Terapijske mogućnosti u liječenju Crohnove bolesti

Brozović, Vlatka

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:322681

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Vlatka Brozović

Terapijske mogućnosti u liječenju Crohnove bolesti

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Petre Turčić.

Htjela bih se zahvaliti svojoj mentorici doc. dr. sc. Petri Turčić na susretljivosti i prenesenom znanju kako pri izradi ovog diplomskog rada, tako i tijekom studiranja. Hvala i svima koji su mi uljepšali i olakšali prethodnih pet godina.

SADRŽAJ:

1. UVOD 1

1.1. DEFINICIJA BOLESTI 2

1.2. EPIDEMIOLOGIJA 2

1.3. PATOFIZIOLOGIJA 4

1.4. KLINIČKA PREZENTACIJA I DIJAGNOZA 5

1.5. ETIOLOGIJA 6

2. OBRAZLOŽENJE TEME 13

3. MATERIJALI I METODE 15

4. REZULTATI I RASPRAVA 17

4.1. OPĆI PRISTUP LIJEČENJU 18

4.2. KONVENCIONALNA TERAPIJA 19

4.3. BIOLOŠKA TERAPIJA 25

4.4.TERAPIJA U FAZAMA ISTRAŽIVANJA 29

4.5.NEFARMAKOLOŠKE MJERE LIJEČENJA 32

5. ZAKLJUČCI 38

6. LITERATURA 41

7. SAŽETAK/SUMMARY 48

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

1. UVOD

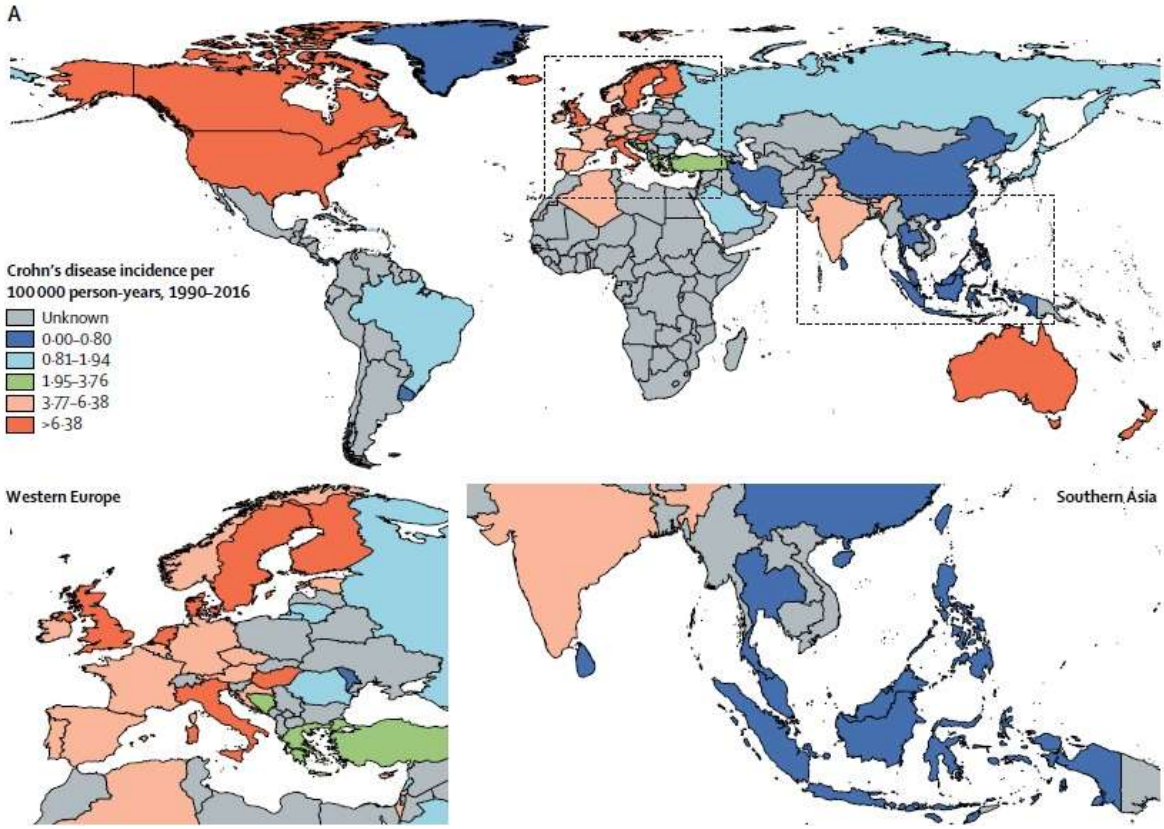
1.1. DEFINICIJA BOLESTI

Crohnova bolest (CB) jedna je od dva glavna tipa upalnih bolesti crijeva, što je imunološki posredovano kronično intestinalno stanje. Glavne patofiziološke karakteristike su diskontinuirana, transmuralna upala koja može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog trakta od usta do anusa (Friedman i Blumberg, 2013). Neki od tipičnih simptoma i znakova su proljev, malaksalost, vrućica, bol u abdomenu, često pražnjenje crijeva, krv u stolici, fistula, gubitak težine, malnutricija i artritis (Hemstreet, 2014). Trenutna je teorija da u genetički predodređenih pojedinaca interakcijom intestinalne mikrobiote i imunološkog sustava domaćina (barijerna funkcija intestinalnih epitelnih stanica, urođena i stečena imunost) dolazi do kronične upale koja je modificirana okolišnim čimbenicima (Friedman i Blumberg, 2013).

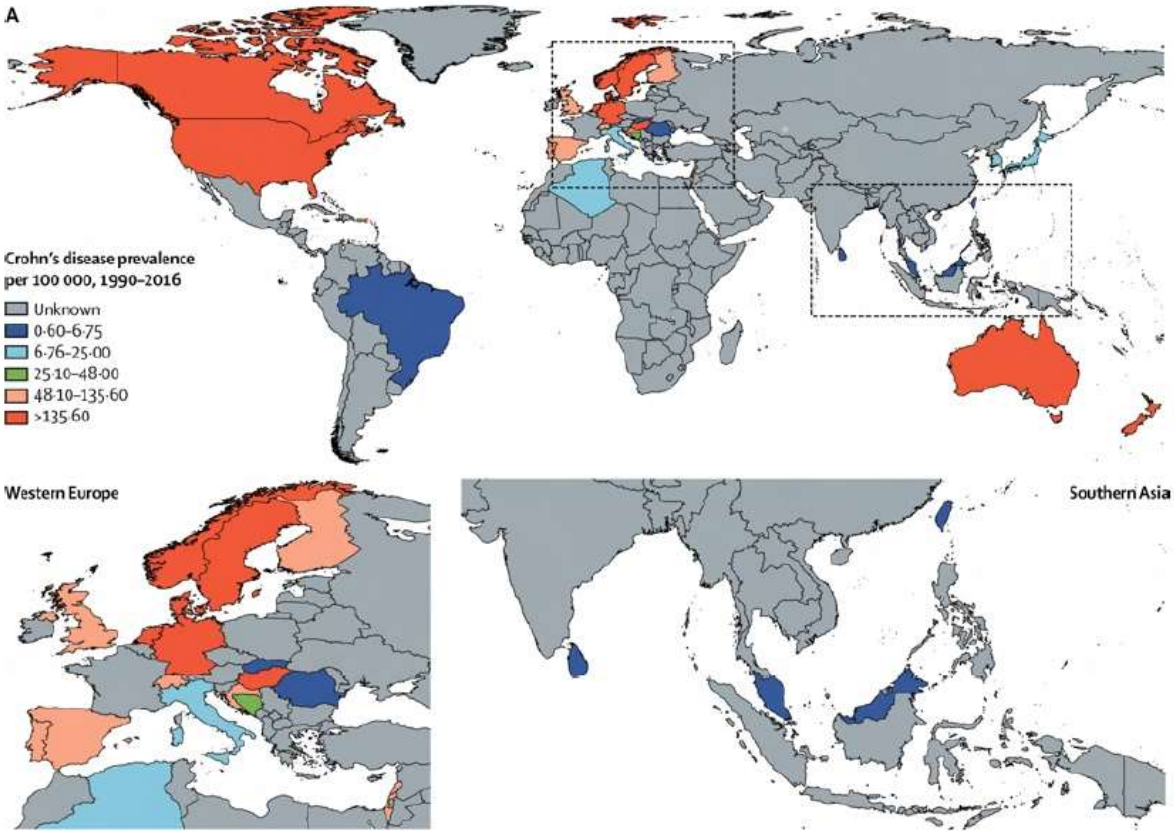
1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Crohnovu bolest prvi puta su opisali Burrill Bernard Crohn, Leon Ginzburg, i Gordon Oppenheimer 1932. godine kao regionalni ileitis (Crohn i sur., 1932). Od tada je incidencija bolesti u zapadnom svijetu rasla zajedno s industrijalizacijom i socioekonomskim razvitkom, pa je tako najviša prevalencija zabilježena u Europi (322 na 100 000 u Njemačkoj) i u Sjevernoj Americi (319 na 100 000 u Kanadi). Tu pojavu rasta zrcale novoindustrijalizirane države, samo s oko pedeset godina zakašnjenja. Dok je prevalencija u zapadnom svijetu još uvijek viša nego u zemljama u razvoju, incidencija je stabilna ili u padu, za razliku od država Azije, Afrike i Južne Amerike za koje se smatra da pik rasta incidencije tek slijedi (primjerice, godišnja promjena postotka incidencije za Brazil je +11.1%) (Ng i sur., 2018).

Oba spola su približno jednako pogođena. Distribucija bolesti po dobi je između drugog i četvrtog desetljeća, s vrhuncem incidencije između 20 i 29 godina. Drugi, manji rast incidencije zabilježen je u kasnijim desetljećima života. Iako su upalne bolesti crijeva tradicionalno smatrane bolestima bijelaca, uz visoku incidenciju među Židovima, incidencija u Latinoamerikanaca i Azijata je u porastu. Pokazano je i kako emigracijom iz područja niske u područja visoke prevalencije raste rizik razvitka upalne bolesti crijeva. (Molodecky i sur., 2012). Iako CB pogađa manje ljudi nego druge kronične bolesti kao što su dijabetes, hipertenzija, astma pa i ulcerozni kolitis, ukupni troškovi po pacijentu po godini su veći za CB:, u SAD-u iznose 25282-26192$, a u EU od 8056 do 22581€ (Floyd i sur.,2015)



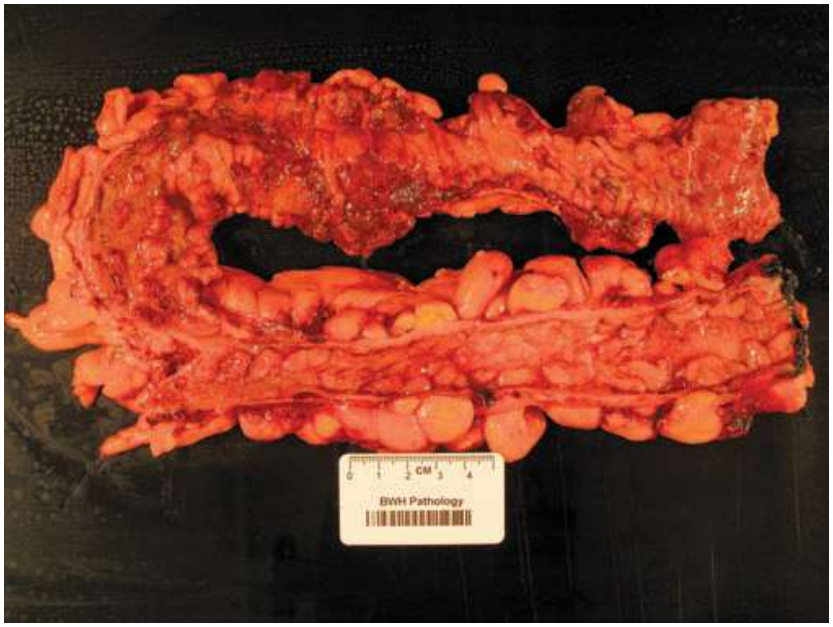
Slika 1. Incidencija Crohnove bolesti (Ng i sur., 2018)



Slika 2. Prevalencija Crohnove bolesti (Ng i sur., 2018)

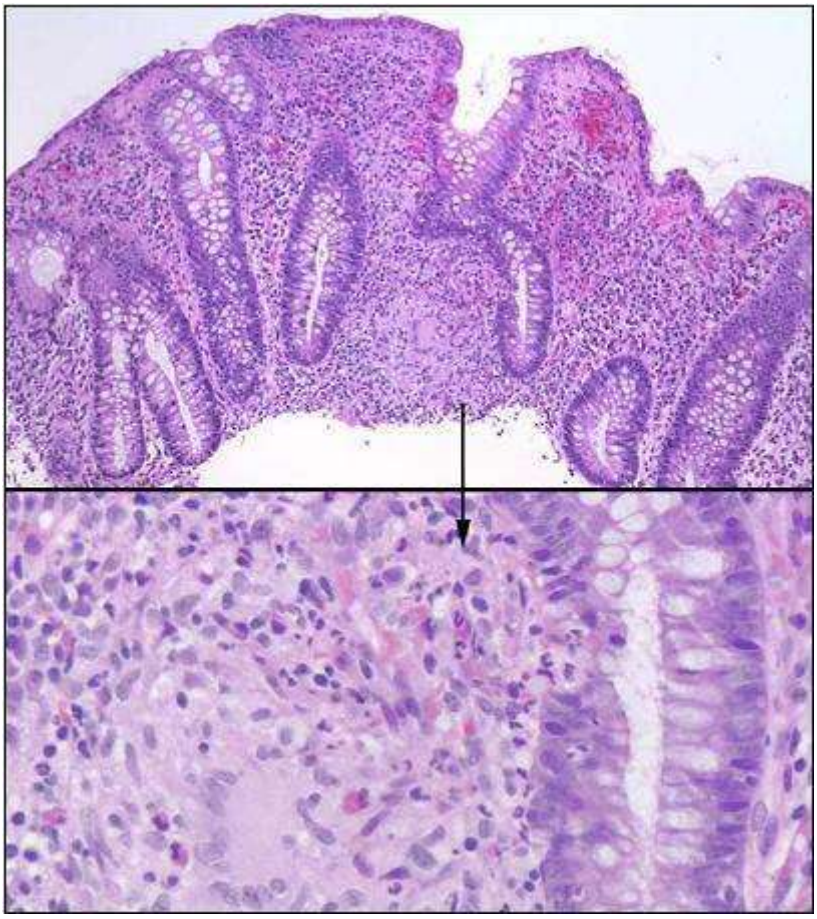
1.3. PATOFIZIOLOGIJA

Uz Crohnovu bolest najčešće se veže upala terminalnog ileuma, ali može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog trakta, uključujući usnu šupljinu, jednjak, želudac i proksimalno tanko crijevo. Karakterizirana je upalom koja zahvaća sve slojeve crijevnog zida te dijelovima normalnog crijeva koji razdvajaju dijelove oboljelog crijeva. Zbog kombinacije ulceracija duboke mukoze te nodularnog zadebljanja submukoze, crijevo poprima tzv. kaldrmasti izgled (engl. *cobblestone*), prikazan na slici 3 (Hemstreet, 2014, Mills i Stappenbeck, 2014).



Slika 3. Crohnova bolest debelog crijeva sa zadebljanjima stijenke, ulcerima i kaldrmastim izgledom mukoze (Friedman i Blumberg, 2013)

Aktivna Crohnova bolest karakterizirana je žarišnom upalom i stvaranjem fistula, što rezultira fibrozom i strikturama crijeva. Crijevni zid zadebljava i postaje sužen i fibrotičan, vodeći do rekurentne opstrukcije crijeva (Friedman i Blumberg, 2013). Mikroskopski, lezija započinje kao žarišni upalni infiltrat oko kripti, koji se nastavlja kao ulceracija površinske mukoze. Kasnije upalne stanice prodiru u slojeve duboke mukoze i organiziraju se u granulome koji se mogu protezati kroz sve slojeve crijevnog zida te u mezenterij i limfne čvorove u blizini upale (www.medscape.com).



Slika 4. Granulom debelog crijeva u bolesnika s Crohnovom bolešću (www.medscape.com)

Ljudi koji boluju od CB često ispoljavaju simptome izvan GI trakta. Najčešće su to upalni poremećaji zglobova, kože, oka, mukoznih membrana, žučnih vodova, jetre i bubrega (Mills i Stappenbeck, 2014). Nutritivne deficijencije također su česte, a uključuju manjak folata, vitamina B12, vitamina A-D, kalcija, magnezija, željeza i cinka(Hemstreet, 2014).

1.4. KLINIČKA PREZENTACIJA I DIJAGNOZA

Tipični simptomi i znakovi su proljev, malaksalost, vrućica, bol u abdomenu, često pražnjenje crijeva, krv u stolici (otprilike u polovine bolesnika), fistula, gubitak težine, malnutricija i artritis. Pregled tijela može ukazati na abdominalnu masu i osjetljivost na dodir, te perianalne fisure ili fistule. Laboratorijski testovi pokazuju povišen broj leukocita, sedimentaciju eritrocita i vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) (Hemstreet, 2014). CRP ima relativno nisku osjetljivost u CB jer njegovo stvaranje korelira s anatomskom lokacijom

(visoka ekspresija u pacijenata s ileitisom). Fekalni kalprotektin je osjetljiviji marker, međutim, specifičniji je za ulcerozni kolitis (Mosli i sur., 2015). S obzirom da su oboljeli često pozitivni na anti *Saccharomyces cerevisiae* protutijela, taj test može se koristiti kao dodatna metoda uz postojeće dijagnostičke protokole. Glavne pretrage su endoskopske i radiološke, a njihov izbor ovisi pretpostavljenom mjestu upalnog zbivanja. Tako je kolonoskopija najučinkovitija za debelo crijevo, a snimanje crijeva dvostrukim kontrastom (zrak/barijeva kaša) za tanko crijevo. Za potvrđivanje dijagnoze obično se koristi biopsija crijeva. Bitno je i postaviti diferencijalnu dijagnozu, jer niz stanja (intolerancija laktoze, sindrom iritabilnog crijeva, ulcerozni koitis, bakterijska ili virusna infekcija, amebijaza, upala crvuljka, divertikulitis, ishemijski kolitis, karcinom, limfom, endometrioza, kronična ishemija crijeva...) može imati slične simptome i nalaze pretraga kao CB (www.hucuk.hr).

Za bolesnike s luminalnom nefistulizirajućom Crohnovom bolešću, za procjenu odgovora na terapiju i određivanje remisije, pretežito u istraživanjima, koristi se *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) koji rangira od 0 do 600, a rezultat veći od 150 smatra se aktivnom bolešću. Koristi se i *Harvey-Bradshaw Index* (HBI) koji dobro korelira s CDAI, a kod kojeg se rezultat manji od 4 smatra kliničkim odgovorom s potpunom remisijom (Hemstreet, 2014).

1.5. ETIOLOGIJA

1.5.1. GENETSKI ČIMBENICI

Istraživanja su pronašla oko 140 genskih lokusa povezanih s Crohnovom bolešću. Prvi otkriveni gen je *NOD2* (engl. *Nucleotide-binding oligomerization domain 2*), koji kodira intracelularni receptor koji prepoznaje muramil-dipeptid (MDP), očuvani motiv peptidoglikana Gram-pozitivnih i negativnih bakterija (Li i Zhang, 2014). NOD2 igra ključnu ulogu u indukciji autofagocitoze, procesa u kojem stanica probavlja vlastite organele ili pak unutarstanične bakterije. Disfunkcionalna autofagocitoza dio je patogeneze CB tako što, osim unutarstaničnog ubijanja bakterija, pogađa i održavanje snažne mukusne barijere utječući na nepravilno funkcioniranje vrčastih i Panethovih stanica, produkciju proupalnih citokina u makrofaga, učinkovitu prezentaciju antigena kod dendritičnih stanica i odgovor na stres endoplazmatskog retikuluma. Ostali geni koji utječu na navedene procese, ali i podložnost razvijanja CB su *ATG16L1, IRGM, LRRK2* i drugi (McDonald i El-Khider., 2016). S

neadekvatnim odgovorom na stres endoplazmatskog retikuluma (ER), kojeg uzrokuje nakupljanje nesmotanih proteina u ER-u, vežu se genske varijante *XBP1* i *ORMDL3* (Kaser i Blumberg, 2011).

Osim urođene imunosti i integriteta intestinalne epitelne barijere, na CB utječu i geni koji kodiraju proteine stečene imunosti, posebice s utjecajem na Th17 signalni put: *IL-23R*, *TNFSF15*, *STAT3*, *IL-12B*, *CCR6*, i *JAK2* (Coelho i sur., 2014).

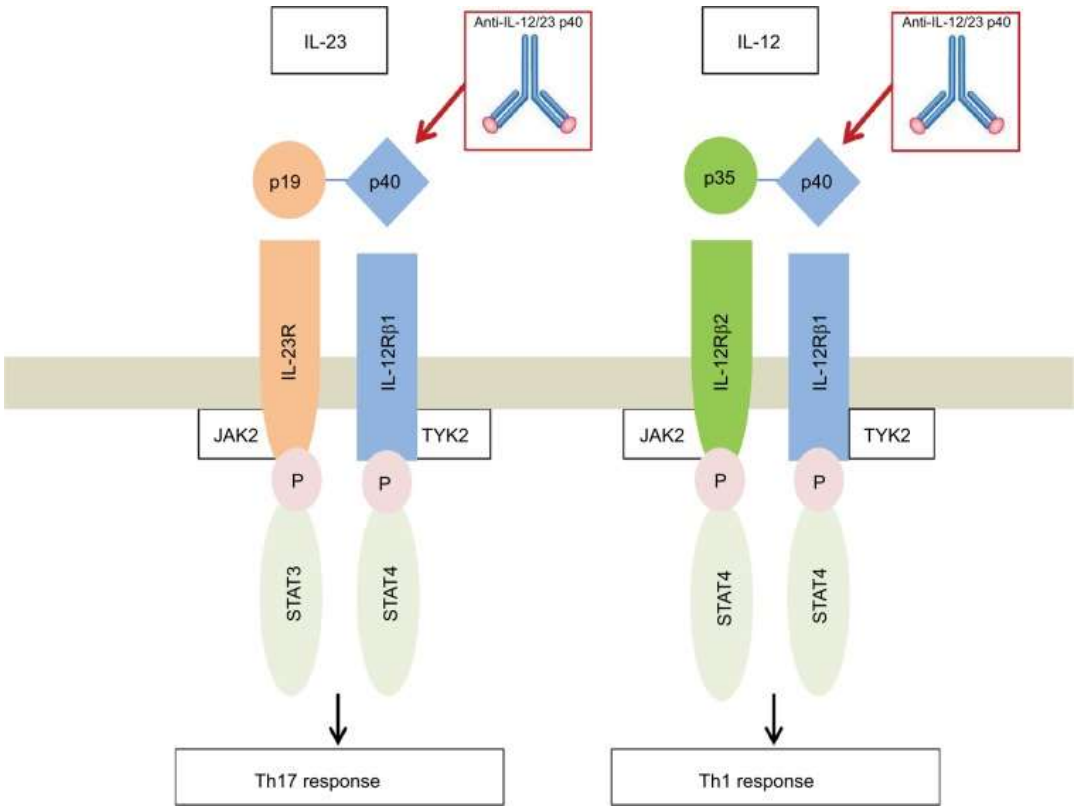
1.5.2. IMUNOLOŠKI ČIMBENICI

Homeostaza u crijevima uključuje ravnotežu između protuupalnih i proupalnih signala, stoga upalna bolest nastaje zbog neadekvatnog odgovora regulatornih T-stanica (stvaraju interleukin 10 i *transforming growth factor β*) naspram pretjeranog odgovora pomagačkih T-limfocita, Th1 (stvaraju interferon γ i interleukin 2) i Th17 (stvaraju interleukin 17 i 21) stanica u Crohnovoj bolesti (Friedman i Blumberg, 2013; Khor i sur., 2011).

Upalni odgovor započinje abnormalnim odgovorom na bakterije od strane intestinalnih epitelnih stanica i dendritičkih stanica, a imuni odgovor se nastavlja aktivacijom T-limfocita (Friedman i Blumberg, 2013). Odgovor urođene imunosti započinje prepoznavanjem mikroorganizama, a posredovan je receptorima koji prepoznaju obrazac: *toll-like* receptori (TLR) na staničnoj površini i *NOD-like* receptorima u citoplazmi. NOD2 mutacija dovodi do smanjenog odgovora na bakterije, smanjene aktivacije transkripcijskog faktora NF-κB i manjka inhibicije TLR2 stimulacije, što aktivira pretjerani Th-1 odgovor. Uočene su i oštećena epitelna barijera te povećana intestinalna permeabilnosti (Li i Zhang, 2014). Također, smanjena je produkcija mukusa i antimikrobnih peptida zbog oštećenja funkcije vrčastih i Panethovih stanica (Kim i Cheon, 2017).

Neki od citokina i kemokina koji sudjeluju u upalnom odgovoru aktiviraju druge stanice kao što su makrofagi i B-limfociti, dok drugi djeluju indirektno regrutirajući imunosne stanice iz krvi u crijeva kroz interakcije receptora na leukocitima (npr. α4 β7 integrin) i adhezijskih molekula na endotelu (npr. MadCAM1). Također utječu i na fibrogenezu, stvaranje kolagena, aktivaciju tkivnih metaloproteinaza, stvaranje drugih upalnih medijatora i aktivaciju koagulacijske kaskade u lokalnim krvnim žilama (Friedman i Blumberg, 2013).

Porodici interleukina IL-12 pripadaju različiti citokini, primjerice IL-12 i IL-23, koje stvaraju antigen prezentirajuće stanice, dendritičke stanice i makrofagi, tijekom crijevne upale u bolesnika s CB. IL-12 i IL-23 su heterodimerni citokini od kojih oba sadrže p40 lanac, međutim, IL-12 sadrži još p35, a IL-23 p19. IL-12, vežući se za svoj receptor (IL-12R) ispoljava učinke vezane uz generiranje imunosti na intracelularne patogene, kao i diferencijaciju naivnih T-stanica u Th1. IL-23 veže se za heterodimerni receptor koji se sastoji od kompleksa podjedinice IL-12R i IL-23R. Taj receptor promiče unutarstanično signaliziranje koje promovira autoimunu upalu s posljedičnom aktivacijom limfocita, a posebno je važan za diferenciranje T-stanica u Th17 fenotip. Oba citokina aktiviraju JAK-STAT signalni put (engl. Janus kinase - *Signal Transducer and Activator of Transcription*) (Jauregui-Amezaga i sur., 2017)

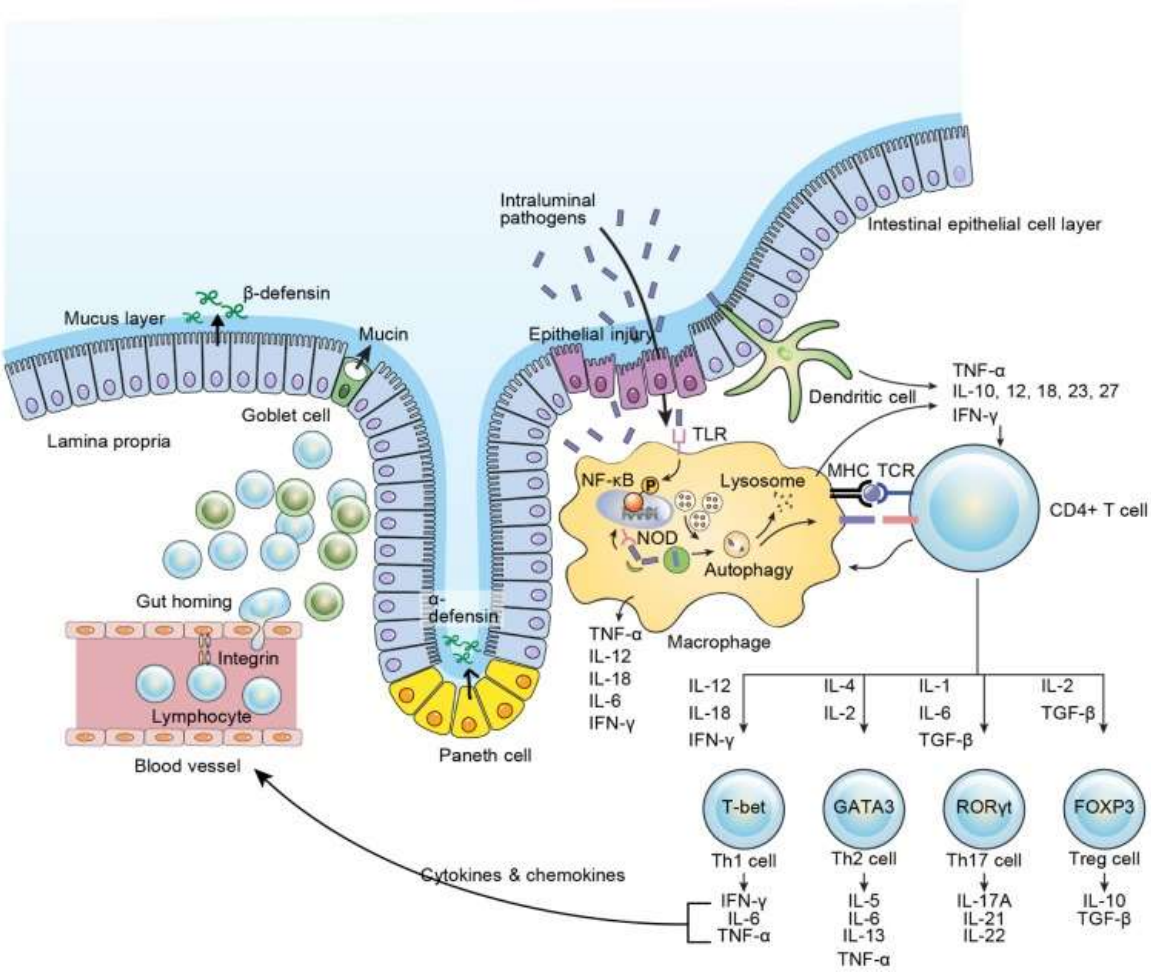


Slika 5. Shematski prikaz IL-12 i IL-23 s njihovim receptorima i nizvodnim signalnim putevima (Jauregui-Amezaga i sur., 2017)

JAK/STAT put uključen je u mnoge vitalne stanične procese kao što su rast stanice, diferencijacija, proliferacija i regulatorne imune funkcije. Razni citokini (interferon-γ,

IL-2,4,6,7,9,12,15,21,23,...), faktori rasta i protein tirozin kinaze komuniciraju tim putem i reguliraju transkripciju brojnih gena. Pokazano je da taj put ima ključnu ulogu u održavanju ravnoteže između efektorskih i regulatornih Tstanica kao i u regulaciji intestinalnih epitelnih stanica i mijeloidnih stanica za osiguranje učinkovite imunosti (Coskun i sur., 2013).

Za *tumor necrosis factor alpha* (TNFα) smatra se da je ključni proupalni citokin čije povišene razine privlače upalne stanice u upaljeno tkivo, aktiviraju koagulaciju, promoviraju stvaranje granuloma i utječu na apoptozu (Hemstreet, 2014).



Slika 6. Prikaz intestinalnog imunološkog sustava s naglaskom na zbivanjima u upalnim bolestima crijeva (Kim i Cheon, 2017)

1.5.3. INFEKTIVNI ČIMBENICI

Ljudsku intestinalnu mikrobiotu čini više od 1000 bakterijskih vrsta (Abegunde i sur., 2016a), a doseže 10^{12} stanica po gramu luminalnog sadržaja u kolonu, što ju čini najbrojnijom mikrobiotom u tijelu (McIlroy i sur., 2017). Humani gastrointestinalni trakt isprva je sterilan te se bakterijska kolonizacija odvija unutar prvih sati nakon rođenja (Abegunde i sur., 2016a). U zdravih pojedinaca dominiraju redovi Bateroidetes i Firmicutes, s manjom zastupljenošću redova Proteobacteria i Actinobacteria (McIlroy i sur., 2017). Taksonomske promjene ili neravnoteža u mikrobiološkoj zajednici dovode se u vezu s CB te se smatra da genski lokusi povezani s razvitkom upalnih bolesti crijeva mogu poremetiti odnos između mikrobiote i domaćina dovodeći do intestinalne upale. U Crohnovoj bolesti obilje je Bacteroidetes povećano, a Firmicutes smanjeno, u usporedbi sa zdravom kontrolom. Enterobacteriaceae, reda Proteobacteria, također je više, posebice *Escherichie coli* (Wright i sur., 2015), uključujući i adherentno-invazivnu, za koju se uz *Mycobacterium avium* smatra da potencijalno povećava rizik obolijevanja od Crohnove bolesti (Abegunde i sur., 2016a). *Faecalibacterium prausnitzii* je u smanjenim količinama u bolesnika, kao i u onih s postoperativnim recidivima. Zbog svog protuupalnog učinka, smatra se da može imati protektivnu ili terapeutsku ulogu u prevenciji ili liječenju CB (Wright i sur., 2015).

Intestinalna mikrobiota u zdrave osobe ima razne uloge, kao što je fermentacija neprobavljivih ugljikohidrata, sinteza kratkolančanih masnih kiselina (engl. short-chain fatty acids, SCFA), aminokiselina i nekih vitamina, biotransformacija konjugiranih žučnih kiselina, degradacija dijetalnih oksalata, detoksifikacija nekih ksenobiotika, otpornost na kolonizaciju patogena i učinak na razvoj imunosnog sustava (McIlroy i sur., 2017; Abegunde i sur., 2016a). Promatrane funkcionalne promjene u oboljelih od CB su smanjena ekspresija gena za metabolizam butanoata i propanoata, snižene razine butirata (za kojeg se smatra da smanjuje TNF-produkciju i ekspresiju proupalnih citokina) i ostalih SCFA, smanjen metabolizam ugljikohidrata, smanjena biosinteza aminokiselina (karakteristično za patobionte) te povećane razine oksidativnog stresa (Wright i sur., 2015).

Dugo se sumnjalo u ulogu virusa i gljivica u patogenezi bolesti. Smanjena raznolikost uočena za mikrobiom, uočena je i za intestinalni virom. Istraživanja su pokazala povećan udio bakteriofaga, posebice reda Caudovirales. Za mikobiom se pak smatra da je njegov porast na račun smanjenja mikrobioma, posebice red Basidiomycota (McIlroy i sur., 2017).

1.5.4. VANJSKI ČIMBENICI

Paralelno s porastom incidencije upalnih bolesti crijeva, primijećen je sličan rast i u drugih bolesti posredovanih imunološkim sustavom, što je istaknulo važnost utjecaja okoline. Još 1989. godine Strachan i suradnici predložili su "hipotezu higijene" (engl. "hygiene hypothesis") kod alergijskog rinitisa, a koja je istraživana i u Crohnovoj bolesti. Ona govori o promjeni u ravnoteži T-stanica te crijevne mikrobiote u prilog autoimunim bolestima, a kao odgovor na smanjenu izloženost antigenima zbog napretka u higijeni (Cholapranee i Ananthakrishnan, 2016).

Postoje poveznice i drugih značajki zapadnog svijeta s CB, kao što su zagađenje zraka i vode, ali i tipična zapadnjačka prehrana. Visok unos polinezasićenih masnih kiselina, omega-6 masnih kiselina, zasićenih masti, rafiniranih šećera i proteina povezan je s povećanim rizikom razvitka CB (Abegunde i sur., 2016a; Hemstreet, 2014). Nasuprot tome, moguće je da konzumacija dijetalnih vlakana, posebice voća i krstašica, smanjuje rizik od CB (Abegunde i sur., 2016a). Preliminarna istraživanja pokazuju kako umjerena tjelovježba može umanjiti neke simptome IBD-a, a povećana prevalencija pretilosti u oboljelih od upalnih bolesti crijeva može biti povezana s povišenom aktivnošću bolesti (Abegunde i sur., 2016b).

Pušenje je jedan od najranije proučavanih čimbenika koji povećava rizik obolijevanja, progresije i relapsa bolesti, dok prestanak pušenja smanjuje te iste rizike (Abegunde i sur., 2016a). Psihološki faktori kao što su stres, anksioznost i depresija mogu doprinijeti egzacerbaciji CB (Hemstreet, 2014). Još jedan čimbenik, vitamin D, na brojne načine sudjeluje u regulaciji imunološkog odgovora - aktivira Treg stanice, a reducira aktivnost Th1 i Th17 stanica, inducira ekspresiju *NOD2* gena i time utječe na autofagiju, pojačava funkciju intestinalnih epitelnih barijernih stanica i smanjuje sintezu proupalnih interleukina i TNF-α. Insuficijencija vitamina D nije samo posljedica malapsorpcije, nego su mnogi autori ukazali kako niske razine vitamina D utječu na incidenciju/prevalenciju CB te pogoršanje kvalitete života (Barbalho i sur., 2017).

Uzimanje raznih lijekova također se povezuje s CB. Nesteroidni protuupalni lijekovi inhibiraju enzim ciklooksigenazu, a time i proizvodnju prostaglandina koji održavaju crijevnu epitelnu barijeru. To je mogući razlog povezivanja NSAID-a s nastankom, egzacerbacijom ili relapsom bolesti. Nadalje, pokazano je da je izloženost antibioticima i razvitak CB značajno povezano, što bi moglo biti zbog njihovog utjecaja na crijevnu mikrobiotu. Međutim, u istraživanjima su se pokazali superiornima u odnosu na placebo u induciranju remisije i preveniranju relapsa (Abegunde i sur., 2016a). Pokazalo se i da je upotreba oralnih kontraceptiva povezana s većim rizikom razvijanja CB, a moguća patofiziologija u pozadini mogla bi biti uloga estrogena kao upalnog i imunog modulatora kao i zbog mogućeg trombotskog potencijala (Ortizo i sur., 2017).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Crohnova bolest (CB) kronična je, progresivna i potencijalno onesposobljavajuća bolest. Pacijenti se često suočavaju s nepredvidljivim simptomima kao što su proljev, umor, bol u trbuhu itd. (van der Have i sur., 2014; Hemstreet, 2014). Nadalje, zahtijevaju dugotrajno liječenje s čestim nuspojavama, potrebom za operacijom i hospitalizacijama, stoga imaju nižu kvalitetu života povezanu sa zdravljem (engl. *health related quality of life*, HRQOL) u usporedbi sa zdravim pojedincima (van der Have i sur., 2014). Osim toga, CB predstavlja globalni zdravstveni problem s visokim društvenim troškovima koji, po pacijentu, mogu biti veći nego za ostala kronična stanja kao što su dijabetes, hipertenzija i KOPB (Floyd i sur., 2015). S obzirom da je CB trenutno doživotna, neizlječiva bolest (www.hucuk.hr), dva utvrđena cilja liječenja su induciranje i održavanje remisije (Floyd i sur., 2015).

Cilj ovog diplomskog rada jest osvrnuti se na epidemiologiju, patofiziologiju, kliničku prezentaciju i etiologiju te prikazati mogućnosti liječenja Crohnove bolesti, kako dosadašnje, tako i nove.

3. MATERIJALI I METODE

U ovom teorijskom diplomskom radu istraživana je epidemiologija, patofiziologija i etiologija Crohnove bolesti te mogućnosti liječenja. U tu svrhu pregledavane su stručne knjige iz područja gastroenterologije, patofiziologije, farmakologije i farmakoterapije. Korišteni su, također, stručni i znanstveni radovi pretraživani u bibliografskim bazama podataka kao što su *pubmed, medscape, cochrane* prema ključnim riječima: Crohn's disease, Crohn's disease genetics, Crohn's disease epidemiology, aminosalicylates, corticosteroids, ustekinumab... Osim navedene literature, pretraživane su i različite mrežne stranice. Za izradu rada koristio se program Microsoft Office Word 2007 (Microsoft, Seattle, WA, SAD).

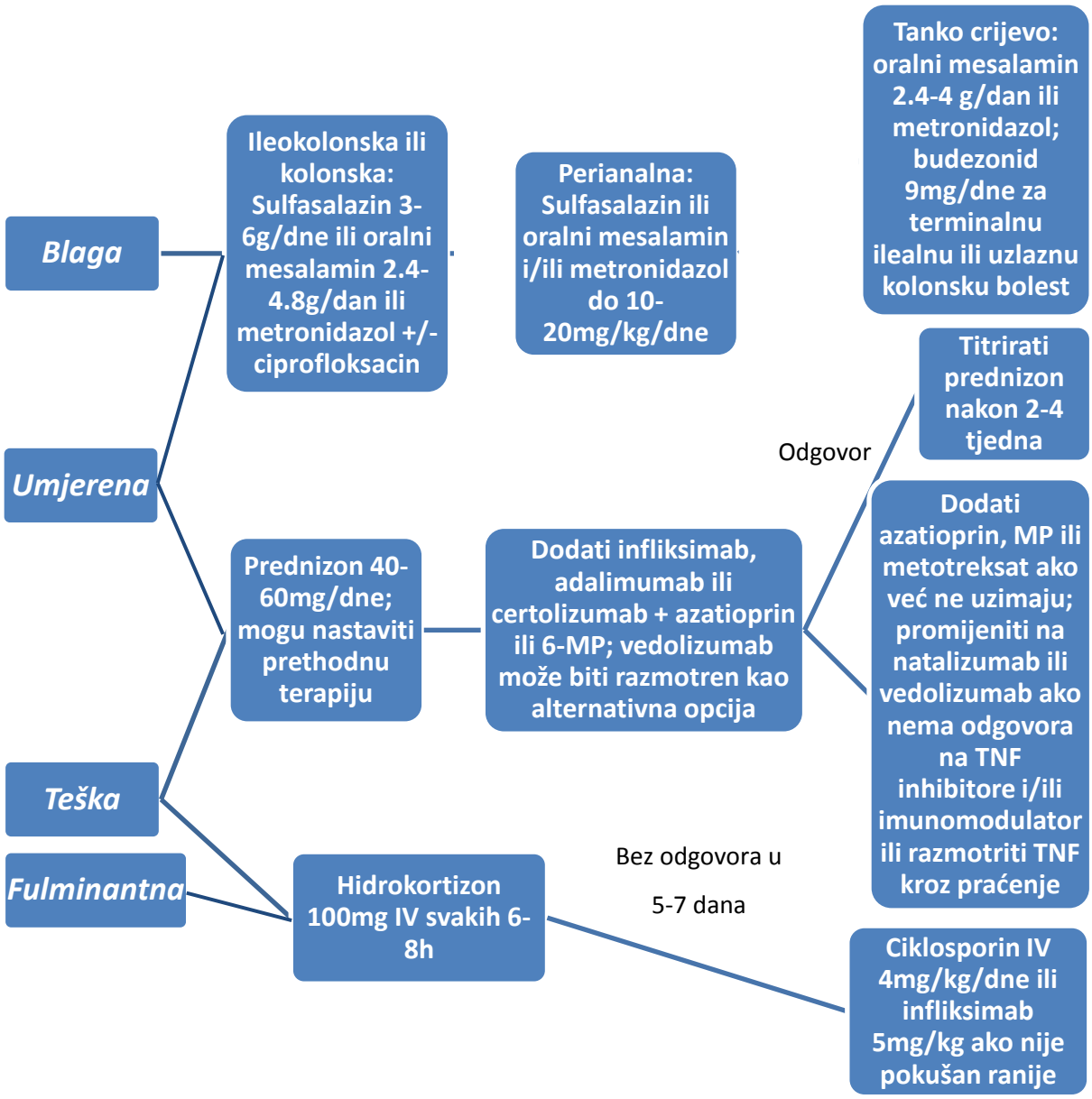
4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. OPĆI PRISTUP LIJEČENJU

Prema smjernicama ECCO-EFCCA (engl. *European Crohn's and Colitis Organisation, European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations*) cilj terapije je "...ublažiti upalu u crijevu i na mjestima izvan crijeva (ako je prisutna), očuvati funkciju crijeva, spriječiti komplikacije i omogućiti oboljelima normalnu kvalitetu osobnog, profesionalnog i društvenog života bez ograničenja sposobnosti", s obzirom da je CB "doživotna neizlječiva bolest u ovom trenutku" (www.hucuk.hr). Terapija je usmjerena na liječenje aktivne bolesti i održavanje remisije, a skupine lijekova koji se koriste su: aminosalicilati, kortikosteroidi, antimikrobni lijekovi i antibiotici, imunosupresivi i biološki lijekovi. U obzir se uzima težina i opseg bolesti koji utječu na dozu, put primjene, učestalost i formulaciju lijekova terapije koja će biti najučinkovitija.

Također, važno je razumjeti tijek bolesti pri pristupanju terapiji. Približno 20% pacijenata doživjet će godišnji relaps. Bolesnici koji ostanu u remisiji 1 godinu imaju 80% vjerojatnost ostanka u remisiji i sljedeću godinu, dok će 70% bolesnika nastaviti imati aktivnu bolest ako su je imali u godini prije. Usprkos dostupnoj terapiji, često je potrebno operativno liječenje. Operativne procedure uključuju resekciju dijelova crijeva koji su pogođeni te korekciju komplikacija (primjerice, fistula). Prepoznat problem je česta stopa povratka bolesti te mogućnost razvijanja malapsorpcije u bolesnika koji podlegnu višestrukim resekcijama (Hemstreet, 2014).

Liječenje s ciljem postizanja kliničke remisije nije pokazalo poboljšanje ni u tijeku Chronove bolesti. Progresivna strukturalna šteta luminalnog GIT-a može se dogoditi i u asimptomatskih bolesnika jer aktivnost bolesti ne korelira pouzdano s kliničkim simptomima (Shah i sur., 2016). Zacjeljivanje mukoze se u posljednje vrijeme postavlja kao objektivan cilj liječenja upalnih bolesti crijeva, a procjenjuje se pomoću endoskopije (Hemstreet, 2014). Zacjeljivanje mukoze pri prvoj endoskopskoj procjeni u aktivnoj CB povezano je s većom stopom postizanja dugoročne kliničke remisije i dugoročnog zacjeljivanja mukoze, kao i trend prema smanjenoj stopi operacija u usporedbi s onima s aktivnom CB, ali bez postizanja zacjeljivanja mukoze. Međutim, s obzirom da je CB transmuralna bolest, zacjeljivanje mukoze možda ne prikazuje upalu ispod površine prividno endoskopski zacijeljenog lumena (Shah i sur.,2016).



Slika 7. Pristup liječenju Crohnove bolesti (Prilagođeno iz Hemstreet, 2014)

4.2. KONVENCIONALNA TERAPIJA

4.1.1. AMINOSALICILATI

Aminosalicilati nisu pokazali značajnu učinkovitost u liječenju Crohnove bolesti. Sulfasalazin ima marginalnu, a derivati mesalamina (5-ASA) minimalnu učinkovitost u usporedbi s placebom. Usprkos tomu, derivati mesalamina često su početna terapija blage do umjerene CB zbog povoljnog profila nuspojava (Hemstreet, 2014).

Postoje dvije formulacijske strategije kako bi se smanjila apsorpcija mesalazina u gornjem gastrointestinalnom traktu. Prva je inkorporacija 5-ASA u prolijek, u kojem je azo-vezom vezan za inaktivnu molekulu nosača ili za drugu 5-ASA molekulu (sulfasalazin, balsalazid i olsalazin), a koju kidaju crijevne bakterijske diazoreduktaze. Druga je inkorporacija mesalazina u pH-ovisni sustav otpuštanja, sustav prilagođenog oslobađanja ili oboje. 5-ASA tako djeluje topikalno u kolonu, gdje ispoljava svoj protuupalni učinak.

Nedavni dokazi ukazuju da je glavni mehanizam tog učinka putem PPAR-γ (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*). Vezanje mesalazina za taj transkripcijski faktor uzrokuje njegovu translokaciju u jezgru i konformacijsku promjenu koja utječe na transkripciju gena. Taj jezgreni receptor visoko je eksprimiran u kolonu i igra ključnu ulogu u upali induciranoj bakterijama. Drugi protuupalni učinci uključuju modulaciju stvaranja proupalnih citokina (TNF-α i IL-1), smanjenu transkripcijsku aktivnost NF-κB, inhibiciju sinteze prostaglandina i leukotriena, a smatra se da mesalazin ima i antioksidativna svojstva (Derijks i sur., 2018).

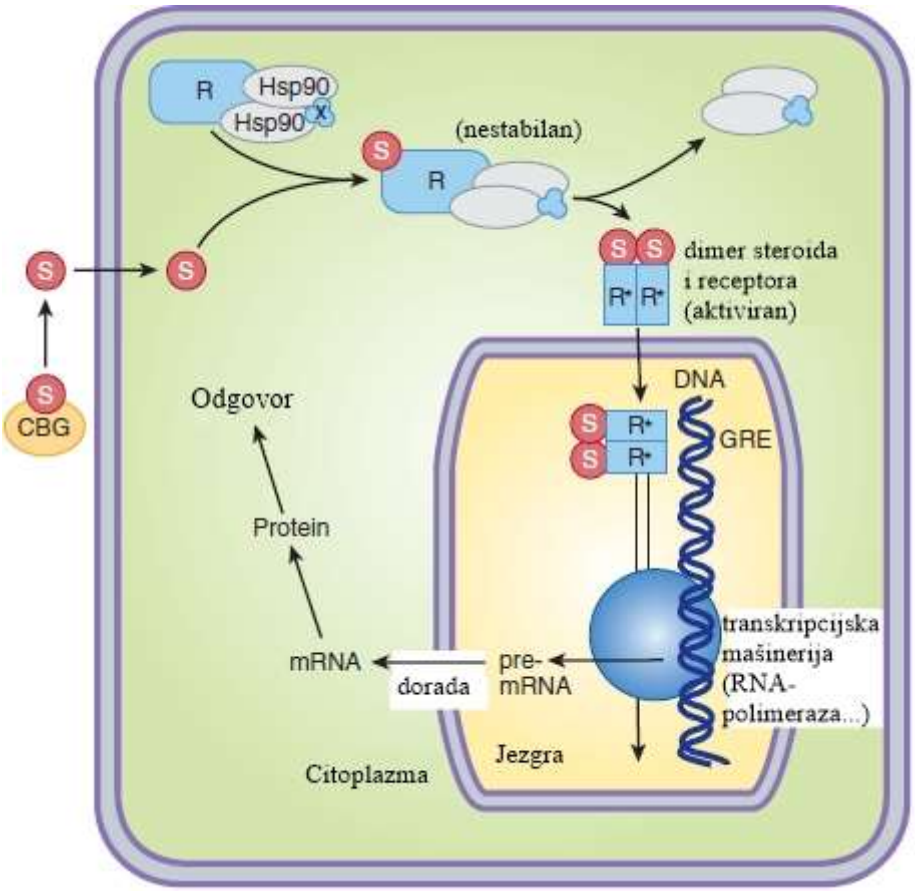
U usporedbi s mesalaminom, sufasalazin češće se povezuje s nuspojavama, a vjeruje se da je to zbog sufonamidske komponente. Nuspojave povezane s dozom obično uključuju gastrointestinalne smetnje kao što su mučnina, povraćanje, proljev ili anoreksija, ali mogu uključivati i glavobolju i artralgiju. Idiosinkratske uključuju osip, vrućicu, hepatotoksičnost, kao i neke rijetke, ali opasne reakcije kao što su supresija koštane srži, trombocitopenija, pankreatitis, pneumonitis, intersticijalni nefritis i hepatitis (Hemstreet, 2014).

4.1.2. KORTIKOSTEROIDI

Kortikosteroidi se koriste za supresiju akutne upale u liječenju CB i mogu se primijenjivati parenteralno (metilprednizolon, hidrokortizon), oralno (prednizon, prednizolon budezonid) ili rektalno (betametazon, beklometazon, hidrokortizon, prednizolon, budezonid) (Hemstreet, 2014; Derijks i sur., 2018).

Glukokortikosteroidi difundiraju u ciljne stanice i vežu se za citoplazmatski glukokortikoidni receptor (Derijks i sur., 2018). Taj unutarstanični receptor je vezan za stabilizirajuće proteine, uključujući i dvije molekule proteina toplinskoga šoka 90 (hsp90, engl. *heat-shock protein*). Kada se neki kortikosteroid veže na njega, stvara se nestabilan

kompleks te se hsp90 i druge povezane molekule otpuštaju. Receptor-steroidni kompleks zatim dimerizira, ulazi u jezgru i veže se za element koji odgovara na glukokortikoide (GRE, engl. *glucocorticoid response element*) na regulatornoj regiji gena (Katzung i sur., 2012). To rezultira sintezom specifične glasničke RNA (engl. *messenger RNA*, mRNA) i posljedičnom sintezom proteina, koja je u konačnici odgovorna za odgovor na glukokortikoide. Taj protuupalni i imunosupresivni odgovor uključuje smanjen broj i aktivnost leukocita u području akutne upale, smanjenu aktivnost mononuklearnih stanica, smanjenu proliferaciju krvnih žila i manje fibroze u područjima kronične upale, smanjenu klonalnu ekspanziju T i B limfocita i smanjenu aktivnost T-stanica koje luče citokine u limfoidnim područjima, smanjeno stvaranje i aktivnost mnogih proupalnih citokina (IL1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, TNF...) i smanjenu vazodilataciju. Naposljetku, to reducira kroničnu upalu i autoimune reakcije (Derijks i sur., 2018). Uz vezanje na GRE, kortikosteroidi utječu na funkciju drugih transkripcijskih faktora kao što su AP1 i NF-κB, a oni imaju utjecaj na regulaciju faktora rasta, proupalnih citokina itd. (Katzung i sur., 2012).



Slika 8. Mehanizam djelovanja kortikosteroida (prilagođeno iz Katzung i sur., 2012)

Sintetski glukokortikosteroidi imaju veći afinitet za glukokortikoidne receptore od endogenih kortikosteroida, sporije se inaktiviraju i imaju manji učinak na zadržavanje soli u organizmu (Derijks i sur., 2018).

Budezonid s prilagođenim oslobađanjem u dozi od 9 mg dnevno održiva je prva linija za pacijente s blagom do umjerenom ilealnom ili bolešću uzlaznog crijeva. On je superioran nad placebom kao i mesalaminom. Bolesnici s umjerenom do teškom aktivnom CB zahtijevaju brzu supresiju upale radi poboljšanja simptoma i prevencije komplikacija. Oralni kortikosteroidi, kao što je prednizon 40-60 mg/dnevno, smatraju se terapijom prve linije za umjerenu do tešku aktivnu CB koja ne reagira na aminosalicilate, a uspješni su u induciranju remisije u 70% pacijenata. Sistemski steroidi efikasniji su u induciranju remisije u usporedbi s budezonidom u pacijenata s umjerenom bolešću, međutim, potencijal nuspojava (hiperglikemija, hipertenzija, osteoporoza, akne, retencija tekućine, promjena ravnoteže elektrolita, miopatije, povećan apetit, psihoze, infekcije i adrenokortikalna supresija) je veći. Hospitalizirani bolesnici s umjerenom do teškom bolešću koji ne toleriraju oralnu terapiju kandidati su za parenteralne steroide, s metilprednizolonom ili hidrokortizonom kao prvom linijom. Sistemski steroidi ne čine se efektivnima u liječenju perianalnih fistula. Za tešku/fulminantnu aktivnu bolest koristi se parenteralni kortikosteroid u dozi ekvivalentnoj od 40 do 60 mg prednizona primijenjenoj kada je isključeno prisustvo abscesa. Sistemski kortikosteroidi se ne koriste u održavanju remisije CB. Jedino je budezonid učinkovit kao kratkotrajna terapija održavanja (do 3 mjeseca), ali ne kao dugotrajna (Hemstreet, 2014).

4.1.3. ANTIBIOTICI

Antimikrobni agensi često su korišteni kao adjuvantna terapija kod upalnih bolesti crijeva. Pokazana je djelotvornost u blagoj do umjerenoj CB, ali nisu preporučeni kao terapija prve linije (Hemstreet, 2014). Najčešći antibiotici korišteni za liječenje CB su ciprofloksacin, rifaksimin i metronidazol (Su i sur., 2015). Metronidazol selektivno apsorbiraju anaerobi, zatim se neenzimatski reducira reagirajući s reduciranim feredoksinom, što rezultira akumulacijom produkata toksičnih za anaerobne stanice. Ciprofloksacin blokira sintezu bakterijske DNA inhibirajući bakterijsku topoizomerazu II (DNA girazu) i topoizomerazu IV, a rifaksimin se veže za β-podjedinicu bakterijske DNA-ovisne RNA polimeraze (Katzung i sur., 2012).

Metronidazol i ciprofloksacin, često primjenjivani u kombinaciji, demonstrirali su se vrijednima u indukciji remisije te u smanjenju stope relapsa. Metronidazol, primijenjen oralno u dozi od 10 do 20 mg/kg/dnevno u podijeljenim dozama, pokazao je varijabilnu djelotvornost, ali mogao bi biti koristan, posebice u bolesnika s CB u području kolona ili ileokolona, s perinealnom bolešću ili onih koji ne reagiraju na sulfasalazin. Pacijentima s kolonskom ili perinealnom bolešću metronidazol može biti dodan pripravcima mesalamina ili kortikosteroidima kao pomoćna terapija u slučaju da nije postignuta zadovoljavajuća kontrola bolesti s prvom linijom, ili u pokušaju smanjivanja doze steroida. Ciprofloksacin se može koristiti u dozi od 1 g/dnevno, često u kombinaciji s metronidazolom u bolesnika s perianalnom bolešću ili upalom ilealnog spremnika. Rifamicinski antibiotici također su demonstrirali određenu učinkovitost (Hemstreet, 2014). Rifaksimin je nesistemski antimikrobni agens koji se minimalno apsorbira. Pokazano je da rifamiksin produljenog oslobađanja (800 mg dvaput dnevno kroz 12 tjedana) inducira kliničku remisiju s par štetnih događaja u pacijenata s umjereno aktivnom CB (Su i sur., 2015). Rizik dugotrajne primjene antibiotika jest razvitak rezistencije na antibiotike, predispozicija za *C. difficile* infekciju i nuspojave kao što su mučnina, proljev, stomatitis i neurotoksičnost kod primjene metronidazola (Hemstreet, 2014).

4.1.4. TIOPURINI

Tiopurini su analozi purina korišteni za održavanje remisije CB, a uključuju prolijek azatioprin (AZA) i antimetabolit 6-merkaptopurin (6-MP). AZA se neenzimatski razgrađuje u 6-MP koji se zatim metabolizira u aktivnu komponentu, 6-tiogvanin nukleotid (6-TGN), koji inhibira proliferaciju T i B limfocita. Tiopurini blokiraju brzu proliferaciju stanica uključenih u upalni proces, što rezultira imunosupresijom. Koriste se u relativno niskim dozama, stoga je njihov protuupalni učinak uglavnom nastaje zbog inhibicije male GTPaze Rac1, što dovodi do apoptoze aktiviranih T-limfocita. Primijenjeni u višim dozama, kao u onkološke svrhe, uglavnom inhibiraju DNA sintezu (Guariso i Gasparetto, 2017).

Imunomodulatori se ne preporučuju u induciranju remisiju u umjerenoj do teškoj CB. Međutim, učinkoviti su u održavanju remisije inducirane steroidima u bolesnika koji nisu postigli odgovarajući odgovor na standardnu terapiju ili u onih s ovisnošću o steroidima, ili u kombinaciji s inhibitorima TNF-α. Azatioprin i merkaptopurin najučinkovitiji su u održavanju

remisije inducirane kortikosteroidima (Hemstreet, 2014). Pokazali su učinkovitost u smanjenju potrebe za operacijom, a preporučene doze su od 1 do 2,5 mg/kg po danu za AZA i 1 mg/D za 6-MP (Guariso i Gasparetto, 2017).

Klinički odgovor na azatioprin i 6-merkaptopurin može biti povezan s koncentracijom metabolita 6-tiogvanina (TGN) u punoj krvi. Koncentracije TGN od 230 do 260 pmol/8 x 10^8 eritrocita imaju korisne učinke. Nuspojave tiopurina mogu biti povezane s dozom i uključuju slabost, mučninu, infektivne komplikacije, hepatitis i mijelosupresiju. Kompletna krvna slika treba biti promatrana svaka 2 tjedna za vrijeme titriranja doze. Drugi tip nuspojava, idiosinkratske, uključuju vrućicu, osip, artralgiju i pankreatitis, a predispozicija tim nuspojavama vjerojatno je povezana s polimorfizmom enzima tiopurin-metiltransferaze (TPMT). Određivanje njegove aktivnosti preporučuje se prije početka terapije (Hemstreet, 2014).

4.1.5. METOTREKSAT

Primijenjen u dozama od 15 do 25 mg/tjedno intramuskularno ili subkutano, metotreksat pokazuje učinkovitost u indukciji remisije CB, posebice u bolesnika koji su kortikosteroid-ovisni ili kortikosteroid-refraktorni. Međutim, ne preporučuje se kao prva linija liječenja i većinom se koristi kao zamjena za azatioprin u terapiji održavanja remisije (Hemstreet, 2014).

Metotreksat je analog folne kiseline koji je originalno dizajniran kao inhibitor dihidrofolat reduktaze, što se smatra odgovornim mehanizmom za njegovo antiproliferativno i citotoksično djelovanje. Njegovo imunosupresivno i protuupalno djelovanje u nižim dozama se pak pripisuje drugim mehanizmima, kao što su potencijacija signalizacije adenozinom, interferencija donacije metila, generacija reaktivnih kisikovih specija, smanjenje ekspresije adhezijskih molekula, modifikacija profila citokina (uključujući inibiciju TNF-α), utjecaj na eikonazoide te metaloproteinaze. Ti mehanizmi doprinose redukciji proliferacije leukocita, smanjenju proupalne stanične signalizacije, smanjenu stvaranja protutijela, ograničenju prometovanja imunosnih stanica do mjesta upale i smanjenu adhezije leukocita za endotel (Derijks i sur., 2018).

Povezan je s razvitkom mučnine, povraćanja, plućne fibroze, pneumonitisa, hepatotoksičnosti, anemije, renalne disfunkcije te je poznati abortiv, stoga treba napraviti test trudnoće u ženskih pacijentica prije početka uzimanja metotreksata (Hemstreet, 2014).

4.1.6. INHIBITORI KALCINEURINA

Inhibitori kalcineurina imaju ograničenu vrijednost u Crohnovoj bolesti. Ne postoji randomizirano kontrolirano istraživanje koje bi podržalo njihovu upotrebu. Iako su podaci nedostatni za njegovu općenitu preporuku u CB, takrolimus bi mogao biti učinkovit u bolesnika s perianalnom fistulizirajućom bolešću, barem kratkoročno (Derijks i sur., 2018). Ciklosporin bi mogao bi biti djelotvoran kao izbor posljednje linije za pacijente s teškom fistulizirajućom bolešću (Hemstreet, 2014).

Iako se ciklosporin i takrolimus razlikuju u strukturi, imaju slična imunosupresivna svojstva, s tim da je takrolimus 100 puta potentniji od ciklosporina. Oni stupaju u interakciju sa srodnim intracelularnim receptorima, imunofilinima, kako bi se formirao kompleks koji cilja kalcineurin, kalmodulin-ovisnu serin/treonin fosfatazu. Kao rezultat, prekinut je translokacijski proces nuklearnog faktora aktiviranih T-stanica (NF-AT). To dovodi do smanjenja razina razina IL-2, što smanjuje aktivaciju i proliferaciju Th stanica. Smanjena je transkripcija i drugih citokinskih gena, uključujući IL-3, IL-4, IL-5, IFN-γ, TNF-α, TNF-β kao i otpuštanje proupalnih medijatora iz mast stanica i bazofila (Derijks i sur., 2018).

4.3. BIOLOŠKA TERAPIJA

4.3.1. INHIBITORI TNF-α

Inhibitori TNF-α (infliksimab, adalimumab, golimumab i certolizumab pegol) uvelike su poboljšali upravljanje bolešću, a učinkoviti su i za indukciju i održavanje remisije, smanjenje izloženosti kortikosteroidima te promoviranje održivog zacjeljivanja mukoze. (Duijvestein i sur., 2018). Infliksimab je IgG1 kimerno monoklonsko protutijelo koje se primjenjuje intravenski i veže TNF-α. Ono lizira aktivirane T-stanice i makrofage te inducira apoptozu T-stanica. Infliksimab je koristan za umjerenu do tešku CB, kao i steroid-ovisnu ili fistulizirajuću bolest te inducirajuću i terapiju održavanja. Adalimumab također je anti TNF

IgG1 protutijelo, međutim, za razliku od infliksimaba, ono je u potpunosti humanizirano te ne sadrži murinsku komponentu. Primjenjuje se subkutano te je opcija liječenja za pacijente s umjerenom do teškom aktivnom CB i za one prethodno liječene infliksimabom, a koji su izgubili odgovor. Certolizumab pegol je humanizirani pegilirani Fab fragment usmjeren protiv TNF-α, a također se primjenjuje subkutano. Golimumab je slične strukture kao adalimumab i učinkovitosti kao ostala odobrena protutijela.

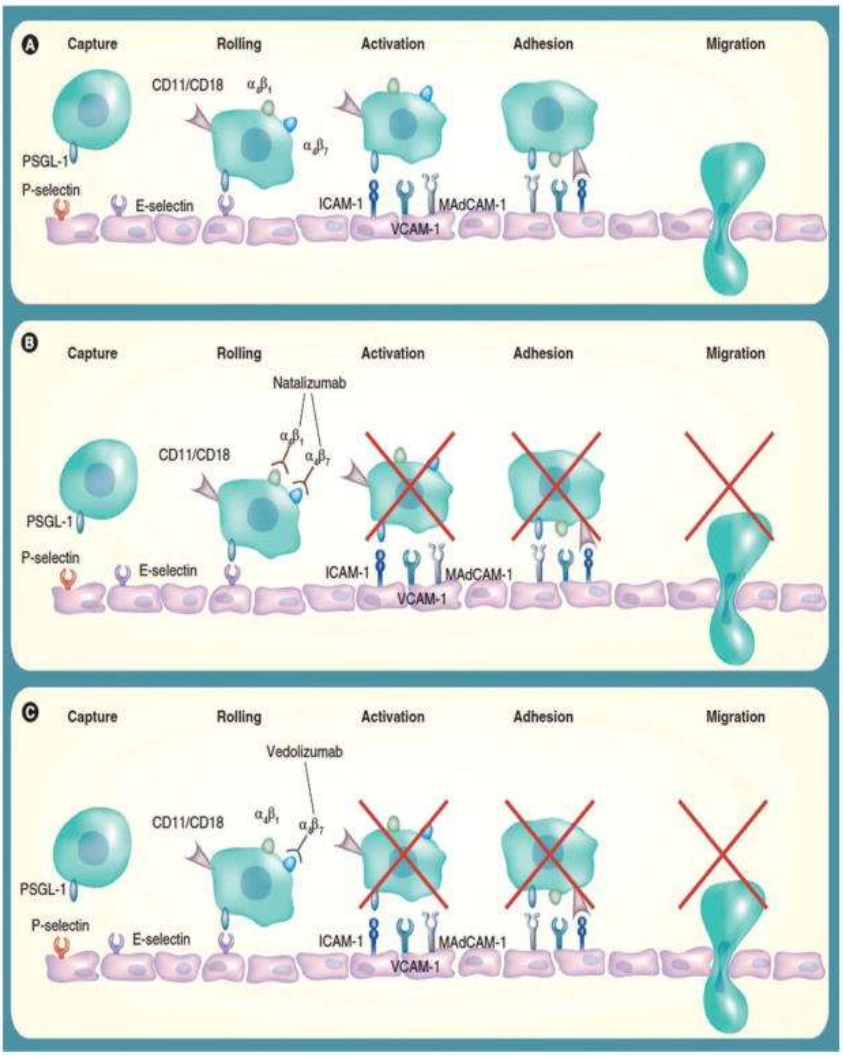
TNF-α inhibitori su najučinkovitiji te stoga preferirani u upravljanju umjerenom do teškom CB. Svi imaju sličnu učinkovitost, a izbor ovisi o preferencijama, putu primjene i trošku. Pokazali su veću vjerojatnost indukcije remisije nego placebo. Adalimumab i certolizumab imaju prednost subkutane primjene i mogu biti smatrani alternativama infliksimaba kao početna terapija ili u onih koji su izgubili odgovor na infliksimab. Upotreba TNF-α inhibitora u kombinaciji s tiopurinima brzo je postao preferiran pristup liječenja umjerene do teške CB. Kombinirana terapija rezultira dodanom učinkovitošću i smanjenim formiranjem protutijela na TNF-α inhibitore, što produljuje period učinkovitosti (Hemstreet, 2014).

Relativno visok trošak TNF antagonista i istek patenta potakli su razvoj biosimilarnih monoklonskih protutijela (Duijvestein i sur., 2018). FDA trenutno je odobrila više biosimilara infliksimaba i adalimumaba, a ima ih još u razvoju (Scott i Lichtenstein, 2018). U Hrvatskoj su odobreni centraliziranim postupkom (www.halmed.hr). Podaci koji podržavaju njihovu kliničku učinkovitost, kao i zamjenjivost s referentnim lijekovima nastavljaju se akumulirati za upalne bolesti crijeva (Scott i Lichtenstein, 2018).

U bolesnika se često razvijaju protutijela na lijek, a ona povećavaju pojavnost ozbiljnih nuspojava te gubitak odgovora na lijek. Lupus i hemolitička anemija se mogu pojaviti za vrijeme terapije, ali rijetko, kao i optički neuritis te demijelinizirajući sindrom. Povećana je predispozicija bolesnika za razvitak ozbiljnih infekcija, stoga trebaju biti negativni na tuberkulinski test kao i viralnu serologiju. Infliksimab također može pogoršati zatajenje srca, a inhibitori TNF-α koji se primjenjuju subkutano povezani su s reakcijama na mjestu primjene injekcije (Hemstreet, 2014).

4.3.2. ANTI-INTEGRINI

Natalizumab i vedolizumab su novi biološki lijekovi koji inhibiraju adheziju i migraciju leukocita ciljajući na α4 podjedinicu integrina. Vedolizumab djeluje slično kao natalizumab, ali je specifičniji za α4β7 podjedinicu integrina te cilja na prometovanje leukocita u crijevima (Hemstreet, 2014)



Slika 8. Mehanizam djelovanja anti-integrina (Fiorino i sur., 2010)

Višestruka klinička istraživanja potvrdila su učinkovitost anti-integrina u bolesnika s umjerenom do teškom CB u induciranju kliničke remisije i odgovora, poboljšanju kvalitete života kao i održavanja remisije. Iako nije uočen povišen rizik ozbiljnih štetnih događaja ili ozbiljnih infekcija, faza 4 kliničkog ispitivanja natalizumaba otkrila je pojavu rijetke, ali smrtonosne progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML). To je uzrokovano

neselektivnom inhibicijom α4β1 integrina, što omogućuje usmjeravanje limfocita u mozak, promovirajući reaktivaciju JC virusa. Za vrijeme višestrukih kliničkih istraživanja nijedan slučaj PML-a uzrokovanog vedolizumabom nije zabilježen (Chandar i sur., 2015).

4.3.3. USTEKINUMAB

Ustekinumab je monoklonsko IgG1 antitijelo protiv p40 podjedinice interleukina-12 i interleukina-23 koje cilja i na Th1 i Th17 put uključen u patogenezu CB. Istraživanja druge i treće faze pokazala su da je učinkovit kao terapija indukcije i održavanja za CB (Barré i sur., 2018). Nedavno su ga FDA (engl. *Food and Drug Administration*) i EMA (engl. *European Medicines Agency*) odobrili za liječenje umjerene do teške aktivne CB u bolesnika starijih od 18 godina. U slučaju Europe, ustekinumab može biti primijenjen u bolesnika koji su refraktorni i/ili intolerantni na anti-TNF lijekove, ili u onih koji imaju medicinske kontraindikacije na takvu terapiju. Preporučena je početna intravenozna indukcijska doza temeljena na tjelesnoj masi (6 mg/kg), a zatim subkutana primjena, pri čemu prva doza od 90 mg treba biti primijenjena 8 tjedana nakon intravenozne, a poslije toga je preporučeno doziranje svakih 12 tjedana

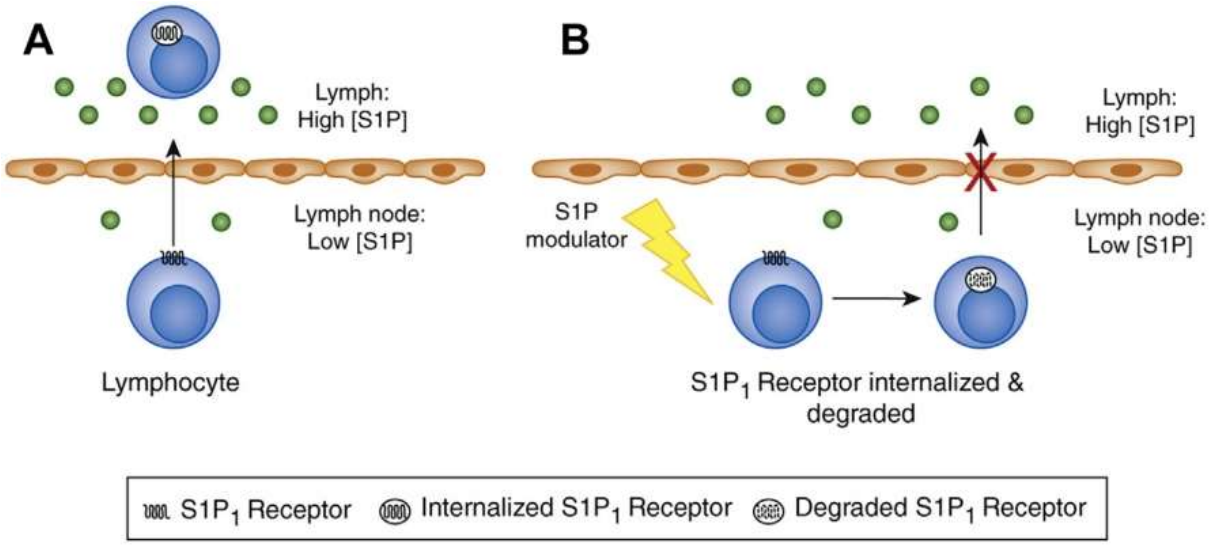
Pokazano je da ustekinumab ima povoljan sigurnosni profil, s obzirom da ne povećava rizik infekcija i malignost, a pokazuje i niske stope razvijanja protutijela na lijek. Najčešće negastrointestinalne nuspojave u istraživanju s pacijentima s CB bile su glavobolja, artralgija i nazofaringitis (Jauregui-Amezaga i sur., 2017).

4.4.TERAPIJA U FAZAMA ISTRAŽIVANJA

U posljednja dva desetljeća, TNF antagonisti davali su kliničarima bolje opcije liječenja. Međutim, ne reagiraju svi pacijenti na terapiju indukcije tim lijekovima, a od onih što incijalno imaju odgovor, do 40% na kraju izgubi odgovor zbog suboptimalne izloženosti lijeku (primjerice, uzrokovane imunogenošću), nuspojava ili drugih, slabije karakteriziranih mehanizama. Novi biološki lijekovi, kao što su anti-integrini i IL-12/IL-23 antagonisti pojavili su se kao alternative, a postoji i niz lijekova u fazi 2 i 3 kliničkih istraživanja.

Jedan od njih je **etrolizumab**, humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo usmjereno protiv β7 podjedinice α4β7 i αEβ7 integrina. Oni međudjeluju s adhezijskom molekulom MAdCAM-1 odnosno E-kadherinom (Duijvestein i sur., 2018). Zbog inhibicije obje vrste interakcija, etrolizumab sprječava i dolazak i zadržavanje limfocita u mukozi. Djelotvornost i sigurnost još uvijek nisu poznate, a trenutno je pod procjenom u fazi 3 kliničkih istraživanja i za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest (Khanna i sur., 2016)

Sfingozin-1-fosfat (S1P) receptor eksprimiran je na limfocitima i endotelnim stanicama u limfnim čvorovima. Limfociti prate S1P koncentracijski gradijent u njihovoj migraciji od regionalnih limfnih čvorova do krvotoka. Modulacija S1P receptora rezultira internalizacijom i degradacijom ciljnog receptora. Posljedično, limfociti nisu u mogućnosti pratiti gradijent i ostaju zarobljeni u limfnim čvorovima, onemogućeni sudjelovati na mjestima upale. **Fingolimod**, modulator S1P receptora prve generacije, razvijen je i odobren za liječenje multiple skleroze, međutim, s obzirom da je neselektivan, uzrokuje važne nuspojave poput bradikardije, povećanog rizika infekcije herpesom, makularni edem i intesticijsku plućnu bolest, stoga se razvija nova generacija selektivnih modulatora kao što je **ozanimod** (Duijvestein i sur., 2018). Trenutno nema dostupnih podataka za procjenu učinkovitosti ozanimoda u CB, ali provodi se istraživanje faze 2 u umjerenoj do teškoj aktivnoj CB (Boland i Vermeire, 2017).



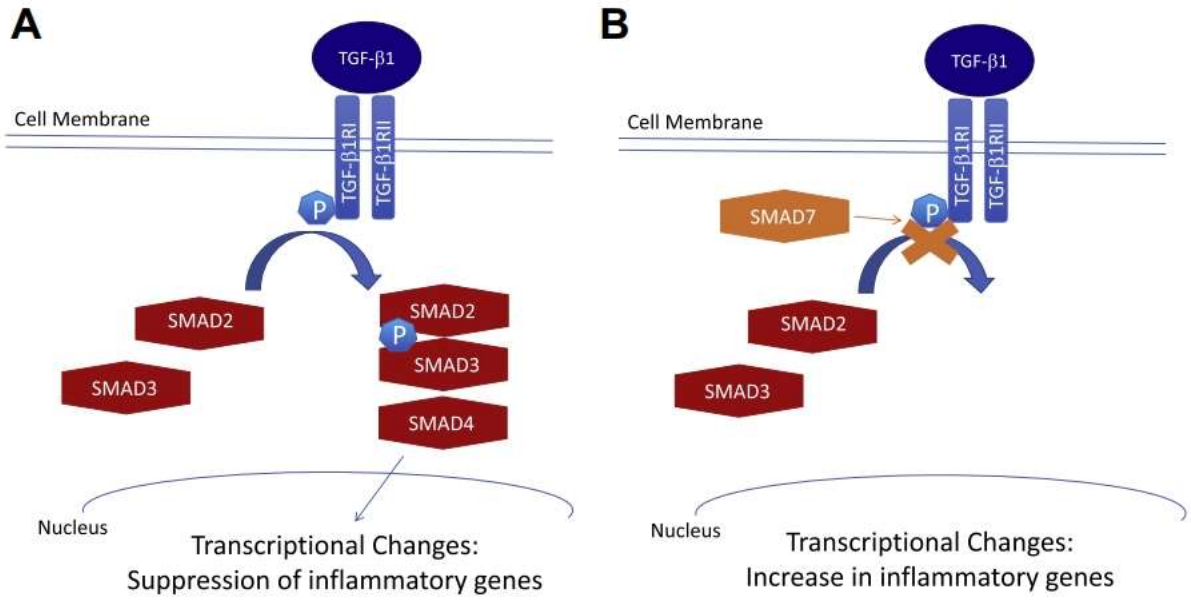
Slika 9. Prometovanje limfocita i modulacija S1P receptora (Boland i Vermeire, 2017)

Humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo **risankizumab**, usmjereno protiv p19 podjedinice interleukina 23, testirano je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo-kontroliranom istraživanju faze 2 sa 121 pacijentom s umjerenom do teškom CB. Pacijenti su nasumično primali intravenozno 200 mg, 600 mg risankizumaba ili placebo u nultom, četvrtom i osmom tjednu. Primarni ishod bila je klinička remisija (CDAI 150) u dvanaestom tjednu. Doza risankizumaba od 600 mg postigla je značajno više kliničke i endoskopske stope remisije. Nuspojave su bile slične u bolesnika liječenih risankizumabom i u bolesnika liječenih placebom, pri čemu je najčešća nuspojava bila mučnina. Trenutno je započeta faza 3. Još jedno humanizirano monoklonsko protutijelo, usmjereno protiv p19 podjedinice interleukina 23, **brazikumab**, postiglo je klinički odgovor u 49.2% pacijenata, u usporedbi s 26.7% onih koji su primali placebo, u osmom tjednu u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom istraživanju faze 2. Najčešća nuspojava bila je glavobolja i nazofaringitis. U istoj fazi kliničkih istraživanja trenutno je i **mirikizumab**. Pretpostavlja se da će u skoroj budućnosti još dva IL-23p19 protutijela, tidrakizumab i guselkumab, koja se trenutno razvijaju za liječenje psorijaze, također biti proučavana za liječenje upalnih bolesti crijeva (Duijvestein i sur., 2018).

Inhibitori malih molekula nude dodatne prednosti pored monoklonskih protutijela kao što su manjak imunogenosti, manja farmakokinetička varijabilnost između pacijenata i prikladnost za oralnu primjenu. **Filgotinib** je selektivni inhibitor Janus kinaze 1 koji se primijenjuje oralno, jednom dnevno. U fazi 2 inducirao je kliničku remisiju u značajno više

bolesnika s aktivnom CB nego placebo, a imao je i prihvatljiv sigurnosni profil te je faza 3 u tijeku (Vermeire i sur., 2017). Preliminarni rezultati faze 2 s JAK-1 selektivnim inhibitorom, **upadacitinibom**, pokazali su endoskopsko poboljšanje i klinički benefit u CB (Duijvestein i sur., 2018).

Transformirajući faktor rasta β1 (TGF-β1) igra kritičnu ulogu u suprimiranju upale te općenito u patofiziologiji CB. Po njegovom vezanju za svoj receptor (TGF-β1 R) dolazi do fosforilacije nizvodnih signalnih molekula, Smad2 i Smad3, koje zatim čine kompleks sa proteinom Smad4. Taj kompleks translocira se u staničnu jezgru i potiskuje ekspresiju proupalnih gena. Smad7, pak, interferira s ovim putem i inhbira protuupalne učinke TGF-β1. **Mongersen** je oligonukleotid komplementaran slijedu Smad7-glasničke RNA, pri čemu smanjuje njegovu ekspresiju. Prema životinjskim modelima i prvoj fazi kliničkih istraživanja, čini se da ima minimalan sistemski učinak, a faza dva i druga istraživanja pokazala su pozitivne kliničke i endoskopske rezultate, te se lijek trenutno nalazi u trećoj fazi istraživanja.



Slika 10. Mehanizam djelovanja mongersena (Boland i Vermeire, 2017)

Liječenje **matičnim stanicama** još uvijek je u začecima istraživanja, ali dosadašnja saznanja su ohrabrujuća. Moguće je da su efektivne za refraktornu CB te da imaju visoku učinkovitost u induciranju zacijeljivanja fistula. Sistemska transfuzija alogenih mezenhimalnih matičnih stanica iz koštane srži ima relativno više stope induciranja kliničkog odgovora, dok lokalna injekcija autolognih mezenhimalnih matičnih stanica iz adipoznog tkiva relativno više stope induciranja zacijeljivanja fistula. Alogene hematopoetske matične

stanice resetiraju imunološki sustav na genetičkoj razini, dok autologne eliminiraju nenormalne klonove imunoablacijom i zamjenom s neopredijeljenim matičnim stanicama, dovodeći do de novo stvaranja promijenjenog repertoara T-stanica (Qiu i sur., 2017).

4.5.NEFARMAKOLOŠKE MJERE LIJEČENJA

4.5.1. NUTRITIVNA PODRŠKA

Malnutricija je visokoprevalentna u upalnim bolestima crijeva, posebice u CB (Forbes i sur., 2017). Malapsorpcija i maldigestija mogu se pojaviti sekundarno kataboličkom efektu procesa bolesti te se češće pojavljuju u bolesnika s bolešću tankog crijeva. Povišena aktivnost IL-6 i TNF-α povećava promet proteina, a rezultira gubitkom proteina i trošenjem mišića (Hemstreet, 2014). Zabilježeno je kako približno 75% hospitaliziranih CB bolesnika pati od malnutricije te 33% ima BMI niži od 20 kg/m^2. Tretiranje deficijencije željeza (ako je potrebno, parenteralno) je preporučljivo. Također je potrebno pratiti serumske razine kalcija i 25(OH) vitamina D te ih suplementirati kako bi se pomoglo u sprječavanju niske mineralne gustoće kostiju, s obzirom da se osteoporoza i frakture često susreću u pacijenata s CB. Česta je i potreba za parenteralnim vitaminom B12. Rutinsko pružanje posebnih dijeta se ne podržava.

Dijeta isključenja generalno nije preporučena. Međutim, često su viđene individualne intolerancije na hranu, primjerice laktozu i mliječne proizvode, začine, bilja, pržene ili proizvode bogate vlaknima. Stečena deficijencija laktaze (obično u bolesnika s proksimalnom CB) zahtijevat će dijetu bez laktoze. Isto tako, ako se primijeti intolerancija na neku vrstu hrane od navedenih, izbacivanje iz prehrane vjerojatno je korisno u produživanju remisije (Forbes i sur., 2017).

Uloga **enteralne prehrane** (engl. *enteral nutrition*, EN) u CB je kontroverzna. Elementarna prehrana prvo se koristila u CB za pružanje predoperativne nutritivne podrške. U nekontroliranoj se studiji sa sedam pacijenata uočilo kliničko poboljšanje te se od tada "tekuća prehrana" počela naširoko koristiti. Elementarna prehrana pravi se miješanjem

aminokiselina, semi-elementarna pomoću oligopeptida, a polimerna sadrži cijele proteine iz izvora kao što su mlijeko, meso, jaja ili soja. Vrlo niskokvalitetni dokazi sugeriraju da bi terapija kortikosteroidima mogla biti učinkovitija od enteralne prehrane za indukciju kliničke remisije u odraslih s aktivnom CB. Vrlo niskokvalitetni dokazi također sugeriraju kako bi EN mogla biti efektivnija od steroida za induciranje remisije u djece s aktivnom CB. Ne čini se kako sastav proteina utječe na učinkovitost EN. Potrebno je razmotriti EN u pedijatrijskih bolesnika ili odraslih koji pristaju na hranjenje nazogastričnom cijevi te su im formulacije ukusne, ili u onih koji ne toleriraju nuspojave steroida ili je bolje da ih izbjegnu. Potrebno je buduće istraživanje za potvrdu ovih rezultata, kao i trud industrije za razvijanje ukusnijih polimernih formulacija koje mogu biti dostavljene bez upotrebe nazogastrične cijevi kako bi se povećala adherencija bolesnika (Narula i sur., 2018). Jednom kada je uspostavljena remisija CB, važno je njeno održavanje. Suplementarna EN, ako se pokaže učinkovita, može biti privlačna mogućnost za održavanje remisije s visokim sigurnosnim profilom u usporedbi s mnogim novim lijekovima s dokazanom učinkovitošću, ali znatnim troškovima i zabrinjavajućim sigurnosnim profilom. EN je učinkovitija od obične dijete i jednako učinkovita kao neki lijekovi (6-merkaptopurin i 5-aminosalicilna kiselina) u održavanju remisije bolesnika s inaktivnom CB. Velike, dobro osmišljene, randomizirane, kontrolirane studije dovoljnog trajanja nužne su za potvrdu ovog zaključka (El-Matary i sur., 2017).

Parenteralna prehrana indicirana je samo kad enteralna nije uspjela ili nije moguća, primjerice, kod opstruiranog crijeva gdje ne postoji mogućnost postavljanja cijevi za hranjenje iza prepreke; kod disfunkcionalnog GI trakta ili u CB bolesnika s kratkim crijevom; ili kad se pojave druge komplikacije kao što su anastomotska ili fistularna propuštanja (Forbes i sur., 2017). Parenteralna prehrana je skupa i povezana s komplikacijama kao što su infekcije, u usporedbi s enteralnom (Hemstreet, 2014).

Probiotici su živi mikroorganizmi koji donose zdravstvene dobrobiti domaćinu kad se primijene u odgovarajućim količinama. Mnogi su sojevi istraživani za upalne bolesti crijeva, a smatra se da im je mehanizam inhibicija invazije patogenih bakterija, poboljšanje epitelne barijerne funkcije i imunomodulacija (Eom i sur., 2018). Neuvjerljivi dokazi i manjak podataka za probiotike u induciranju i održavanju CB doveli su do preporuke koja ne podržava njihovo korištenje (Derwa i sur., 2017; Hemstreet, 2014). Jedan sistematični pregled

i meta analiza pokazala je kako u djece u dobi od 2 do 21 s upalnom bolesti crijeva smjesa *Lactobacillusa* s VSL#3 (probiotička mješavina 4 *Lactobacilli*, 3 *Bifidobacteria* i *Streptococcus* soja) ima značajan učinak, kao i da bi kombinacija *S. boulardii*, *Lactobacillus* i VSL#3 mogli biti učinkoviti u CB (Ganji-Arjenaki i Rafieian-Kopaei, 2018). Raspoloživi podaci o učinkovitosti prebiotika (neprobavljivih ugljikohidrata koji selektivno promiču aktivnost i rast jednog ili više sojeva "dobrih" bakterija u debelom crijevu, poboljšavajući crijevni okoliš i koristeći domaćinu (Eom i sur., 2018)) još uvijek su siromašni te su nužne buduće visokokvalitetne studije i za ulogu probiotika i prebiotika u terapiji CB (McIlroy i sur., 2017)

4.5.2. KOMPLEMENTARNA I ALTERNATIVNA MEDICINA

Prevalencija trenutnih ili bivših korisnika komplementarne i alternativne medicine (engl. *complementary and alternative medicine*, CAM) u odrasloj populaciji oboljelih od upalnih bolesti crijeva iz Sjeverne Amerike i Europe u rasponu je od 21% do 60%. S upotrebom CAM povezuje se mlađa dob, ženski spol, viši stupanj obrazovanja, nuspojave lijekova, ektraintestinalne manifestacije, doživljen stres i produljena i intenzivna upotreba steroida (Ng i sur., 2013).

Artemisia absinthium (pelin) pokazala je supresiju TNF-α u usporedbi s placebom u in vitro i malim in vivo ispitivanjima. Istražen je učinak u aktivnoj Crohnovoj bolesti u dva randomizirana kontrolirana istraživanja. U jednom istraživanju, pacijenti kojima je dodan pelin uz standardnu terapiju nakon 6 tjedana su pokazali značajno smanjenje aktivnosti bolesti, depresije i poboljšanje kvalitete života u usporedbi s pacijentima koji su primali samo standardnu terapiju, uz smanjenje TNF-α. U drugom je uspoređivana učinkovitost pelina s placebom, povrh liječenja steroidima kojima je postupno smanjivana doza sve do desetog tjedna kada su u potpunosti ukinuti. 40 bolesnika praćeno je do dvadesetog tjedna, a uočeno je značajno manje simptoma i povećano opće dobrostanje. Međutim, postoje mane ovih studija, kao nedostatak randomizacije, kratki obzervacijski period i neprijavljivanje nuspojava (Langhorst i sur., 2015).

Kanabis bi mogao koristan za ublažavanje simptoma kao što su bol, mučnina i gubitak apetita, međutim, potrebne su studije s visokom metodološkom kvalitetom, dovoljnim uzorkom pacijenata i trajanjem kako bi se ustanovio potencijalni terapeutski efekt i rizik. U životinjskom modelu pokazan je protuupalni učinak kanabinoida preko CB2 receptora. Uočeno je kako mijenjaju ravnotežu proupalnih i protuupalnih citokina prema Th2 odgovoru, smanjuju stvaranje proupalnih citokina kao što su TNF-α, IFN-γ i IL-1 te ublažuju upalu na modelu kolitisa (Volz i sur., 2016). Izloženost kanabinoidima antagonizira otpuštanje prostaglandina, histamina i matriks-aktiviranih proteaza iz mast stanica. Potisnuta je i funkcija makrofaga. Jedna dvostruko slijepa studija usporedila je cannabis sativa cigarete s placebo cigaretama u 22 bolesnika s CB te je pronašla smanjen CDAI rezultat i povećanu kvalitetu života, ali ne i stopu remisije ili smanjenje C-reaktivnog proteina. Nuspojave se nisu razlikovale među skupinama (Langhorst i sur., 2015). Zbog miješanja s kanabisom u "joint"-ovima, česta mana korištenja je negativan učinak duhana na tijek CB (Volz i sur., 2016). Međutim, oralno primijenjen kanabis je manje učinkovit nego prilikom pušenja (Langhorst i sur., 2015).

Rezultati jednog ispitivanja **akupunkture** pokazali su statistički i klinički relevantno poboljšanje aktivnosti bolesti, a smatra se da je to zbog utjecaja na psihoneuroimunološke puteve. Nadalje, prava akupunktura bila je značajno superiorna nad lažnom u odnosu na aktivnost CB. Nisu uočene nuspojave, međutim, potrebna je dodatna procjena u budućim kliničkim i eksperimentalnim studijama (Schneider i sur., 2007).

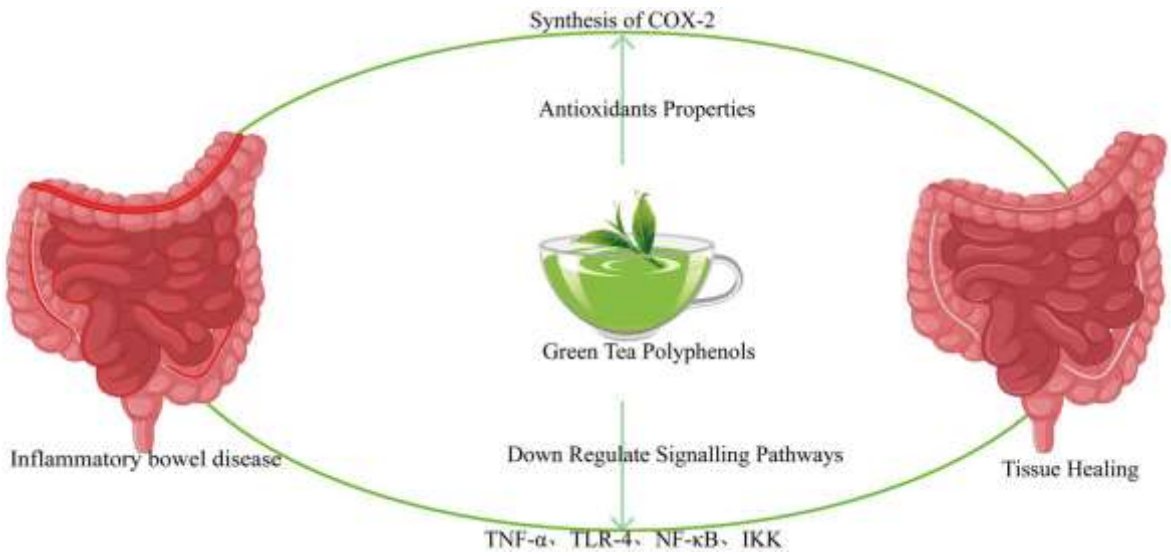
Neke epidemiološke studije sugeriraju kako infekcija **helmintima** u djetinjstvu štiti od razvitka upalnih bolesti crijeva u kasnijim godinama. Helminti su pokazali protektivni učinak i moduliranje bakterijske flore na životinjskim modelima, a i mala ispitivanja u ljudi također su donijela pozitivne rezultate (Langhorst i sur., 2015). Međutim, randomizirano kontrolirano istraživanje nije procijenilo ni kliničku remisiju ni poboljšanje kao rezultat, stoga trenutno nema dovoljno dokaza za utvrđivanje učinkovitosti i sigurnosti terapije helmintima (Garg i sur., 2014)

Tradicionalni kineski lijek, **Tripterygium wilfordii Hook F** ima i imunomodulatornu i protuupalnu aktivnost. Pokazao se superiornim nad placebom u induciranju remisije,

odnosno preveniranju kliničkog povratka bolesti u postoperativne CB u placebo-kontroliranim ispitivanjima (Ng i sur., 2013).

Kurkumin je u istraživanju na pet pacijenata s CB, nakon što su uzimali 360 mg triput dnevno kroz mjesec, a zatim četiri puta dnevno kroz dva mjeseca, smanjio simptome i upalne markere kao što su CRP i stopa sedimentacije eritrocita te CDAI za 55 bodova. Smatra se da suzbija NF-κB signalni put, koji pak utječe na razine CRP-a, IL-6, IL-1 i TNF-α. Čak je pronađeno kako inhibira taj isti put u staničnim linijama kolorektalnog raka, od kojeg CB bolesnici imaju povećan rizik. Pri povećanju razina IL-1, događa se gubitak odgovora na terapiju infliksimabom te može doći do malignosti. Preliminarni podaci pokazuju da bi kurkumin mogao smanjiti gubitak odgovora na infliksimab. Kurkumin je jeftin i siguran (nuspojave povezane s dozom uključuju proljev, osip, glavobolju i žuto obojenu stolicu), međutim, potrebne su veće randomizirane dvostruko slijepe studije kako bi se potvrdili ovi rezultati (Schneider i sur., 2017).

Polifenoli zelenog čaja imaju antioksidativna svojstva, reguliraju ekspresiju TLR4 i inhibiraju NF-κB u in vitro ispitivanjima, a utječu i na sintezu ciklooksigenaze-2. Na modelu miša smanjili su aktivnost bolesti i upalni odgovor te značajno obnovili koncentracije antioksidansa, dok su na modelu štakora zaustavili proljev i gubitak tjelesne mase. Par istraživanja je uočilo prebiotički učinak u razvijanju i stabiliziranju snažne i zdrave mikrobiote. Nužni su dodatni životinjski i ljudski eksperimenti kako bi se istražili mogući mehanizmi (Rahman i sur., 2018)



Slika 11. Učinak polifenola zelenog čaja (Rahman i sur., 2018)

Za **glutamin**, glavni respiratorni supstrat enterocita, poznato je da je važan za održavanje crijevnog metabolizma, strukture i funkcije. Predložen je za induciranje remisije u CB, međutim, trenutno nema dovoljno dokaza za donošenje čvrstih zaključaka. Podaci dvaju malih istraživanja ne govore u prilog djelotvornosti suplementacije glutaminom u aktivnoj CB, ali potrebna su istraživanja s većim brojem bolesnika (Akobeng i sur., 2016).

Fekalna transplantacija mikrobiote (FMT) je postupak administracije fekalne mikrobiote, najčešće zdravog donora, iako je moguća i autologna, u intestinalni trakt primatelja. Korištene su razne metode primjene, kao što je nazogastrična cijev, nazoduodenalna cijev, rektalni klistir, biopsijski kanal kolonoskopa te najnovije, putem obloženih kapsula (McIlroy i sur., 2017). Ovaj postupak ima zavidne stope izliječenja rekurentne infekcije *C.difficil*e od skoro 96% (Eom i sur., 2018). Dokazi u prilog FMT u liječenju CB su limitirani s obzirom da nema objavljenih randomiziranih kontroliranih studija. Dosadašnja manja istraživanja pokazala su klinički odgovor uz značajan porast raznolikosti i promjeni mikrobnog profila prema donorskom (Jeon i sur., 2018), a meta analiza koja je uključivala 4 kohortne studije s 59 bolesnika pokazala je postignuti klinički odgovor od 63% (Paramsothy i sur., 2017).

5. ZAKLJUČCI

- Crohnova bolest (CB) jedna je od dva glavna tipa upalnih bolesti crijeva, što je imunološki posredovano kronično intestinalno stanje, a glavne patofiziološke karakteristike su diskontinuirana, transmuralna upala koja može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog trakta od usta do anusa.

- Incidencija CB povećala se u zapadnom svijetu u drugoj polovici dvadesetog stoljeća, dok je trenutno u zemljama u razvoju u naglom porastu.

- Trenutna je teorija da u genetički predodređenih pojedinaca interakcijom intestinalne mikrobiote i imunološkog sustava domaćina (barijerna funkcija intestinalnih epitelnih stanica, urođena i stečena imunost) dolazi do kronične upale koja je modificirana okolišnim čimbenicima.

- Imunološka podloga bolesti je neodgovarajući odgovor regulatornih T-stanica (stvaraju interleukin 10 i *transforming growth factor β*) naspram pretjeranog odgovora pomagačkih T-limfocita, Th1 (stvaraju interferon γ i interleukin 2) i Th17 (stvaraju interleukin 17 i 21) stanica.

- CB je trenutno neizlječiva bolest, a cilj terapije je smanjiti upalu, očuvati intestinalnu funkciju, spriječiti komplikacije i osigurati normalnu kvalitetu života.

- Terapija je usmjerena na liječenje aktivne bolesti i održavanje remisije.

- Za liječenje aktivne bolesti najčešće se koriste kortikosteroidi, ali mogu se koristiti i aminosalicilati, antibiotici, TNF-α inhibitori, anti-integrini, ustekinumab ili ciklosporin, a za održavanje remisije najuspješniji su tiopurini, a mogu se koristiti i aminosalicilati, metotreksat, TNF-α inhibitori, anti-integrini ili ustekinumab, ovisno o težini bolesti.

- Postoji niz lijekova u fazi 2 i 3 kliničkih istraživanja kao što su etrolizumab, ozanimod, risankizumab, brazikumab, mikrikizumab, filgotinib, upadacitinib i mongersen koji bi mogli biti alternativa TNF antagonistima

- Nutritivna podrška je bitan aspekt liječenja CB, ali posebne dijete se ne preporučuju.

- Sve više bolesnika okreće se ka komplementarnoj i alternativnoj medicini, međutim, nužna su kvalitetna istraživanja s većim brojem ispitanika.

6. LITERATURA

Abegunde AT, Muhammad BH, Ali T. Preventive health measures in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(34), 7625-7644.

Abegunde, AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(27), 6296-6317.

Akobeng A, Elawad M, Gordon M. Glutamine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016.

Baza lijekova | Lijekovi .: HALMED, www.halmed.hr, pristupljeno 2. 6. 2018.

Barbalho SM, Goulart RA, Gasparini RG. Associations between inflammatory bowel diseases and vitamin D. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 1-10.

Barré A, Colombel J, Ungaro, R. Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(7), 896-905.

Boland B, Vermeire S. Janus Kinase Antagonists and Other Novel Small Molecules for the Treatment of Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46(3), 627-644.

CB – SIMPTOMI I DIJAGNOZA, 2015, https://hucuk.hr, pristupljeno 19. 4. 2018.

Chandar AK, Singh S, Murad MH, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr. Efficacy and Safety of Natalizumab and Vedolizumab for the Management of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(7), 1695-708.

Cholapranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental Hygiene and Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(9), 2191-2199.

Coelho T, Andreoletti G, Ashton JJ, Pengelly RJ, Gao Y, RamaKrishnan A, Batra A, Beattie RM, Williams AP, Ennis S. Immuno-genomic profiling of patients with inflammatory bowel disease: a systematic review of genetic and functional in vivo studies of implicated genes. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(10), 1813-1819.

Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen O. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res*, 2013, 76, 1-8.

Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathological and clinical entity. *JAMA,* 1932, 99(16), 1323-1329.

Crohn disease, 2017., https://emedicine.medscape.com/article/172940-overview#a3, pristupljeno 5. 5. 2018.

Derijks LJJ, Wong DR, Hommes DW, van Bodegraven AA. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet,* 2018, 1-32.

Derwa Y, Gracie D, Hamlin P, Ford A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther,* 2017, 46(4), 389-400.

Duijvestein M, Battat R, Vande Casteele N, D'Haens GR, Sandborn WJ, Khanna R, Jairath V, Feagan BG. Novel Therapies and Treatment Strategies for Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol,* 2018, 16(1), 129-146.

ECCO-EFCCA Smjernice za oboljele od Crohnove bolesti (CD), 2017., https://hucuk.hr/brosura/ECCO-EFCCA_smjernice_za_oboljele_od_Crohnove_bolesti.pdf, pristupljeno 31. 5. 2018.

El-Matary W, Otley A, Critch J, Abou-Setta A. Enteral Feeding Therapy for Maintaining Remission in Crohn's Disease: A Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr,* 2017, 41(4), 550-561.

Eom T, Kim YS, Choi CH, Sadowsky MJ, Unno T. Current understanding of microbiota-and dietary-therapies for treating inflammatory bowel disease. *J Microbiol,* 2018, 56(3), 189-198.

Fiorino G, Correale C, Fries W, Repici A, Malesci A, Danese S. Leukocyte traffic control: a novel therapeutic strategy for inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol,* 2010, 6(4), 567-572.

Floyd DN, Langham S, Séverac HC, Levesque BG. The Economic and Quality-of-Life Burden of Crohn's Disease. *Dig Dis Sci,* 2015, 60(2), 299-312.

Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Bischoff SC. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr,* 2017, 36(2), 321-347.

Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. U: Harrisons Gastroenterology and Hepatology, 2e. Longo DL, Fauci AS, urednici, New York, McGraw Hill Education, 2013, str. 180-203.

Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *J Cell Physiol,* 2018, 233(3), 2091-2103.

Garg S, Croft A, Bager P. Helminth therapy (worms) for induction of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev,* 2014, 1.

Guariso G, Gasparetto M. Treating children with inflammatory bowel disease: Current and new perspectives. *World J Gastroenterol,* 2017, 23(30), 5469-5485.

Hemstreet BA. Inflammatory bowel disease. U: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 9e. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey ML, urednici, New York, McGraw Hill Education, 2014, str. 477-493.

Jauregui-Amezaga A, Somers M, De Schepper H, Macken E. Next generation of biologics for the treatment of Crohn's disease: an evidence-based review on ustekinumab. *Clin Exp Gastroenterol,* 2017, 10, 293-301.

Jeon S, Chai J, Kim C, Lee C. Current Evidence for the Management of Inflammatory Bowel Diseases Using Fecal Microbiota Transplantation. *Curr Infect Dis Rep,* 2018, 20(8), 21.

Kaser A, Blumberg RS. Autophagy, Microbial Sensing, Endoplasmic Reticulum Stress, and Epithelial Function in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 2011, 1406, 1738-1747.

Khanna R, Chande N, Vermeire S, Sandborn WJ, Parker CE, Feagan BG. The Next Wave of Biological Agents for the Treatment of IBD: Evidence from Cochrane Reviews. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(7), 1737-1743.

Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2011, 474(7351), 307-317.

Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of inflammatory bowel disease and recent advances in biologic therapies. *Immune Netw,* 2017, 17(1), 25-40.

Langhorst J, Wulfert H, Lauche R, Klose P, Cramer H, Dobos GJ, Korzenik J. Systematic review of complementary and alternative medicine treatments in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis,* 2015, 9(1), 86-106.

Li YY, Zhang, YZ. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol,* 2014, 20(1), 91-99.

McDonald C, El-Khider F. Links of autophagy dysfunction to inflammatory bowel disease onset. *Dig Dis,* 2016, 34(1-2), 27-34.

McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhya I, Hansen R, Hold GL. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease-avenues for microbial management. *Aliment Pharmacol Ther,* 2017, 47(1), 26-42.

McQuaid KR. Drugs used in the Treatment of Gastrointestinal Diseases. U: Basic & Clinical Pharmacology, 12th Ed. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, urednici, New York, McGraw-Hill, 2012, str. 1081-1114.

Mills JC, Stappenbeck TS. Gastrointestinal disease. U: Pathophysiology of Disease - An Introduction to Clinical Medicine, 7th Ed. Hammer GD, McPhee SJ, urednici, New York, McGraw Hill Education, 2014, 371-382.

Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology,* 2012, 142(1), 46-54.

Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, Sandborn WJ, Feagan BG. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol,* 2015, 110(6), 802-819.

Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev,* 2018, 4.

Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of

inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet,* 2017, 390(10114), 2769-2778.

Ng SC, Lam YT, Tsoi KK, Chan FK, Sung JJ, Wu JC. Systematic review: the efficacy of herbal therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther,* 2013, 38(8), 854-863.

Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold MM, Nguyen DL. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies.. *Eur J Gastroenterol Hepatol,* 2017, 29(9), 1064-1070.

Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, Castaño-Rodríguez N. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis,* 2017, 11(10), 1180-1199.

Qiu Y, Li MY, Feng T, Feng R, Mao R, Chen BL, He Y, Zeng ZR, Zhang SH, Chen MH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of stem cell therapy for Crohn's disease. *Stem Cell Res Ther,* 2017, 8(1), 136.

Rahman SU, Li Y, Huang Y, Zhu L, Feng S, Wu J, Wang X. Treatment of inflammatory bowel disease via green tea polyphenols: possible application and protective approaches. *Inflammopharmacology,* 2018, 26(2), 319-330.

Schneider A, Hossain I, VanderMolen J, Nicol K,. Comparison of remicade to curcumin for the treatment of Crohn's disease: A systematic review. *Complement Ther Med,* 2017, 33, 32-38.

Schneider A, Streitberger K, Joos, S. Acupuncture treatment in gastrointestinal diseases: a systematic review. *World J Gastroenterol,* 2007, 13(25), 3417-3424.

Scott F, Lichtenstein GR. Biosimilars in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Supporting Evidence in 2017. *Curr Treat Options Gastroenterol,* 2017, 16(1), 147-164.

Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther,* 2016, 43(3), 317-333.

Su JW, Ma JJ, Zhang HJ. Use of antibiotics in patients with Crohn's disease: A systematic review and meta- analysis. *J Dig Dis,* 2015, 16(2), 58-66.

van der Have M, van der Aalst KS, Kaptein AA, Leenders M, Siersema PD, Oldenburg B, Fidder HH. Determinants of health-related quality of life in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis,* 2014, 8(2), 93-106.

Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbacher T, Hebuterne X, Roblin X, Klopocka M, Goldis A, Wisniewska-Jarosinska M, Baranovsky A, Sike R, Stoyanova K, Tasset C, Van der Aa A, Harrison P. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet,* 2017, 389(10066), 266-275.

Volz M, Siegmund B, Häuser W. Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoids in gastroenterology: A systematic review. *Schmerz,* 2016, 30(1), 37-46.

Wright EK, Kamm MA, Teo SM, Inouye M, Wagner J, Kirkwood CD. Recent advances in characterizing the gastrointestinal microbiome in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis,* 2015, 21(6), 1219-1228.

7. SAŽETAK/SUMMARY

7.1. SAŽETAK

Crohnova bolest (CB), jedna od dva glavna tipa upalnih bolesti crijeva, kronična je, progresivna i potencijalno onesposobljavajuća bolest. Incidencija CB povećala se u zapadnom svijetu u drugoj polovici dvadesetog stoljeća zajedno s industrijalizacijom i socioekonomskim razvitkom te posljednje epidemiološke studije pokazuju značajni porast u zemljama u razvoju

Može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog trakta od usta do anusa, a glavna patofiziološka obilježja su diskontinuirana, transmuralna upala, kaldrmasti izgled crijeva, granulomi, fistule, fibrotičan i sužen crijevni zid. Tipični simptomi i znakovi su proljev, malaksalost, vrućica, bol u abdomenu, često pražnjenje crijeva, krv u stolici, fistula, gubitak težine, malnutricija, a česti su i simptomi izvan gastrointestinalnog sustava. U dijagnozi se koristi fizikalni pregled, krvne, endoskopske i radiološke pretrage crijeva.

Trenutna je teorija da u genetički predodređenih pojedinaca (npr. gen *NOD2*) interakcijom intestinalne mikrobiote i imunološkog sustava domaćina (barijerna funkcija intestinalnih epitelnih stanica, urođena i stečena imunost) dolazi do kronične upale koja je modificirana okolišnim čimbenicima (pušenje, prehrana, neki lijekovi...). Imunološka podloga bolesti je neodgovarajući odgovor regulatornih T-stanica naspram pretjeranog odgovora pomagačkih T-limfocita, Th1 i Th17 stanica.

Crohnova bolest trenutno je neizlječiva, a cilj terapije je smanjivanje upale, očuvanje crijevne funkcije, sprječavanje komplikacija i omogućavanje normalne kvalitete života. Za indukciju remisije najčešće se koriste kortikosteroidi, ali mogu se koristiti i aminosalicilati, antibiotici, TNF-α inhibitori, anti-integrini, ustekinumab ili ciklosporin. Za održavanje remisije najuspješniji su tiopurini, a mogu se koristiti i aminosalicilati, metotreksat, TNF-α inhibitori, anti-integrini ili ustekinumab, ovisno o težini bolesti. Postoji i niz lijekova koji su pokazali obećavajuće rezultate u kliničkim istraživanjima faze 2, kao što su etrolizumab, ozanimod, risankizumab, brazikumab, mirikizumab, filgotinib, upadacitinib i mongersen.

Prevalencija trenutnih ili bivših korisnika komplementarne i alternativne medicine (engl. *complementary and alternative medicine*, CAM) u odrasloj populaciji oboljelih od upalnih bolesti crijeva iz Sjeverne Amerike i Europe u rasponu je od 21% do 60%. Bitan aspekt liječenja CB je i nutritivna podrška.

7.1. SUMMARY

Crohn's disease (CB), one of the two main types of inflammatory bowel disease, is chronic, progressive and potentially disabling disease. CB incidence increased in the western world in the second half of the twentieth century with industrialization and socioeconomic development and the latest epidemiological studies show a significant increase in developing countries.

It can affect any part of the gastrointestinal tract from mouth to anus, and the major pathophysiological features are discontinuous, transmural inflammation, cobblestone appearance of the intestine, granuloma, fistula, fibrotic and narrowed intestinal wall. Typical symptoms and signs are diarrhea, malaise, fever, abdominal pain, frequent bowel movements, hematochezia, fistula, weight loss, malnutrition. Extraintestinal manifestations also occur frequently. Diagnostic tools are physical, serologic, endoscopic and radiological examinations of the intestines.

Current theory is that in genetically predisposed individuals (e.g. gene *NOD2*) interaction between intestinal microbiota and immune system of the host (intestinal epithelial cells barrier function, innate and adaptive immune function) lead to chronic inflammation which is further modified by environmental factors (smoking, nutrition, some drugs. ..). Immunological background of the disease is an inadequate regulatory T cells response in the face of an overly exuberant response involving T-helper lymphocytes, Th1 and Th17 cells.

Crohn's disease is currently incurable, and goal of the therapy is reduction of inflammation, preservation of intestinal function, prevention of complications and enabling normal quality of life. For the induction of remission, corticosteroids are most commonly used, but aminosalicylates, antibiotics, TNF-α inhibitors, anti-integrins, ustekinumab or cyclosporin can also be used and remission remedies are the most successful thiopurine. Aminosalicylates, methotrexate, TNF-α inhibitors, anti-integrins or ustekinumab, depending on the severity of the disease, can all be used for the remission maintenance. There is also a number of drugs that has shown promising results in Phase 2 clinical trials, such as etrolizumab, ozanimod, risankizumab, brazikumab, mirikizumab, filgotinib, upadacitinib and mongersen.

The prevalence of current or past complementary and alternative medicine (CAM) use in adult inflammatory bowel disease population from North America and Europe ranges from 21% to 60%. Nutritional support is also an important aspect of CB treatment.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Terapijske mogućnosti u liječenju Crohnove bolesti

Vlatka Brozović

SAŽETAK

Crohnova bolest (CB), jedna od dva glavna tipa upalnih bolesti crijeva, kronična je, progresivna i potencijalno onesposobljavajuća bolest. Incidencija CB povećala se u zapadnom svijetu u drugoj polovici dvadesetog stoljeća zajedno s industrijalizacijom i socioekonomskim razvitkom te posljednje epidemiološke studije pokazuju značajni porast u zemljama u razvoju
Može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog trakta od usta do anusa, a glavna patofiziološka obilježja su diskontinuirana, transmuralna upala, kaldrmasti izgled crijeva, granulomi, fistule, fibrotičan i sužen crijevni zid. Tipični simptomi i znakovi su proljev, malaksalost, vrućica, bol u abdomenu, često pražnjenje crijeva, krv u stolici, fistula, gubitak težine, malnutricija, a česti su i simptomi izvan gastrointestinalnog sustava. U dijagnozi se koristi fizikalni pregled, endoskopske i radiološke pretrage crijeva.
Trenutna je teorija da u genetički predodređenih pojedinaca (npr. gen NOD2) interakcijom intestinalne mikrobiote i imunološkog sustava domaćina (barijerna funkcija intestinalnih epitelnih stanica, urođena i stečena imunost) dolazi do kronične upale koja je modificirana okolišnim čimbenicima (pušenje, prehrana, neki lijekovi...). Imunološka podloga bolesti je neodgovarajući odgovor regulatornih T stanica naspram pretjeranog odgovora pomagačkih T limfocita, Th1 i Th17 stanica.
Crohnova bolest trenutno je neizlječiva, a cilj terapije je smanjivanje upale, očuvanje crijevne funkcije, sprječavanje komplikacija i omogućavanje normalne kvalitete života. Za indukciju remisije najčešće se koriste kortikosteroidi, ali mogu se koristiti i aminosalicilati, antibiotici, TNF α inhibitori, anti integrini, ustekinumab ili ciklosporin. Za održavanje remisije najuspješniji su tiopurini, a mogu se koristiti i aminosalicilati, metotreksat, TNF α inhibitori, anti integrini ili ustekinumab, ovisno o težini bolesti. Postoji i niz lijekova koji su pokazali obećavajuće rezultate u kliničkim istraživanjima faze 2, kao što su etrolizumab, ozanimod, risankizumab, brazikumab, mirikizumab, filgotinib, upadacitinib i mongersen.
Prevalencija trenutnih ili bivših korisnika komplementarne i alternativne medicine (engl. complementary and alternative medicine, CAM) u odrasloj populaciji oboljelih od upalnih bolesti crijeva iz Sjeverne Amerike i Europe u rasponu je od 21% do 60%. Bitan aspekt liječenja CB je i nutritivna podrška.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 51 stranica, 10 grafičkih prikaza i 58 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Crohnova bolest, liječenje, konvencionalna terapija, biološki lijekovi

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Miranda Sertić, *docent, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Biljana Nigović, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj, 2018

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study:Pharmacy
Department of Pharmacology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Therapeutic possibilities in treatment of Crohn's disease

Vlatka Brozović

SUMMARY

Crohn's disease (CB), one of the two main types of inflammatory bowel disease, is chronic, progressive and potentially disabling disease. CB incidence increased in the western world in the second half of the twentieth century with industrialization and socioeconomic development and the latest epidemiological studies show a significant increase in developing countries.
It can affect any part of the gastrointestinal tract from mouth to anus, and the major pathophysiological features are discontinuous, transmural inflammation, cobblestone appearance of the intestine, granuloma, fistula, fibrotic and narrowed intestinal wall. Typical symptoms and signs are diarrhea, malaise, fever, abdominal pain, frequent bowel movements, hematochezia, fistula, weight loss, malnutrition. Extraintestinal manifestations also occur frequently. Diagnostic tools are physical, serologic, endoscopic and radiological examinations of the intestines.
Current theory is that in genetically predisposed individuals (e.g. gene NOD2) interaction between intestinal microbiota and immune system of the host (intestinal epithelial cells barrier function, innate and adaptive immune function) lead to chronic inflammation which is further modified by environmental factors (smoking, nutrition, some drugs. ..). Immunological background of the disease is an inadequate regulatory T cells response in the face of an overly exuberant response involving T helper lymphocytes, Th1 and Th17 cells.
Crohn's disease is currently incurable, and goal of the therapy is reduction of inflammation, preservation of intestinal function, prevention of complications and enabling normal quality of life. For the induction of remission, corticosteroids are most commonly used, but aminosalicylates, antibiotics, TNF α inhibitors, anti integrins, ustekinumab or cyclosporin can also be used and remission remedies are the most successful thiopurine. Aminosalicylates, methotrexate, TNF α inhibitors, anti integrins or ustekinumab, depending on the severity of the disease, can all be used for the remission maintenance. There is also a number of drugs that has shown promising results in Phase 2 clinical trials, such as etrolizumab, ozanimod, risankizumab, brazikumab, mirikizumab, filgotinib, upadacitinib and mongersen.
The prevalence of current or past complementary and alternative medicine (CAM) use in adult inflammatory bowel disease population from North America and Europe ranges from 21% to 60%. Nutritional support is also an important aspect of CB treatment.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 51 pages, 11 figures and 58 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Crohn's disease, treatment, conventional therapy, biologic agents

Mentor: **Petra Turčić**, **Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Petra Turčić**, **Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Miranda Sertić, **Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Biljana Nigović, **Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2018