Učinkovitost liječenja golimumabom u bolesnika s ulceroznim kolitisom

Bukovec, Sebastian

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:952922

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Sebastian Bukovec

Učinkovitost liječenja golimumabom u bolesnika s ulceroznim kolitisom

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Sebastian Bukovec

Učinkovitost liječenja golimumabom u bolesnika s ulceroznim kolitisom

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom Doc. dr. sc. Silvije Čuković-Čavke i predan na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

KRATICE:

UC – ulcerozni kolitis (engl. ulcerative colitis)

IBD – upalne bolesti crijeva (engl. inflammatory bowel disease)

EIM – ekstraintestinalna manifestacija (engl. extraintestinal manifestation)

CD – Crohnova bolest (engl. Crohn's disease)

IBDU – neklasificirana upalna bolest crijeva (engl. Inflammatory bowel disease unclassified)

CRP – C-reaktivni protein (engl. C-reactive protein)

ESR – brzina sedimentacije eritrocita (engl. erythrocyte sedimentation rate)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs)

CRC – kolorektalni karcinom (engl. colorectal carcinoma)

ECCO – Europska organizacija za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (engl. European Crohn's and Colitis Organisation)

5-ASA – 5-aminosalicilati (engl. 5-aminosalicylic acid)

CMV – citomegalovirus (engl. cytomegalovirus)

TNF-α – faktor tumorske nekroze alfa (engl. tumor necrosis factor alpha)

CBC – kompletna krvna slika (engl. complete blood count)

LOR – gubitak odgovora (engl. loss of response)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK I

2. SUMMARY II

3. Uvod 1

3.1 Ulcerozni kolitis 1

3.1.1. Klinička slika ulceroznog kolitisa 3

3.1.2. Dijagnostika ulceroznog kolitisa 4

3.1.3. Terapija ulceroznog kolitisa 9

3.1.3.1. Klasična terapija 13

3.1.3.2. Biološka terapija 15

3.2. Golimumab 20

4. Hipoteza 24

5. Ciljevi rada 25

6. Ispitanici i metode 26

7. Rezultati 28

8. Rasprava 33

9. Zaključak 36

10. Zahvale 37

11. Literatura 38

12. Životopis 44

SAŽETAK

Učinkovitost liječenja golimumabom u bolesnika s ulceroznim kolitisom

Sebastian Bukovec

Ulcerozni kolitis je kronična, upalna bolest sluznice kolona koja klasično započinje zahvaćajući u rektumu i širi se u kontinuitetu proksimalno. Osnovni cilj terapije je brza indukcija remisije i održavanje kliničke remisije bez steroida, cijeljenje sluznice crijeva, prevencija komplikacija, poboljšanje kvalitete života i sprječavanje invaliditeta. Biološka terapija može promijeniti prirodni tijek bolesti, odnosno inducirati stabilnu, dugotrajnu remisiju bez potrebe za primjenom glukokortikoida. Retrospektivno su analizirani podatci pacijenata liječenih u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta u Zagrebu u periodu od srpnja 2015. do svibnja 2018. godine. Pretraživanjem bolničkog informacijskog sustava identificirano je 18 pacijenata s dijagnosticiranim UC liječenih golimumabom. Od 18 pacijenata, 16 ih je uključeno u definitivnu analizu na osnovi dostupnih podataka o praćenju i trajanju terapije od minimalno 3 mjeseca. U 30. tjednu 25% pacijenata postiglo je kliničku remisiju, a 19% verificiranu duboku remisiju. U 56% pacijenata golimumab je bio drugi anti-TNF lijek, a 37.5% ih je postiglo kliničku remisiju. Većina pacijenata prekinula je terapiju zbog kasnijeg gubitka odgovora, koji se češće javljao u skupini pacijenata kojima je golimumab bio drugi anti-TNF lijek. Najbolji rezultati su postignuti u pacijenata koji nisu prethodno liječeni anti-TNF lijekovima od kojih je 12.5% postiglo kliničku remisiju, a 37.5% verificiranu duboku remisiju. Rezultati ovog istraživanja odgovaraju rezultatima analize učinkovitosti golimumaba u do sada objavljenim svjetskim istraživanjima te predstavljaju podatke iz naše realne kliničke prakse. Ovo istraživanje je pokazalo da je primjena golimumaba učinkovita u indukciji i održavanju remisije u anti-TNF-naivnih, kao i onih u koji su već prethodno liječeni anti-TNF lijekom.

Ključne riječi: ulcerozni kolitis, golimumab, anti-TNF lijek, učinkovitost, terapija, mukozno cijeljenje

SUMMARY

The efficacy of treatment with golimumab in ulcerative colitis patients

Sebastian Bukovec

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease of colonic mucosa that normally starts in the rectum and continues proximally. The main therapeutic goals are rapid induction of remission and maintenance of clinical remission without glucocorticoids, mucosal healing, reduction of the number of hospitalizations, quality of life improvement and disability prevention. Biologic therapy can alter disease course and induce a stable long-lasting remission without the need for glucocorticoids and stop disease progression. Medical records of patients treated at the University Hospital Center Zagreb were retrospectively analyzed from July 2015 to May 2018. Searching the hospital database, 18 patients with ulcerative colitis treated with golimumab, were identified and included in the study. Out of the 18 patients, 16 were ultimately included in the results of the study based on available follow-up information and a minimum of 3 months therapy duration. At week 30, 25% of the patients achieved clinical remission and 19% achieved verified deep remission. In 56% of patients, golimumab was the second anti-TNF agent used and 37.5% of them had achieved clinical remission. Most of the patients discontinued therapy due to loss of response, which was more frequent in the group in which golimumab was the second anti-TNF agent used. The best results were observed in the group which had no prior TNF antagonist therapy, with 12.5% achieving clinical remission and 37.5% verified deep remission. The results of this study support the findings of large-scale clinical trials of golimumab's effectiveness with real-world clinical data. This study shows that golimumab is effective in inducing and maintaining remission in patients both anti-TNF naïve and those with prior TNF antagonist treatment.

Keywords: ulcerative colitis, golimumab, anti-TNF drug, efficacy, therapy, mucosal healing

3. Uvod

3.1 Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis (engl. ulcerative colitis – UC) je kronična, upalna bolest sluznice kolona koja klasično započinje u rektumu i širi se proksimalno u kontinuitetu, koncentrično, konfluirajućim lezijama proksimalno. Bolest je karakterizirana relapsno-remitirajućim tijekom, te pripada u širu skupinu upalnih bolesti crijeva (engl. inflammatory bowel disease – IBD) (1,2). Patogeneza IBD-a još uvijek nije sasvim razjašnjena, ali se smatra da je u podlozi poremećen imunološki odgovor koji se javlja na poticaj okolišnih čimbenika u osoba koje imaju genetsku osnovu za razvoj bolesti (3). Ulcerozni kolitis se obično dijagnosticira u kasnoj adolescenciji ili ranoj mladosti, ali se može pojaviti u svim dobnim skupinama, te zahvaća oba spola s istom učestalosti (2).

Incidencija UC-a u Europi kreće se od 0.9 - 24.3/100 000 osoba-godina, s najvišim stopama u skandinavskim zemljama i Velikoj Britaniji, a najnižim u južnoj i istočnoj Europi. Prevalencija UC-a u Europi varira od 2.4 – 294/100 000 osoba. Ekstrapolirajući ove podatke na cjelokupnu populaciju Europe, koja je 2006. godine iznosila oko 731 milijuna osoba, moguće je pretpostaviti da 2.1 milijun stanovnika boluje od UC-a, a svake godine zabilježi se 178 000 novih slučajeva (4). U Hrvatskoj, incidencija UC-a iznosila je 4.6/100 000 stanovnika u Primorsko-goranskoj županiji, prema istraživanju koje su proveli Sinčić i suradnici u razdoblju od 2000. do 2004. godine (5).

Godine 2017. godine Europska organizacija za Crohnovu bolest i kolitis (ECCO) objavila je 3. izdanje smjernica za dijagnostičku obradu i terapiju UC-a. Klasifikacija UC-a kliničaru omogućuje bolje informiranje i savjetovanje pacijenta, procjenu prognoze bolesti i osobito pomoć u odabiru odgovarajuće terapije za pojedini podtip bolesti. Klasifikacijski sustav potreban je i znanstvenom istraživaču koji istražuje korelaciju između supkliničkih, seroloških i genetskih markera i patogeneze bolesti. Najčešće se koristi klasifikacija prema proširenosti i aktivnosti bolesti, prezentirana 2005. godine na svjetskom kongresu gastroenterologije u Montrealu (6,7). S obzirom na proširenost bolesti, Montrealska klasifikacija dijeli UC na 3 podgrupe prema maksimalnoj proširenosti upale sluznice evidentne na endoskopskom pregledu (Tablica 1), odnosno na ulcerozni proktitis (E1), lijevostrani UC (E2) i ekstenzivni UC ili pankolitis (2,6,7).

Tablica 1: Proširenost UC. Prema Silverberg i suradnici (7)		
Oznaka	Proširenost	Opis
E1	Ulcerozni proktitis	Upala je ograničena na rektum
E2	Lijevostrani UC	Upala je distalno od lijenalne fleksure
E3	Prošireni UC ili pankolitis	Upala je proksimalno od lijenalne fleksure

Manjak ove podjele je nestabilnost UC-a kroz vrijeme, osobito ulceroznog proktitisa i ljevostranog kolitisa (6,7). Ulcerozni kolitis je dinamična bolest s mogućom progresijom i regresijom granice zahvaćene sluznice kolona, koja se najtočnije određuje biopsijom pri kolonoskopiji (8). Proksimalna ekstenzija proktitisa i lijevostranog kolitisa moguća je u 20-50% slučajeva odraslih pacijenata, a u slučaju relapsa nakon regresije bolesti, zahvaćenost sluznice obično odgovara maksimalnoj zahvaćenosti u prethodnoj epizodi (2).

Montrealska klasifikacija prema aktivnosti dijeli UC u kategoriju kliničke remisije (S0), blagog UC-a (S1), srednjeteškog (S2) i teškog UC-a (S3), na osnovi kliničkih i laboratorijskih parametara, odnosno prema količini krvavih stolica u danu, izmjerenom pulsu, tjelesnoj temperaturi, vrijednostima hemoglobina, sedimentacije (ESR) i C-reaktivnog proteina (CRP) u krvi (Tablica 2). Ograničenje ovog sustava je mogućnost predviđanja samo kratkoročnog kliničkog tijeka bolesti (6,7).

Tablica 2: Montrealska klasifikacija aktivnosti ulceroznog kolitisa. Prema Satsangi i suradnici (6)				
	S0 / Remisija	S1 / Blaga aktivnost	S2/ Srednja aktivnost	S3 / Teška aktivnost
Stolica/dan	bez simptoma	≤4	>4	≥ 6 i
Krv u stolici		može biti prisutna	prisutna	prisutna
Puls/minuta		sve normalno	nedostaju ili su minimalni znakovi sustavne toksičnosti	> 90 ili
Temperatura (°C)				> 37.5 ili
Hemoglobin (g/L)				< 105 ili
ESR (mm/h)				> 30

3.1.1. Klinička slika ulceroznog kolitisa

Glavni klinički simptom UC-a su krvave stolice, odnosno rektalno krvarenje koje je prisutno u 83% do 95% pacijenata zbog karakteristične zahvaćenosti završnog dijela debelog crijeva upalom (1,9). Izraženost kliničke slike i prisutnost dodatnih simptoma odražavaju stupanj oštećenja sluznice i ovise o ekstenziji bolesti prema proksimalnom dijelu kolona. Prisutnost stolica mekše konzistencije kroz više od 6 tjedana obično isključuje infektivnu etiologiju (2). Grčevita abdominalna bol za vrijeme defekacije uz krvave proljeve sa mukopurulentnim eksudatom, urgencija, tenezmi i noćna defekacija prisutni su u aktivnijem obliku bolesti (2,9). Petnaest posto pacijenata prezentira se s teškom kliničkom slikom gubitka na težini, povišene tjelesne temperature, tahikardije, mučnine i povraćanja. Od ostalih simptoma i znakova bolesti često se u anamnezi navode gubitak na težini, umor, te promjene na očima, zglobovima i koži. Ekstraintestinalne manifestacije (engl. extraintestinal manifestations – EIM) prate 10% do 20% slučajeva, a mogu i prethoditi intestinalnim simptomima u 10% slučajeva, te mogu korelirati s kliničkom aktivnosti bolesti (2). Nodozni eritem, pyoderma gangrenosum, periferna artropatija i episkleritis prate stupanj aktivnost upale kolona za razliku od ankilozirajućeg spondilitisa, sakroileitisa, primarnog sklerozirajućeg kolangitisa i uveitisa obično povezanih s promjenama HLA sustava (1).

3.1.2. Dijagnostika ulceroznog kolitisa

Evaluacija bolesti uključuje postavljanje dijagnoze IBD-a i utvrđivanje fenotipa UC-a, ocjenu proširenosti i aktivnosti, ustanovljenje prisutnosti mogućih EIM-a, ocjenu tijeka bolesti i učinkovitosti prethodno primijenjene terapije (10). S obzirom na činjenicu da ne postoji patognomonični test za UC, dijagnoza bolesti počiva na ukupnoj analizi kliničkih simptoma i znakova te rezultata laboratorijske, endoskopske, patohistološke i radiološke obrade, a diferencijalna dijagnoza je osobito važna zbog specifičnog terapijskog pristupa pojedinom entitetu. Neklasični oblici UC-a i Crohnove bolesti (engl. Crohn's disease – CD) predstavljaju značajan klinički problem, s obzirom da 5-15% slučajeva ne zadovoljavaju stroge kriterije za dijagnozu UC-a ili CD-i, a u 15% pacijenata se dijagnoza reklasificira iz jedne bolesti u drugu (11). Crohnova bolest je karakterizirana transmuralnom upalom bilo kojeg dijela probavne cijevi, od usne šupljine do anusa, što uzrokuje specifične komplikacije u obliku fistula, intrabdominalnih apscesa i fibrostenoza ili upalnih striktura (1). Stoga se CB subklasificira na fistulirajući ili penetrirajući, stenozirajući, te luminalni ili upalni fenotip (10). Ulcerozni kolitis se klasično opisuje kao kontinuirana upala sluznice rektuma i kolona za razliku od CD-i koju obilježava diskontinuirano zahvaćanje cijele širine stijenke probavne cijevi, odnosno preskočne lezije. Novim saznanjima iz epidemiologije i genetike IBD-a, prepoznato je da UC i CD predstavljaju spektar kronične upale crijeva sa znatnom raznolikošću, a klasični opisani oblici predstavljaju dva kraja spektra ove skupine bolesti (1,7,12). Nalazi relativne pošteđenosti rektuma upalom, mikroskopske upale ileuma, pojave mjestimično neupaljene sluznice kolona (eng. patchiness), histološkog gastritisa i periapendikularne upale ne uvjetuju promjenu dijagnoze iz UC u CD. S druge strane, perianalna bolest, makroskopski izgled sluznice poput kaldrme na endoskopskom pregledu, ilealna stenoza i ulceracija, te nalaz višestrukih granuloma na biopsiji tankog i debelog crijeva upućuju na CB (9). Sažetak nalaza koji isključuju dijagnozu UC-a prema pariškoj klasifikaciji prikazana je u Tablici 3. Neklasificirana upalna bolest crijeva (engl. Inflammatory bowel disease unclassified - IBDU) je intermedijarni oblik bolesti kod kojeg postoji klinički i endoskopski dokaz kronične upale kolona, ali ne i tankog crijeva, te kod kojeg nema sigurnog histološkog ili drugih kliničkih i radioloških dokaza za CB ili UC, pod uvjetom da je isključena infekcija (6). Ovih 10-15% pacijenata s inicijalno postavljenom dijagnozom IBDU će se vremenom reklasificirati u UC ili rjeđe CD, a trenutno se istražuju mogući serološki i genetički markeri koji bi predvidjeli progresiju bolesti u neki od klasičnih fenotipova (1,10)

Tablica 3: Značajke bolesti koje isključuju UC. Prema Levine i suradnici (12)
Perianalna bolest
Preskočne lezije mikroskopski normalnog izgleda
Rektum normalnog mikroskopskog izgleda
Stenoze, linearne ulceracije i sluznica kaldrmastog izgleda
Mikroskopski ileitis uz cekum normalnog izgleda
Prisutnost jednog dobro formiranog granuloma udaljenog od rupturirane kripte
Proširena makroskopska upala gornjeg probavnog trakta

U svakodnevnom kliničkom radu, za procjenu aktivnosti bolesti, uz informacije iz anamneze i fizikalnog pregleda, koriste se standardni laboratorijski parametri upalne aktivnosti kao što su C-reaktivni protein (engl. C-reactive protein - CRP), sedimentacija eritrocita (engl. erythrocyte sedimentation rate – ESR), fibrinogen i broj trombocita. C-reaktivni protein u širem smislu korelira s aktivnošću bolesti, osim u slučaju proktitisa (1). Fekalni kalprotektin je nespecifični marker aktivne upale crijeva koji bolje korelira s razinom endoskopske aktivnosti u UC-u od seroloških markera poput CRP-a. Koristan je marker za dijagnozu i procjenu aktivnosti bolesti, ali osobito za praćenje bolesti i rano otkrivanje mogućeg relapsa (2,13). Prema istraživanju Gisberta i suradnika, fekalni kalprotektin ima osjetljivost i specifičnost od 69% za predviđanje relapsa u pacijenata s UC-om praćenih kroz vremenski period od 12 mjeseci, te je stoga koristan marker za procjenu aktivnosti upale i vjerojatnosti relapsa (2,14).

Prema ECCO smjernicama, anamneza, uz pitanja o trenutnim simptomima, treba sadržavati podatke o nedavnim putovanjima i mogućim kontaktima s oboljelima od infektivnih crijevnih bolesti, prethodnom korištenju antibiotika i nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. nonsteroidal anti-inflammatory drugs - NSAID), pušenju, prethodnoj apendektomiji i prisutnosti IBD-a i kolorektalnog karcinoma (engl. colorectal carcinoma – CRC) u obitelji. U kliničkom statusu, u pacijenata s blagom ili umjerenom aktivnošću upale jedini nalaz može biti krv na digitorektalnom pregledu, dok se oni sa težom kliničkom slikom mogu prezentirati s gubitkom težine, povišenom tjelesnom temperaturom, tahikardijom, bolno osjetljivim i distendiranim abdomenom s oslabljenom peristaltikom pri auskultaciji (2).

Dostupni su mnogi klinički indeksi za procjenu aktivnosti bolesti koji poboljšavaju standardizaciju i skrb pacijenata s UC-om. Zlatnim standardom za identifikaciju pacijenata s teškom slikom UC-a kojima treba hitna hospitalizacija i intenzivno liječenje smatra se klinička klasifikacija prema Trueloveu i Wittsu iz 1955. godine. Te godine ovi autori su objavili istraživanje učinka primjene kortizona u pacijenata s UC-om tijekom kojeg su ih stratificirali u tri grupe prema kliničkoj slici, uzimajući u obzir broj stolica na dan i prisutnost krvi u njima, puls, tjelesnu temperaturu, vrijednosti hemoglobina i ESR (2). Teški UC definirali su kao kliničku sliku sa 6 ili više stolica na dan s makroskopski vidljivom krvi uz povišenu tjelesnu temperaturu iznad 37.5°C ili tahikardijom, odnosno srednjom vrijednosti pulsa višom od 90 u minuti ili anemijom sa vrijednosti hemoglobina manjom od 105 g/L ili ESR iznad 30mm/sat. U kategoriju kliničke remisije pripadaju pacijenti s dvije ili jednom stolicom na dan bez makroskopski ili mikroskopski vidljive krvi u njima, bez vrućice, bez tahikardije, sa normalnim vrijednostima hemoglobina i ESR ili vrijednostima koje se vraćaju prema normalnim. Istraživanjem su zaključili da je primjena kortizona korisna u svakom stupnju težine bolesti, osobito u prvoj epizodi bolesti, ali i u relapsima, te da kortizon nije specifičan lijek za UC, odnosno da mu učinak nije trajan (15). Obnovljena podjela pacijenata prema aktivnosti bolesti, koja uključuje dodatni parametar CRP, u kategorije blage, srednje teške i teške slike bolesti, prema izvornoj raščlandbi prema Trueloveu i Wittsu, prikazana je u Tablici 4.

Tablica 4: Aktivnost upale u UC-u. Prema Truelove i suradnici (9)

	Blaga bolest	Srednje teška bolest	Teška bolest
Krvave stolice/dan	< 4	≥ 4, ako i	≥ 6 i
Puls/minuta	< 90	≤ 90	> 90 ili
Temperatura (°C)	< 37.5	≤ 37.8	> 37.8 ili
Hemoglobin (g/L)	> 115	≥ 105	< 105 ili
ESR (mm/h)	< 20	≤ 30	> 30 ili
CRP (mg/L)	Normalan	≤ 30	> 30

Prema ECCO smjernicama aktivnost bolesti ocjenjuje se kliničkim kriterijima uz sigmoidoskopiju s biopsijom prije terapije, kako bi isključili kolitis uzrokovan citomegalovirusom (engl. cytomegalovirus - CMV), CD, CRC, prolaps rektalne mukoze, sindrom iritabilnog crijeva i krvarenje iz hemoroida koji mogu imitirati klinički aktivan UC. Kliničkom remisijom se smatra potpuno povlačenje simptoma, odnosno 3 ili manje stolice u danu, bez krvarenja i urgencije (2).

Osnovne laboratorijske pretrage u dijagnostičkom postupku osobi kod koje se sumnja na UC su hematološke, biokemijske i mikrobiološke. Hematološke pretrage mogu pokazati trombocitozu i anemiju kao znak kronične upalne aktivnosti, te leukocitozu kao mogući znak komplikacije bolesti infektivnim uzročnikom. Mikrobiološke pretrage stolice nužne su za isključenje superinfekcije u crijevu, osobito testiranje na toksin Clostridium difficile. Biokemijske pretrage obično pokazuju povišen CRP, a u težoj kliničkoj slici ga prate povišeni testovi jetrene funkcije, ESR, fibrinogena i hipoalbuminemija (1,2).

S obzirom na iznimnu važnost određivanja fenotipa bolesti, endoskopske pretrage su neizostavan dio postavljanja dijagnoze UC-a (16). Nativna rektoskopija se koristi u procjeni upalne aktivnosti u aktivnoj fazi bolesti, a nakon smirivanja se pregledava čitav kolon (1). Prema ECCO smjernicama kod UC-a na endoskopskoj pretrazi nalazimo kontinuiranu upalu koja zahvaća rektum i često kolon, s jasnom demarkacijom između upaljenog i neupaljenog dijela sluznice (2). Promjene na sluznici crijeva kreću se od hiperemije, gubitka vaskularnog crteža i edema u blažem obliku bolesti, prema granuliranosti, krvarenju sluznice i frijabilnosti, odnosno blagog krvarenja sluznice pri dodiru s rigidnim proktosigmoidoskopom, te konačno do ulceracija, striktura i upalnih pseudopolipa u teškoj slici bolesti (1).

Kao i kod kliničke procjene aktivnosti bolesti, kod endoskopske procjene aktivnosti bolesti primjenjuju se indeksi, odnosno sustavi bodovanja promjena vidljivih na sluznici koji izračunom bodova ilustriraju stupanj aktivnosti upale ili težine bolesti. Najčešće se koristi Mayo Score koji su Schroeder i suradnici prvi puta 1986. godine upotrijebili u istraživanju učinka peroralne terapije 5-aminosalicilnom kiselinom u pacijenata s blagim do srednje aktivnim UC-om. Procjenjujući izgled rektalne sluznice fleksibilnom proktosigmoidoskopijom, opisali su promjene sluznice skalom od 0 do 3, pri čemu je 0 predstavljala normalnu sluznicu ili neaktivnu bolest, a 3 tešku bolest sa ulceriranom sluznicom koja je spontano krvarila (17,18). Kompletan Mayo score osim endoskopskog izgleda sluznice uključuje i kliničke parametre - broj stolica u danu, rektalno krvarenje i sveukupnu procjenu kliničara o težini bolesti. Mayo Score (Tablica 5) je stoga kliničko-endoskopski indeks za ukupnu procjenu aktivnosti i proširenosti bolesti (10).

Tablica 5: Mayo endoscopic score. Prema Schroeder i suradnici (8)

	Nalaz na fleksibilnoj proktosigmoidoskopiji
0	Normalan nalaz, inaktivna bolest
1	Blaga bolest: eritem, smanjen vaskularni crtež, blaga frijabilnost
2	Srednje teška bolest: jak eritem, manjak vaskularnog crteža, frijabilnost, erozije
3	Teška bolest: spontano krvarenje, ulceracije

Remisija se prema ECCO smjernicama smatra potpunim razrješenjem simptoma i endoskopski vidljivim cijeljenjem sluznice, a u kliničkoj praksi to znači manje od tri stolice na dan bez krvarenja i urgencije.

Relapsom se smatra ponovna pojava simptoma kod pacijenta u kojeg je ustanovljen UC u remisiji, uključuju kriterije povećanog broja stolica u danu, rektalnog krvarenja i abnormalnog izgleda mukoze crijeva na sigmoidoskopiji. Relapsi mogu biti rani - ako se pojave unutar 3 mjeseca od uspostave remisije prethodnom terapijom, česti - ako se pojavljuju češće od dva puta u godini dana i rijetki - ako se pojavljuju rjeđe od jedanput u godini ili se pak može raditi o kontinuiranoj aktivnosti bolesti bez remisija (2,19).

3.1.3 Terapija ulceroznog kolitisa

Osnovni cilj terapije je brza uspostava kontrole nad simptomima UC-a, brza indukcija i održavanje kliničke remisije bez steroida, prevencija hospitalizacija i operacije, cijeljenje sluznice crijeva, poboljšanje kvalitete života i sprječavanje invaliditeta (10,20). Terapiju čini klasična medikamentozna terapija u koju pripadaju aminosalicilati, glukokortikoidi, imunomodulatori te biološka terapija monoklonskim protutijelima. Uspjeh terapije ovisi o pravilnoj upotrebi lijeka za odgovarajuću indikaciju, odnosno indukciju remisije ili održavanje remisije, individualnoj optimizaciji doze lijeka i osiguravanju maksimalnog pridržavanja terapiji od strane pacijenta putem savjetovanja i edukacije pacijenata (20). U slučaju neuspjeha medikamentoznog modaliteta terapije, ostaje mogućnost kirurškog pristupa kojim se odstranjuje čitavo debelo crijevo, ali nakon operativnog zahvata mnogi pacijenti razviju komplikacije vezane uz ileoanalnu anastomozu i zdjelični rezervoar (1,21).

Terapijska strategija liječenja UC-a se razlikuje ovisno o proširenosti i aktivnosti, te obrascu bolesti specifičnog za pacijenta, odnosno prema kliničkom tijeku bolesti, učestalosti relapsa, odgovora na prethodnu terapiju i njene nuspojave, dobi početka bolesti i EIM-a (22). Klinički tijek UC-a je nepredvidiv, karakteriziran epizodama smirenja upalne aktivnosti ili remisijama i egzacerbacije ili ponovnog pojačanja upalne aktivnosti, odnosno relapsima. Istraživanje incidencije i prevalecije UC-a u Kopenhagenu koje su proveli Langholz i suradnici na 1161 ispitaniku kroz period od 25 godina, pokazalo je da je u trenutku dijagnoze 18% ispitanika imalo ekstenziju bolesti kroz cijeli kolon, a 44% u distalnom kolonu. Aktivnost bolesti je u 70% slučajeva bila srednje teške kliničke slike, u 20% blage kliničke slike, a samo u 10% teške kliničke slike (23).

Kako UC nije statična bolest, istraživanje promjena ekstenzije UC-a od Langholza i suradnika na istoj skupini ispitanika ukazalo je na vjerojatnost od 53% za progresiju proktosigmoiditisa, ali i na vjerojatnost od 75% za regresiju pankolitisa kroz 25 godina (24). U slijedećoj studiji tijeka UC-a kroz vrijeme, odnosno promjene aktivnosti bolesti Langholz i suradnici su opisali na istih 1161 ispitanika u istom vremenskom periodu da je 50% pacijenata u remisiji u bilo kojem trenutku studije, a 90% ih je imalo kumulativnu vjerojatnost intermitentnog, odnosno relapsno-remitirajućeg tijeka bolesti. Nisu uspjeli uočiti prediktore mogućeg relapsa, osim aktivnosti u prethodnim godinama koja uvjetuje s vjerojatnošću od 70% - 80% da će se aktivnost nastaviti i u slijedeću godinu (25). IBSEN studija koju su vodili Solberg i suradnici navodi da su ispitanici stariji od 50 godina pri dijagnozi imali manji rizik relapsa, pretpostavljajući da tijek UC-a postaje blaži s vremenom, te da dob pri dijagnozi treba uključiti u klasifikacijski sustav (26).

Prema ECCO smjernicama, proširenost bolesti utječe na odabir modaliteta terapije. Za ulcerozni proktitis i ljevostrani kolitis može se primijeniti terapija u obliku supozitorija i klizmi, a za ekstenzivni kolitis uz topičku i peroralna terapija (2). Ekstenzija bolesti utječe i na aktivnost bolesti, odnosno na prognozu tijeka bolesti koja je određena potrebnim opsegom terapije, mogućom hospitalizacijom, kolektomijom i rizikom za razvoj CRC-a.

Razlikovanje pacijenata prema aktivnosti bolesti, odnosno one sa blagim ili umjerenim oblikom bolesti od onih sa teškim oblikom prema kriterijima Truelovea i Wittsa je osobito važna zbog nužne hitne hospitalizacije onih s teškim oblikom bolesti, zbog mogućih komplikacija koje uključuju toksični megakolon, sepsu, perforaciju, krvarenje i tromboemboliju. Toksični megakolon se prema ECCO smjernicama definira kao potpuna ili segmentalna dilatacija kolona veća od 5.5 cm, uz kliničku sliku sustavne toksičnosti, a kao komplikacija pojavljuje se u 5% slučajeva pacijenata hospitaliziranih s teškom slikom UC-a (19,22).

Optimizacija ishoda terapije UC-a zahtjeva brzu supresiju upale, kontrolu simptoma i sprječavanje oštećenja organa i komplikacija bolesti. Tradicionalna paradigma liječenja je „step-up“ pristup prema kojem se lijekovi s najmanjom toksičnošću koriste rano u tijeku bolesti, a kasnije se dodaju lijekovi zbog manjka adekvatnog odgovora bolesti ili toksičnosti. Manjak ovog pristupa je dugotrajno korištenje lijekova niske učinkovitosti i neostvarivanje potpune kontrole nad upalom i rezultirajućim oštećenjem tkiva, te se predlažu „time-bound“ algoritmi koji bi maksimalizirali postizanje remisije i minimalizirali ovisnost o terapiji glukokortikoidima. Kako bi se optimizirala terapija, preporuča se analizirati učinkovitost terapije aminosalicilata nakon 4-8 tjedana, glukokortikoidima nakon 2-4 tjedna, a imunomodulatorima za 16-24 tjedna (27). Učinkovitu terapiju treba uključiti što ranije kako bi se izbjegle lokalne i sustavne komplikacije, te iz klasičnog „step-up“ pristupa i „time-bound“ algoritama proizlazi „akcelerirani step-up“ pristup prema kojem se ne čeka predugo s eskaliranjem terapije prema učinkovitijim lijekovima (10,28).

U zadnje vrijeme predlaže se uvođenje nove paradigme liječenja s idejom „top-down“ strategije prema kojoj bi se započela terapija najprije s najučinkovitijim lijekovima kako bi se postigla brza remisija bez upotrebe glukokortikoida i poticalo što brže cijeljenje sluznice. Manjak ovog pristupa je pretpostavka da svi pacijenti s UC-om imaju sličan tijek bolesti, te bi ih se trebalo stoga slično i liječiti. S obzirom da još uvijek nije moguće predvidjeti kakav će tijek bolesti imati pojedini pacijenti, veći broj pacijenata bi na taj način bio izložen agresivnijem obliku terapije koji možda nikada ne bi ni trebali primiti (27).

Razumijevanjem prirodnog tijeka bolesti UC-a, klasični terapijski cilj brze indukcije remisije nakon relapsa i održavanje remisije su se pokazali nedostatnima, zbog toga što svaki novi relaps dodatno oštećuje kolon i uzrokuje povećanje broja komplikacija (21). Terapijski pristup UC-u je još uvijek manjkav s obzirom da 20% pacijenata tijekom života razvije tešku egzacerbaciju bolesti koja zahtijeva hospitalizaciju i parenteralnu primjenu glukokortikoida, a 20-30% pacijenata će tijekom života trebati operativni zahvat (20,29). Stoga se kao ključni terapijski cilj današnje terapije uvodi indukcija duboke remisije, koja se definira kao istodobna klinička, laboratorijska i endoskopska remisija (19). Glavni marker postizanja ovakve trajne, stabilne remisije je rano, endoskopski potvrđeno cijeljenje ulceracija sluznice, koje se kod UC-a definira kao endoskopski Mayo Score manji od 1, odnosno normalna sluznica ili sluznica s gubitkom vaskularnog crteža bez frijabilnosti. Najveći utjecaj na postizanje ovog terapijskog cilja imat će uključivanje najdjelotvornije terapije, tijekom uskog prozora mogućnosti utjecanja na prirodni tijek bolesti, u ranim fazama kako bi se spriječila akumulacija komplikacija i oštećenje organa (21).

Mukozno cijeljenje je najvažniji cilj u terapiji UC-a, čija je strukturna osnova ponovna uspostava funkcije intestinalnog epitela, odnosno uspostava intaktne barijere koja sprječava prodiranje normalno prisutnih bakterija kolona u njegovu u mukozu i submukozu i njihovu interakciju sa upalnim stanicama (30). Kao marker duboke remisije, mukozno cijeljenje je povezano sa smanjenim rizikom relapsa, razvoja CRC-a i potrebe za operativnim zahvatom (10,21).

Indikacije za kirurško liječenje UC-a su akutni teški UC, kronični refrakterni UC i pojava displazije, odnosno CRC-a uz UC, a mogu biti hitne, urgentne i elektivne. Akutni teški UC definira se prema Truelove i Wittsovim kriterijima, odnosno kao pacijent koji ima 6 ili više krvavih stolica dnevno uz tahikardiju (>90/min) ili povišenu tjelesnu temperaturu (>37.8°C) ili anemiju (vrijednost hemoglobina < 105g/L) ili ubrzanu sedimentaciju (>30mm/h). Hitni kirurški zahvat izvodi se u pacijenata s akutnim teškim UC-om koji ne reagira na intenzivnu medikamentoznu terapiju i pojavom komplikacija opasnih po život poput toksičnog megakolona, perforacije ili teškog gastrointestinalnog krvarenja. Urgentni kirurški zahvat indiciran je u pacijenata s akutnim teškim UC-om koji ne reagiraju na terapiju intravenskim glukokortikoidima odnosno infliksimabom unutar 7 dana. Refrakternost ili netolerancija terapije održavanja i pojava displazije, odnosno CRC-a su najčešće elektivne indikacije za kirurški zahvat (20,31). U hitnim i urgentnim slučajevima izvodi se kolektomija s privremenom ileostomijom, bez uklanjanja rektalnog bataljka, a nakon što se pacijent oporavi, planiraju se dvije sljedeće operacije radi uspostave kontinuiteta crijeva. Operativni zahvat izbora u elektivnih slučajeva je

proktokolektomija s ileoanalnom anastomozom i formiranjem zdjeličnog rezervoara koji pruža veću kvalitetu života pacijentu održanjem normalnog puta pražnjenja stolice, funkcije analnog sfinktera i spolne funkcije (1,20,31).

3.1.3.1 Klasična terapija

Klasična medikamentozna terapija uključuje aminosalicilate, glukokortikoide, imunomodulatore i ponekad antibiotike (28).

Aminosalicilati su prva linija terapije za UC koji djeluju topički na upaljenu sluznicu, inhibirajući produkciju citokina i medijatora upale, te imaju važnu ulogu u održavanju remisije u UC-a i smanjenju rizika od CRC-a. U pravilu se primjenjuje puna doza lijeka zbog dokazane veze između djelotvornosti kontrole simptoma UC-a i primijenjene doze, a često i kombinacija oralne i topičke terapije (1).

Cochranova metaanaliza koja je uključila 53 randomizirane, kontrolirane studije učinkovitosti 5-aminosalicilata (engl. 5-aminosalicylic acid – 5-ASA) u indukciji remisije u pacijenata s UC-om i obuhvatila ukupno 8548 pacijenata, pokazala je da su 5-ASA jednako učinkoviti kao sulfasalazin, a učinkovitiji od placeba. 5-ASA su uzrokovali manje nuspojava, ali su skuplji od sulfasalazina. Dnevna doza od 2.4g se pokazala sigurnom i učinkovitom u indukciji remisije u pacijenata s blagim do umjereno aktivnim UC-om (32). Druga Cochranova metaanaliza koja je uključila 41 randomiziranu, kontroliranu studiju o učinkovitost 5-ASA u održavanju remisije u pacijenata s UC-om i obuhvatila ukupno 8928 pacijenata pokazala je da su 5-ASA jednako učinkoviti u održavanju remisije kao i sulfasalazin. Učestalost nuspojava bila je jednaka u pacijenata koji su bili na terapiji s 5-ASA ili sulfasalazinom, ali nuspojave 5-ASA su bile blaže. Najčešće nuspojave kod terapije s 5-ASA su mučnina, abdominalna bol i napuhnutost, proljev, glavobolja, dispepsija i nazofaringitis, a sulfasalazin je povezan s neplodnosti u muškaraca. Pacijenti s teškim, ekstenzivnim kolitisom ili čestim relapsima mogu imati korist od većih doza aminosalicilata, a visoke doze su se pokazale jednako sigurne kao i niže doze, te nije zamijećena veća učestalost nuspojava (33).

Glukokortikoidi se koriste više od pola stoljeća u terapiji UC-a i čvrsto je ustanovljena njihova uspješnost u indukciji, ali ne i održavanju remisije. Nisu odgovarajuća terapija održavanja zbog manjka učinkovitosti i zbog ozbiljnih i ponekad trajnih nuspojava pri dugotrajnoj upotrebi. U nekih pacijenata se razvija ovisnost o glukokortikoidima, a u nekih refrakternost (27).

Tiopurinski lijekovi djeluju imunosupresivno i učinkoviti su za održavanje remisije inducirane glukokortikoidima, odnosno omogućuju smanjivanje doze i postupno ukidanje terapije glukokortikoidima, te se koriste i u slučajevima UC ovisnog o glukokortikoidnoj terapiji (27).

Cochranova metaanaliza koju su proveli Timmer i suradnici na šest studija s ukupno 286 pacijenata, pokazala je da je azatioprin učinkovit u održavanju remisije u pacijenata s UC-om. Studije su trajale najmanje godinu dana, a 56% pacijenata liječenih azatioprinom postigli su remisiju nakon 12 mjeseci u usporedbi s pacijentima koji su primali placebo, od kojih je 35% bilo u remisiji. Od ozbiljnih nuspojava, zabilježen je rizik od 2% za pojavu akutnog pankreatitisa i 4% za supresiju koštane srži. S obzirom na ustanovljenu učinkovitost aminosalicilata u održavanju remisije u pacijenata s UC-om, autori ne preporučuju azatioprin kao prvu liniju terapije za održavanje remisije, nego kao terapijsku opciju kod onih pacijenata koji nisu tolerirali terapiju aminosalicilatima ili kod kojih aminosalicilati nisu uspjeli održati remisiju ili kod onih koji su trebali češće liječenje glukokortikoidima (34).

3.1.3.2. Biološka terapija

Kako je u podlozi razvoja UC-a prepoznat poremećeni imunološki odgovor, kojim se regrutira izlučivanje upalnih medijatora, istraživanja potencijalnih terapijskih molekula, kojima bi bilo moguće suprimirati opisani proces, dovela su do otkrića i proizvodnje tehnologijom rekombinantne DNA, prvog protutijela koje blokira upalu u crijevu (29). Stanice prirođenog imunog odgovora su neprimjereno aktivirane i izlučuju upalne medijatore poput TNF-α, koji regrutiraju nove upalne stanice na mjesto upale i promiču diferencijaciju i aktivaciju T stanica, te se tako stvara začarani krug koji uzrokuje nekontrolirani upalni odgovor i oštećenje tkiva crijeva. TNF-α je pleotropni proupalni citokin koji potiče diferencijaciju i proliferaciju upalih stanica, potiče ekspresiju adhezijskih molekula i inducira apoptozu epitelnih stanica crijeva. Povišene koncentracije nađene su u serumu i sluznici pacijenata s UC te se smatra da inhibicija ovog signalnog puta može dovesti do smanjenja aktivnosti bolesti (35).

Indikacije za primjenu biološke terapije u pacijenata s UC-om prema Hrvatskom konsenzusu o liječenju IBD-a biološkom terapijom su teški ekstenzivni kolitis, održavanje remisije inducirane anti-TNF lijekovima, UC bilo koje ekstenzije refrakteran na glukokortikoide i/ili imunomodulatore, kronični refrakterni pouchitis i EIM (19). Refrakterna na glukokortikoide se smatra aktivna bolest unatoč primjeni prednizolona do 0.75mg/kg/d kroz period od 4 tjedna. Kolitis ovisan o glukokortikoidima je pojava nemogućnost snižavanja doze ekvivalenta prednizolona od 10mg/d kroz 3 mjeseca od početka terapije glukokortikoidima, bez povrata aktivne bolesti ili relaps unutar 3 mjeseca od prestanka terapije glukokortikoidima. Kolitis refrakteran na imunomodulatore se odnosi na pacijente koji imaju aktivnu bolest ili relaps unatoč terapiji tiopurinima, odnosno azatioprinom u dozi od 2-2.5mg/kg/d kroz barem 3 mjeseca. Kronični refrakterni pouchitis je upala zdjeličnog rezervoara koja traje dulje od 4 tjedna i ne reagira na antibiotsku terapiju (2).

Procjena aktivnosti biološkog lijeka počinje njegovom primjenom, a početna obrada uključuje anamnezu i status pacijenta, kompletnu krvnu sliku (engl. complete blood count - CBC), CRP i vrijednosti jetrenih enzima, te kolonoskopiju s ocjenom indeksa aktivnosti bolesti. Kontrolni pregledi se obavljaju svaka 2 tjedna unutar prvih 6 tjedana, te zatim paralelno s aplikacijom lijeka, a sastoje se od CBC, CRP i vrijednosti jetrenih enzima, procjene kliničke slike, odnosno indeksa kliničke aktivnosti. Najvažniji trenutak u procjeni učinkovitosti lijeka je vrijeme završetka faze indukcije, odnosno 8-12 tjedana nakon početka terapije (36).

Refrakterni na lijek (engl. primary non-responders) su oni pacijenti koji u tom vremenskom intervalu nemaju zadovoljavajući klinički odgovor na terapiju (36). Približno 40% pacijenata s UC-om spada u ovu skupinu, a ovaj udio ovisi najviše o ispravnom odabiru kandidata za primjenu anti-TNF lijeka s obzirom da se ne može očekivati značajan klinički odgovor u onih s minimalnom aktivnosti bolesti. Kasniji gubitak odgovora na terapiju (engl. loss of response) obično korelira sa smanjenom koncentracijom lijeka u krvi na koju najviše utječu prisutnost protutijela na lijek u krvi i klirens lijeka kroz upaljenu stijenku crijeva. Prevencija gubitka odgovora ostvaruje se istovremenom primjenom azatioprina koji smanjuje imunogeničnost lijeka i davanjem lijeka u redovitim intervalima (10,37). Prema Hrvatskom konsenzusu o liječenju IBD-a biološkom terapijom u slučaju gubitka kliničkog odgovora u aktivnoj bolesti treba smanjiti interval između doza ili povećati dozu lijeka prije zamijene drugim lijekom (19).

Za liječenje UC-a danas su u primjeni tri anti-TNF monoklonska protutijela i jedna non-anti-TNF molekula – vedolizumab. Anti-TNF lijekovi trenutno na tržištu su infliksimab, adalimumab i golimumab, a recentno su u uporabu ušli i prvi biosličnilijekovi infliksimabu (biosimilari) (38,39). Ovi lijekovi imaju snažnu protuupalnu aktivnost s osnovom u poticanju apoptoze T limfocita, te približno istu učinkovitost, bez značajne razlike u mogućim nuspojavama i njihovim učestalostima (36). Odabir lijeka ovisi o pristupačnosti na tržištu, cijeni, dostupnim terapijskim smjernicama, načinu aplikacije, osobnim preferencama pacijenta, njegovim kliničkim karakteristikama, odgovoru na prethodnu terapiju i komorbiditetima (36,40).

Infliksimab je prvo anti-TNF protutijelo za koje je dokazana učinkovitost u liječenju UC-a. ACT1 i ACT 2 su randomizirane, dvostruko slijepe, placebom kontrolirane studije učinkovitosti i sigurnosti infliksimaba za indukciju i održavanje remisije u pacijenata s UC-om. U svakoj od studija 364 pacijenata sa umjereno do teškim UC-om primali su uz klasičnu terapiju i 5 ili 10 mg infliksimaba po kilogramu tjelesne težine, odnosno placebo intravenski u tjednima 0, 2 i 6, a zatim svakih 8 tjedana do 46. tjedna. Pacijenti su praćeni 54 tjedna u ACT 1 studiji, a 30 tjedana u ACT 2 studiji. 69% pacijenata koji su primali 5mg infliksimaba i 61% pacijenata koji su primali 10 mg su imali klinički odgovor u 8. tjednu u ACT1 studiji. U ACT 2 studiji 64% pacijenata koji su primali 5mg infliksimaba i 69% pacijenata koji su primali 10 mg infliksimaba imali su klinički odgovor u tjednu 8. U obje studije, pacijenti koji su primali infliksimab su imali veću vjerojatnost kliničkog odgovora u tjednu 30 od pacijenata koji su primali placebo (41).

Panaccione i suradnici usporedili su učinkovitost monoterapije infliksimabom, azatioprinom i kombinirane terapije infliksimabom i azatioprinom u pacijenata koji nisu prethodno liječeni anti-TNF lijekom (engl. TNF-naive) sa srednje teškim do teškim UC-om. Istraživanje je uključilo 239 pacijenata od kojih je u 16. tjednu praćenja 39.7% ostvarilo kliničku remisiju na kombiniranoj terapiji, 22.1% na monoterapiji infliksimabom, a 23.7% na monoterapiji azatioprinom. Mukozno cijeljenje je ostvareno u 62.8% pacijenata na kombiniranoj terapiji, 54.6% pacijenata na monoterapiji infliksimabom, a 36.8% pacijenata na monoterapiji azatioprinom. Rezultati su pokazali veću učinkovitost kombinirane terapije infliksimabom i azatioprinom u postizanju kliničke remisije i mukoznog cijeljenja od monoterapije infliksimabom ili azatioprinom (42).

Dugoročna učinkovitosti infliksimaba potvrđena je produženim studijama ACT 1 i ACT 2. Studije su uključile 229 od 484 pacijenata liječenih infliksimabom koji su sudjelovali u ACT 1 i ACT2 studijama i koji su imali klinički odgovor na terapiju, a praćeni su 3 godine. Sveukupno je 30.6% pacijenta prekinulo terapiju infliksimabom zbog nuspojava. Gubitak učinkovitosti činio je 10.5% udjela pacijenata koji su prekinuli terapiju, a 0.4% pacijenata je trebalo kolektomiju (43).

Jarnerot i suradnici su pokazali da je infliksimab u dozi od 4mg/kg učinkovit u sprječavanju kolektomije u akutnom teškom UC-u koji ne odgovara terapiju glukokortikoidima. U grupi pacijenata koji su primali infliksimab, 29% trebalo je kolektomiju nakon 3 mjeseca, za razliku od placebo skupine, u kojoj je 67% pacijenata trebalo kolektomiju (44). Monterubbianesi i suradnici su također pokazali da je infliksimab učinkovit u sprječavanju kolektomije u akutnom teškom UC-u, te su ustanovili da je terapijska shema izbora za indukciju remisije 3 doze od 5mg/kg tjelesne težine u tjednima 0, 2 i 6. Udio pacijenata od 18.6% trebao je operacijski zahvat nakon prva 3 mjeseca, a 26.5% nakon 12 mjeseci praćenja (45).

Adalimumab je prvo humano monoklonsko protutijelo, odobreno za terapiju UC-a 2012. godine, koje se za razliku od infliksimaba primjenjuje supkutano. ULTRA 1 i ULTRA 2 su randomizirane, kontrolirane studije koje su istražile sigurnosni profil i učinkovitost adalimumaba u indukciji i održavanju remisije u pacijenata s umjerenim do teškim UC-om koji su bili TNF-naivni ili su prethodno primali terapiju anti-TNF lijekom. Studija ULTRA 1 trajala je 8 tjedna i pokazala je učinkovitost indukcijskog doziranja adalimumaba od 160mg supkutano u tjednu 0, 80mg u tjednu 2, a zatim 40mg svaki drugi tjedan. Studija ULTRA 2 je provedena na 494 pacijenata koji su primali konkomitantnu terapiju glukokortikoidima per os ili imunomodulatorima, a pacijenti su stratificirani na osnovi da li su prethodno primali anti-TNF lijek. 21.3% TNF-naivnih pacijenata je bilo u kliničkoj remisiji u tjednu 8, a 22% u tjednu 52, za razliku od 9.2% pacijenata kojima je

adalimumab bio drugi anti-TNF lijek u tjednu 8, odnosno 10.2% u tjednu 52. Sveukupno 16.5% pacijenata bilo je u kliničkoj remisiju u 8. tjednu, a 17.3% u 52. tjednu (46,47).

Vedolizumab je inhibitor α4β7 integrina odobren 2014. godine za terapiju pacijenata s UC-om koji nisu odgovorili na imunomodulatornu ili anti-TNF terapiju, učinak ostvaruje poremećajem migracije leukocita u upaljeno intestinalno tkivo i prvo je monoklonsko protutijelo koje djeluje selektivno na crijevo. Feagan i suradnici su pokazali da je vedolizumab učinkovit u indukciji i održavanju remisije UC-a s postignutom održanom kliničkom remisijom u 40% pacijenata u 52. tjednu (48).

Istjecanjem patenta za infliksimab omogućen je ulazak na tržište njegovog biosimilara CT-P13. S obzirom da cijena anti-TNF lijekova predstavlja značajno opterećenje za zdravstveni budžet, primjena biosimilara omogućava širu primjenu u većeg broja pacijenata zbog niže cijene u odnosu na originalan lijek. Veliko norveško randomizirano, kliničko istraživanje (NOR-SWITCH) pokazalo je da zamjena izvornog lijeka biosimilarom nije imao utjecaj na klinički odgovor, održavanje remisije ili pojavu nuspojava (38,49). Osim za terapiju umjereno do teškog UC-a, pokazana je učinkovitost biosimilara i u sprječavanju kolektomije u pacijenata s akutnim teškim UC-om. U istraživanju koje su proveli Kaniewska, Moniuszko i Rydzewska, klinički odgovor postignut je u 81% pacijenata koji su primali infliksimab, a u 77% koji su primali biosimilar. Klinička remisija postignuta je u 42% pacijenata koji su primali infliksimab, a u 32% pacijenata koji su primali biosimilar (50).

Biološka terapija za razliku od klasične terapije aminosalicilatima, glukokortikoidima i imunomodulatorima, može promijeniti prirodni tijek bolesti, odnosno inducirati stabilnu, dugotrajnu remisiju, zaustaviti progresiju bolesti i time smanjiti učestalost mogućih hospitalizacija i operativnih zahvata i povećati radnu sposobnost i kvalitetu života pacijenata (10,19).

Kirchgesner i suradnici istražili su rizik razvoja ozbiljnih i oportunističkih infekcija uz primjenu anti-TNF lijekova, azatioprina i kombinirane imunosupresije u kohorti od 190 694 pacijenata u Francuskoj. Incidencija ozbiljnih infekcija među pacijentima liječenih monoterapijom azatioprinom iznosila je 10.5/1000 osoba-godina, među pacijentima na monoterapiji anti-TNF lijekom 18.9/1000 osoba-godina, a 22.4/1000 osoba godina među pacijentima na kombiniranoj terapiji azatioprinom i anti-TNF lijekom. Ozbiljne infekcije zahvaćale su pluća u 24.2% pacijenata, probavni sustav u 22.5% pacijenata, a kožu u 17.2% pacijenata. Incidencija oportunističkih infekcija iznosila je 1.7/1000 osoba godina u pacijenata na monoterapiji

azatioprinom, 2.1/1000 osoba-godina pacijenata na monoterapiji anti-TNF lijekom, a 4.1/1000 osoba godina na kombiniranoj terapiji azatioprinom i anti-TNF lijekom. Oportunističke infekcije su u 38.9% uzrokovali virusi, 25.4% mikobakterije, a 23.7% bakterije. Ustanovljena je veća učestalost ozbiljnih infekcija, te oportunističkih infekcija mikobakterijama i bakterijama kod anti-TNF monoterapije, a manja učestalost oportunističkih infekcija uzrokovanih virusima u odnosu na monoterapiju azatioprinom (51).

3.2 Golimumab

Golimumab je potpuno humano, transgenično IgG1 monoklonsko protutijelo, odobreno 2013. godine od strane američke i europske regulatorne agencije za lijekove, za liječenje umjereno do teško aktivnog UC-a u odraslih pacijenata koji su neadekvatno odgovorili na prethodnu konvencionalnu terapiju, koja uključuje glukokortikoide ili azatioprin, odnosno koji ne toleriraju ili imaju kontraindikaciju za klasičnu terapiju (39).

Standardna doza za liječenje UC je 200 mg u tjednu 0, zatim 100 mg u tjednu 2, a nakon toga 50 mg svaka 4 tjedna za osobe s tjelesnom težinom manjom od 80kg i 100mg svaka 4 tjedna za osobe s tjelesnom težinom iznad 80kg. Interval doziranja od 4 tjedna, za razliku od intervala doziranja za adalimumab od 2 tjedna može se objasniti većim afinitetom golimumaba za topljivi humani TNF-α in vivo i in vitro (39).

Administracijom 50 mg golimumaba supkutano postižu se maksimalne koncentracije lijeka u serumu s medijanom od 2 do 6 dana, sa prosječnom koncentracijom od 3.1 ± 1.4 μg/mL. Apsolutna bioraspoloživost putem supkutane primjene se procjenjuje da je oko 53%, a poluvrijeme lijeka je oko 2 tjedna. Metabolizam i put eliminacije lijeka još nije utvrđen (39).

Golimumab ima sigurnosni profil usporediv s drugim anti-TNF lijekovima, a najčešće uočena nuspojava su učestalije infekcije. Od ostalih nuspojava mogu se javiti reakcije na mjestu injekcije, alergijske reakcije, gastrointestinalne smetnje, hipertenzija, povišene vrijednosti jetrenih enzima, te blaže hematološke i neurološke reakcije (52,53).

Sigurnosni profil golimumaba najbolje opisuje istraživanje Kay-a i suradnika koji su analizirali podatke o sigurnosti iz 5 velikih multicentričnih studija u pacijenata koji boluju od reumatskih bolesti, kroz period od 5 godina. Podaci 2238 pacijenata liječenih golimumabom su uspoređeni s podacima 639 pacijenata koji su primali placebo. Incidencija ozbiljnih infekcija i pojave malignoma u pacijenata na terapiji golimumabom nije se značajno razlikovala od pacijenata koji su primali placebo. Više stope oportunističkih infekcija, tuberkuloze, limfoma i demijelinizacije su zabilježene u pacijenata koji su primali 100 mg golimumaba (54).

Kao i prije primjene drugih anti-TNF lijekova prije uključivanja terapije golimumabom treba poduzeti mjere opreza s obzirom na infekcije, uključujući probir na virus humane imunodeficijencije i virusne hepatitise, a osobito latentnu tuberkulozu zbog rizika reaktivacije infekcije. Uz uvid u cijepni karton, preporuča se u pacijenata koji nisu preboljeli vodene kozice

provesti serološko testiranje, te ih cijepiti ako nisu imuni. Preporučeno je i preventivno cijepljenje protiv gripe, hepatitisa B i pneumokoka, te HPV-a kod žena od 9 do 26 godina starosti (39).

Dolaskom golimumaba na tržište proširene su terapijske opcije za umjereni do teško aktivni UC. Istraživanje za odobrenje golimumaba, nazvano PURSUIT (engl. Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilising an Investigational Treatment), sastojalo se od ispitivanja učinkovitosti indukcije remisije, odnosno PURSUIT-SC i ispitivanja učinkovitosti održavanja remisije ili PURSUIT-M (39).

PURSUIT-SC je randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična studija s placebo kontrolom provedena na 1064 odraslih anti-TNF-naivnih pacijenata sa UC. Uvjeti za uključivanje u istraživanje su bili ustanovljena dijagnoza UC-a sa srednjim do teškim stupnjem aktivnosti bolesti, odnosno Mayo skorom od 6 do 12 ili Mayo endoskopskim skorom od 2 ili više. Procjena aktivnosti računanjem Mayo skora izvedena je u tjednima 0 i 6. Klinički odgovor definiran je kao smanjenje Mayo skora izračunatog u tjednu 0 za 30% ili više, odnosno za 3 ili više boda. Osim vrijednosti ukupnog Mayo skora, uvjet je bio i smanjenje dijela Mayo skora za rektalno krvarenje na 0 ili 1 bod, odnosno za 1 ili više bodova od određenih u tjednu 0. Kliničkom remisijom je smatran Mayo skor manji od 2, pod uvjetom da ni jedan element skora nije viši od 1, a mukozno cijeljenje je definirano kao endoskopski Mayo skor od 0 ili 1. Klinički odgovor u 6. tjednu postignut je u 54.9% pacijenata koji su primali golimumab u dozi od 400/200mg i 51% pacijenata koji su primali doze od 200/100mg. Klinička remisija postignuta je 17.9% pacijenata koji su primali dozu od 400/200mg, a 17.8% pacijenata koji su primali dozu od 200/100mg. Ovim istraživanjem dokazana je učinkovitost golimumaba u indukciji remisije u pacijenata s UC, te je ustanovljeno indukcijsko doziranje od 200mg u tjednu 0 i 100mg u tjednu 2 (52).

PURSUIT-M je randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična studija s placebo kontrolom u koju su uključeni 464 pacijenata koji su imali terapijski odgovor na golimumab. Pacijenti su primali 50 ili 100mg golimumaba svaka 4 tjedna i praćeni su do 52. tjedna. Klinički odgovor je održan kod 47% pacijenata koji su primali dozu od 50 mg i 49.7% u pacijenata koji su primali dozu od 100mg. U 54. tjednu 23.2% pacijenata na dozi od 50mg bilo je u kliničkoj remisiji i 41.7% ih je imalo mukozno cijeljenje, a 27.8% pacijenata na dozi od 100mg bilo je u kliničkoj remisiji i 42.4% ih je imalo mukozno cijeljenje. Ovo istraživanje pokazalo je učinkovitost golimumaba u održavanju remisije i uspostavilo doziranje od 50mg ili 100mg svaka 4 tjedna za održavanje remisije (53).

Kliničko istraživanje golimumaba uključivalo je i studiju PURSUIT-IV kojoj je cilj bio procijeniti učinkovitost indukcije remisije u pacijenata s umjereno do teškim UC-om, jednom intravenoznom dozom golimumaba. Analizom dobivenih rezultata i uspoređujući ih sa rezultatima PURSUIT-SC studije, prekinuta je PURSUIT-IV studija zbog manje učinkovitosti golimumaba apliciranog jednom dozom intravenozno od očekivane. Doze od 1mg/kg, 2mg/kg ili 4mg/kg nisu pokazale značajno veći klinički odgovor, proporciju kliničke remisije ili mukoznog cijeljenja od placeba. Pacijenti kod kojih je uspjela indukcija remisije uključeni su u PURSUIT-M kliničko istraživanje (55).

Post hoc analiza PURSUIT studija analizirala je pacijente koji su imali odgođeni odgovor na golimumab, odnosno oni koji nisu imali odgovor na lijek u 6. tjednu. Ovi pacijenti su odgovorili na golimumab u 14. tjednu, a klinička remisija postignuta je u 35.7% pacijenata u tjednu 30 i 30.4% u tjednu 54, slično pacijentima koji su imali odgovor na golimumab u 6. tjednu. Proporcije pacijenata s mukoznim cijeljenjem su također odgovarale onim pacijentima koji su odgovorili na lijek u 6. tjednu. Ova analiza stoga predlaže prekid terapije golimumabom tek nakon procjene učinkovitosti u 14. tjednu (39).

Tursi i suradnici proveli su istraživanje u 93 pacijenta liječenih u talijanskim IBD centrima. Nakon 6 mjeseci praćenja pacijenata, 36.5% ih je bilo u remisiji, a kraće trajanje bolesti je bio jedini ustanovljen prediktivni faktor za postizanje remisije. Klinički odgovor postignut je u 64.5% pacijenata, a mukozno cijeljenje u 19.3% pacijenata. Četrdeset i tri posto pacijenata u remisiji je i dalje liječeno glukokortikoidima, a 4.3% pacijenata imalo je nuspojave (56).

Učinkovitost golimumaba kao prvi, drugi ili treći anti-TNF lijek istražili su Taxonera i suradnici na 142 pacijenta od kojih ih je 40% bilo anti-TNF naivno, 23% ih je prethodno liječeno jednim anti-TNF lijekom, a 37% ih je liječeno prethodno s dva anti-TNF lijeka. Kliničku remisiju postiglo je 43.9% anti-TNF-naivnih pacijenata, 33.3% onih kojima je golimumab bio drugi anti-TNF lijek i 17.3% kojima je golimumab bio treći anti-TNF lijek. Nakon 12 mjeseci praćenja 60% pacijenata izgubilo je odgovor na golimumab, a 15% je završilo na kolektomiji. Dvadeset i dva posto pacijenata trebalo je povišenje doze golimumaba koje je kod 71% uspjelo ponovno ostvariti odgovor na lijek. Istraživanje je pokazalo uspješnost golimumaba kod anti-TNF-naivnih pacijenata kao i kod onih prethodno liječenih anti-TNF lijekovima, ali i potvrdilo činjenicu da učinkovitost lijeka opada s brojem uključenih anti-TNF molekula TNF u terapiji koja je prethodila golimumabu (57).

Prema metaanalizi učinkovitosti infliksimaba, adalimumaba i golimumaba koju su proveli Stidham i suradnici sva su tri lijeka učinkovita u indukciji i održavanju remisije u pacijenata s UC-om, bez da se jedan ističe od drugih kliničkom učinkovitošću (58). Golimumab stoga ima prednost zbog supkutane primjene za razliku od infliksimaba i doziranjem jedne aplikacije svaka 4 tjedna za razliku od adalimumaba koji se primjenjuje češće, jednom svaka 2 tjedna.

4. Hipoteza

Golimumab je učinkovit u hrvatskoj populaciji u indukciji i održavanju remisije u pacijenata s umjereno do teško aktivnim UC koji su anti-TNF-naivni, a i onih koji su već prethodno primali anti-TNF lijek.

5. Ciljevi rada

1. Dokazati učinkovitost terapije golimumabom u populaciji hrvatskih pacijenata s ulceroznim kolitisom;
2. Analizirati razlike u učinkovitost terapije golimumabom kod anti-TNF-naivnih pacijenata i onih koji su prethodno liječeni anti-TNF lijekom;
3. Analizirati učinkovitost terapije golimumaba u indukciji i održavanju kliničke remisije bez potrebe za paralelnom primjenom glukokortikoida;
4. Analizirati sigurnosni profil golimumaba u liječenju pacijenata s UC-om.

6. Ispitanici i metode

Retrospektivno su analizirani podatci pacijenata liječenih u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta u Zagrebu u periodu od srpnja 2015. do svibnja 2018. godine. Pretraživanjem bolničkog informacijskog sustava (BIS), identificirano je 18 pacijenata s dijagnosticiranim UC-om liječenih golimumabom prema ECCO smjernicama. Tablica 6 prikazuje njihova demografska obilježja, osnovne podatke o bolesti i dotadašnjoj terapiji.

Tablica 6: Obilježja pacijenata (n=18)	
Dob	44.5 (21-61)
Spol	
Muški	67%
Ženski	33%
Trajanje bolesti (godine)	7.5 (2-18)
Proširenost bolest	
E1	6%
E2	22%
E3	72%
Prethodna terapija	
Aminosalicilati	100%
Glukokortikoidi	100%
Azatioprin	89%
Infliksimab	50%
Adalimumab	6%

Kategoričke vrijednosti prikazane su proporcijama. Vremenske vrijednosti prikazane su medijanom (rasponom).

Većina pacijenata je muškog spola s medijanom trajanja bolesti od 7.5 godina i s ekstenzijom bolesti tipa pankolitisa. Više od polovice pacijenata iz uzorka je prethodno liječeno anti-TNF lijekom. Prije započinjanja terapije golimumabom zabilježeni su trajanje bolesti i terapija prije započinjanja indukcije golimumabom. Od osnovnih parametara aktivnosti bolesti je učinjena procjena kliničke aktivnosti prema Truelove i Wittsu, zabilježena laboratorijska vrijednost CRP-a u krvi i Mayo score aktivnosti bolesti pri endoskopskom pregledu. Tablica 7 prikazuje ove vrijednosti u 18 pacijenata analiziranih u ovom istraživanju.

Tablica 7: Obilježja pacijenata u trenutku uključivanja terapije golimumabom (n=18)	
Trajanje bolesti do terapije (godine)	6.5 (2-18)
Konkomitantna terapija	
Aminosalicilati	56%
Glukokortikoidi	78%
Azatioprin	6%
CRP	4.95 (0.5-57.3)
Truelove i Witts score	
Blaga bolest	67%
Umjereno teška bolest	22%
Teška bolest	11%
Mayo endoscopic score	
0	0%
1	0%
2	22%
3	78%

Kategoričke vrijednosti prikazane su proporcijama. Vremenske vrijednosti prikazane su medijanom (rasponom)

Od 18 pacijenata, 16 ih je uključeno u rezultate na osnovi dostupnih podataka o praćenju i trajanju terapije od minimalno 3 mjeseca. Dvoje pacijenata je isključeno iz analize zbog primjene terapije u slici teškog kolitisa i trajanja terapije od dva tjedna kao zadnji pokušaj sprječavanja kolektomije. Većina pacijenata je prije početka terapije golimumabom bila hospitalizirana zbog aktivnog teškog UC-a liječenog glukokortikoidima, te su neposredno prije početka terapije golimumabom većina liječena glukokortikoidima.

Za analizu podataka korišten je program Microsoft Excel kojim su se za kvalitativne vrijednosti računale proporcije uzorka, odnosno postotak, a za kvantitativne vrijednosti medijan, uz koji je prikazan raspon vrijednosti.

7. Rezultati

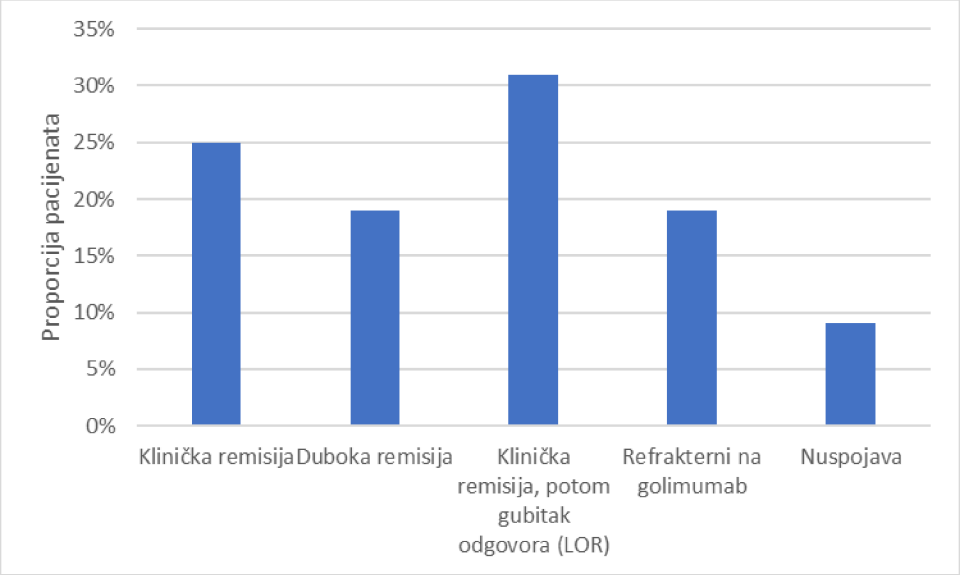
Nakon 5 mjeseci praćenja, 12 pacijenata od ukupno 16 imalo je pozitivni terapijski odgovor na terapiju golimumabom definiran kao klinička remisija, verificirana duboka remisija i klinička remisija s naknadnim gubitkom odgovora na lijek (engl. loss of response - LOR).

Kliničku remisiju definira gubitak simptoma i normalizacija laboratorijskih parametara upale. Duboka remisija uključuje zadovoljene parametre kliničke remisije i verificirano mukozno cijeljenje endoskopski, odnosno smanjenje Mayo endoskopskog skora na 1 ili manje.

U tablici 8. i na slici 1. prikazani su rezultati analize učinkovitosti terapije golimumabom.

Tablica 8: učinkovitost terapije golimumabom (n=16)	
Odgovor na terapiju	12/16 (75%)
Klinička remisija	4/16 (25%)
Duboka remisija	3/16 (19%)
Klinička remisija, potom gubitak odgovora (LOR)	5/16 (31%)
Refrakterni na golimumab	3/16 (19%)
Nuspojava	1/16 (6%)

LOR - engl. loss of response



Slika 1: Učinkovitost terapije golimumabom u našoj kohorti

Ukupno 5 pacijenata bilo je refrakterno na primjenu golimumaba. Refrakternost na golimumab je definirana kao nemogućnost smanjenja doze konkomitantne terapije glukokortikoidima ili azatioprinom bez pogoršanja kliničke slike, a gubitak odgovora kao pogoršanje kliničke slike i potrebe uvođenja terapije glukokortikoidima ili azatioprinom nakon početnog poboljšanja kliničke slike i smanjenja doze glukokortikoida. Jedan od 9 pacijenata morao je prekinuti terapiju zbog progresivne Epstein-Barr viremije, a jedan je pacijent trebao kolektomiju. Tablica 9 prikazuje početna obilježja pacijenata koji su imali odgovor na terapiju golimumabom, a Tablica 10 njihova obilježja nakon provedene terapije golimumabom.

Tablica 9: Obilježja pacijenata koji su imali odgovor na terapiju golimumabom i nisu ga naknadno izgubili, neposredno prije započinjanja terapije (n=7)

Trajanje bolesti do terapije (godine)	7 (3-18)
Ekstenzija bolesti	
E1	1/7 (14%)
E2	0%
E3	6/7 (86%)
Konkomitantna terapija	
Aminosalicilati	4/7 (57%)
Glukokortikoidi	5/7 (71%)
Azatioprin	0%
CRP	14.9 (0.5-61.1)
Truelove i Witts score	
Blaga bolest	4/7 (57%)
Umjereno teška bolest	3/7 (43%)
Teška bolest	0%
Mayo endoscopic score	
0	0%
1	0%
2	2/7 (29%)
3	5/7 (71%)

Kategoričke vrijednosti prikazane su proporcijama. Vremenske vrijednosti prikazane su medijanom (rasponom)

Većina pacijenata koji su odgovorili na golimumab su neposredno prije započinjanja terapije golimumabom imali kao konkomitantnu terapiju glukokortikoide i endoskopski sliku ulceracija na sluznici kolona sa spontanim krvarenjem. Nakon 5 mjeseci terapije udio glukokortikoida u konkomitantnoj terapiji se značajno smanjio, a malo manje od pola uzorka ima endoskopsko mukozno cijeljenje, odnosno normalan endoskopski izgled sluznice kolona. Za većinu uzorka nema endoskopskog nalaza zbog pravila da se endoskopska kontrola planira 6 mjeseci nakon početka terapije.

Tablica 10: Obilježja pacijenata koji su imali klinički odgovor na terapiju golimumabom i nisu ga naknadno izgubili, nakon provedene terapije (n=7)

Konkomitantna terapija	
Aminosalicilati	3/7 (43%)
Glukokortikoidi	2/7 (29%)
Azatioprin	0%
CRP	4.86 (0.5-111.6)
Truelove i Witts score	
Blaga bolest	4/7 (57%)
Umjereno teška bolest	3/7 (43%)
Teška bolest	0%
Mayo endoscopic score	
0	3/7 (43%)
1	0%
2	0%
3	0%
Nema podataka	4/7 (57%)

Kategoričke vrijednosti prikazane su proporcijama. Vremenske vrijednosti prikazane su medijanom (rasponom).

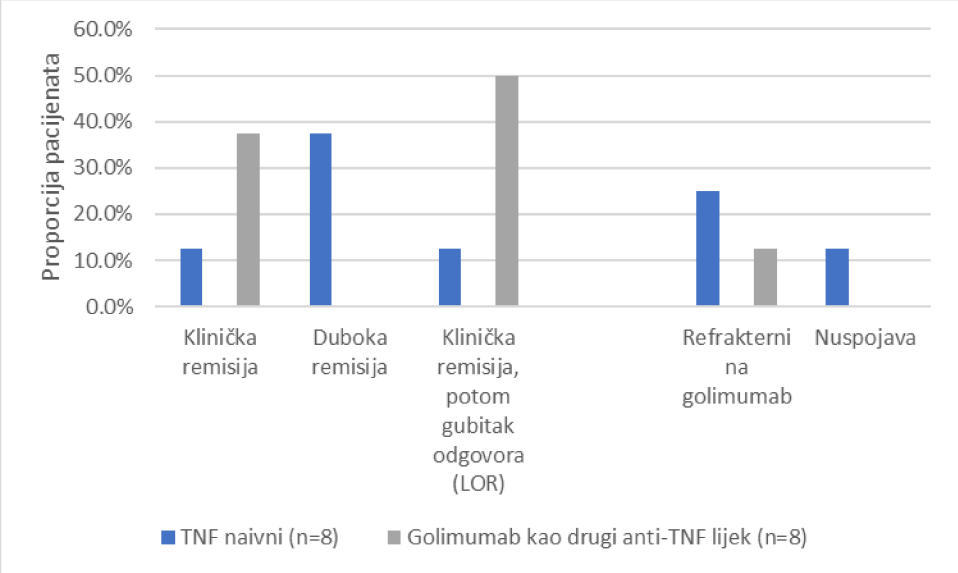
Od 16 pacijenata, 8 ih je prije započinjanja terapije golimumabom bilo anti-TNF naivno, odnosno nisu imali u prethodnoj terapiji neki od bioloških lijekova. Među ostalih 8 pacijenata, 7 ih je prethodno liječeno infliksimabom, a jedan je prethodno liječen adalimumabom. Tablice 11 i 12 prikazuju učinkovitost liječenja golimumabom u anti-TNF-naivnih pacijenata, odnosno pacijenata kojima je golimumab bio drugi biološki lijek, kao proporciju pacijenata s obzirom na klinički odgovor (Slika 2).

Tablica 11: Učinkovitost golimumaba u TNF-naivnih pacijenata (n=8)	
Odgovor na terapiju	5/8 (62.5%)
Klinička remisija	1/8 (12.5%)
Duboka remisija	3/8 (37.5%)
Klinička remisija, potom gubitak odgovora (LOR)	1/8 (12.5%)
Refrakterni na golimumab	2/8 (25%)
Nuspojava	1/8 (12.5%)

LOR - engl. loss of response

Tablica 12: Učinkovitost golimumaba kada je primijenjen kao drugi biološki lijek (n=8)	
Odgovor na terapiju	7/8 (87.5%)
Klinička remisija	3/8 (37.5%)
Duboka remisija	0%
Klinička remisija, potom gubitak odgovora (LOR)	4/8 (50%)
Refrakterni na golimumab	1/8 (12.5%)
Nuspojava	0%

LOR - engl. loss of response



Slika 2: Učinkovitost golimumaba kao prvog ili drugog anti-TNF lijeka u našoj kohorti

Odgovor na terapiju golimumabom je značajno veći u skupini anti-TNF-naivnih pacijenata, kao i udio duboke remisije, a najčešći uzrok manjka odgovora na lijek je refrakternost. U skupini pacijenata koji su prethodno liječeni anti-TNF lijekom, najčešći uzrok manjka odgovora na lijek je gubitak odgovora na golimumab.

8. Rasprava

Ovo istraživanje retrospektivna je analiza podataka pacijenata liječenih u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta u Zagrebu u periodu od srpnja 2015. do svibnja 2018. godine, koji je ujedno i Referentni centar za upalne bolesti crijeva Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske. Pretraživanjem bolničkog informacijskog sustava (BIS), identificirano je 18 pacijenata s dijagnosticiranim UC liječenih golimumabom. Rezultati predstavljaju analizu učinkovitost golimumaba u indukciji i održavanju remisije u populaciji pacijenata iz realne kliničke prakse. Prije početka terapije golimumabom većina je pacijenata s pozitivnim odgovorom bila hospitalizirana zbog aktivnog teškog UC-a liječenog glukokortikoidima. U 30. tjednu liječenja 25% pacijenata postiglo je kliničku remisiju, a 19% pacijenata uvedeno je primjenom golimumaba u duboku remisiju - verificirano im je mukozno cijeljenje te na patohistološkoj analizi nisu imali znakova aktivne upale.

Proporcija kliničkog odgovora među pacijentima u ovom istraživanju odgovara rezultatima PURSUIT-M studije za 30. tjedan praćenja pacijenata od ukupno 54 tjedna trajanja studije. Udio pacijenata u kliničkoj remisiji u našem istraživanju također je sukladan PURSUIT-M studiji, ali udio pacijenata u dubokoj remisiji je u našem istraživanju značajno manji. Ovo se može objasniti kraćim trajanjem istraživanja od 5 mjeseci s obzirom da se u redovitoj kliničkoj praksi kontrolna kolonoskopija radi procjene mukoznog cijeljenja planira 6 mjeseci nakon početka terapije, te stoga 44% pacijenta nema učinjenu endoskopsku kontrolu cijeljenja. Osim toga, važno je dodati da, s obzirom da je PURSUIT-M studija uključivala isključivo anti-TNF-naivne pacijente, a u ovom istraživanju 56% uzorka čine pacijenti koji su prethodno primali jedan anti-TNF lijek, naš je rezultat više nego usporediv. U tom kontekstu, ako analiziramo samo anti-TNF-naivne pacijente, proporcija pacijenata u dubokoj remisiji znatno se više približava rezultatima PURSUIT-M studije (53). Udio pacijenata u ovom istraživanju u kliničkoj remisiji nakon 5 mjeseci praćenja je manji od onog registriranog u istraživanju koje su proveli na talijanskoj populaciji pacijenata s UC-om Tursi i suradnici (36.5% nakon 6 mjeseci praćenja), ali udio pacijenata u dubokoj remisiji je sukladan. Razlog za viši udio pacijenata u kliničkoj remisiji u talijanskoj studiji je vjerojatno stoga što su ukupno dvije trećine pacijenata prethodno izložene infliksimabu, adalimumabu ili vedolizumabu isključene iz istraživanja zbog refrakternosti na golimumab (56). Uspoređujući rezultate našeg istraživanja s istraživanjem Taxonere i suradnika koje je analiziralo učinkovitost golimumaba s obzirom na prethodnu izloženost anti-TNF lijeku, udio pacijenata u kliničkoj remisiji nakon 6 tjedana koji su prethodno liječeni jednim anti-TNF lijekom odgovara našim rezultatima. S druge strane, udio anti-TNF-naivnih pacijenata u kliničkoj

remisiji je znatno niži, ali istraživanje Taxonere i suradnika ne registrira razliku između kliničke i duboke remisije, stoga ako bi uzeli u obzir i udio duboke remisije uz udio kliničke remisije u ovom istraživanju, rezultati su kompatibilni (57).

Tijekom istraživanja jedini identificirani prediktivni čimbenik za postizanje remisije je prethodna neizloženost anti-TNF lijeku. Tursi i suradnici u svojem istraživanju, uspoređujući svoje rezultate sa drugim istraživanjima, pretpostavljaju da golimumab ostvaruje bolji učinak u pacijenata koji su prethodno liječeni anti-TNF lijekom ako je prvi anti-TNF lijek obustavljen zbog nepodnošenja lijeka, a ne zbog refrakternosti ili gubitka odgovora (56). Rezultati istraživanja Taxonere i suradnika podupiru ovaj zaključak pokazavši smanjenje udjela pacijenata koji su odgovorili na lijek s povećanjem broja prethodno primijenjenih anti-TNF lijekova u terapiji (57).

U našem istraživanju 71% pacijenata je liječeno glukokortikoidima za razliku od 54% u PURSUIT-M studiji, a unatoč toj razlici zabilježen je izvrstan odgovor što je usporedivo s PURSUIT-M studijom (53). Udio pacijenata koji su trebali istodobnu primjenu glukokortikoida iznosio je 29% što potvrđuje smanjenje za 42%. Za razliku od toga, rezultati istraživanja koje su proveli Tursi i suradnici su pokazali da nakon 6 mjeseci 47% pacijenata u remisiji i dalje prima terapiju glukokortikoidima (56). Udio pacijenata u remisiji bez terapije glukokortikoidima u istraživanju Taxonere i suradnika je gotovo jednak udjelu pacijenata u našem istraživanju (57).

U ovom istraživanju je 19% pacijenata bilo refrakterno na golimumab, a 31% pacijenata je izgubilo odgovor na golimumab. Udio refrakternih na golimumab bio je veći u anti-TNF-naivnih pacijenata (25%), a udio gubitka odgovora na lijek bio je veći u pacijenata koji su prethodno liječeni anti-TNF lijekom (50%). Ukupno 32.2% pacijenata prekinulo je terapiju u talijanskom istraživanju, 17.5% je prekinulo terapiju zbog refrakternosti i 10.7% zbog gubitka odgovora na lijek što je očekivano s obzirom da se radi o uzorku s velikim brojem anti-TNF-naivnih pacijenata (56). Nakon 4 mjeseca praćenja u istraživanju Taxonere i suradnika 10.6% pacijenata trebalo je kolektomiju. Proporcija anti-TNF-naivnih pacijenata koji su trebali kolektomiju iznosi 1.7%, među onima kojima je bio golimumab drugi anti-TNF lijek taj je udio iznosio 12.1%, a među onima kojima je golimumab bio treći anti-TNF lijek 19.2% je trebalo kolektomiju (57). U našem istraživanju jedan je pacijent trebao kolektomiju nakon gubitka odgovora na golimumab, a prethodno je liječen infliksimabom, što čini 6% sveukupnog uzorka, a 12.5% uzorka pacijenata prethodno liječenih anti-TNF lijekom.

Po pitanju sigurnosnog profila golimumaba, ozbiljne infekcije činile su udio od 3.1% u PURSUIT-M studiji, a u ovom istraživanju samo je jedan pacijent prekinuo terapiju zbog progresivne EBV viremije, što čini 6% analiziranog uzorka (53). Nuspojave su bile uzrok prekida u 4.1% pacijenata u talijanskom istraživanju i u 2.8% pacijenata u istraživanju Taxonere i suradnika što odgovara sigurnosnom profilu drugih anti-TNF lijekova i registracijskih studija za golimumab (52,53,56,57).

Ograničenja ovog istraživanja su malen uzorak pacijenata i samo jedna točka analize podataka, što limitira mogućnost analize gubitka odgovora na lijek kroz duže vrijeme. Iz rezultata su isključena dva pacijenta, od kojih je jedan primio dvije doze, a drugi tri doze golimumaba, u slici akutnog teškog kolitisa, refrakternog na infliksimab, kao zadnji pokušaj sprječavanja kolektomije. Obojici pacijenta učinjena je kolektomija, a s obzirom da je golimumab u njihovom slučaju bio granične indikacije, nisu uzeti u obzir pri procjeni učinkovitosti golimumaba u indukciji i održavanju remisije u pacijenata s UC-om.

Rezultati ovog istraživanja su prvi rezultati analize liječenja golimumabom u hrvatskoj populaciji pacijenata s UC-om. Bez obzira na mali uzorak, dokazana je učinkovitost liječenja pacijenata golimumabom i usporediva s rezultatima drugih svjetskih istraživanja.

9. Zaključak

Rezultati učinkovitosti liječenja pacijenata s ulceroznim kolitisom golimumabom opisani u ovom retrospektivnom istraživanju usporedivi su s rezultatima do sada objavljenih kliničkih studija.

Najbolja učinkovitost liječenja golimumabom postignuta je u anti-TNF-naivnih pacijenata. Većina pacijenata koja je prekinula terapiju zbog gubitka odgovora na lijek, bila je prethodno liječena infliksimabom ili adalimumabom.

Sigurnosni profil golimumaba odgovara profilu nuspojava infliksimaba i adalimumaba, te je samo jedan pacijent u našem istraživanju prestao s liječenjem golimumabom zbog progresivne, nekontrolirane viremije Epstein-Barr virusom.

Ovo istraživanje je pokazalo da je primjena golimumaba učinkovita u indukciji i održavanju remisije u anti-TNF-naivnih, kao i onih pacijenata koji su prethodno liječeni anti-TNF lijekom.

10. Zahvale

Zahvaljujem mentorici Doc.dr.sc. Silviji Čuković-Čavki na strpljenju, susretljivosti, razumijevanju i pomoći prilikom pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji na velikoj podršci koju su mi pružali tijekom cijelog školovanja, a najviše za vrijeme studija.

11. Literatura

1. Vucelić B, Čuković-Čavka S. Upalne bolesti crijeva. Medicus. 2006;15(1):53–62.

2. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. J Crohn's Colitis. 2017;11(6):649–70.

3. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. World J Gastroenterol. 2014;20(1):91–9.

4. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. J Crohn's Colitis. 2013;7(4):322–37.

5. Sinčić BM, Vucelić B, Peršić M, Brnčić N, Eržen DJ, Radaković B, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. Scand J Gastroenterol. 2006;41(4):437–44.

6. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. Gut. 2006;55(6):749–53.

7. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol. 2005;19(suppl a):5A–36A.

8. Picco MF, Krishna M, Cangemi JR, Shelton D. Oral mesalamine and clinical remission are associated with a decrease in the extent of long-standing ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(7):537–42.

9. Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD, et al. Differentiating Ulcerative Colitis from Crohn Disease in Children and Young Adults: Report of a Working Group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007;44(5):653–74.

10. Vucelić B. Upalne bolesti crijeva. Reumatizam. 2013;60(2):13–23.

11. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives. World J Gastroenterol. 2015;21(1):21–46.

12. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(6):1314–21.

13. Jusué V, Chaparro M, Gisbert JP. Accuracy of fecal calprotectin for the prediction of endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis. 2018;50(4):353–9.

14. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(8):1190–8.

15. Truelove SC. Cortisone in Ulcerative Colitis Final Report on a Therapeutic Trial. Br Med J. 1955;2(4947):1041–8.

16. Vucelić B, Čuković-Čavka S, Pulanić R. Mjesto i uloga kolonoskopije u dijagnostičkom i terapijskom algoritmu upalnih bolesti crijeva. In: Pulanić R, Čuković-Čavka S, editors. Algoritmi u gastrointestinalnoj endoskopiji i endoskopskom ultrazvuku. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. p. 35–61.

17. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 1987;317(26):1625–9.

18. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2007;132(2):763–86.

19. Vucelic B, Čukovic-Čavka S, Banic M, Bilic A, Borzan V, Duvnjak M, et al. Hrvatski konsenzus o liječenju upalnih bolesti crijeva biološkom terapijom. Acta Medica Croat. 2013;67(2):75–87.

20. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. Lancet. 2012;380(9853):1606–19.

21. Vucelić B. Current therapeutic strategy in inflammatory bowel diseases: The importance of mucosal healing. Medicus. 2013;21(2):171–5.

22. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. J Crohn's Colitis. 2017;11(7):769–84.

23. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in copenhagen county from 1962 to 1987. Scand J Gastroenterol. 1991;26(12):1247–56.

24. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in Extent of Ulcerative Colitis: A Study on the Course and Prognostic Factors. Scand J Gastroenterol. 1996;31(3):260–6.

25. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: Analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology. 1994;107(1):3–11.

26. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: Results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). Scand J Gastroenterol. 2009;44(4):431–40.

27. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review article: Treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. Vol. 28, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2008. p. 674–88.

28. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011;140(6):1827–37.

29. Čukovic-Čavka S, Vucelic B, Urek MC, Brinar M, Turk N. Mjesto anti-TNF terapije u liječenju ulceroznog kolitisa. Acta Medica Croat. 2013;67(2):171–7.

30. Dave M, Loftus E V. Mucosal healing in inflammatory bowel disease - A true paradigm of success? Gastroenterol Hepatol. 2012;8(1):29–38.

31. Adamina M, Angriman I, Bemelman WA, Biancone L, D'Hoore A, van Overstraeten A de B, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. J Crohn's Colitis. 2015;9(1):4–25.

32. Wang Y, Ce P, Bhanji T, Bg F, Jk M. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2016;(4).

33. Wang Y, Ce P, Bg F, Jk M. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2016;(5).

34. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane database Syst Rev. 2016;5(9):CD000478.

35. Perrier C, Rutgeerts P. Cytokine blockade in inflammatory bowel diseases. Immunotherapy. 2011;3(11):1341–52.

36. Krznarić Ž, Štimać D, Franjić N, Kunović A, Kelecić DL. Mjesto biološke terapije u liječenju upalnih bolesti crijeva i procjena njene djelotvornosti. Acta Medica Croat. 2013;67(2):145–55.

37. Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Definitions, frequency and pharmacological aspects. J Crohn's Colitis. 2010;4(4):355–66.

38. Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J, et al. ECCO Position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease-an update. J Crohn's Colitis. 2017;11(1):26–34.

39. Flamant M, Paul S, Roblin X. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. Expert Opin Biol Ther. 2017;17(7):879–86.

40. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London position statement of the World Congress of gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: When to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response. Am J Gastroenterol. 2011;106(2):199–212.

41. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2005;353(23):2462–76.

42. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146(2):392–400.

43. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: The ACT-1 and -2 extension studies. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(2):201–11.

44. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology. 2005;128(7):1805–11.

45. Monterubbianesi R, Aratari A, Armuzzi A, Daperno M, Biancone L, Cappello M, et al. Infliximab three-dose induction regimen in severe corticosteroid-refractory ulcerative colitis: Early and late outcome and predictors of colectomy. J Crohn's Colitis. 2014;8(8):852–8.

46. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. Gut. 2011;60(6):780–7.

47. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2012;142(2):257–65.

48. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2013;369(8):699–710.

49. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2017;389(10086):2304–16.

50. Kaniewska M, Moniuszko A, Rydzewska G. The efficacy and safety of the biosimilar product (Inflectra®) compared to the reference drug (Remicade®) in rescue therapy in adult patients with ulcerative colitis. Prz Gastroenterol. 2017;12(3):169–74.

51. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel MF, Dray-Spira R. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2018;

52. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146(1):85–95.

53. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146(1):96–109.

54. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia EC, Hsu B, Zhou Y, et al. Five-year safety data from 5 clinical trials of subcutaneous golimumab in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2016;43(12):2120–30.

55. Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW, Padgett L, Strauss R, Johanns J, et al. Randomised clinical trial: A placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(5):504–14.

56. Tursi A, Allegretta L, Buccianti N, Valle N Della, Elisei W, Forti G, et al. Effectiveness and safety of golimumab in treating outpatient ulcerative colitis: A real-life prospective, multicentre, observational study in primary inflammatory bowel diseases centers. J Gastrointest Liver Dis. 2017;26(3):239–44.

57. Taxonera C, Rodríguez C, Bertoletti F, Menchén L, Arribas J, Sierra M, et al. Clinical Outcomes of Golimumab as First, Second or Third Anti-TNF Agent in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(8):1394–402.

58. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(7):660–71.

12. Životopis

Osobni podaci

Ime i prezime: Sebastian Bukovec

Datum i mjesto rođenja: 13.02.1987., Sisak

Obrazovanje

2005. – 2006. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

2006. – 2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

- Demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju hrvatskog i engleskog studija

2001. – 2005. Gimnazija Sisak

1993. – 2001. Osnovna škola Braće Bobetko, Sisak

Strani jezici

Aktivno znanje engleskog jezika