljenje može biti ograničeno na rektum (proktitis), levu polovinu kolona (levostrani kolitis), dok se bolest raširena i izvan leve polovine kolona označava kao ekstenzivni kolitis. Kada je zahvaćeno celo debelo crevo govorimo o pankolitisu.

Slika 2. Simptomi kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom

Image 2. Clinical symptoms in patients with ulcerative colitis

Zapaljenje može biti bez obzira na lokalizaciju u crevu lako, umereno i teško na osnovu čega se određuje aktivnost bolesti. Procena aktivnosti i ekstenzivnosti bolesti može se izvršiti na osnovu Montrealske klasifikacije (**Tabela I**) (4). Iako je moguća pojava UK u bilo kojoj životnoj dobi bolest se najčešće javlja od 15. do 30. godine i od 60. do 80. godine života, ali ima različit klinički tok u ove dve uzrasne dobi. Naime, tok je mnogo agresivniji u mlađih pacijenata, dok kod starijih osoba bolest najčešće ima blaži klinički tok. Kod približno 55% pacijenata će nakon inicijalne visoke aktivnosti

bolesti tok biti karakterisan remisijom ili blagom aktivnošću, dok će oko 37% pacijenata imati hronične intermitentne simptome. Kod 6% pacijenata postoje hronični kontinuirani simptomi, a svega 1% pacijenata će nakon incijalne blage aktivnosti bolesti imati pogoršanje i težak klinički tok (5).

Tabela I Montrealska klasifikacija ekstenzivnosti i aktivnosti ulceroznog kolitisa

Table I Montreal classification of ulcerative colitis extension and severity

Ekstenzivnost kolitisa	Anatomska lokalizacija
E1 Ulcerozni proktitis	Ograničen na rektum (distalno od rektosigmoidnog prelaza)
E2 Levostrani (distalni)	Ograničen na deo kolona distalno od lijenalne fleksure
E3 Ekstenzivni (pankolitis)	Zahvata i delove proksimalno od lijenalne fleksure
Težina bolesti	Definicija
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 (hospitalizacija, i.v. kortikosteroidi)	≥ 6 krvavih stolica/dan, puls > 90/min ili temperatura > 37,5°C, ili hemoglobin < 105 g/L, ili SE Er > 30 mm/h

Kronova bolest (KB)

Kronova bolest je hronično, granulomatozno oboljenje nepoznate etiologije i nejasne patogeneze koje može da se lokalizuje duž cele digestivne cevi, najčešće diskontinuirano. KB karakteriše transmuralna inflamacija zahvaćenog segmenta. Pacijent sa Kronovom bolesti može imati različite simptome zavisno od lokalizacije bolesti. Najčešći simptomi su proliv, grčeviti bol u trbuhu (najčešće u donjem delu trbuha), gubitak apetita i gubitak u telesnoj težini, slabost, malaksalost i mučnina. Prolivaste stolice ima oko 80% pacijenata, a kao i kod drugih organskih bolesti proliv se javlja i u noćnim satima za razliku od funkcionalnih bolesti u kojima pacijenta nagon na stolicu ne budi iz sna (sindrom nervoznog creva). Bolove u stomaku ima tri četvrtine pacijenata, a ukoliko ga prate mučnina i povraćanje sugerise postojanje stenoze (suženja) lumena creva. Svežu krv na čmar ima približno trećina bolesnika, jer se ona javlja samo kada je kolon zahvaćen bolešću. Gubitak u telesnoj težini posledica je gubitka apetita, ali i postojanja zapaljenskog procesa koji smanjuje površinu creva koja resorbuje hranljive materije i na taj način dovodi do malapsorpcije. Ukoliko je bolest

lokalizovana u jednjaku može dovesti do disfagije, dok KB lokalizovana u regiji gastroduodenuma dovodi do simptoma dispepsije (mučnina, nadutost, bol u gornjem delu stomaka). Dijagnoza se kod približno 10% pacijenata postavi na hirurgiji zbog lokalnih komplikacija (peroforacija creva), dok 10% pacijenata u trenutku dijagnoze ima vancrevne manifestacije bolesti. Primarna lokalizacija Kronove bolesti je ileum u 30%, ileum i kolon u 41-55% slučajeva, a izolovanu bolest kolona ima 5 % do 25% pacijenata. Izolovana lokalizacija bolesti u jejunumu je retka u odrasloj populaciji. Perianalna bolest (prisustvo perianalnih fistula i fisura) prisutna je u trenutku dijagnoze KB kod trećine obolelih i u 75% slučajeva povezana je sa koloničnom lokalizacijom bolesti. Izolovana perianalna bolest viđa se retko, u svega 5% slučajeva (1,4,5). Klinički tok Kronove bolesti karakterišu relapsi (pogoršanja bolesti) i remisije (stabilna faza bolesti u kojoj se pacijent dobro oseća). Bolest može imati inflamatorni, fibrostenozantni ili penetrantni (fistulizirajući) klinički tok. Klinički tok je mnogo agresivniji kod pacijenata sa početkom bolesti u pedijatrijskom uzrastu, nego kod pacijenata kod kojih se bolest javila u starijoj životnoj dobi. Naime, nakon 5 godina bolesti svega 40% pacijenata iz pedijatrijske populacije se nalazi u inflamatornoj fazi bolesti, dok kod pacijenata koji su oboleli kasnije više od tri četvrtine ima inflamatornu fazu bolesti i nakon 10 godina. U mlađih pacijenata brže dolazi do razvoja stenozične i penetrantne forme KB. Komplikacije vezane za klinički tok KB su opstrukcija sa slikom opstruktivnog ileusa, fistuliziranje sa nastankom komunikacije lumena creva sa različitim okolnim organima (enteroenteralne, enterovezikalne, rektovaginalne, enterokutane, perianalne fistule) i nastanak karcinoma.

Za klasifikaciju KB koristi se Montrealska klasifikacija koja je kompleksnija nego u UK, jer uzima u obzir starost pacijenta u trenutku dijagnoze, lokalizaciju i prezentaciju bolesti (**Tabela II**). Aktivnost KB procenjuje se indeksom aktivnosti KB (*CDAI-engl. Crohn's disease activity index*). Ovaj indeks prikazan je u **Tabeli III**. Vrednost CDAI manja od 150 govori za blagu, od 150 do 450 umerenu i veća od 450 za tešku aktivnost KB.

Tabela II Montrealska klasifikacij Kronove bolesti

Table II Montreal classification for Crohn's disease

Starost u trenutku dijagnoze	Lokalizacija bolesti	Prezentacija bolesti
<i>A1: < 16</i>	<i>L1: ilealna</i>	<i>B1: inflamatorna (nestrikturirajuća, nepenetrantna)</i>
<i>A2: 17-40</i>	<i>L2: kolonična</i>	<i>B2: strikturirajuća</i>
<i>A3: ≥ 40</i>	<i>L3: ileokolonična</i>	<i>B3: penetrantna</i>
	<i>L4: izolovana proksimalna</i>	<i>P : perianalna bolest</i>

Tabela III Indeks aktivnosti Kronove bolesti**Table III** Crohns disease activity index (CDAI)

<i>Simptom ili laboratorijska analiza</i>	<i>Množi se sa faktorom</i>
<i>1. Broj mekših stolica za 7 dana</i>	<i>2</i>
<i>2. Bol u trbuhu tokom 7 dana (na skali 0-3 svaki dan)</i>	<i>5</i>
<i>3. Opšte stanje tokom 7 dana (na skali od 0-4)</i>	<i>7</i>
<i>4. Vancrevni simptomi</i>	<i>20</i>
<i>5. Opijati kao terapija proliva</i>	<i>30</i>
<i>6. Palpabilne abdominalne mase (0- nema, 2- moguće, 5-prisutne)</i>	<i>10</i>
<i>7. Odstupanje hematokrita od vrednosti 0.47 za muškarce odnosno 0.42 za žene</i>	<i>6</i>
<i>8. Telesna masa (odstupanje od uobičajene telesne mase)</i>	<i>1</i>

Dijagnostički algoritam u IBC

Dijagnoza IBC postavlja se na osnovu kliničke slike, laboratorijskih analiza, endoskopskih procedura sa patohistološkim pregledom biopsijskih uzoraka, a kod nekih pacijenata su potrebne i dopunske radiografske vizualizacione tehnike.

Laboratorijske analize

Kod sumnje na postojanje IBC potrebno je odrediti vrednosti proteina akutne faze zapaljenja (CRP, fibrinogen), sedimentaciju, te uzeti krv za analizu kompletne krvne slike i biohemijske analize. Parametri akutne faze zapaljenja su povišeni, a u krvnoj slici se može registrovati pad hemoglobina i hematokrita, snižen MCV, kao i povišeni trombociti i leukociti. Snižene vrednosti serumskog gvoždja, feritina i transferina posledica su hroničnog gubitka krvi, a u KB i malapsorpcionog sindroma. Snižene vrednosti albumina posledica su gubitka proteina u lumen creva i katabolizma proteina. Znaciolestaze (povišene vrednosti alkalne fosfataze i GGT) u pacijenata sa IBC zahtevaju da se isključi postojanje primarnog sklerozirajućeg holangitisa (PSC). Pregled stolice kod pacijenata sa IBC je neophodan u cilju isključivanja infekcije s *Clostridium difficile* ili drugih infektivnih uzročnika proliva. U svakodnevnom radu koristan je fekalni kalprotektin (kalcijum vezujući protein kog sekretuju neutrofili i monociti) čije povišene vrednosti ukazuju na inflamaciju u digestivnom traktu. Treba imati u vidu da povišene vrednosti nisu vezane isključivo za postojanje IBC već sugerišu postojanje organske bolesti u gastrointestinalnom traktu.

Vizualizazione tehnike

Kolonoskopija sa retrogradnom ileoskopijom i biopsijama je zlatni standard dijagnoze IBC. Osim što omogućava postavljanje dijagnoze, kolonoskopijom se procenjuju ekstenzivnost (raširenost) i stepen aktivnosti (izraženost promena na sluzokoži) bolesti. U toku endoskopije moguće je preduzeti terapijske procedure kao što su uklanjanje polipa i dilatacija (širenje) stenoza na crevu, a uzimanje biopsija omogućava patohistološku potvrdu dijagnoze, procenu aktivnosti bolesti, ali i utvrđivanje postojanja displastičnih promena na sluzokoži. Za dijagnozu UK dovoljna je kolonoskopija, dok je kod pacijenata sa KB potrebno uraditi i druge endoskopske procedure zavisno od lokalizacije bolesti kao što su ***gastroskopija, enteroskopija, ileoskopija, endovideo kapsula***. KB karakterišu promene na preskok, pošteđena sluznica rektuma (25-50% slučajeva), kladrmast aspekt sluznice, aftozne ulceracije. UK karakterišu zamućena vaskularna šara, zahvaćen rektum, lezije u kontinuitetu, afte i ulceracije na sluznici, fragilnost sluznice sa spontanim krvarenjima u sluznicu.

Irigografija sa dvojnim kontrastom se danas kao i ***RTG gastroduodenuma sa pasažom tankog creva*** i ***enterokliza sa barijumom*** ređe koriste, jer na raspolaganju imamo savremenije metode kao što su NMR ili CT enterografija, enterokliza i kolografija. Naime, savremene metode koje koriste CT ili NMR omogućavaju procenu promena celom debljinom zida digestivnog trakta i mogu determinisati inflamatorna od fibroznih suženja u digestivnom traktu što pomaže u planiranju terapijske strategije.

NMR male karlice neophodan je kod pacijenata koji imaju perianalne fistule, a dobra aletrnativa mu je i ***endoanalni ultrazvuk***

Vancrevne manifestacije IBC

Vancrevne (ekstraintestinalne) simptome kod pacijenata sa IBC mogu izazvati vancrevne manifestacije bolesti ili vancrevne komplikacije (6). Vancrevne manifestacije najčešće zahvataju zglobove (periferne i aksijalne artropatije), kožu (nodozni eritem, *pyoderma gangrenosum*, Sweet-ov sindrom, aftozni stomatitis), hepatobilijarni trakt (primarni sklerozirajući holangitis-PSC) i oči (episkleritis, uveitis). Ređe, vancrevne manifestacije IBC mogu zahvatiti respiratorni, kardiovaskularni sistem i pankreas. Vancrevne komplikacije su najčešće izazvane aktivnom fazom IBC kao posledica malnutricije i malapsorpcije (deficiti mikroelemenata, minerala i vitamina). Najčešće vancrevne komplikacije su osteoporoza, periferne neuropatije, kalkuloza bubrega, kalkuloza žučne kese i neželjena dejstva lekova koje koristimo u lečenju IBC.

Vancrevne manifestacije se javljaju u relapsu bolesti (artritis velikih zglobova, aftozni stomatitis, nodozni eritem i episkleritis) ili je njihovo prisustvo nezavisno od aktivnosti bolesti u crevu (ankilozirajući spondilitis, uveitis). PSC i pioderma mogu, ali ne moraju biti zavisni od aktivnosti IBC. Patogeneza vancrevnih manifestacija nije do kraja razjašnjena, ali se smatra da oštećenje crevne mukozne barijere omogućava translokaciju bakterija iz lumena creva čime one dolaze u kontakt sa imunskim ćelijama. Smatra se da crevne bakterije i neka od perifernih tkiva čoveka imaju slične

epitope (antigenske determinante) na koje se vezuju antitela. Kontakt crevnih bakterija sa imunskim ćelijama dovodi do toga da imunski sistem bolesnika nije u mogućnosti da napravi razliku između epitopa bakterija i sopstvenih tkiva (kože, sinovije...). Ima dokaza da genetski faktori igraju ulogu u patogenezi nekih vancrevnih manifestacija (6). Vancrevne manifestacije ima oko 40% pacijenata sa IBC. Rezultati studija ukazuju da neku vancrevnu manifestaciju ima 43% pacijenata sa KB i 31% sa UK (7), te da pojava jedne povećava rizik za pojavu drugih vancrevnih manifestacija.

Muskuloskeletne (koštano-zglobne) vancrevne manifestacije IBC

Muskuloskeletne manifestacije su najčešće vancrevne manifestacije IBC koje se javljaju u oko 40% pacijenata.

Periferni artritis/artralgiya je seronegativni artritis koji se javlja kod 5-10% pacijenata sa UK i 10-20% pacijenata sa KB. Destrukcija zgloba ili nije prisutna ili je minimalna. Veći rizik za razvoj periferne artropatije imaju pacijenti kod kojih je bolest lokalizovana u kolonu, pacijenti sa perianalnom fistulom i prisustvom nodoznog eritema, stomatitisa, uveitisa i/ili pioderme. Postoje dva tipa perifernog artritisa, tip 1 i tip 2. Tip 1 zahvata do 5 velikih zglobova (kolena, skočni zglob, lakat rame, kuk...), akutan je, asimetričan i migratorni. Najčešće je povezan sa aktivnosti IBC, postoji mogućnost da se samoograniči i retko traje duže od 10 nedelja. Više od jedne epizode artralgiye/artritisa ima 20-40% pacijenata. Lečenje IBC najčešće dovodi do smirivanja ove vancrevne manifestacije. Tip 2 (poliartikularni) artritis/artralgiya je simetrični artritis koji zahvata 5 ili više malih zglobova, nije povezan sa aktivnosti IBC i može joj prethoditi više godina. Najčešće zahvata metakarpofalangealne zglobove i povezan je sa povećanim rizikom za pojavu uveitisa.

Ova klasifikacija je klinička, jer dostupne dijagnostičke metode ne ukazuju na značajnu inflamaciju zgloba. Tip 1 i tip 2 artritis/artropatija posredovani su različitim imunološkim mehanizmima. Tip 1 povezan je sa HLA-B27, HLA-B35 i HLA-DR103, dok je tip 2 povezan sa HLA-B44.

Terapija u tipu 1 artritisa je usmerena na terapiju IBC, dok tip 2 zahteva primenu fizikalne terapije, intraartikularnu aplikaciju kortikosteroida i terapiju bola. Pokazalo se da sulfasalazin ima povoljan efekat na perifernu artropatiju kod nekih pacijenata, dok upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) mora biti ograničena i oprezna zbog rizika za pogoršanje IBC. Ima dokaza da se pogoršanje javilo kod 25% pacijenata koji su dobijali NSAIL (8), a da bolji bezbednosni profil pokazuju selektivni COX-2 inhibitori (6,7).

Aksijalne artropatije obuhvataju ankilozirajući spondilitis (AS) i sakroileitis, a dijagnostikuju se u 3-5% pacijenata sa IBC, mada postoje i istraživanja u kojim je procenjeno da čak 25% pacijenata sa IBC ima aksijalnu artropatiju. Češće boluju muškarci. Najčešće nisu zavisne od aktivnosti IBC. AS se javlja u 5-10% pacijenata sa IBC i većina su HLA-B27 pozitivni. Kod pacijenata sa AS se javlja bol u leđima povezan sa jutarnjom ukočenošću ili pojačanjem bola nakon mirovanja. Dijagnoza se

postavlja na osnovu smanjenog širenja grudnog koša i ograničene fleksije kičmenog stuba. Bolest je progresivnog toka i dovodi do trajnog oštećenja skeleta. Sakroileitis se radiografskim metodama može dijagnostikovati u čak 25% pacijenata bez progresije ka AS, koja je češće prisutna kod pacijenata sa bilateralnim sakroileitisom. Većina ovih pacijenata je HLA-B27 negativna. U terapiji aksijalnih artropatija koriste se sulfasalazini, metotreksat (MTX), azatioprin i biološki lekovi (anti-TNFalfa). Aksijalne artropatije negativno utiču na radnu sposobnost i kvalitet života pacijenata sa IBC.

Kožne vanevne manifestacije

Kožne vanevne manifestacije ima do 15% pacijenata sa IBC, a dijagnoza se postavlja na osnovu karakteristične kliničke slike istovremenim isključenjem drugih specifičnih kožnih bolesti.

Nodozni eritem (Erythema Nodosum) se javlja kod 15% pacijenata sa KB i 10% sa UK i često je udružen sa očnim i zglobnim manifestacijama, koloničnom formom bolesti i piodermom. Kod pacijenata se javljaju potkožni čvorići sa crveno do ljubičasto prebojenom kožom dijametra 1 cm do 5 cm, najčešće na prednjoj, ekstenzornoj strani donjih ekstremiteta, retko na licu i trupu. Češće se javlja kod žena i pacijenata sa KB. Dijagnoza se postavlja na osnovu tipične kliničke slike, a biopsija kože najčešće nije potrebna. Nodozni eritem se povlači nakon smirivanja IBC, a nakon povlačenja promena na koži ne ostaju ožiljci. U refraktarnim teškim formama treba isključiti druge uzorke nodoznog eritema (bakterijske infekcije izazvane bakterijama iz roda *Streptococcus*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica*, kao i sifilis, sarkoidozu, Mb Behcet i upotrebu oralnih kontraceptiva ili drugih lekova).

Pyoderma gangrenosum je veoma teška kožna manifestacija IBC češća kod pacijenata sa UK nego sa KB. Javlja se u 0,4-2% pacijenata sa IBC, dok 36-50% pacijenata sa piodermom ima IBC (6,7). Povezana je sa ženskim polom, pankolitisom i prisustvom hirurški kreirane stome. Lezije se javljaju na mestu nekadašnje (čak do nekoliko godina ranije) povrede kože. Tok pioderme je nepredvidiv, najčešće počinje pustulom ili čvorićem i potom se širi po okolnoj koži da bi na kraju poprimila izgled ulceracije nepravilnih bedemastih ivica. Duboke ulceracije su najčešće ispunjene purulentnim sadržajem. Ulceracije mogu biti pojedinačne ili multiple različitog prečnika. Najčešće se nalaze na ekstenzornim stranama nogu ili u okolini hirurški formiranih stoma. Blage forme leče se lokalnom i topičkom terapijom. Za teže forme potreban je agresivan terapijski pristup, a oralna terapija uključuje kortikosteroide, dapson, azatioprin, ciklofosamid, ciklosporin, metotreksat, takrolimus i biološku terapiju. Treba izbegavati hirurško lečenje promena na koži, jer se time najčešće pogoršava stanje.

Svitov (Sweet) sindrom je akutna neutrofilna dermatoza, koja može biti udružena sa KB, UK, malignitetima i drugim sistemskim bolestima. Klinička slika uključuje nagli skok telesne temperature i bolne kožne promene u vidu papula ili čvorića sa deskvamacijom. Promene se nalaze na šakama, rukama, nogama, trupu ili licu. Može se

pojaviti pre, ali se najčešće javlja u fazi aktivne IBC. Lečenje zahteva topičku ili sistemsku primenu kortikosteroida.

Oralne manifestacije

Usna duplja je često zahvaćena promenama posebno kod pacijenata koji boluju od KB. Do 10% pacijenata ima promene u usnoj duplji, najčešće aftozni stomatitis, a u težim slučajevima vegetantni piostomatitis (pyostomatitis vegetans) (6,7). Obe bolesti zavisne su od aktivnosti IBC. U terapiji je važna higijena usne duplje, a koriste se tečnosti za ispiranje usta i topički kortikosteroidi.

Okularne manifestacije IBC

To su treće po učestalosti vancervne manifestacije IBC koje se javljaju kod 2% do 5% pacijenata, a veoma često su udružene sa vancrevnim manifestacijama na koži i zglobovima. Češće su kod pacijenata sa KB (3,5%–6,3%) nego u UK (1,6%–4,6%), kao i kod pacijenata starijih od 40 godina (6,7). U okularne manifestacije spadaju episkleritis i uveitis.

Episkleritis („crveno oko”) je bezbolna hiperemija konjunktiva i sklera koja često prati aktivnost crevne bolesti. Pacijenti navode crvenilo oka, osećaj pečenja i svrab uz osetljivost oka. Najčešće nije potrebna posebna terapija, već lečenje aktivne bolesti u crevu. Skleritis (upala sklere, beonjače) zahvata dublje strukture oka i može dovesti do poremećaja vida ukoliko se ne dijagnostikuje na vreme. Pacijenti se žale na bol u oku i osetljivost oka na dodir. Ponavljani skleritisi mogu dovesti do skleromalacije, ablacije (odlubljiivanja) retine (mrežnjače) ili otoka optičkog nerva. Zato lečenje skleritisa mora biti agresivno, lečenjem osnovne bolesti i topičkim kortikosteroidima. U slučaju da se pacijent žali na smetnje sa vidom neophodna je hitna konsultacija oftalmologa u cilju sprečavanja gubitka vida.

Uveitis se javlja kod 0,5-3% pacijenata sa IBC. Može biti prednji (upala zahvata prednji segment oka-iridociklitis), srednji (upala zahvata staklasto telo), zadnji (upala zahvata mrežnjaču i sudovnjaču horoidni plexus) ili panuveitis. Tok uveitisa može biti akutni ili subakutni, a prisustvo uveitisa ne zavisi od aktivnosti bolesti u crevu. Uveitis nekad prethodi dijagnozi IBC. Kada se javlja u pacijenta sa UK može biti obostran, podmuklog početka i dugotrajan. Simptomi uveitisa su bol u oku, zamućen vid, fotofobija i glavobolja. Neophodna je rana agresivna terapija topičkim i sistemskim kortikosteroidima da bi se izbeglo slepilo, a slučajevi koji ne odgovore na ovu terapiju leče se ciklosporinom i biološkim lekovima (6,7).

Hepatobilijarne manifestacije

Do 50% pacijenata sa IBC ima hepatobilijarne manifestacije koje uključuju PSC, PSC malih žučnih puteva, steatozu jetre, granulomatozni hepatitis, autoimune bolesti jetre i pankreasa,olestazu, kalkulozu žučne kese kao i poremećaje u hepatogramu.

Primarni sklerozirajući holangitis

PSC je češći kod pacijenata sa UK nego sa KB. Tri četvrtine pacijenata sa PSC-om ima IBC, ali svega 2,4- 7,5% pacijenata sa UK ima PSC. PSC se manifestuje inflamacijom i fibrozom bilijarnih puteva. PSC može prethoditi IBC, ali se može javiti i više godina nakon operacije debelog creva kod pacijenata sa UK. Pacijenti sa PSC-om se upućuju na kolonoskopiju da bi se isključilo postojanje IBC. PSC je češći kod muškaraca, a endoskopski nalaz ukazuje na ekstenzivni kolitis sa pošteđenim rektumom. Epizode akutnog holangitisa sa progresijom ka cirozi jetre i portnoj hipertenziji viđaju se u dela pacijenata sa PSC-om, dok je kod drugih početak bolesti karakterisan akutnom isuficijencijom (popuštanjem) jetre. Kolitis kod pacijenata sa PSC-om obično ima blaži klinički tok koji prati i manja histološka aktivnost, ali je prisustvo PSC nezavisni faktor rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma zbog čega su kod ovih pacijenata preporučene redovne kolonoskopske kontrole. Klinički tok PSC ne zavisi od aktivnosti IBC, a oštećenje bilijarnih puteva je ireverzibilno. Terapijske mogućnosti su kod ovih pacijenata limitirane. Ursodeoksiholna kiselina može dovesti do normalizacije laboratorijskih nalaza ali ne utiče na tok PSC. Endoskopska dilatacija striktura žučnih puteva kod nekih pacijenata ima efekta, ali je za većinu pacijenata u nekoj fazi bolesti neophodna transplantacija jetre.

Kako lečiti pacijente sa IBC

Terapijski ciljevi u lečenju IBC su, unazad više decenija, indukcija i održavanje remisije bez primene kortikosteroida. Danas se smatra da je neophodno postići duboku remisiju koja se ogleda u mukoznom zaceljenju za koje je dokazano da smanjuje potrebu za hirurģijom i hospitalizacijama, a takođe prevenira nastanak komplikacija bolesti. Način na koji pacijent doživljava aktivnost bolesti je poslednjih godina u fokusu medicinske javnosti, ali i regulatornih agencija kao što su Evropska i Američka agencija za lekove (EMA i FDA). Pacijenti gradiraju aktivnost bolesti na sledeći način:

- **Remisija** - nema simptoma
- **Blaga aktivnost** - ne ograničava dnevne aktivnosti
- **Umerena aktivnost** - izostaje s posla, otkazuje obaveze
- **Teška aktivnost** - ozbiljno narušena dnevna aktivnost (vezan za kuću, toalet, hospitalizovan)

Za lekara remisija bolesti može biti klinička (pacijent nema simptome), laboratorijska (normalizacija biohemijskih parametara, vrednosti biomarkera kao što su CRP i fekalni kalprtektin u referentnom opsegu), endoskopska (nalaz na sluznici u toku endoskopije ne ukazuje na promene na sluznici kompatibilne sa aktivnom fazom IBC) i histološka (mikroskopski pregled biopsija sluznice ne ukazuje na aktivnu fazu IBC). Trenutno je važeći standard da duboka remisija podrazumeva kliničku, laboratorijsku i endoskopsku remisiju bolesti.

Savremeni terapijski cilj podrazumeva minimalno oštećenje digestivnog trakta, a bolest treba da bude stabilna ili u regresiji. To znači da je potrebna rana agresivna terapija pre nego što dođe do trajnog oštećenja digestivnog trakta. Da bi se postigao ovaj cilj neophodno je stalno praćenje (monitoring) pacijenta. Da bi se postigli željeni terapijski ciljevi kreiran je *treat to target* (lečiti do postizanja cilja) koncept koji postavlja mukozno zaceljenje odnosno endoskopsku remisiju kao aktuelni terapijski cilj u lečenju IBC. Ovaj koncept koristi se i u lečenju drugih hroničnih bolesti kao što je hipertenzija (očekivana poželjna vrednost krvnog pritiska) i dijabetes melitus (vrednosti HbA1c).

Da bi lečenje bilo uspešno potrebno je u zavisnosti od karakteristika pacijenta izabrati adekvatan lek koji je neophodno dati pravovremeno dok se bolest još uvek nalazi u inflamatornoj fazi, a pre razvoja fibroze koja predstavlja trajnu, ireverzibilnu promenu digestivnog trakta. Lek treba dati u adekvatnoj dozi, a faktori pacijenta i karakteristike leka koje utiču na izbor terapijske strategije prikazani su u **Tabeli IV**.

Tabela IV Faktori koji utiču na izbor leka kod pacijenata sa IBC

Table IV Factors influencing therapeutic decisions in IBD patients

<i>Faktori pacijenta</i>	<i>Lek</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Aktuelna i prethodna terapija</i> • <i>Aktivnost, lokalizacija i ekstenzivnost bolesti</i> • <i>Komorbiditeti</i> • <i>Demografske karakteristike pacijenta</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Efikasnost</i> • <i>Bezbednost</i> • <i>Cena</i> • <i>Komfornost</i>

Terapijske mogućnosti

Terapijske mogućnosti u lečenju IBC podrazumevaju upotrebu mesalazina i sulfasalazina, kortikosteroida, imunomodulatora, biološke terapije i hirurško lečenje.

U toku lečenja najpre je potrebno pacijenta uvesti u stabilnu fazu bolesti (remisiju) za šta se koristi **indukciona terapija**, a potom je potrebno održati remisiju tzv. **terapijom održavanja**.

Indukcija remisije može se postići mesalazinima u UK, dok se u indukciji remisije u KB i UK koriste kortikosteroidi (oralni i topički) i biološka terapija. **Terapija održavanja** u lečenju UK su mesalazini, tiopurini i biološka terapija, dok se u KB koriste tiopurini, metotreksat i biološka terapija. U pedijatrijskih pacijenata rezultati se postižu i **nutritivnom terapijom**. U slučaju da medikamentna terapija ne daje odgovarajući rezultat potrebno je **hirurško lečenje** koje kod pacijenta sa UK podrazumeva uklanjanje celog kolona i rektuma (proktokolektomija), dok je u KB

hirurška resekcija poštediti sa uklanjanjem što kraćeg segmenta creva (mesto stenoze ili fistulizacije)

Mesalazini su lekovi koji se koriste u indukciji i održavanju remisije kod pacijenata sa UK blage i umerene aktivnosti. Pri odabiru preparata mora se voditi računa o lokalizaciji bolesti, načinu i mestu oslobađanja leka. Doziranje jednom dnevno pokazalo se jednako efikasno kao i podeljene doze, a komplijansa pacijenta je bolja. Naime, kod jednodnevnog doziranja terapiju zaboravi 21-26%, a kod doziranja dva puta dnevno 25-44% pacijenata (9). Kombinovana terapija (oralna i topička) je efikasnija od terapije samo oralnim ili samo topičkim preparatom. Topički (lokalni) preparati mesalazina se nalaze u formi supozitorija i mikroklizmi. U cilju indukcije remisije u prvoj liniji se propisuje kombinovana oralna i topička (1-2g lokalno + >2g oralno) u jednoj dnevnoj dozi. Lokalno se mogu propisati supozitorije kod proktitisa ili mikrokлизme kod distalnog i ekstenzivnog kolitisa. Mesalazini imaju mesto u hemoprevenciji distalnog i ekstenzivnog kolitisa. U terapiji održavanja propisuje se oralni mesalazin u dozi koja je pacijenta uvela u remisiju, a dozu ne treba menjati ukoliko je pacijent u remisiji do kontrolne kolonoskopije (3-6 meseci od početka remisije). U slučaju neuspeha oralnih preparata u održavanju remisije moguće je propisati kombinovanu lokalnu i oralnu terapiju. Preporučuje se individualno doziranje uz veće doze mesalazina kod ekstenzivnog kolitisa.

Kortikosteroidi su prva linija indukcione terapije u KB, a u UK se koriste kod teških formi bolesti ili ukoliko kod umerene forme bolesti terapija mesalazinima nije pacijenta uvela u remisiju. Nije dozvoljena upotreba kortikosteroida kao terapije održavanja u lečenju pacijenata sa IBC. Oralni kortikosteroidi se uvode nakon neuspeha mesalazinske terapije u UK zavisno od kliničkog odgovora (pogoršanje simptoma, rektalno krvarenje duže od 14 dana, aktivna bolest nakon 6 nedelja terapije mesalazinima), tolerancije mesalazina (oko 12% pacijenata ne podnosi mesalazinske preparate), strpljenja bolesnika i prakse lekara (9).

U lečenju IBC koriste se **sistemske i kortikosteroidi sa lokalnim dejstvom** (topički oralni i rektalni preparati). Prednost topičkih preparata jeste manji broj sistemskih neželjenih dejstava zbog efikasne degradacije pri prvom prolazu kroz jetru i kontrolisanog oslobađanja na nivou creva. Indikacije za topički kortikosteroid su Kronova bolest ileocekalne lokalizacije blage i umerene aktivnosti i pouchitis koji ne odgovara na antibiotsku terapiju. Topički kortikosteroidi se u UK koriste kod proktitisa koji nije odgovorio na terapiju mesalazinima. U svim ostalim slučajevima koriste se sistemski kortikosteroidi. Terapija sistemskim kortikosteroidima može biti intravenska (Urbason 60-80 mg i.v.) ili peroralna (Pronison 40-60mg). Snižavanje doze poželjno je u toku 8-12 nedelja. Postoje mnoge sheme smanjivanja doza KS zavisno od aktivnosti bolesti (smanjivanje doze za 5 mg na svakih 7 dana, ili smanjivanje doze na 7 dana za 10 mg do doze od 20 mg koja se koristi 4 nedelje, da bi se potom nastavilo smanjivanje za 5 mg na svakih 7 dana). Potrebno je da postoji standardni pristup da bi se na vreme prepoznala zavisnost od kortikosteroida i donela odluka o započinjanju imunomodulatorne (imunosupresivne) terapije. Kratke kure kortikosteroida (kraće od 3

nedelje) dovode do ranog relapsa bolesti, dok su doze niže od 15 mg pronisona neefikasne u aktivnoj fazi bolesti. Indikacije za primenu sistemskih kortikosteroida su u KB: ileocekalna lokalizacija umerene i teške aktivnosti, aktivna bolest kolonične lokalizacije, ekstenzivna bolest tankog creva, Kronova bolest jednjaka i gastroduodenuma. Sistemski kortikosteroidi se koriste u lečenju levostranog i ekstenzivnog kolitisa umerene aktivnosti koji nije adekvatno odgovorio na mesalazin kao i levostranog i ekstenzivnog kolitisa teške aktivnosti sa hospitalizacijom i parenteralnom primenom KS. Lečenje kortikosteroidima ne dovodi do zaceljenja sluznice tako da su rezultati Fobion (Faubian) studije pokazali da je kod pacijenata sa UK nakon 30 dana bez odgovora 16%, u parcijalnoj remisiji 30%, a 54% u remisiji (84% ima pozitivan ishod), a nakon 12 meseci 29% je operisano, 22% zavisno od kortikosteroida, a 49% ima produženi odgovor na terapiju. U KB je rezultat studije još nepovoljniji, naime nakon mesec dana 16% je bez odgovora, 26% u parcijalnoj remisiji, a 58% u remisiji (pozitivan ishod u 84%) dok nakon 12 meseci 38% pacijenata je operisano, 28% kortikosteroid zavisno, a 32% sa produženim odgovorom(10). Ponavljane ili duže kure lečenja kortikosteroidima nose rizik od dobro poznatih neželjenih dejstava.

Azatioprin (AZA) je lek iz grupe tiopurina za čiji terapijski efekat je potrebno 6 do 12 nedelja, te se zato može koristiti samo u terapiji održavanja remisije u IBC. Meta analiza je pokazala da je efikasniji od placeba u sprečavanju relapsa bolesti (relativni rizik za relaps kod pacijenta na azatioprinu je 0,68). Neželjena dejstva se javljaju u oko 8% pacijenata sa UK po rezultatima Kohranove meta analize (11). Indikacije za primenu AZA su kortikozavisna/refraktarna i hronično aktivna bolest, fistulozni i stenozaantni oblik bolesti, prevencija postoperativnog rekurensa. Rano uvođenje se savetuje kod prisustva loših prognostičkih faktora. Neželjena dejstva AZA su mijelosupresija, hepatotoksičnost, infekcije, pankreatitis i pojava limfoproliferativnih bolesti, posebno kod mladih muškaraca. U cilju sprečavanja i pravovremenog prepoznavanja neželjenih dejstva preporučuje se pre uvođenja AZA u terapiju određivanje prisustva mutacije za TPMT i prisustva IgG antitela na Epštajn Bar virus. U cilju prepoznavanja mijelotoksičnih efekata preporučuje se u toku prvog meseca terapije određivanje leukocita jednom nedeljno, jednom u 2 nedelje u toku drugog meseca a potom jednom mesečno. Potrebna doza AZA za optimalan terapijski efekat je 2-2,5mg/kg. Po isključenju AZA iz terapije broj pacijenata koji ostaju u remisiji opada tako da je 5 godina nakon isključenja leka iz terapije u remisiji petina pacijenata koji su imali odgovor na AZA.

Metotreksat (MTX) se koristi u lečenju pacijenata sa KB koji ne tolerišu azatioprin samostalno ili u kombinaciji sa biološkom terapijom. MTX se smatra neefikasnim kod pacijenta koji boluju od UK i fistulozne forme KB. Terapija se započinje u prva 3 meseca i.m. davanjem 25 mg leka jednom nedeljno, a nastavlja se peroralno u dozi od 15 mg nedeljno. Neophodno je uz MTX propisati i folnu kiselinu kod svih pacijenata u dozi 10 mg 48 sati nakon uzimanja MTX.

Biološka terapija se koristi u lečenju najtežih formi KB i UK. U KB indikacije za primenu biološke terapije su umereno do teško aktivna luminalna forma bolesti i fistulozna forma bolesti kod pacijenata koji su refraktarni na imunosupresive i/ili zavisni od kortikosteroida. U UK indikacije obuhvataju kortikosteroid zavisne ili kortikosteroid refraktarne forme bolesti i pacijente intolerantne na konvencionalnu imunosupresivnu terapiju. Pregled bioloških lekova koji su trenutno u upotrebi dat je u **Tabeli V** (12). Pacijent treba da dobije biološku terapiju u pravom trenutku, dok je bolest još uvek u inflamatornoj fazi. Pravovremena primena biološke terapije omogućava mukozno zaceljenje, smanjuje potrebu za hirurzijom i rizik za postoperativni recidiv. Terapijski efekat biološkog leka procenjuje se nakon indukcionog protokola u 14. nedelji terapije kada bi pored kliničkog i laboratorijskog odgovora pacijenta na terapiju trebalo proveriti i koncentracije leka i antitela na lek u krvi u cilju pravovremene korekcije doziranja leka ili zamene leka drugim lekom. Indukciona terapija Infliximabom se ordinira u 0, 2 i 6 nedelji u dozi 5 mg/kg, a potom u protokolu održavanja na 8 nedelja takodje u dozi 5 mg/kg. Adalimumab se ordinira s.c. na svake 2 nedelje. Indukcioni protokol takode ima 3 doze na 2 nedelje 160 mg/80 mg/40 mg, a potom se nastavlja terapija održavanja na svake 2 nedelje u dozi 40 mg sc. Indukciona terapija golimumabom daje se u 0,2 i 6 nedelji u dozi 200/100/50 mg a potom se jednom u 4 nedelje ordinira doza održavanja od 50 mg sc.

Tabela V Biološki lekovi koji se koriste u lečenju inflamatornih bolesti creva

Table V Biologic therapy used in inflammatory bowel disease patients

<i>Antitela na TNF alfa</i>	<i>Antiintegrinska antitela</i>
<i>Infliximab*</i>	<i>vedolizumab (anti-$\alpha 4\beta 7$)</i>
<i>Adalimumab*</i>	<i>etrolizumab (anti-rhuMAb $\beta 7$)</i>
<i>Golimumab**</i>	<i>tofacitinib (Inhibitor Janus kinaze-JAK)</i>
<i>Certolizumab</i>	<i>Anti MadCAM (antitelo na adresin, molekul koji posreduje ateziju ćelija)</i>
<i>Avaximab (peroralni)</i>	<i>Mali molekuli</i>
	<i>SMAD7 antisense oligonukleotid (KB)</i>

* Lekovi odobreni u Srbiji za indikaciju ulcerozni kolitis i Kronova bolest;

** Lekovi odobreni u Srbiji za indikaciju ulcerozni kolitis

Biološki slični lekovi (biosimilar) su kopije odobrenog originalnog biološkog leka, kome je pravna zaštita podataka istekla. Biosimilar mora da se razvije na osnovu obimnih poređenja sa originalnim (referentnim) lekom, kako bi se osigurala velika sličnost: fizikohemijskih i bioloških karakteristika, bezbednosti i efikasnosti. Primena biološki sličnih lekova raste u svim EU5 državama uključujući i države koje su sporo prihvatale biološki slične lekove, pre svega zbog cene leka. Naime, uzimajući u obzir

pojavu biosimilara infliximaba u Evropi u 2015. izračunato je da 2,602 dodatnih pacijenata mogu biti lečeni biološkom terapijom samo u Nemačkoj (zasnovano na 30% smanjenju cene) (13).

Algoritam lečenja ulceroznog kolitisa prikazan je na **Slici 3**, a Kronove bolesti na **Slici 4**.

Slika 3. Algoritam lečenja pacijenata sa ulceroznim kolitisom

Image 3. Therapeutic algorithm in patients with ulcerative colitis

Blagi ileocekalni oblik:	<ul style="list-style-type: none"> • Budesonid 9mg/6 ned, 6mg/4 ned, 3mg/2 nedelje
Umereno aktivan ileo-kolitis:	<ul style="list-style-type: none"> • KS za indukciju remisije • AZA /MTX 25mg IM/nedeljno 12 nedelja potom PO 15mg/nedeljno + folna kiselina
Težak ileo-kolitis:	<ul style="list-style-type: none"> • KS + IS → IS + antiTNF → Hirurgija
Kron kolitis:	<ul style="list-style-type: none"> • Blag: KS (budesonid samo za desnostrani kolitis) • Umereno teška/teška: KS+IS → antiTNF → hirurgija
Tankocrevna forma KB:	<ul style="list-style-type: none"> • KS+IS → antiTNF → hirurgija
KB gornjeg GIT:	<ul style="list-style-type: none"> • IPP + KS/AZA-MTX • antiTNF

KS-kortikosteroidi, AZA-azatioprin, MTX-metotreksat, IS-imunosupresiv

Slika 4. Algoritam lečenja pacijenata sa Kronovom bolesti (KB)

Image 4. Therapeutic algorithm in patients with Crohns disease

Kako lečiti relaps bolesti?

Jedan od najvećih izazova u lečenju pacijenata sa IBC jeste lečenje relapsa koji je nastupio nakon postizanja remisije bolesti. Pristup terapiji zavisi od toga koliko su česti relapsi. Naime, ukoliko su relapsi retki (manje od jednog pogoršanja u toku 12 meseci) može se propisati kura kortikosteroida i potom nastavak dotadašnje terapije održavanja. Ukoliko su relapsi češći ili je bolest kontinuirano aktivna u toku kure kortikosteroida, potrebna je promena terapijske klase koja će biti terapija održavanja za pacijenta nakon završetka kure kortikosteroida. Algoritam za promenu terapijske klase dat je u **Tabeli VI**.

Tabela VI Lečenje relapsa kod pacijenata sa IBC

Table VI Therapy in relapse of inflammatory bowel disease

Relapsi	Terapija
<i>retki (≤1/godišnje)</i>	<i>Nastavak dosadašnje terapije</i>
<i>česti (≥2 /godišnje)</i> <i>kontinuirano aktivna bolest</i>	<i>ASA→ AZA</i> <i>AZA→ biološka terapija</i>
<i>Rani relaps (unutar 3 meseca od početka remisije)</i>	<i>ASA→ KS+AZA</i> <i>AZA→ biološka terapija</i>

KS-kortikosteroidi, AZA-azatioprin, ASA-mesalazin, IS-imunosupresiv

Da li i kada prekinuti sa terapijom održavanja?

Terapija održavanja kod pacijenata sa UK obuhvata mesalazine, AZA i biološku terapiju, dok se u terapiji održavanja u KB koristi AZA, MTX i biološka terapija.

Smatra se da terapija održavanja **mesalazinima** nije neophodna samo za pacijente sa proktitisom u fazi remisije, dok je preporučljiva u svim ostalim slučajevima. Naime, pored sprečavanja relapsa bolesti mesalazini imaju ulogu i u hemoprofilaksi kolorektalnog karcinoma. Kako je podnošljivost leka dobra, a neželjena dejstva relativno retka (12% pacijenata ne toleriše mesalazine) ovi se lekovi smatraju bezbednim u višegodišnjoj terapiji održavanja (5,14). Komplikansa pacijenata je jedan od glavnih problema jer se vremenom značajno smanjuje kod pacijenata u remisiji zbog čega je potrebna stalna edukacija pacijenata i komforan režim doziranja leka (jednom ili dva puta dnevno). Ukoliko remisija traje kraće od 2 godine rizik za relaps po isključenju mesalazina je značajno veći nego kada je remisija stabilna i dugotrajna.

Podataka o optimalnoj dužini terapije održavanja ima više nego za druge grupe lekova, pre svega zbog ozbiljnih neželjenih dejstava koje su povezane sa upotrebom **azatioprina**. Godinu dana po isključenju AZA iz terapije kod bolesnika sa UK relaps se javlja u 36% pacijenata, dok u toku 12 meseci terapije AZA relapsira 29% pacijenata. Nakon 24 meseca relapsira 71% pacijenata bez leka i 45% na leku, dok nakon 3 godine relapsira 85% pacijenata koji ne uzimaju AZA i 61% pacijenata na leku. Kod pacijenata

sa KB nakon 5 godina remisije smatra se da dalja terapija održavanja azatioprinom nije neophodna. Odluku o prekidu terapije održavanja treba doneti individualno u dogovoru sa pacijentom uzimajući u obzir fenotip bolesti (aktivnost, ekstenzivnost, prethodne operacije, prisustvo fistula), kao i postojanje i dužinu trajanja stabilne remisije bolesti, uzrasnu dob pacijenta i komorbiditete (5,11,14). Naime, u riziku od najozbiljnijih neželjenih dejstava azatiopina su muškarci nakon 65 godine života, kao i mladi muškarci koji imaju negativnu serologiju na Epštajn Bar virus.

Metotreksat se u poređenju sa AZA još uvek ređe koristi u lečenju Kronove bolesti tako da studije koje bi ukazale na optimalnu dužinu terapije održavanja nisu dostupne. Podaci u literaturi se odnose na učestalost neželjenih dejstava leka (mijelotoksičnost, hepatotoksičnost i pneumonitis) koja je komparabilna sa neželjenim dejstvima AZA tako da se u budućnosti može očekivati šira primena ovog leka u lečenju pacijenata sa IBC i preporuke o dužini terapije održavanja.

Biološka terapija se u Srbiji odobrava u lečenju pacijenata sa najtežim formama IBC u standardnom trajanju od 24 meseca sa mogućnošću da terapija traje duže kod posebno teških formi bolesti sa prisutnim faktorima loše prognoze bolesti. Nakon lečenja infliximabom relaps bolesti se javlja kod 25-35% pacijenata sa ulceroznim kolitisom unutar godinu dana od prekida lečenja. U Kronovoj bolesti 17% pacijenata sa luminalnom formom bolesti relapsira nakon isključenja IFX iz terapije unutar 12 meseci. Nepovoljniji efekat prekida biološke terapije očekuje se kod pacijenata sa fistuloznom formom bolesti gde je nakon 6 meseci u remisiji 45% a nakon 12 meseci svega 34% pacijenata (12,14). Trajanje terapije održavanja u toku lečenja biološkom terapijom takođe treba proceniti individualno za svakog pacijenta.

Faktori koji povećavaju rizik za relaps bolesti nakon isključenja terapije su:

1. **faktori pacijenta**- mlađa životna dob, muški pol
2. **faktori sredine**- pušenje u Kronovoj bolesti
3. **klinički aktivna bolest**- parcijalni odgovor na terapiju, povišen CRP, Le, fekalni kalprotektin i snižen Hgb
4. **agresivan tok bolesti** -perianalna forma KB, ekstenzivni kolitis, odsustvo duboke remisije bolesti
5. **endoskopski aktivna bolest**
6. **kratkotrajna remisija i kratko trajanje terapije**—trajanje remisije 3 do 6 meseci za UK, odnosno kraće od 4 godine za KB
7. **prethodna terapija koja sugerise agresivniji tok bolesti**- veće doze lekova, upotreba kortikosteroida u prethodnih 12 meseci, prethodno lečenje antiTNF terapijom, potreba za optimizacijom biološke terapije u prvoj godini lečenja

Literatura

1. Kaplan GG. The global burden of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Dec;12(12):720-7.
2. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;12(4):205-17.
3. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Aug;50(8):942-51.
4. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun;55(6):749-53.
5. Ochsenkühn T, D'Haens G. Current misunderstandings in the management of ulcerative colitis. *Gut*. 2011 Sep;60(9):1294-9.
6. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1982-92.
7. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jan;106(1):110-9.
8. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:196–202.
9. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Börner N, Silvennoinen J, Tan G, Pool MO, Stijnen T, Dietel P, Klugmann T, Vermeire S, Bhatt A, Veerman H. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jul;7(7):762-9.
10. 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 Aug;121(2):255-60.
11. Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep12;(9):CD000478.
12. Moss AC. Optimizing the use of biological therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2015 Feb;3(1):63-8.
13. Jha A, Upton A, Dunlop WC, Akehurst R. The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima®) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries. *Adv Ther*. 2015 Aug;32(8):742-56.
14. Annahazi A, Molnar T. Optimal endpoint of therapy in IBD: An update on Factors determining successful drug withdrawal. *Gastroenterol Res Pract* 2015 article ID 832395. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/832395>

How to diagnose and treat patients with inflammatory bowel disease

Aleksandra Sokić-Milutinović

Clinic for Gastroenterology and Hepatology, Clinical center of Serbia and School of Medicine University of Belgrade, Koste Todorovića 6, 11000 Belgrade, Serbia

Summary

Inflammatory bowel diseases (IBD) are idiopathic, chronic intestinal inflammatory diseases. IBD pathogenesis is related to altered immune response and its complex interaction with gut microbiota, genetic and environmental factors. Most common types of IBD are ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), while a subset of patients suffer from undetermined IBD. Ulcerative colitis is chronic inflammatory disease limited to colonic mucosa. As opposed to UC, CD is chronic granulomatous disease that can affect any segment of the gastrointestinal tract and all layers of bowel wall. Extraintestinal manifestations of IBD include musculoskeletal, dermatological, ocular and hepatobiliary manifestations. IBD diagnosis is based on clinical presentation, laboratory findings, endoscopic procedures with pathohistological examination of tissue biopsies. In some patients additional radiographic diagnostic tools are needed. Therapy in IBD patients is based on the use of mesalamines and sulphasalazine, corticosteroids, immunomodulators, biologic therapy and surgery. Mesalamines are used as induction therapy in UC patients, while corticosteroids and biologic therapy can be used as induction therapy in both UC and CD patients. Maintenance therapy in UC consists of mesalamines, thiopurines and biologics, while in CD thiopurines, methotrexate and biologics can be used. In pediatric patients nutritional therapy can be beneficial.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn disease, diagnosis, therapy