

# Probir bolesnika s upalnom bolešću crijeva za liječenje biološkom terapijom

---

**Gotovac, Ante**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:224670>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-05-14**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ante Gotovac**

**PROBIR BOLESNIKA S UPALNOM BOLEŠĆU CRIJEVA ZA LIJEČENJE  
BIOLOŠKOM TERAPIJOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2014./2015.**

**Mentor:**

**prof.dr.sc. Miroslav Šimunić**

**Split, lipanj 2015.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ante Gotovac**

**PROBIR BOLESNIKA S UPALNOM BOLEŠĆU CRIJEVA ZA LIJEČENJE  
BIOLOŠKOM TERAPIJOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2014./2015.**

**Mentor:**

**prof.dr.sc. Miroslav Šimunić**

**Split, lipanj 2015.**

*Srdačno zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Miroslavu Šimuniću,  
kao i osoblju Ureda i Arhiva Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split,  
na svestranoj pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

## SADRŽAJ

|                                                                   |               |
|-------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>1. UVOD.....</b>                                               | <b>1</b>      |
| <b>1.1. Upalna bolest crijeva.....</b>                            | <b>2</b>      |
| 1.1.1. Crohnova bolest.....                                       | 3             |
| 1.1.2. Ulcerozni kolitis.....                                     | 4             |
| 1.1.3. Razlika između Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa..... | 5             |
| 1.1.4. Nedeterminirani kolitis.....                               | 6             |
| 1.1.5. Dijagnoza upalne bolesti crijeva.....                      | 6             |
| 1.1.6. Liječenje upalne bolesti crijeva.....                      | 7             |
| <b>1.2. Biološka terapija upalne bolesti crijeva.....</b>         | <b>8</b>      |
| <br><b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>                              | <br><b>11</b> |
| <b>3. MATERIJAL I METODE.....</b>                                 | <b>13</b>     |
| <b>4. REZULTATI.....</b>                                          | <b>15</b>     |
| <b>5. RASPRAVA.....</b>                                           | <b>22</b>     |
| <b>6. ZAKLJUČAK.....</b>                                          | <b>31</b>     |
| <b>7. LITERATURA.....</b>                                         | <b>33</b>     |
| <b>8. SAŽETAK.....</b>                                            | <b>36</b>     |
| <b>9. SUMMARY.....</b>                                            | <b>38</b>     |
| <b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>                                         | <b>41</b>     |

## **1. UVOD**

## **1.1.UPALNA BOLEST CRIJEVA**

Upalne bolesti crijeva uključuju dva tipa kroničnih upalnih poremećaja probavnog sustava: Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis. Navedeni entiteti imaju niz zajedničkih osobina, ali i velik broj kliničkih i patoloških razlika. Razlike između Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa očituju se u lokalizaciji upalnog procesa, zahvaćenosti slojeva stijenke crijeva upalom, kontinuitetu promjena, te pridruženim bolestima i komplikacijama. U 10% slučajeva na temelju patohistološke dijagnoze i kliničke slike dijagnoza se ne može odrediti pa govorimo o nedeterminiranom kolitisu (6).

Etiologija upalnih bolesti crijeva nije do kraja razjašnjena, ali prikupljeni dokazi sugeriraju da je bolest rezultat neprikladne upalne reakcije na crijevne bakterije u genetski osjetljivih domaćina (1). Genetski čimbenici igraju važnu ulogu u razvoju upalnih bolesti crijeva, ali ipak su važniji kod Crohnove bolesti nego kod ulceroznog kolitisa (2). Osim genetskih čimbenika na razvoj bolesti utjecaj imaju i okolišni čimbenici. Operacija slijepog crijeva, prehrana, oralni kontraceptivi i čimbenici iz ranog djetinjstva samo su neki od čimbenika koji mogu pogodovati razvoju bolesti. Pušenje je jedan od najvažnijih okolišnih čimbenika, a na Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis ima suprotan učinak: dok u Crohnovoj bolesti pušači imaju povećan rizik za razvoj bolesti i tendenciju razvitka težeg oblika bolesti, kod ulceroznog kolitisa pušenje je protektivni faktor (1).

Incidencija ovih bolesti, prema epidemiološkim podacima, u stalnom je porastu, osobito u industrijaliziranim urbanim sredinama i pripisuje se zapadnjačkom načinu života i drugim povezanim čimbenicima okoliša (3). U stalnom je porastu i u zemljama u razvoju, a rezultat je brze modernizacije i prihvatanja zapadnjačkog načina života. Neke etničke skupine imaju veću učestalost upalnih bolesti crijeva od opće populacije. Primjerice, učestalost upalnih bolesti crijeva veća je kod osoba židovskog podrijetla nego u osoba nežidovskog podrijetla (4).

### **1. 1. 1. Crohnova bolest**

Crohnova bolest je kronična upalna bolest crijeva. Upala koja zahvaća probavnu cijev je transmuralna, diskontinuirana, granulomatozna i segmentirana (5). Može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, od usta do anusa. Izoliranu bolest tankog crijeva ima 30-40%, ileokolitis ima 40-50%, a izolirani kolitis 15-25% bolesnika (6). Dakle, 75% bolesnika ima bolest tankog crijeva, gdje je u 90% slučajeva zahvaćen terminalni ileum. Zbog te karakteristike za Crohnovu bolest uvriježen je i naziv terminalni ileitis.

Uzimajući u obzir epidemiološke, genetičke i imunološke podatke možemo zaključiti da je uzrok Crohnove bolesti multifaktorijalne prirode. Uz okolišne čimbenike važnu ulogu imaju i nasljedni čimbenici. Nekoliko gena je do sada povezano s dijagnozom Crohnove bolesti, a dosadašnje spoznaje kao najvažnije izdvajaju gene NOD2, IL23R i ATG16L1. Oni su povezani s prepoznavanjem receptora, održavanjem homeostaze epitelne barijere, autofagima, diferencijacijom limfocita i mnogim drugim funkcijama (7). Pogreške u tim genima rezultiraju neadekvatnim odgovorom imunosnog sustava, što dovodi do upalnih promjena u probavnoj cijevi.

Od 19. stoljeća, u Sjevernoj Americi i Europi, incidencija Crohnove bolesti stalno je bila u porastu do sredine i kraja 20. stoljeća kada se stabilizirala na 2-15 osoba na 100 000 ljudi godišnje (3).

Najranija makroskopska manifestacija bolesti su aftoidni ulkusi koji se s vremenom spajaju te sluznici daju izgled kaldrme. Karakteristika Crohnove bolesti su preskačuće upalne lezije, pa se tako izmjenjuju dijelovi zdrave sluznice i promijenjene sluznice. Stijenka crijeva je zadebljana, a lumen sužen. Epiteloidni granulomi prisutni su u 40-60% bolesnika i mogu se naći u svim slojevima crijeвне stijenke (8). S obzirom da može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi klinička slika kod Crohnove bolesti vrlo je kompleksna. Najčešći simptomi su: proljev, bol u trbuhu i gubitak na težini. Kod djece se češće manifestira zastojeu u rastu i razvoju, zakašnjelim pubertetom, povremenim artralgijama i febrilitetom. Ipak, bolest se rijetko javlja prije desete godine života. Komplikacije bolesti poput striktura, fistula i intraabdominalnih apscesa su česte. Osim intestinalnih, Crohnova bolest ima i čitav niz ekstraintestinalnih manifestacija. Bolesti s ekstraintestinalnim znakovima koje koreliraju s intenzitetom upale crijeva jesu periferni artritis, nodozni eritem, pioderma gangrenosum i episkleritis (6).

### **1. 1. 2. Ulcerozni kolitis**

Ulcerozni kolitis je idiopatska upalna bolest crijeva kroničnog tijeka s brojnim remisijama i egzacerbacijama (9). Upalne promjene, za razliku od Crohnove bolesti, nalaze se uvijek u kontinuitetu od rektuma prema proksimalnijim dijelovima debelog crijeva. Bolest može zahvatiti cijeli kolorektum ili samo dio, pa se s obzirom na zahvaćeni dio manifestira kao proktitis ili ljevostrani kolitis. U rijetkim slučajevima pacijenti mogu imati zahvaćen i terminalni ileum pa se to stanje teško može razlikovati od Crohnovog terminalnog ileitisa.

Etiopatogeneza ulceroznog kolitisa još je nerazjašnjena. Mehanizmi koji su u podlozi nastanka bolesti kombinacija su unutrašnjih i vanjskih čimbenika. Prema za sada poznatim informacijama upala sluznice crijeva rezultat je poremećenog upalnog odgovora na intestinalne bakterije u genetski predisponiranih pojedinaca (7). Važnu ulogu igraju i način živote, te okolišni čimbenici.

Kao i u slučaju Crohnove bolesti incidencija ulceroznog kolitisa bila je u stalnom porastu sve do kraja 20. stoljeća kada se ustalila na 3-15 na 100 000 ljudi godišnje (3). Karakteristika ulceroznog kolitisa je bimodalna dobna distribucija, pa se tako najčešće javlja u dobi između 15 i 40 godina, te ponovno nakon 60. godine (10). Unatoč tome, bolest može započeti u bilo kojoj dobi - od ranog djetinjstva pa sve do starosti.

Ulcerozni kolitis se očituje upalom sluznice i u manjoj mjeri submukoze, dok dublji mišićni slojevi i seroza nisu zahvaćeni (6). Karakteristična je oštra granica između upalno promijenjene i normalne sluznice. Rekurentni napadaju dovode do skraćivanja crijeva zbog retrakcije longitudinalnog sloja mišića.

Klinička slika ulceroznog kolitisa primarno ovisi o proširenosti bolesti u debelom crijevu i intenzitetu upale sluznice. Bolest se najčešće manifestira krvavim stolicama, abdominalnom boli, gubitkom težine i povišenom temperaturom (10). Također mogu biti prisutni i ekstraintestinalni simptomi koji mogu zahvatiti ostale organe. Najčešće ekstraintestinalne manifestacije ulceroznog kolitisa su nodozni eritem, pioderma gangrenosum, periferni artritis i episkleritis pa se prilikom kliničkog pregleda moraju pregledati koža, usta i jezik, zglobovi i oči (6).

### 1. 1. 3. Razlika između Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa

Tablica 1. Razlika između Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa (6)

|                            | <b>Crohnova bolest</b>                                                                                              | <b>Ulcerozni kolitis</b>                                                                       |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Lokalizacija</i>        | Može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, od usta do anusa                                                      | Uvijek od rektuma prema proksimalnijim dijelovima debelog crijeva                              |
| <i>Upala</i>               | Preskaćuće upalne lezije, izmjenjuju se dijelovi zdrave sluznice i promijenjene sluznice                            | U kontinuitetu, oštra granica između upalno promijenjene i normalne sluznice                   |
| <i>Bol</i>                 | Najčešće lokalizirana u donjem desnom abdomenu                                                                      | Najčešće lokalizirana u donjem lijevom abdomenu                                                |
| <i>Makroskopski izgled</i> | Stijenka crijeva može biti zadebljana<br>Aftoidni ulkusi koji se s vremenom spajaju te sluznici daju izgled kaldrme | Stijenka crijeva može biti stanjena<br>Može sadržavati ulkuse, ali oni se ne šire i ne spajaju |
| <i>Krvarenje</i>           | Krv u stolici nije karakteristika bolesti                                                                           | Krv u stolici karakterističan znak bolesti                                                     |

#### **1. 1. 4. Nedeterminirani kolitis**

Unatoč više klasifikacijski sustava, kliničkim, endoskopskim, radiološkim i histopatološkim mogućnostima diferencijacija između Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa ponekad može biti problematična. Zbog toga se u 10% slučajeva ti pacijenti vode pod dijagnozom – nedeterminiranog kolitisa (11).

Najčešće se u daljnjem tijeku bolesti ipak uspije diferencirati koji je klinički entitet u podlozi. U 60% bolesnika daljnji tijek bolesti i kontrolni nalazi upućuju na dijagnozu Crohnove bolesti, u 30% na ulcerozni kolitis. Kod 10% bolesnika ni nakon dužeg praćenja i kontrolnih pregleda ne može se postaviti valjana dijagnoza što predstavlja terapijski problem (11).

#### **1. 1. 5. Dijagnoza upalne bolesti crijeva**

Dijagnoza upalnih bolesti crijeva, kao i kod svih ostalih bolesti, započinje prepoznavanjem karakteristične kliničke slike kojom se prezentiraju oboljeli. Simptomi bolesti ovise o nekoliko čimbenika uključujući proširenost bolesti, lokalizaciju i lijekove koje prima oboljeli ali i potencijalnu superinfekciju. Glavni simptom je vidljiva krv u stolici, koju ima više od 95% oboljelih u aktivnoj fazi bolesti. Osim toga važni simptomi su bol u trbuhu, gubitak na težini i tenezmi (7).

Do danas nije pronađen patognomonični dijagnostički test za potvrdu ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti, pa je dijagnoza upalne bolesti crijeva rezultat ukupne analize kliničke prezentacije i rezultata dijagnostičkih pretraga (6). Pretrage kojima se služimo u rutinskoj dijagnostici upalnih bolesti crijeva su: laboratorijske, endoskopske i radiološke, te patohistološka analiza biopsijskog ili kirurškog materijala.

Laboratorijske pretrage nužne su za procjenu upalne aktivnosti. Kod aktivne bolesti nalazimo ubrzanu sedimentaciju eritrocita, povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina i povišene vrijednosti fibrinogena. Od hematoloških pretraga prisutna je anemija, leukocitoza i trombocitoza. Biokemijske pretrage koje upućuju na aktivnu fazu bolesti jesu hipoalbuminemija i povećani jetreni enzimi. pANCA (perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitijela) prisutna su umanjeno od 10% bolesnika, dok su ASCA (antitijela na

*Saccharomyces cerevisiae*) pozitivna u 60% bolesnika. Detaljan mikrobiološki pregled stolice važan je za isključenje specifične upale probavne cijevi.

Kolonoskopija je kontraindicirana u akutnoj bolesti, toksičnom megakolonu i kod bolesnika s radiološki dokazanim opsežnim fistulama (6). Nakon smirivanja akutne faze potrebno je pri inicijalnom dijagnosticiranju evaluirati čitavu probavnu cijev radi procjene proširenosti bolesti. U Crohnovoj bolesti lezije su u pravilu diskontinuirane (skip lesions), a mogu varirati od aftoznih promjena do dubokih ulceracija i fisura. U daljnjoj fazi javljaju se pseudopolipi, stenoze i fistule crijeva. Kod ulceroznog kolitisa početne promjene su hiperemija, edem i gubitak vaskularnog crteža. Granuliranost, frijabilnost i krvarenja na sluznici javljaju se kasnije; dok se ulceracije, pseudopolipi i striktore javljaju u uznapredovaloj bolesti.

Od radioloških pretraga važne su nativna snimka abdomena (isključenje/potvrda toksičnog megakolona, perforacije i ileusa) i irigografija (procjena proširenosti bolesti i otkrivanje komplikacija).

### **1.1.6 Liječenje upalne bolesti crijeva**

Liječenje ulceroznog kolitisa može biti medikamentozno i kirurško, dok je kod Crohnove bolesti isključivo medikamentozno. Prije samog odabira lijeka za terapiju važno je odrediti karakteristike bolesti u svakog pojedinog bolesnika i po tome ordinirati terapiju. Parametri koji se uzimaju u obzir su: aktivnost bolesti, ekstenzija bolesti, tip bolesti, dosadašnji tijek bolesti, prethodni odgovor na liječenje, prisutnost EIM, prethodne komplikacije bolesti i liječenja (6). Također je nužno isključiti simptome koji nisu odraz aktivnosti bolesti, te laboratorijski evaluirati aktivnost bolesti.

Lijekovi koji se koriste u liječenju upalnih bolesti crijeva su aminosalicilati, kortikosteroidi, imunomodulatori, antibiotici, te biološka terapija (13).

Predstavnik aminosalicilata je Mesalazin (5-ASA) koji djeluje protuupalno inhibicijom proizvodnje citokina i inflamatornih medijatora, te pojačanjem ekspresije PPA-receptora u epitelnim stanicama crijeva (13). Kako bi se spriječila apsorpcija u proksimalnim dijelovima crijeva 5-ASA se treba davati na jedan od tri načina koji sprječavaju apsorpciju: Prvi način je upotreba azo-konjugata (sulfasalazin), u tom slučaju bakterijske azo-reduktaze oslobađaju slobodni 5-ASA tek u distalnim dijelovima crijeva. Drugi način je je obložiti mesalazin

ovojnicom koja se otapa kod određenog pH. Treći način je primjena lijeka lokalno u obliku klizmi i supozitorija (6).

Kortikosteroidi su snažni antiinflamatorni lijekovi koji inhibiraju mnoštvo antiinflamatornih puteva. Mogu se primjenjivati sustavno i topički. Sustavni kortikosteroidi korisni su liječenju aktivne bolesti i relapsa, ali nemaju ulogu u održavanju remisije bolesti. Nesustavni kortikosteroidi (budesonid) imaju znatno manje nuspojava od sustavnih (13).

Predstavnici skupine imunomodulatora su Azatioprin (AZA), 6-merkaptopurin (6-MP), Metotreksat (MTX) i Ciklosporin. AZA i 6-MP spadaju u skupinu tiopurina. U liječenju upalnih bolesti crijeva koriste kao lijekovi koji omogućuju smanjivanje i ukidanje steroida, te za održavanje stabilne remisije bolesti. MTX primjenjuje se u istim indikacijama, ali kod bolesnika koji su refrakterni na AZA ili 6-MP ili ih ne podnose. Ciklosporin se upotrebljava iv. u bolesnika refrakternih na kortikosteroide, primarno u slučaju teškog ulceroznog kolitisa (6).

Antibiotici (metronidazol i ciprofloksacin) indicirani su za liječenje septičkih komplikacija, simptoma vezanih uz bakterijsko prerastanje u crijevu i perianalnu bolest. Također se koriste u bolesnika s refrakternom bolešću u kojih nije moguće učiniti kirurški zahvat.

## **1.2.BIOLOŠKA TERAPIJA UPALNE BOLESTI CRIJEVA**

Posljednjih desetak godina prepoznavanjem detalja slijeda inflamatorne kaskade i razjašnjavanjem genetičke podloge imunoloških promjena dovelo je do otkrića više lijekova koji su usmjereni na aktivnost pojedinih citokina odnosno drugih molekula koje sudjeluju u inflamatornom procesu u crijevu. To su u prvom redu antagonisti TNF- $\alpha$ . TNF je tip 2 transmembranski protein koji se sastoji od 212 aminokiselinskih sljedova. Preko receptora TNFR1, TNF može aktivirati unutarstanične puteve uključujući transkripciju nuklearnog faktora  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) i mitogen-aktivirane protein kinaze (MAPK), koje su ključne kinaze u regulaciji aktivacije i migracije imunoloških stanica, uključujući gensku ekspresiju kemokina, citokina i toksičnih molekula, primjerice kisikove spojeve (12).

Antagonisti TNF- $\alpha$  koriste se kod čitavog niza bolesti, većinom autoimune i imunološki posredovane bolesti - ankilozantni spondilitis, reumatoidni artritis, psorijazu i

astmu. U liječenju upalnih bolesti crijeva koriste se četiri lijeka koji inhibiraju TNF- $\alpha$ , a to su infliksimab, adalimumab, etanerecept i certolizumab pegol.

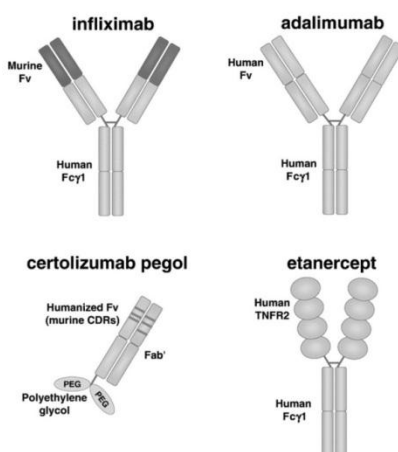
Infliksimab je prvo kimeričko (mišje-ljudsko) IgG monoklonalno protutijelo koje je odobreno za liječenje ljudi. U kratkom roku po aplikaciji infliksimab ulazi u stabilni kompleks s cirkulirajućim ili za membranu vezani TNF i prekida njegovu biološku aktivnost. Njegov poluživot u serumu je 9.5 dana, a čak je i 8 tjedana nakon infuzije detektabilan u serumu. Zbog toga predstavlja korisnu strategiju za neutraliziranje TNF-a i suprimiranje imunološkog sustava kod upalnih bolesti crijeva (12).

Adalimumab je potpuno ljudski tip IgG anti-TNF $\alpha$  monoklonalnog protutijela koje se primjenjuje supkutano. Njegovo djelovanje specifično blokira interakciju TNF $\alpha$  sa p55 i p57 membranskim TNF $\alpha$  receptorima (13). Klinička istraživanja pokazuju da, iako svi lijekovi iz ove skupine sprječavaju interakciju TNF $\alpha$  i njegovih receptora, terapija adalimumabom ima prednosti u odnosu na terapiju infliksimabom ili etanereceptom (16).

Etanerecept je fuzijski protein humanog p57 TNF $\alpha$  receptora i Fc dijela humanog IgG. Indikacije za njegovo korištenje su slične kao i kod ostalih inhibitora TNF $\alpha$ , ali se u novije vrijeme istražuje njegova djelotvornost u liječenju letalne H1N1 influenza infekcije (14).

Certolizumab pegol je antigen-vežući fragment IgG antitijela privezan na 40-kDa polietilen-glikolnu skupinu kako bi se vrijeme poluživota povećalo na otprilike 2 tjedna. Do sada je njegova uporaba dozvoljena u SAD-u, u od europskih država jedino Švicarska dozvoljava korištenje za liječenje Crohnove bolesti (13).

Slika 1. Shematski prikaz strukture infliksimaba, adalimumaba, etanerecepta i certolizumab pegola



Iako je biološka terapija vrlo efikasna ona povećava rizik pacijenta za razvitak infekcija i limfoma, posebno kada su u kombinaciji s tiopurinima. Baš zbog toga adekvatna selekcija pacijenata, savjetovanje i edukacija vrlo su važni dijelovi uspješne biološke terapije.

Točna procjena aktivnosti bolesti ključna je prije početka biološke terapije u cilju pružanja adekvatnog tretmana. Također je vrlo važno isključiti bolesti čiji simptomi mogu imati slične simptome, kao sindrom iritabilnog kolona ili superinfekcija *Clostridium difficile*. Povijest bolesti treba se ispitati posebno pažljivo kako bi se isključile kontraindikacije za primjenu terapije. Početku terapije prethodi screening na latentnu tuberkulozu, infekciju virusom hepatitisa B i (obično) hepatitisa C, te HIV infekciju (15).

Najznačajnije nuspojave povezane s uporabom antagonista TNF- $\alpha$  su oportunističke infekcije, malignomi, kao i alergijske reakcije na lijek. Kontraindikacije uključuju prisutnost srčanog udara i akutnih infekcija dišnog sustava. Zbog vrlo velikog imunosupresivnog kapaciteta biološke terapije pažljivo dugotrajno praćenje svih pacijenata na biološkoj terapiji je obavezno (13).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi rada su:

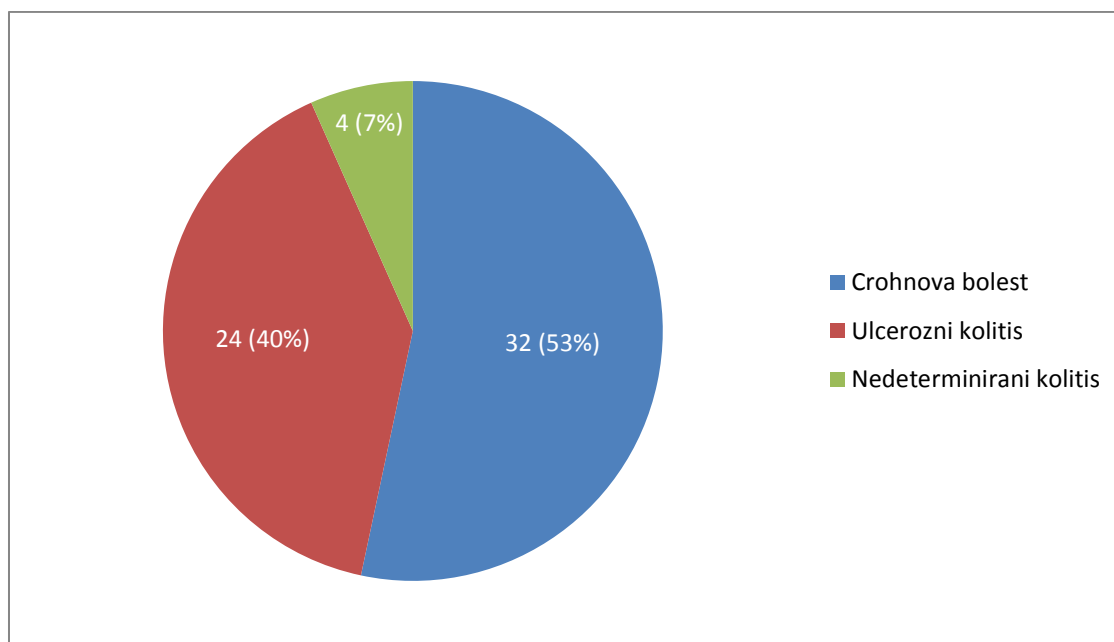
1. Odrediti udio Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa i nedeterminiranog kolitisa u bolesnika hospitaliziranih pod dijagnozom upalne bolesti crijeva.
2. Odrediti prosječnu dob i spol bolesnika hospitaliziranih zbog upalne bolesti crijeva.
3. Analizirati učestalost komplikacija upalnih bolesti crijeva koje zahtijevaju hospitalizaciju.
4. Odrediti uobičajeno i najčešće korišteno liječenje hospitaliziranih bolesnika.
5. Analizirati preporuke kod otpusta.

### **3. MATERIJAL I METODE**

U istraživanje je uključeno 60 bolesnika starijih od 18 godina koji su u periodu od 2012. godine do 2015. godine hospitalizirani na Hitnom internom prijamu pod dijagnozom upalne bolesti crijeva, bez obzira jesu li dijagnozu upalne bolesti crijeva imali od prije ili je dijagnosticirana po prijamu. Hospitalizirani bolesnici su detaljno obrađeni korištenjem dostupne bolničke dokumentacije. Pritom su analizirani osnovni demografski podaci (dob i spol), vrijeme proteklo od dijagnoze upalne bolesti crijeva do hospitalizacije, simptomi prisutni prilikom hospitalizacije, stanje uhranjenosti bolesnika, laboratorijske vrijednosti pri prijamu i prilikom otpusta (KKS, elektroliti, GUK, urea, kreatinin i CRP), te terapija prije, za vrijeme, te nakon hospitalizacije. Svi anamnestički podaci, kao i podaci dobiveni iz dokumentacije su upisivani u tablice. Obrada podataka je napravljena uz pomoć programa Microsoft Excel.

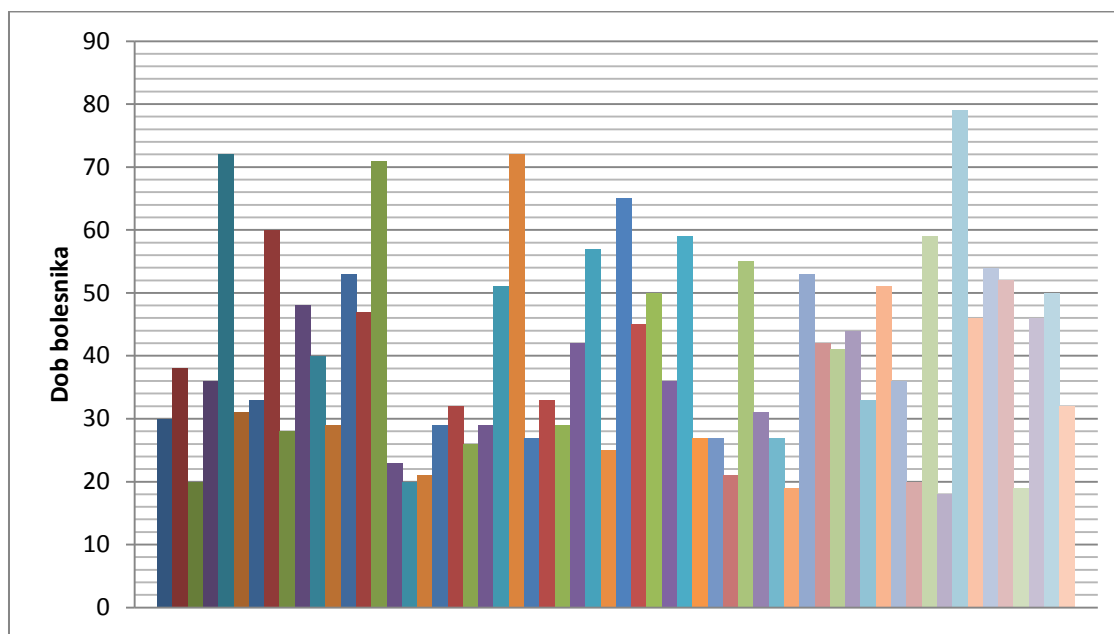
#### **4. REZULTATI**

Slika 2. Raspodjela bolesnika po dijagnozi



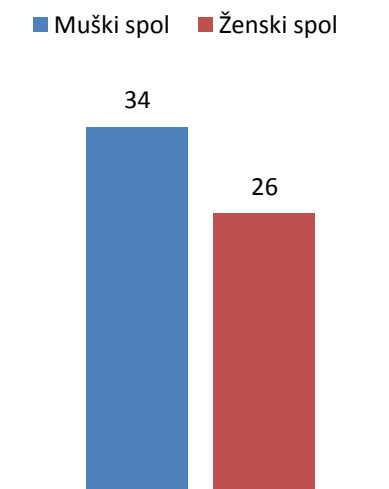
Od 60 primljenih bolesnika najviše ih je bolovalo od Crohnove bolesti (32 bolesnika - 53%), nešto manje od ulceroznog kolitisa (24 bolesnika - 40%), dok su samo 4 bolesnika (7%) imala nedeterminirani kolitis.

Slika 3. Dob bolesnika kod prijema u bolnicu



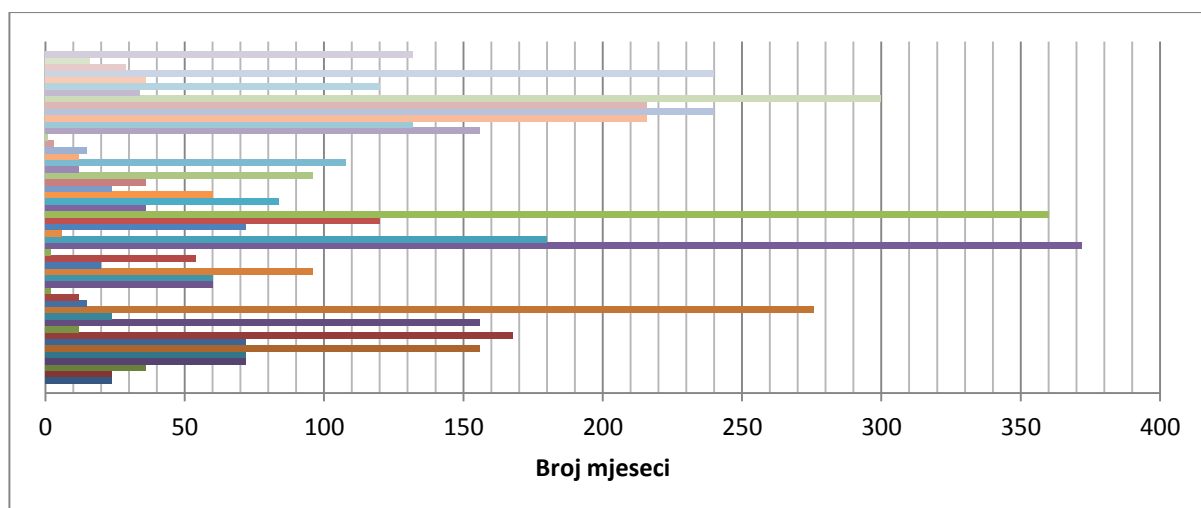
U trenutku prijama najmlađi bolesnik imao je 18 godina, najstariji 72 godine, a medijan je bio 36 godina. Mladih od 30 godina bilo je 21 (35%), 20 bolesnika (33%) je imalo 31-50 godina, a preostalih 19 (32%) su imali 51 i više godina.

Slika 4. Raspodjela primljenih bolesnika prema spolu



Od ukupnog broja obrađenih bolesnika 34 su bili muškog spola (57%), dok su 26 bili ženskog spola (43%).

Slika 5. Vrijeme od dijagnoze do prijama u mjesecima



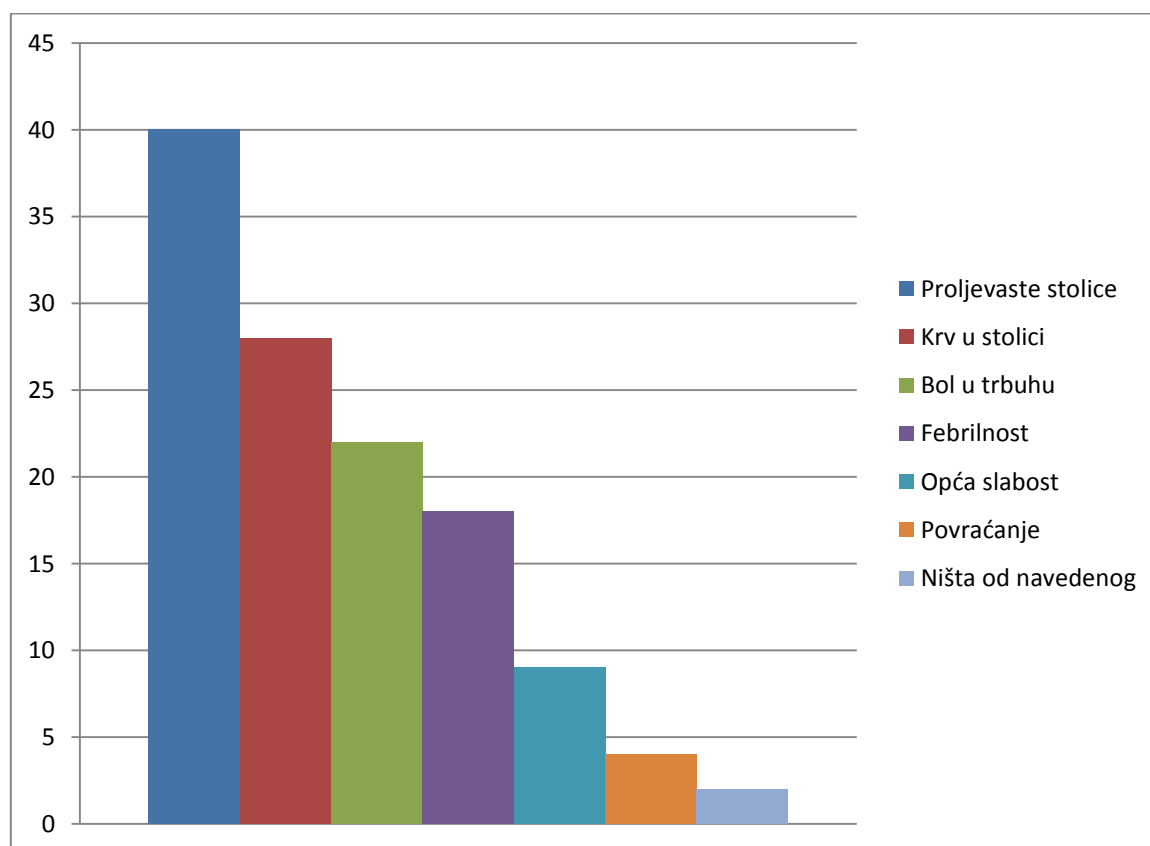
Upalna bolest crijeva je kod 8 bolesnika bila novootkrivena (13%), dok je kod 52 bolesnika (87%) poznata već od prije. Među bolesnicima koji su od ranije znali za bolest bolesnik s najdužim trajanjem bolesti do hospitalizacije bolovao je od upalne bolesti crijeva 372 mjeseca, dok je bolesnik s najkraćim trajanjem bolesti bolovao svega 1 mjesec.

Tablica 2. Simptomi prisutni prilikom hospitalizacije

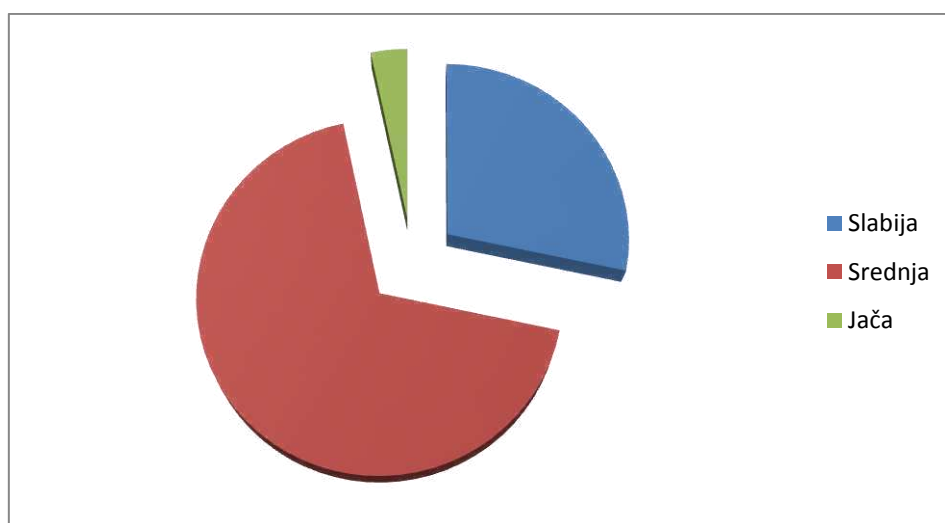
| Simptom               | Proljevaste stolice | Krv u stolici | Bol u trbuhu | Febrilnost  | Opća slabost | Povraćanje | Ništa od navedenog |
|-----------------------|---------------------|---------------|--------------|-------------|--------------|------------|--------------------|
| <b>Broj bolesnika</b> | 40<br>(67%)         | 28<br>(47%)   | 22<br>(37%)  | 18<br>(30%) | 9<br>(15%)   | 4<br>(7%)  | 2<br>(3%)          |

Razlog hospitalizacije najčešće su bile učestale proljevaste stolice koje je pri prijemu imalo 2/3 bolesnika. Po učestalosti simptoma slijedila je krv u stolici, bol u trbuhu, te febrilitet i opća slabost. Najrjeđi razlog hospitalizacije je bilo uporno povraćanje. Samo 2 bolesnika nisu imala niti jedan od navedenih simptoma i primljeni su zbog simptoma nepovezanih s osnovnom bolešću. U prvom slučaju riječ je bila o dispneji, dok je u drugom slučaju razlog hospitalizacije bila sumnja na reumatoidni artritis.

Slika 6. Simptomi prisutni prilikom hospitalizacije

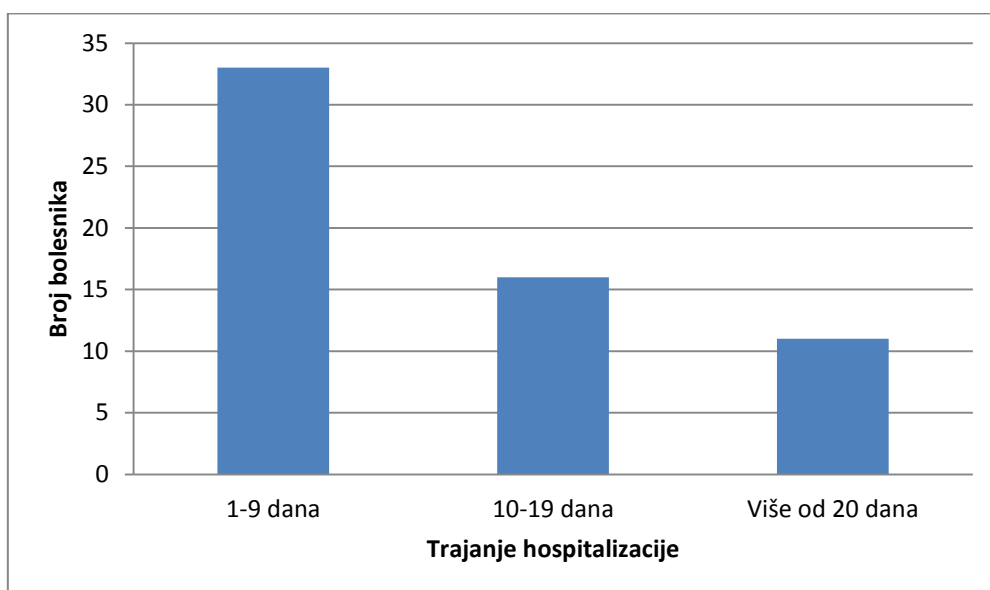


Slika 7. Stanje uhranjenosti bolesnika pri prijemu



Od 60 ukupno obrađenih 17 bolesnika (28%) bilo je slabije koštano-mišićne građe, 41 bolesnik (68%) bio je srednje koštano-mišićne građe, dok su samo 2 bolesnika (4%) bila jače uhranjena.

Slika 8. Podjela bolesnika s obzirom na duljinu trajanja hospitalizacije



S obzirom na duljinu trajanja hospitalizacije bolesnici su podijeljeni u tri skupine. Prva skupina obuhvatila je bolesnike koji su hospitalizirani kraće od 10 dana (33 bolesnika – 55%). Druga skupina obuhvatila je bolesnike s trajanjem hospitalizacije između 10 i 20 dana (16 bolesnika – 27%), a treća je obuhvatila bolesnike čija je hospitalizacija potrajala duže od 20 dana (11 bolesnika – 18%).

Tablica 3. Laboratorijske pretrage prvog i zadnjeg dana hospitalizacije

|            |                    | BROJ PACIJENATA (%) |         |
|------------|--------------------|---------------------|---------|
|            |                    | PRIJAM              | OTPUST  |
| LEUKOCITI  | <3                 | 0 (0)               | 1 (3)   |
|            | 3-10               | 39 (68)             | 30 (76) |
|            | 10-15              | 12 (21)             | 7 (18)  |
|            | >15                | 6 (11)              | 1 (3)   |
|            | Srednja vrijednost | 9.16                | 7.40    |
| ERITROCITI | <3.5               | 5 (9)               | 4 (10)  |
|            | 3.5-5              | 38 (67)             | 32 (82) |
|            | >5                 | 14 (24)             | 3 (8)   |
|            | Srednja vrijednost | 4.43                | 4.26    |
| HEMOGLOBIN | <100               | 8 (14)              | 6 (15)  |
|            | 100-140            | 37 (65)             | 31 (80) |
|            | >140               | 12 (21)             | 2 (5)   |
|            | Srednja vrijednost | 123                 | 117     |
| TROMBOCITI | <150               | 4 (7)               | 2 (5)   |
|            | 150-400            | 36 (63)             | 29 (74) |
|            | >400               | 17 (30)             | 8 (21)  |
|            | Srednja vrijednost | 323                 | 313     |
| CRP        | <10                | 13 (23)             | 18 (50) |
|            | 10-25              | 12 (21)             | 10 (28) |
|            | >25                | 31 (56)             | 8 (22)  |
|            | Srednja vrijednost | 55.2                | 23.3    |
| KALIJ      | <3.5               | 10 (19)             | 8 (23)  |
|            | 3.5-5              | 43 (81)             | 27 (77) |
|            | >5                 | 0 (0)               | 0 (0)   |
|            | Srednja vrijednost | 3.8                 | 3.9     |

Koncentracije leukocita i trombocita u većine bolesnika su smanjeni za vrijeme boravka u bolnici, dok se anemija kod većine nije popravila. Koncentracija C-reaktivnog proteina, kao upalnog markera, također je u većine bolesnika smanjena za vrijeme

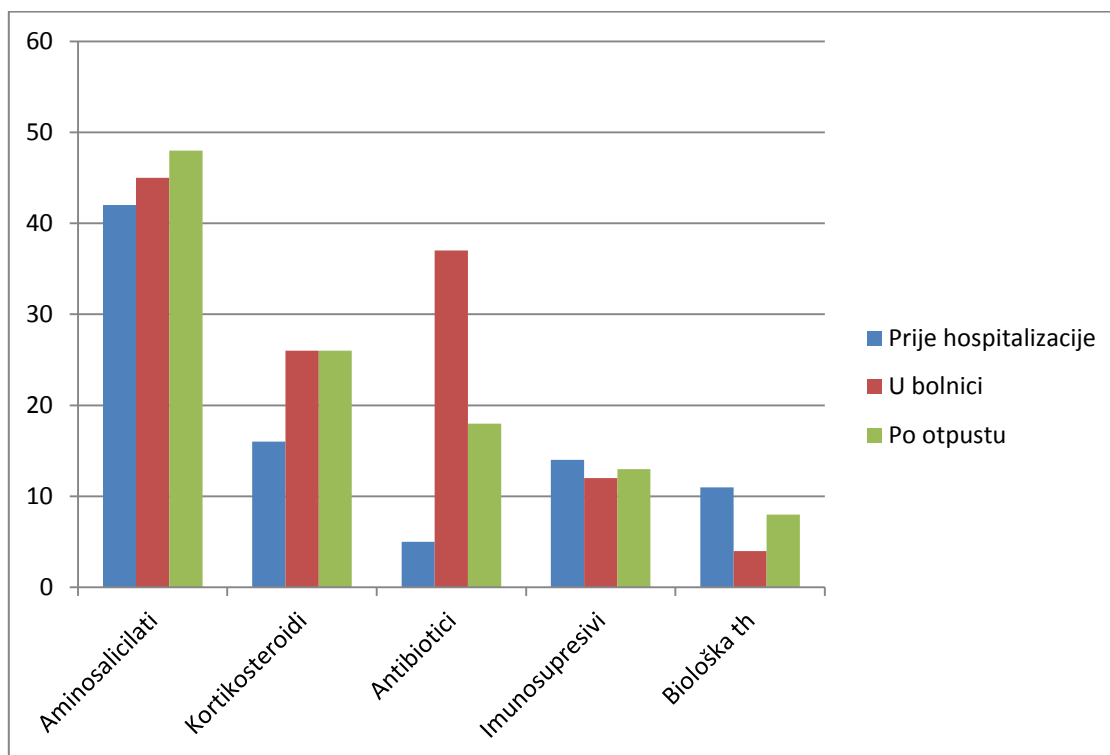
hospitalizacije. Vrijednosti kalija neznatno su porasle pri otpustu u odnosu na prvi dan hospitalizacije.

Tablica 4. Usporedba terapije prije, za vrijeme i nakon hospitalizacije

|                        | Prije hospitalizacije | U bolnici | Po otpustu |
|------------------------|-----------------------|-----------|------------|
| <b>Aminosalicilati</b> | 42                    | 45        | 48         |
| <b>Kortikosteroidi</b> | 16                    | 26        | 26         |
| <b>Antibiotici</b>     | 5                     | 37        | 18         |
| <b>Imunosupresivi</b>  | 14                    | 12        | 13         |
| <b>Biološka th</b>     | 11                    | 4         | 8          |

Analizom terapije u bolesnika prije, za vrijeme i nakon hospitalizacije ustanovljeno je kako su najčešće korištene skupine lijekova aminosalicilati i kortikosteroidi. Uporaba antibiotika znatno se povećala za vrijeme hospitalizacije i po otpustu u odnosu na vrijeme prije hospitalizacije. Učestalost korištenja imunomodulatorske terapije, za razliku od antibiotske terapije, nije pokazala korelaciju s hospitalizacijom. Korištenje biološke terapije se smanjilo za vrijeme hospitalizacije, većinom zbog nuspojava.

Slika 1. Usporedba terapije prije, za vrijeme i nakon hospitalizacije





Iz rezultata je vidljivo kako su bolesnici koji su bolovali od Crohnove bolesti češće hospitalizirani nego oni koji boluju od ulceroznog kolitisa. To govori u prilog činjenici da je Crohnova bolest sklonija komplikacijama jer je klinički i patohistološki teža bolest od ulceroznog kolitisa. U prvom redu to su bile intestinalne komplikacije koje su prevladavale kliničkom slikom, ali prisutne su bile i ekstraintestinalne komplikacije. Primjerice hematološke komplikacije u vidu anemija koje su bile manifestirane općom slabošću. U četiri slučaja hospitalizacije riječ je bila o nedeterminiranom kolitisu, u kojih se nije moglo razlučiti je li riječ o ulceroznom kolitisu ili Crohn-kolitisu. Većina bolesnika s nedeterminiranim kolitisom u konačnici pokaže značajke Crohnove bolesti, no neki ipak ostanu trajno nedefinirani.

Preko 60% bolesnika obrađenih u ovom radu bilo je mlađe od 50 godina što pokazuje kako od upalnih bolesti crijeva obolijeva uglavnom mlađa populacija. U najvećem broju slučajeva bolest se dijagnosticira do 30 godine.

Simptomi koji su prevladavali su proljevaste stolice, krv u stolici i bol u trbuhu. Vrlo rijetko su ti simptomi bili izdvojeni, češće su bili združeni. U čak 17 slučajeva (28%) bolesnici su imali 3 ili više simptoma istovremeno. Pa su tako najčešće kombinacije bile krvavo-sluzave proljevaste stolice uz bol u trbuhu, proljevaste stolice uz opću slabost, krv u stolici uz febrilnost.

S obzirom na stanje uhranjenosti bolesnika pri prijemu vidljivo je kako je velika većina bolesnika koji boluju od upalnih bolesti crijeva slabije uhranjena. Od 60 bolesnika obrađenih u ovom radu čak 41 (68%) bilo je slabije koštano-mišićne građe. Svega 17 (28%) bilo je normalne koštano-mišićne građe, dok je broj bolesnika s jačom koštano-mišićnom građom praktički zanemariv. S obzirom na te rezultate jasno je kako bolesnici koji su hospitalizirani moraju primati visokoproteinske pripravke.

Iz podataka o trajanju hospitalizacije vidljivo je da je gotovo polovica hospitaliziranih bolesnika zadržana u bolnici duže od 10 dana, dok je 27% bolesnika zadržano duže od 20 dana. Ti podatci sugeriraju nam da je riječ o izrazito teškoj bolesti koja zahtjeva dugotrajno liječenje.

Podatci o terapiji prije, za vrijeme i nakon hospitalizacije ukazuju na izrazito povećanje uporabe antibiotika za vrijeme i nakon hospitalizacije. Uporaba aminosalicilata, kortikosteroida i imunosupresiva nije doživjela statistički značajnu promjenu zbog

hospitalizacije, dok se povećanjem uporabe antibiotika istovremeno smanjila uporaba biološke terapije. Naime, antibiotska terapija jedna je od kontraindikacija za korištenje biološke terapije što je vrlo važno jer su blokatori tumor nekrotizirajućeg čimbenika alfa (TNF- $\alpha$ ) značajan napredak u liječenju upalnih bolesti crijeva i to u indukciji i održavanju remisije bolesti te postizanju mukoznog cijeljenja.

U Republici Hrvatskoj registrirana su dva anti-TNF lijeka za upalne bolesti crijeva, infliksimab i adalimumab. Naravno, osim pozitivnog utjecaja na kontroliranje bolesti, biološka terapija ima i niz nuspojava. Iako se radi o apsolutno niskom i, s obzirom na dobrobit terapije, prihvatljivom broju nuspojava bolesnici koji su kandidati za liječenje anti-TNF- $\alpha$  terapijom moraju biti temeljito pripremljeni kako bi se rizik od nuspojava sveo na minimum.

U pripremi bolesnika za aplikaciju biološke terapije potrebno je detaljno ispitati postoje li kakve kontraindikacije za primjenu iste. Ispitivanje se sastoji od anamneze, kliničkog pregleda, čitave lepeze laboratorijskih testova, te u na samom kraju eventualno cijepljenje kao zadnja faza prije administriranja biološke terapije.

Anamneza je prvi korak u probiru bolesnika za biološku terapiju. Potrebno je u obzir uzeti podatke o svim preegzistirajućim kroničnim bolestima jer je moguće njihovo pogoršanje tijekom terapije. Pritom posebnu pozornost treba obratiti na bolesti srca i jetre, demijelinizacijske bolesti, kao i maligne bolesti.

Slučajevi pogoršanja srčane funkcije u bolesnika koji su dobivali infliksimab s preegzistirajućom srčanom bolesti, te novonastalo srčano popuštanje, vrlo su rijetki. Međutim mortalitet u bolesnika s teškim popuštanjem srca koji su liječeni infliksimabom je povišen. Neki o tih bolesnika bili su mlađi od 50 godina, stoga popuštanje srca NYHA III i IV predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za uporabu blokatora TNF- $\alpha$  (17).

Prije uvođenja terapije obavezna je i detaljna anamneza u vezi s ranijom infekcijom virusom hepatitisa B i C. Kod kroničnog virusnog hepatitisa B blokatori TNF- $\alpha$  mogu povišiti jetrene enzime i reaktivirati bolest (18). Za pogoršanje kroničnog hepatitisa C povezano s uporabom anti TNF- $\alpha$  nema podataka. Također u bolesnika s alkoholnim steatohepatitisom terapija inhibitorima TNF- $\alpha$  može biti povezana s povišenim mortalitetom, pa je uvođenje terapije u takvih bolesnika upitno.

Neurološki status također je sastavni dio pripreme bolesnika za biološku terapiju. Opisani su slučajevi demijelinizirajućih i drugih neuroloških bolesti u bolesnika koji su dobivali blokatore TNF- $\alpha$ . Ipak, uzročna povezanost nije dokazana. Unatoč tome potrebna je pažnja i redoviti nadzor bolesnika koji su na biološkoj terapiji.

Od malignih bolesti blokatori TNF- $\alpha$  mogu biti povezani s limfomima ili drugim malignomima. Zbog toga što je većina bolesnika uzima i druge imunosupresivne lijekove teško je procijeniti koliki utjecaj u tome imaju blokatori TNF- $\alpha$ , a koliki ostali imunosupresivi. U svakom slučaju kod bolesnika koji imaju povijest malignih bolesti u anamnezi potreban je oprez i redoviti nadzor.

Probir na infekcije sljedeći je korak u pripremi bolesnika za biološku terapiju. Obavezan je u svih bolesnika, a za one bolesnike koje žive u tropima ili putuju u trope potrebne su i dodatne pretrage. Uobičajeni probir uključuje pretrage za otkrivanje tuberkuloze, hepatitisa B, hepatitisa C, HIV-a, herpes virusa i humanog papiloma virusa.

U bolesnika u kojih se planira uvođenje terapije anti-TNF- $\alpha$  ključno je isključiti aktivnu ili latentnu tuberkulozu (18) jer terapija blokatorima TNF- $\alpha$  može dovesti do reaktivacije granulomatozne upale. Uporabom biološke terapije rizik za pojavu tuberkuloze raste do dvadeset puta, a u većini slučajeva riječ je o ekstrapulmonalnim ili diseminiranim oblicima bolesti. Ukoliko u kratkom vremenskom periodu od uvođenja biološke terapije dođe do pojave tuberkuloze vrlo vjerovatno je riječ o reaktivaciji latentne tuberkuloze. Probir na tuberkulozu uključuje detaljnu anamnezu, epidemiološke podatke, radiogram pluća i tuberkulinski kožni test (PPD). Kod PPD testa problem su lažno pozitivni testovi jer se u Hrvatskoj provodi obaveza BCG cijepljenje. Ukoliko terapija kortikosteroidima nije prekinuta dulje od mjesec dana ili ako terapija metotreksatom ili azatioprinom nije prekinuta dulje od tri mjeseca testovi mogu biti i lažno negativni. Zbog toga se od 2001. godine koristi interferon gamma release assay test (IGRA). Test se temelji na određivanju količine oslobođenog interferona  $\gamma$  iz senzibiliziranih limfocita ispitanika inkubiranih s pročišćenim proteinima *Mycobacterium tuberculosis* (19). Prednost IGRA-e u odnosu na PPD kožni test je u tome što ne ovisi o BCG-u, osim toga specifičniji je i senzitivniji. Prema zaključku Hrvatskog konsensus sastanka svi bolesnici moraju biti podvrgnuti imunološkom testu IGRA prije započinjanja terapije s anti-TNF- $\alpha$  lijekom (22). Latentna tuberkuloza kontraindikacija je za primjenu terapije anti TNF- $\alpha$  i u slučaju da se otkrije obavezno je započeti kemoprofilaksu. Prema smjernicama Hrvatskog reumatološkog društva (20) kod pozitivnog IGRA testa, uz negativan

nalaz sputuma na BK, potrebno je započeti kemoprofilaksu izoniazidom. Tek nakon dva mjeseca kemoprofilakse, može se u terapiju uvesti anti TNF- $\alpha$ . Terapiju izoniazidom treba nastaviti tijekom šest mjeseci.

Prije započinjanja terapije obavezan je probir na hepatitis B infekciju (HbsAg, anti HBs, anti HbcAb). U velikog broja bolesnika inficiranih virusom hepatitisa B prilikom terapije anti TNF- $\alpha$  bez istovremene antivirusne terapije dolazi do porasta viremije i transaminaza, te pogoršanja jetrene funkcije. Europska udruga za Crohnovu bolest i kolitis (engl. European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO) donijela je u vezi s hepatitisom B sljedeće smjernice (21):

- U seronegativnih bolesnika neophodno je cijepljenje prije započinjanja terapije anti TNF- $\alpha$
- Akutna hepatitis B infekcija predstavlja kontraindikaciju za imunosupresivnu terapiju uključujući i anti TNF- $\alpha$
- Bolesnici s kronično aktivnom HBV infekcijom trebaju dobivati terapiju; poželjna je aplikacija nukleozida/analoga nukleotida jer interferonska terapija može pogoršati upalnu bolest crijeva
- U HBs Ag +(ve) nositelja, neovisno o stupnju viremije, potrebna je profilaksa nukleozidima/analozima nukleotida i to dva tjedna prije za počinjanja terapije anti TNF- $\alpha$  i još šest mjeseci nakon njezina ukidanja

Iako se u ranijoj literaturi preporučala serologija na C hepatitis, za sada nema konsenzusa o potrebi testiranja na hepatitis C prije započinjanja anti-TNF- $\alpha$  terapije (21). Ipak preporuka Hrvatskog konsenzus sastanka je da se bolesnicima učini i serologija na C hepatitis (22). U bolesnika s visokim vrijednostima TNF- $\alpha$  slabija je učinkovitost interferonske terapije (24), pa tako odluka o terapiji ovisi o težini osnovne i stadiju jetrene bolesti. U kroničnom aktivnom hepatitisu C nije kontraindicirana anti TNF- $\alpha$  terapija. Postoje kontroverze oko uporabe interferona u liječenju kroničnog hepatitisa C u bolesnika s Crohnovom bolesti jer se pokazalo da antivirusna terapija interferonom može pogoršati može pogoršati simptome bolesti. Za razliku od Crohnove bolesti, kod ulceroznog kolitisa interferon se može slobodno koristiti u liječenju kroničnog hepatitisa C jer ne dovodi do pogoršanja simptoma.

Svi bolesnici s upalnim bolestima crijeva prije uporabe imunomodulatorne ili biološke terapije moraju učiniti serološko testiranje na infekciju HIV-om. U visokorizičnih bolesnika potrebno je i retestiranje. Kod sumnje na akutnu infekciju HIV-om potreban je PCR (21). Uloga TNF- $\alpha$  u patogenezi HIV infekcije za sada nije u potpunosti određena, ali vjerojatno je da TNF- $\alpha$  pospješuje replikaciju virusa (23). Nekontrolirana infekcija predstavlja kontraindikaciju za anti TNF- $\alpha$  terapiju, međutim anti TNF- $\alpha$  terapija nije kontraindicirana u HIV inficiranih osoba uz dobar klinički nadzor i virusološke kontrole. Liječenje HIV-a u bolesnika s upalnim bolestima crijeva treba nastaviti po standardnim smjernicama

Herpes virusi (Cytomegalovirus, Herpes simplex virus, Varicella zoster virus i Epstein-Barrov virus) široko su rasprostranjeni i prisutni u većini populacije. TNF- $\alpha$  ima značajnu ulogu u regulaciji replikacije i diseminacije herpes virusa. Reaktivacija herpes virusa relativno je česta u bolesnika na anti TNF- $\alpha$  terapiji (23). Prema ECCO smjernicama (21) nije potrebno određivati serološki status za Cytomegalovirus, Herpes simplex virus i Epstein-Barrov virus prije započinjanja anti TNF- $\alpha$  terapije, dok se bolesnici koji nisu preboljeli vodene kozice ili herpes zoster i nisu cijepljeni Varicella zoster virus cjepivom prije uporabe imunomodulatorne terapije moraju cijepiti. Da bi se odredilo hoće li se bolesnik cijepiti ili ne serološki se određuje VZV IgG. Cjepivo koje se koristi je živo cjepivo, pa se u slučaju cijepljenja početak terapije mora odgoditi za najmanje tri tjedna nakon cijepljenja (21).

Humani papiloma virus najčešća je spolno prenosiva bolest. Procjenjuje se da je preko 50% spolno aktivne populacije zaraženo humanim papiloma virusom. Opisano je preko 100 tipova HPV-a, od kojih se preko 40 prenosi spolnim putem. S obzirom na rizik za razvoj displazije i neoplazije dijelimo ih u dvije skupine: niskorizične i visokorizične. "Niskorizični" tipovi virusa povezani su s blagom displazijom, dok su "visokorizični" tipovi virusa povezani s displazijom visokog stupnja te neoplazmama cerviksa i anusa. Prije započinjanja terapije blokatorom TNF- $\alpha$  obavezan je ginekološki pregled i bris cerviksa. Također obavezan je ginekološki pregled svake godine i cijepljenje.

Prisustvo apscesa predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za aplikaciju anti TNF- $\alpha$ . Sumnja na intraabdominalni apsces mora se isključiti, najbolje magnetskom rezonancom. Kod svakog relapsa kolitisa na terapiji, a prije modifikacije imunomodulatorne terapije, potrebno je isključiti superinfekciju s *Clostridium difficile* i citomegalovirusnu infekciju. Pozitivan test na *Clostridium difficile* A i B endotoksin u stolici predstavlja kontraindikaciju za aplikaciju anti TNF- $\alpha$ . Probir na latentnu ili subkliničku CMV infekciju prije započinjanja

imunomodulatorne terapije nije potreban rutinski, ali u slučaju relapsa ili pogoršanja kolitisa na terapiju CMV kolitis mora biti isključen tkivnim PCR-om ili imunohistokemijski. CMV infekcija dokazana u bioptatu predstavlja kontraindikaciju za uvođenje anti TNF- $\alpha$  (18) (21). U bolesnika s recidivirajućim urinarnim infekcijama potrebno je učiniti urinokulturu.

Cijepljenje živim cjepivom kontraindicirano je u bolesnika s upalnim bolestima crijeva tijekom terapije blokatorima TNF- $\alpha$ , ali i za vrijeme uzimanja druge imunosupresivne terapije. Iznimka je monoterapija kortikosteroidima u dozi manjoj od 20 mg/dnevno (18). Idealno bi bilo cijepiti bolesnike neposredno nakon postavljanja dijagnoze.

Prema ECCO smjernicama (21) u svakog bolesnika s upalnom bolesti crijeva, osim redovitog cijepljenja u dječjoj i odrasloj dobi, treba razmotriti i sljedeća cjepiva:

1. U svih seronegativnih bolesnika preporučuje se cijepljenje hepatitis B cjepivom.
2. Cijepljenje za vodene kozice (u slučaju negativne anamneze za preboljele vodene kozice i herpes zoster te u bolesnika koji nisu cijepljeni i imaju negativan serološki test na VZV) provodi se isključivo u vremenu kada bolesnici ne uzimaju imunosupresivnu terapiju i to najmanje tri tjedna prije terapije i najmanje tri i više mjeseci nakon prestanka iste.
3. Humani papiloma virus (HPV) u dobi između 11 i 12 godina. Djevojke se mogu cijepiti još i u dobi od 13 – 18 godina. Cijepljenje se ne preporučuje u muškaraca, niti u žena mlađih od 9 godina i starijih od 26 godina. Cjepivo je neživo i može se aplicirati u imunokompromitiranih bolesnika.
4. Cijepljenje trovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv sezonske gripe preporučuje se svim bolesnicima s upalnim bolestima crijeva. Cjepivo ne utječe na aktivnost bolesti i nije potrebna kontrola serokonverzije unatoč imunosupresivnoj terapiji. Ne preporučuje se uporaba živog atenuiranog cjepiva.
5. Preporučuje se cijepljenje 23-valentnom pneumokoknim cjepivom jednom u pet godina.

Tablica 5. Priprema bolesnika s upalnim bolestima crijeva za terapiju blokatorom TNF- $\alpha$

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Detaljna anamneza</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bakterijske i gljivične infekcije</li> <li>• BCG, kontakt s oboljelima od TBC-a</li> <li>• Ranije infekcije herpes virusima (HS, VZV)</li> <li>• Dosadašnja redovita cjeviva s uvidom u Kalendar cijepljenja</li> <li>• Cjepivo protiv hepatitisa B</li> <li>• Prethodna i buduća putovanja u krajeve s endemskim infekcijama i u trope</li> </ul> |
| <b>Klinički pregledi</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifikacija bilo kakve lokalne ili sistemske infekcije</li> <li>• Neurološki pregled</li> <li>• Pregled stomatologa</li> <li>• Ginekološki pregled i uzimanje cervikalnog brisa</li> </ul>                                                                                                                                                      |
| <b>Laboratorijski testovi</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukogram (kod leukopenije i CD4)</li> <li>• Transaminaze</li> <li>• CRP, analiza urina</li> <li>• HCV, HBV i HIV serologija</li> <li>• VZV serologija ovisno o anamnestičkim podacima</li> <li>• Pregled stolice i serologija na strongiloidijazu u slučaju boravka u tropima</li> </ul>                                                          |
| <b>Cijepljenje</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis B</li> <li>• VZV</li> <li>• HPV</li> <li>• Sezonska gripa</li> <li>• Pneumokok</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                |

Rezultati ovog rada pokazuju kako je u vrijeme hospitalizacije bolesnik s najdužim tijekom bolesti već dugi niz godina bolovao od upalne bolesti crijeva (372 mjeseca), dok je bolesnik s najkraćim tokom bolesti svega mjesec dana imao dijagnozu upalne bolesti crijeva. To je pokazatelj kako duljina trajanja bolesti nije presudan čimbenik za razvijanje komplikacija. Naime postoji čitav niz studija koje pokazuju da je za sprječavanje razvitka komplikacija najvažniji pravilno odabrani terapijski pristup. Valja naglasiti da unutar Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa postoje brojni fenotipovi za svaku pojedinu bolest. Odabir lijeka ponajviše ovisi o fenotipu bolesti pa je sve više recentnih studija koje nastoje definirati prediktore teških formi bolesti kod kojih će najvjerojatnije biti potrebna uporaba biološke terapije.

Dosadašnji pristup liječenju upalnih bolesti crijeva, tzv. „Step-up pristup“, temelji se na korištenju indukcijske terapije agensima koji imaju limitiranu sistemsku toksičnost, te terapijom održavanja nakon 1 ili 2 epizode relapsa. Takav pristup pokazao se uspješnim kod lakših i srednje teških formi bolesti. Ipak postoji veliki broj dokaza da kod težih formi bolesti strategija rane uporabe više potentne imunosupresivne terapije, tzv. „Top-down pristup“, ima bolji terapijski uspjeh i mogao bi biti optimalni pristup kod adekvatno selektiranih pacijenata. Zbog svega navedenog Top-down pristup smatra se budućnošću biološke terapije.

## **6. ZAKLJUČAK**

Zaključci istraživanja su:

1. Od ukupno 60 bolesnika obuhvaćenih ovim istraživanjem najviše ih je bolovalo od Crohnove bolesti (32 bolesnika - 53%), nešto manje od ulceroznog kolitisa (24 bolesnika - 40%), dok su samo 4 bolesnika (7%) imala nedeterminirani kolitis.

2. U trenutku prijama najmlađi bolesnik imao je 18 godina, najstariji 72 godine. Mladih od 30 godina bilo je 21 (35%), 20 bolesnika (33%) je imalo 31-50 godina, a preostalih 19 (32%) su imali 51 i više godina. Prosječna dob u trenutku prijama bila je 36 godina. Što se tiče spolne raspodjele 57% hospitaliziranih bili su muškog spola, dok su 43% bili ženskog spola.

3. Istraživanje je pokazalo kako su komplikacije upalne bolesti crijeva učestale, osobito kod Crohnove bolesti koja je sklonija komplikacijama jer je klinički i patohistološki teža bolest od ulceroznog kolitisa. S obzirom na izrazito veliku razliku trajanju bolesti za vrijeme hospitalizacije jasno je kako duljina trajanja bolesti nije ključni faktor kod razvoja komplikacija koje zahtijevaju hospitalizaciju.

4. U liječenju upalnih bolesti crijeva uobičajeno se koristi 5 skupina lijekova: aminosalicilati, kortikosteroidi, imunomodulatori, antibiotici, te biološka terapija. Prije hospitalizacije najčešće korišteni lijekovi bili su aminosalicilati. Kortikosteroide, imunomodulatore te biološku terapiju koristilo je manje bolesnika, dok je broj bolesnika na antibiotskoj terapiji bio izuzetno nizak. Za vrijeme hospitalizacije znatno je porasla uporaba antibiotika, te su oni uz aminosalicilate bili najčešće korišteni lijekovi. Uporaba imunomodulatora i kortikosteroida nije se mijenjala, ali je broj bolesnika liječenih biološkom terapijom smanjen jer je uporaba antibiotika kontraindikacija za uporabu biološke terapije.

5. Preporuke prilikom otpusta prvenstveno su se odnosile na terapijski pristup. Vrlo često je slučaj bio da se antibiotska terapija nastavi još kratko vrijeme po otpustu, a nakon toga nastavak terapije kakva je bila prije hospitalizacije. Ipak kod određenog broja bolesnika iskazana je potreba je za uvođenjem biološke terapije. Uobičajena praksa je da se mjesec dana po otpustu napravi kontrolni pregled kako bi se utvrdilo stanje bolesnika.



1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2066–78.
2. Cho JH, Weaver CT. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1327–39.
3. M’Koma AE. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2013;6:33–47.
4. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Feldman E, Rotter JI. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989;97(4):900–4.
5. Yamamoto S, Ma X. Role of Nod2 in the development of Crohn’s disease. *Microbes Infect*. 2009;11(12):912–8.
6. Vucelić B, Čuković-Čavka S, urednici. *Upalne bolesti crijeva*. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 4. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008;6:794-804
7. Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2011;17(48):5246–59.
8. Molnár T, Tiszlavicz L, Gyulai C, Nagy F, Lonovics J. Clinical significance of granuloma in Crohn’s disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(20):3118–21.
9. Beery RM, Kane S. Current approaches to the management of new-onset ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:111–32.
10. Parray FQ, Wani ML, Malik AA, Wani SN, Bijli AH, Irshad I, Hassan NU. Ulcerative Colitis: A Challenge to Surgeons. *Int J Prev Med*. 2012;3(11):749–63.
11. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, et al. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1242-7.
12. Guo Y, Lu N, Bai A. Clinical Use and Mechanisms of Infliximab Treatment on Inflammatory Bowel Disease: A Recent Update. *BioMed Research International*. 2013;2013:581631.
13. Triantafillidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Design, Development and Therapy*. 2011;5:185-210.
14. Shi X, Zhou W, Huang H, Zhu H, Zhou P, Ju D. Inhibition of the inflammatory cytokine tumor necrosis factor- $\alpha$  with etanercept provides protection against lethal H1N1 influenza infection in mice. *Critical Care*. 2013;17(6):R301.

15. Chebli JM, Gaburri PD, Chebli LA, da Rocha Ribeiro TC, Pinto AL, Ambrogini Júnior O, et al. A guide to preparation of patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2014;20:487-98.
16. Hu S, Liang S, Guo H, Zhang D, Li H, Wang X, et al. Comparison of the Inhibition Mechanisms of Adalimumab and Infliximab in Treating Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -Associated Diseases from a Molecular View. *The Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(38):27059-67.
17. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1593-610.
18. Pache I, Rogler G, Felley C. TNF-alpha blockers in inflammatory bowel diseases: practical consensus recommendations and a user's guide. *Swiss Med Wkly*. 2009;139(19-20):278-87.
19. Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for using the QuantiFERON<sup>®</sup>-TB test for diagnosing latent Mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-2):15-8.
20. Popović-Grle S, Babić-Naglić D. Diagnostics of latent tuberculosis (TB) in adult vaccinated patients (BCG) in Croatia before introduction of tumor necrosis factor antagonist therapy. *Reumatizam*. 2008;55(1):31-5.
21. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Col*. 2009;3(2):47-91.
22. B. Sinčić Mijandrušić, A. Vince. Probir na oportunističke infekcije i cijepljenje prije početka biološke terapije. *Acta Med Croatica*. 2013;67(2):165-70
23. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. Review article: chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(1):20-34.

## **8. SAŽETAK**

**NASLOV:** Probir bolesnika s upalnom bolešću crijeva za liječenje biološkom terapijom.

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Analizirati učestalost komplikacija kod bolesnika s upalnom bolesti crijeva koje zahtijevaju hospitalizaciju. Odrediti uobičajeno i najčešće korišteno liječenje bolesnika koji se hospitaliziraju, te odrediti preporuke kod otpusta.

**MATERIJAL I METODE:** Izvršeno je retrospektivno istraživanje u kojem je obrađeno 60 bolesnika koji su pod dijagnozom upalne bolesti crijeva primljeni na Kliniku za unutarnje bolesti, KBC Split u razdoblju od 2012. godine do 2015. godine. Obrađeni su podaci iz povijesti bolesti o dobi, spolu, vremenu proteklom od dijagnoze, laboratorijskim nalazima, te liječenju. Korišten je program Microsoft Excel za obradu podataka.

**REZULTATI:** Od 60 obrađenih bolesnika 32 (53%) je bolovalo od Crohnove bolesti, 24 (40%) od ulceroznog kolitisa, a 4 (7%) su imala nedeterminirani kolitis. Najmlađi bolesnik imao je 18 godina, najstariji 72 godine. Srednja dob je bila 36 godina. 34 bolesnika su bila muškog spola (57%), dok su 26 bili ženskog spola (43%). Upalna bolest crijeva je kod 8 bolesnika bila novootkrivena (13%), dok je kod 52 bolesnika (87%) poznata već od prije. Najduži tijek bolesti bio je 372 mjeseca, dok je najkraći bio 1 mjesec. Razlog hospitalizacije najčešće su bile učestale proljevaste stolice (40 bolesnika – 67%). Zatim krv u stolici (28 bolesnika – 47%), bol u trbuhu (22 bolesnika – 37%), febrilitet (18 bolesnika – 30%), opća slabost (9 bolesnika – 15%) i najrjeđe uporno povraćanje (4 bolesnika – 7%). 17 bolesnika (28%) bilo je slabije, 41 bolesnik (68%) srednje, a samo 2 bolesnika (4%) bila su jače koštano-mišićne građe. 33 bolesnika (55%) bila su hospitalizirana kraće od 10 dana, 16 (27%) između 10 i 20 dana, a 11 (18%) duže od 20 dana. Najčešće korištene skupine lijekova bili su aminosalicilati i kortikosteroidi. Uporaba antibiotika povećala se za vrijeme hospitalizacije i po otpustu. Korištenje biološke terapije se smanjilo za vrijeme hospitalizacije.

**ZAKLJUČAK:** Komplikacije upalne bolesti crijeva su učestale, osobito kod Crohnove bolesti koja je sklonija komplikacijama jer je klinički i patohistološki teža bolest od ulceroznog kolitisa. Duljina trajanja bolesti nije ključni faktor kod razvoja komplikacija. Prije hospitalizacije najčešće korišteni lijekovi bili su aminosalicilati. Kortikosteroid, imunomodulatori i biološka terapija rjeđe, a antibiotici najrjeđe. Za vrijeme hospitalizacije porasla je uporaba antibiotika, a smanjena uporaba biološke terapije jer je uporaba antibiotika kontraindikacija za uporabu biološke terapije. Po otpustu često se antibiotska terapija nastavljala kratko vrijeme, a nakon toga nastavak terapije kakva je bila prije hospitalizacije. Kod određenog broja bolesnika iskazana je potreba za uvođenjem biološke terapije.

## 9. SUMMARY

**THESIS TITLE:** Screening of patients with inflammatory bowel disease for the treatment with biological therapy.

**RESEARCH OBJECTIVE:** To analyze the frequency of complications in patients with inflammatory bowel disease that require hospitalization. To identify common and most commonly used treatment for patients who are hospitalized, and to determine the recommendations at release.

**MATERIAL AND METHODS:** Retrospective study has been done which included 60 patients who were diagnosed with inflammatory bowel disease, admitted to the Clinic for Internal Medicine, University Hospital Split in the period from year 2012 to year 2015. Data from their files (gender, age, time since diagnosis, laboratory results and treatment) were analysed. Microsoft Excel was used for data analysis.

**RESULTS:** Of the 60 patients included 32 (53%) suffered from Crohn's disease, 24 (40%) from ulcerative colitis and 4 (7%) had indeterminate colitis. The youngest patient was 18, the oldest 72 years old. The median age was 36 years. 34 patients were male (57%), while 26 were female (43%). Inflammatory bowel disease was newly discovered at 8 patients (13%), while 52 patients (87%) were already diagnosed before. The longest course of disease was 372 months, while the shortest was 1 month. The most frequent reason for hospitalization were watery stools (40 patients - 67%). Other reasons were blood in the stool (28 patients - 47%), abdominal pain (22 patients - 37%), fever (18 patients - 30%), weakness (9 patients - 15%) and least often persistent vomiting (4 patients - 7 %). 17 patients (28%) had low, 41 patients (68%) medium, and only 2 patients (4%) high nutritional status. 33 patients (55%) were hospitalized for less than 10 days, 16 (27%) between 10 and 20 days, and 11 (18%) more than 20 days. The most commonly used drugs were aminosalicylates and corticosteroids. Use of antibiotics has increased during hospitalization and after release. Use of biological therapy was reduced at the time of hospitalization.

**CONCLUSION:** The complications of inflammatory bowel disease are frequent, especially in Crohn's disease, which is more prone to complications as it is clinically and histologically more severe disease than ulcerative colitis. The duration of illness was not a key factor in the development of complications. Before hospitalization most commonly used drugs were aminosalicylates. Corticosteroids, immunomodulators and biologic therapy were used less often, and antibiotics are the rarest. During hospitalization use of antibiotics had increased and the use of biological therapy had decreased because the use of antibiotics is a contraindication

for the use of biological therapie. After discharge, antibiotic therapy often continued for a short period of time. Antibiotic therapy was then followed by the same therapy as before hospitalization. Some patients also needed the introduction of biological therapy.



## **ANTE GOTOVAC**

### **Datum i mjesto rođenja:**

- 19. listopada 1990. godine u Splitu

### **Državljanstvo:**

- hrvatsko

### **Adresa stanovanja:**

- Stepinčeva 65, 21000 Split  
e mail: ante1910@gmail.com

### **Obrazovanje:**

- 1997. – 2005. Osnovna škola „Gripe“ u Splitu
- 2005. – 2009. Zdravstvena škola Split
- 2009. – 2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu – doktor medicine

### **Strani jezici:**

- B2 razina engleskog jezika
- A2 razina njemačkog jezika