

LIJEČENJE ULCEROZNOG KOLITISA I CROHNOVE BOLESTI

brošura za bolesnike

treće, dopunjeno i prošireno izdanje



HRVATSKO UDRUŽENJE
ZA CROHNOVU BOLEST
I ULCEROZNI KOLITIS
CROATIAN CROHN'S AND
ULCERATIVE COLITIS ASSOCIATION
www.hucuk.hr



GRAD
ZAGREB

Autori:

Prof. dr. sc. Silvija Čuković-Čavka, dr. med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Dr. sc. Ana Kunović, dr. med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Prim. Dora Grgić, dr. med., KBC Zagreb, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Mislav Jelaković, dr. med., KBC Zagreb, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Prim. dr. sc. Nikša Turk, dr. med., KBC Zagreb, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Prof. dr. sc. Marko Brinar, dr. med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Referentni centar za upalne bolesti crijeva

Klinički bolnički centar Zagreb

Ulica Mije Kišpatića 12, 10000 Zagreb

IZRADA PO PROGRAMU:

„Dvadeset plus – i u bolesnom tijelu zdrav duh“

VODITELJ PROGRAMA:

Željko Gardlo

NAKLADNIK:

Hrvatsko udruženje za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis

TISAK:

Meglaj dizajn d.o.o., Zagreb



Ova je brošura izrađena uz financijsku podršku Grada Zagreba. Sadržaj ove brošure u isključivoj je odgovornosti Hrvatskog udruženja za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis i ni pod kojim se uvjetima ne može smatrati kao odraz stajališta Grada Zagreba.

ISBN: 978-953-49898-4-5

CIP zapis je dostupan u računalnome katalogu Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu pod brojem 001262036.

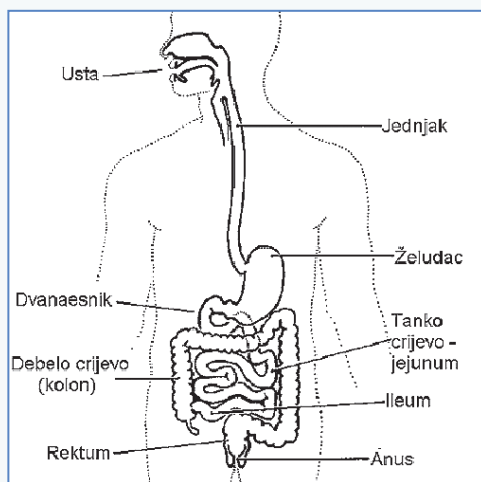
Zagreb, 2025.

SADRŽAJ

UVOD	str. 5
OPĆI PRINCIPI LIJEČENJA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA	str. 10
Koji se lijekovi primjenjuju u liječenju upalnih bolesti crijeva?	str. 11
Što su aminosalicilati?	str. 12
Što su glukokortikoidi?	str. 13
Što su imunosupresivi?	str. 15
Što su biološki lijekovi?	str. 19
Što su JAK inhibitori?	str. 24
Što su antibiotici?	str. 26
Na što trebaju paziti osobe koje se liječe imunosupresivima i biološkim lijekovima?	str. 29
Koji se lijekovi smiju primjenjivati u trudnoći i tijekom dojenja?	str. 30
Koja je funkcija prehrane u liječenju upalnih bolesti crijeva?	str. 34
Kirurško liječenje upalnih bolesti crijeva	str. 35
LIJEČENJE ULCEROZNOG KOLITISA	str. 36
Kako liječnik odabire lijekove kojima će liječiti bolesnika s ulceroznim kolitisom?	str. 36
Da li je moguće trajno izliječiti ulcerozni kolitis?	str. 37
Kad se ulcerozni kolitis liječi kirurški?	str. 38
LIJEČENJE CROHNOVE BOLESTI	str. 41
Kako se pristupa liječenju različitih oblika Crohnove bolesti?	str. 41
Kad se Crohnova bolest operira?	str. 41
UMJESTO ZAKLJUČKA	str. 44
LITERATURA	str. 45
POPIS SLIKA	str. 46

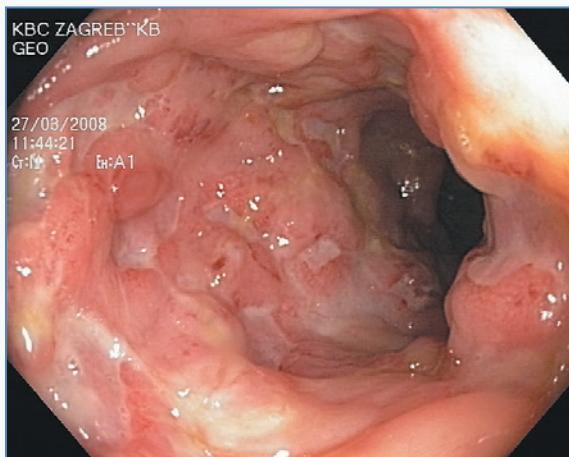


Upalne bolesti crijeva ili *IBD*, kako se skraćeno nazivaju u medicinskoj literaturi i komunikaciji prema engleskim riječima **Inflammatory Bowel Disease**, predstavljaju kronične upalne bolesti koje zahvaćaju probavnu cijev, ali i različite druge organe u tijelu bolesnika. Probavna cijev počinje od usta i sastoji se od jednjaka, želuca, tankog i debelog crijeva (slika 1), a povremene ili trajne upalne promjene mogu se pojaviti i na organima izvan probavne cijevi (zglobovi, koža, oči, žučni vodovi, jetra).

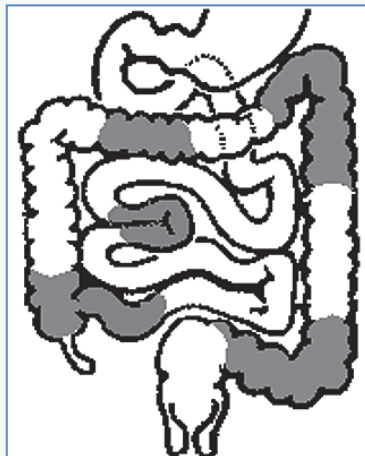


Slika 1. Prikaz probavne cijevi

Te promjene se nazivaju *ekstraintestinalne* ili *vancrijevne manifestacije bolesti*. Bolest se može pojaviti u bilo kojem razdoblju života. U skupini upalnih bolesti crijeva razlikuju se tradicionalno tri bolesti: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis i intermedijarni kolitis. Crohnova bolest je dobila ime po američkom liječniku Burillu Crohnu koji ju je opisao 1931. godine. Upalne promjene u Crohnovoj bolesti (slika 2) zahvaćaju sve slojeve stijenke crijeva, mogu se pojaviti u bilo kojem dijelu probavne cijevi i ne pojavljuju se kontinuirano nego se izmjenjuju područja upale i normalne sluznice crijeva (slika 3). Naziv *ulcerozni kolitis* označava isključivo upalu debelog crijeva (kolon - lat. riječ koja znači debelo crijevo; kolitis - lat. riječ koja označava upalu debelog crijeva). Upala zahvaća samo sluznicu i to često u obliku čireva (ulcus - lat. riječ za čir, vried) pa je to razlog zašto se ovaj kolitis naziva ulceroznim (slika 4).

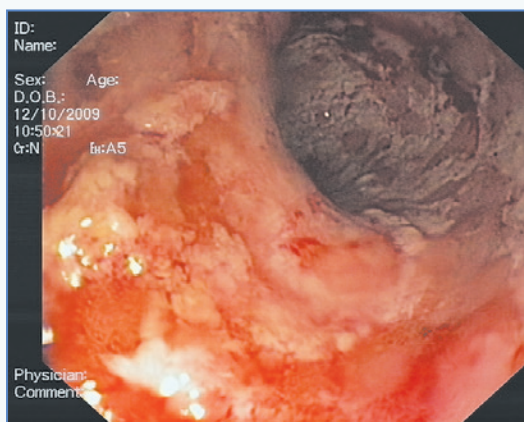


Slika 2. Chronova bolest - endoslika



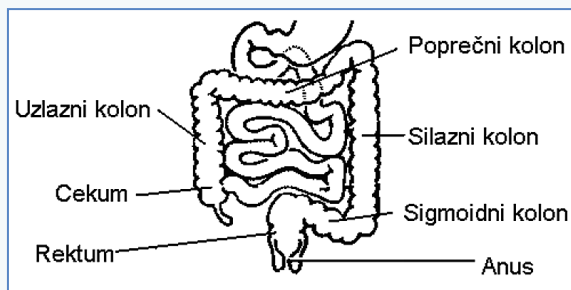
Slika 3. Prikaz upalom zahvaćenih dijelova crijeva u Crohnovoj bolesti (označeno bojom)

Kod ulceroznog kolitisa upala se širi uvijek u kontinuitetu što znači bez preskakanja nekih područja crijeva kao što se vidi kod Crohnove bolesti. Ulcerozni kolitis u probavnoj cijevi zahvaća isključivo debelo crijevo. Upala uvijek zahvaća izlazni dio crijeva (rektum) te se može širiti prema gornjim dijelovima debelog crijeva - prema zavojitom crijevu (sigmoidni kolon) i silaznom debelom crijevu (kolon descendens), poprečnom (transverzum) i uzlaznom (ascendens), sve do slijepog dijela crijeva (cekum) (slika 6). To je dio debelog crijeva koji se spaja s završnim dijelom tankog crijeva koji se zove terminalni ileum (slika 1). Ovisno o tome koji dio debelog crijeva je zahvaćen bolešću, razlikuju se četiri različita osnovna oblika bolesti: proktitis



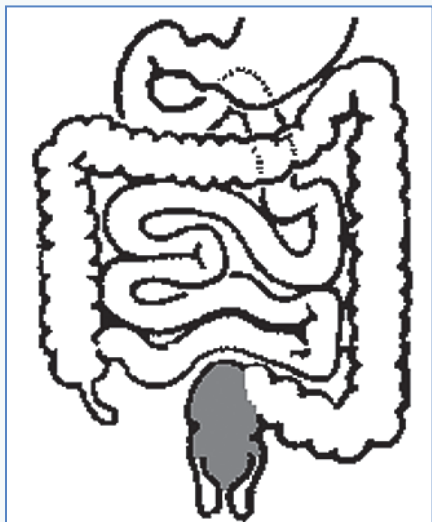
Slika 4. Ulcerozni kolitis - endonalaz

(kad upala zahvaća samo rektum) (slika 6), lijevostrani kolitis (kad upala zahvaća lijevi dio debelog crijeva: rektum, sigmoidni dio, silazni kolon), ekstenzivni kolitis (kad upala zahvaća debelo crijevo iznad lijenalne fleksure odnosno zavoja debelog crijeva smještenog ispod slezene) i pankolitis (kad upala zahvaća čitavo debelo crijevo (slika 7). Nedeterminirani kolitis je oblik upale debelog crijeva koji se ne može na temelju svih dostupnih pretraga definitivno razlučiti kao ulcerozni ili Crohn kolitis nego ima zajedničke karakteristike i jedne i druge bolesti.

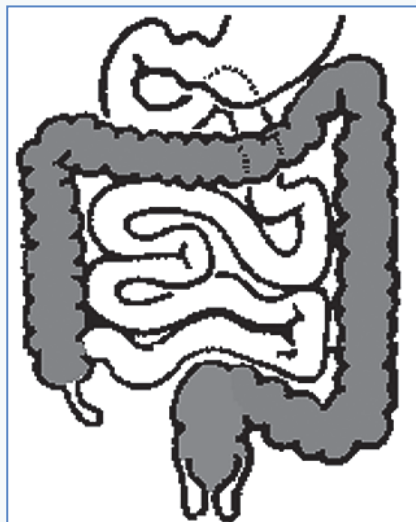


Slika 5. Dijelovi debelog crijeva

Uzrok nastanka upalnih bolesti crijeva nije sasvim jasan, ali zna se da je u podlozi bolesti poremećaj imunosnog (obrambenog) sustava čovjeka. Smatra se da se takva upala može dogoditi samo kod osoba koje nose određene promjene na svojim genima, i to na poticaj čimbenika iz okoliša. Širom svijeta intenzivno se istražuju promjene na genima bolesnika i štetni čimbenici iz okoliša koji bi mogli dati odgovor na pitanje kako nastaju upalne bolesti crijeva. Zadnjih godina se smatra da središnju ulogu u nastanku upale u crijevu igraju bakterije koje se nalaze u crijevu čovjeka tzv. mikrobiota. Otkriveno je mnoštvo promjena na genima koje se mogu povezati s nastankom bolesti, a do sada jedini sigurno dokazani čimbenik rizika za nastanak i lošu prognozu bolesti iz okoliša je pušenje. Bolest se može stišati i tako ući u fazu mirovanja koju liječnici nazivaju remisija (od lat. riječi *remissio* koja znači mirovanje), ali je za sada neizlječiva. Osim toga, tijekom bolesti se ne može predvidjeti na temelju vidljivih karakteristika bolesti, ali niti na temelju danas dostupnih pretraga. Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja vjerujemo kako će nam u budućnosti u tome pomoći rezultati genetskih analiza bolesnika i primjećene razlike u izlučivanju određenih tvari imunosnog sustava pojedinog bolesnika, a koje se objektivno mogu mjeriti u krvi, stolici ili tkivu crijeva.



Slika 6. Proktitis (označen sivom bojom)



Slika 7. Pankolitis (označen sivom bojom)

Ova brošura pisana je za vas bolesnike. Kako ste uzeli ovu knjižicu u ruke, pretpostavljamo da bolujete od ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti ili ste možda član obitelji bolesnika, a možda i njihov obiteljski liječnik ili jednostavno prijatelj. Obitelj i prijatelji vrlo su važni za oboljele. Naime, upalne bolesti crijeva su za oboljele ponekad vrlo iscrpljujuće i uzimaju mnogo životne energije, ali kad se uspije smiriti upalna aktivnost bolesti, s ovim bolestima može se živjeti i kvalitetno i dobro. Kako uspjeh liječenja zaista ne ovisi samo o lijekovima i liječniku nego i o Vašem znanju o bolesti i aktivnom sudjelovanju u postupku odabira lijeka i provođenju liječenja, nadamo se da će Vam barem pokoja informacija u ovoj brošuri biti nova i na taj način pomoći da s ovom bolesti živite lakše i sigurnije. U nekim fazama bolesti potrebno je pristupiti liječenju i kirurškim tehnikama. No, najprije ćemo vam opisati lijekove koji se upotrebljavaju u suvremenom liječenju upalnih bolesti crijeva, njihovu moguću učinkovitost i rizike razvoja nuspojava. Kod opisa svakog pojedinog lijeka navest ćemo medicinski naziv (naziva se još i generički) i u zagradi tvornički naziv preparata kojim se bolesnici liječe u Hrvatskoj. U svojoj medicinskoj dokumentaciji (otpusna pisma, nalazi dijagnostičkih postupaka, specijalistički nalazi) često susrećete latinske riječi kojima mi liječnici označavamo dijagnozu, postupak ili stanje Vaše bolesti. Vi koji duže vrijeme bolujete od Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa sigurno ste već sasvim usvojili latinske

nazive, ali za one kojima je tek nedavno postavljena dijagnoza, obrazložiti ćemo ih i objasniti jednostavnim riječima kako bi mogli točnije razumjeti tijekom svoje bolesti i liječenja.

Stoga počnimo najprije u prvom dijelu s općim pravilima liječenja upalnih bolesti crijeva i opisom pojedinih lijekova koji se primjenjuju u liječenju upalnih bolesti crijeva, u drugom dijelu objasniti ćemo specifičnosti liječenja ulceroznog kolitisa, a u trećem razmotriti detalje liječenja Crohnove bolesti.



OPĆI PRINCIPI LIJEČENJA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Bolesnike s upalnim bolestima crijeva (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis) liječimo prema pravilima medicinske struke, ali individualnim pristupom. Što to znači? To znači da se liječnik specijalista gastroenterolog pri odabiru lijeka pridržava stručnih preporuka za liječenje ovih bolesti (npr. *ECCO guidelines* – Smjernice Europskog udruženja za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis) i analizira sljedeće karakteristike bolesti konkretnog bolesnika: lokalizaciju (mjesto upale u organizmu), proširenost bolesti u crijevu (ekstenziju) i aktivnost bolesti. Liječnik traži za novonastalim komplikacijama i pridruženim manifestacijama bolesti na drugim organima i organskim sustavima koje mogu utjecati na odabir lijeka. I tek nakon detaljne analize stanja bolesti, liječnik se odlučuje za određenu vrstu lijeka. Aktivnost bolesti se procjenjuje prema kliničkim simptomima, laboratorijskim nalazima, nalazu endoskopskog pregleda crijeva, a u novije vrijeme se preporuča i pregled magnetom (MR enterografija) i ultrazvukom crijeva kojima je moguće vidjeti upalu u svim slojevima stijenke, a ne samo na sluznici kako se vidi endoskopskim pregledom. Često se aktivnost bolesti izražava i određenim brojem bodova prema različitim indeksima koji su uspostavljeni upravo zato da bi procjena aktivnosti bolesti mogla biti objektivnija. Ostali čimbenici važni za procjenu odabira vrste liječenja su dob bolesnika, druge pridružene kronične bolesti, psihički profil bolesnika i obiteljska anamneza (podaci o bolestima u obitelji).

U donošenju odluke o načinu liječenja bolesnik svakako treba aktivno sudjelovati. Naime, svaki način liječenja i svaki lijek ima osim pozitivnih strana i moguće nuspojave. Specijalista gastroenterolog koji Vam je dijagnosticirao bolest obrazložiti će Vam načine djelovanja lijekova, koliko dugo treba pričekati do njihovog potpunog učinka i koje su moguće nuspojave kako biste mogli zajedno s njim odabrati način liječenja koji Vam je najprihvatljiviji. S druge strane, Vaš obiteljski liječnik iznimno je važan u procesu liječenja, praćenja određenih mogućih nuspojava i ranog prepoznavanja eventualnih komplikacija bolesti.

Koji se lijekovi primjenjuju u liječenju upalnih bolesti crijeva?

Danas liječnici raspolažu sa sljedećim grupama lijekova za liječenje upalnih bolesti crijeva:

1. Aminosalicilati: sulfasalazin (Sulfasalazin, Salazopyrin) i mesalazin (Salofalk, Pentasa)
2. Glukokortikoidi: prednisolon (Decortin), metilprednisolon (Medrol, Solu-Medrol) i budesonid (Budosan, Cortiment)
3. Imunosupresivi: azatioprin (Imuran), metotreksat (Metotrexat), ciklosporin (Sandimmune, Neoral)
4. Biološki lijekovi: infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), golimumab (Simponi), vedolizumab (Entyvio), ustekinumab (Stelara), mirikizumab (Omvoh)
Biosimilari infliksimaba: Remsima, Inflectra, Flixabi, Zessly
Biosimilari adalimumaba: Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi, Amgevita, Hukyndra, Yuflyma
Biosimilari ustekinumaba: Pyzchiva, Uzpruvo, Otulfi
JAK inhibitori: tofacitinib (Xeljanz), Upadacitinib (Rinvoq), filgotinib (Jyseleca)
SP1R modulatori: ozanimod (Zeposia)
5. Antibiotici: ciprofloksacin (Ciprinol, Ciprobay) i metronidazol (Medazol)

Lijekovi koji će uskoro biti dostupni za liječenje upalnih bolesti crijeva:

IL-23 blokatori: risankizumab (Skyrizi); Guselkumab (Tremfya)
S1P receptor modulatori: etrasimod (Velsipity)



Što su aminosalicilati?

Aminosalicilati su osnovni protuupalni lijekovi koji se odavno koriste u medicini. Prvi aminosalicilat, sulfasalazin, otkrila je davne 1938. godine profesorica Nanna Svarz u Stockholmu. Postoje dvije osnovne vrste aminosalicilata: stariji SULFASALAZIN (Salazopyrin, Sulfasalazin) i noviji MESALAZIN (Salofalk, Pentasa, Asacol). Prema važećim smjernicama za liječenje upalnih bolesti crijeva, aminosalicilati su važan lijek izbora za liječenje ulceroznog kolitisa, ali se više ne preporučaju za liječenje Crohnove bolesti, ni za postizanje ni za održavanje remisije.

Aminosalicilati djeluju protuupalno jer sadrže aminosalicilnu kiselinu te većim dijelom djeluju topički što znači da uglavnom djeluju na mjestu gdje aktivna supstanca lijeka dolazi u dodir sa sluznicom. Tako u rektumu ili lijevostranom ulceroznom kolitisu liječnik obično kombinira oba pripravka mesalazina u isto vrijeme - to znači da bolesnik treba uzimati mesalazin na usta i lokalno analno primjenjivati klizmu ili čepiće. Vrlo je važno napomenuti da je u aktivnoj fazi ulceroznog kolitisa potrebno inzistirati na punoj dozi lijeka (4-6 grama). U mirnoj fazi bolesti (remisiji) moguće je nastaviti liječenje najmanjom dozom koja je dokazano učinkovita u sprečavanju relapsa (pogoršanja) bolesti, a to je 2 grama mesalazina dnevno. Prema rezultatima brojnih istraživanja, terapija se uzima trajno i naziva se terapija održavanja remisije. Naime, uzimanje navedene doze mesalazina ima dva cilja: sprečavanje buđenja aktivnosti bolesti i sprečavanje razvoja zloćudnih promjena u debelom crijevu koje su češće u bolesnika kod kojih bolest traje više godina. Zato je uputa koju bolesnici ponekad dobiju od nedovoljno informiranih osoba o mogućnosti prekidanja terapije u razdobljima kad se dobro osjećaju, potpuno je neadekvatna i štetna i može dovesti do razvoja ozbiljnih komplikacija bolesti. Jedinu iznimku predstavlja vrlo ograničena upala sluznice završnog dijela debelog crijeva, rektuma (slika 7) koja se naziva proktitis. To je jedini oblik bolesti kod kojeg je kod potpunog odgovora i nestanka upalnih promjena moguće bolesnika samo pažljivo klinički pratiti, bez trajne terapije.

Sulfasalazin je stariji oblik lijeka s više mogućih nuspojava od novijeg mesalazina te se stoga primjenjuje rjeđe, ali svakako je lijek izbora u slučaju bolesti koja osim na crijevu ima pridružene upalne promjene na zglobovima jer zglobni simptomi često izvrsno reagiraju na terapiju sulfasalazinom.

Što su glukokortikoidi?

Prirodni glukokortikoidi su hormoni koje proizvodi kora nadbubrežne žlijezde, jednog malog, ali vrlo važnog organa za održanje života. Imaju brojne fiziološke funkcije koje su neophodne za održavanje ravnoteže izmjene tvari u organizmu, rasta i života u raznim uvjetima stresa. Glukokortikoidi koje primjenjujemo za liječenje u medicini sintetski su lijekovi proizvedeni prema njihovoj prirodnoj kemijskoj formuli. Četrdesetih godina prošlog stoljeća otkriveno je da glukokortikoidi mogu biti učinkoviti u liječenju reumatoidnog artritisa, a prvo istraživanje u ulceroznom kolitisu kojim je dokazana učinkovitost glukokortikoida proveo je i objavio rezultate svjetski poznati gastroenterolog prof. Sidney Troulove u Oxfordu još davne 1955. godine. To su vrlo snažni protuupalni lijekovi koji smiruju simptome aktivne upale u crijevu (Decortin, Medrol, Solu-Medrol, Budosan, Cortiment). Pripadaju u skupinu lijekova koji potiskuju odgovor imunskog sustava i zato se ubrajaju u imunosupresive. Dapače, glukokortikoidi su najstariji imunosupresivni lijekovi. Izdvojili smo ih iz grupe klasičnih imunosupresivnih lijekova (azatioprin, metotreksat, ciklosporin) jer se u liječenju upalnih bolesti crijeva primjenjuju samo u aktivnoj fazi bolesti, a nisu učinkoviti u održavanju remisije bolesti. Osim što smiruju kliničke simptome, nažalost nemaju značajan potencijal cijeljenja upale u crijevu. Glukokortikoidi potiskuju upalni proces na različitim nivoima odnosno djeluju na upalne molekule, a osobito snažno su usmjereni protiv limfocita, jedne vrste bijelih krvnih stanica (leukocita). Postoje dvije vrste glukokortikoida – sistemski i topički. Sistemski glukokortikoidi primjenjuju se direktno u venu (metilprednizolon – Solu-Medrol) ili oralno, uzimanjem tableta kroz usta (Decortin, Medrol). Topički glukokortikoidi su lijekovi koji djeluju lokalno na sluznicu crijeva, primjenjeni u obliku klizmi ili pjene koja se aplicira kroz anus (Budosan) ili oralno, uzimanjem tableta kroz usta (Budosan, Cortiment).

Nažalost, osim što imaju veliku moć u smirivanju upalne reakcije imaju i česte nuspojave. One su vrlo izražene kod dužeg uzimanja lijeka, osobito tijekom primjene viših doza glukokortikoida. Najčešće nuspojave glukokortikoida su visoki krvni tlak, dobivanje na težini, šećerna bolest, pojava strija i kapilara na koži, „okrugli“ izgled lica poput „punog mjeseca“, pojava akni, slabljenje mišića, sklonost krvarenjima,

osteoporoza, promjene raspoloženja, nesanica, ispadanje kose i razvoj mreene oka (katarakta). Osobito je važno reći da u bolesnika koji imaju razvijene fistulozne kanale glukokortikoidi mogu djelovati štetno jer potiču daljnje širenje fistula i apscediranje, a kod onih koji već imaju razvijeni apsces glukokortikoidi nisu lijek izbora. Osobito važna nuspojava glukokortikoida je pojačana sklonost infekcijama koje mogu biti vrlo ozbiljne. Glukokortikoidi se u liječenju upalnih bolesti crijeva primjenjuju u raznim oblicima (tablete, injekcije, klizme), a puna doza lijeka na početku liječenja ovisi o tjelesnoj težini bolesnika. Liječenje se počinje s dozom od 0,75 do 1mg/kg tjelesne težine. S uspostavom pozitivnog kliničkog odgovora doza lijeka se postupno smanjuje, obično svakih tjedan dana za 5 mg. Liječenje glukokortikoidima u aktivnoj fazi bolesti ne bi trebalo trajati duže od tri mjeseca. Nikad se ne smije naglo prekinuti uzimanje glukokortikoida jer mogu nastati štetne posljedice za organizam. Nažalost, glukokortikoidi u gotovo 30% bolesnika ne dovode do smirivanja bolesti (remisije), a gotovo 30% bolesnika postaje „ovisno“ o njima. Što znači „ovisnost o steroidima“? To znači da se bolesniku kod smanjivanja doze lijeka počinju ponovno javljati simptomi bolesti ili pogoršavati. Znači, ako ste postupno smanjivali dozu lijeka i uzimate npr. 20 ili 15 mg Decortina pa Vam se ponovno pogoršavaju simptomi, ili pak ako se Vaša bolest pogorša brzo, unutar tri mjeseca nakon ukidanja steroida („rani relaps“) Vaša bolest se definira kao „steroid-ovisna“ i tada znamo da glukokortikoid nije dovoljan za potpuno smirivanje bolesti. Za postizanje remisije potrebno je uvesti sljedeći lijek koji ima mogućnost smiriti bolest na duže vrijeme jer produžavanje liječenja Vaše bolesti malim dozama glukokortikoida omogućava razvijanje raznih nuspojava i komplikacija. Kako se uz glukokortikoide može smanjiti gustoća kostiju treba paziti na nadoknadu kalcija i D vitamina, a u slučajevima razvoja osteoporoze potrebni su i dodatni, snažniji lijekovi. Osim toga, dispepsija kod bolesnika s upalnom bolesti crijeva potencirana lijekovima koje bolesnik uzima za liječenje osnovne bolesti, često zahtjeva dužu terapiju inhibitorom protonske pumpe. Budesonid (Budosan, Cortiment) zbog razlike u metaboliziranju lijeka od klasičnih glukokortikoida (Decortin, Medrol, Solu-Medrol) ima značajno manje nuspojava i stoga ima prednost za neke oblike upalne bolesti crijeva. Budesonid je tako dobar lijek izbora za liječenje aktivne blage do umjereno teške Crohnove bolesti kod koje je upala prisutna u terminalnom ileumu

i/ili uzlaznom dijelu debelog crijeva.

Sistemske glukokortikoidi su lijek izbora za liječenje aktivne umjereno teške do teške upalne bolesti crijeva bilo koje lokalizacije upale. Glukokortikoidi se ne smiju nikako koristiti za održavanje remisije ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti. Brojne su moguće nuspojave primjene sistemskih glukokortikoida: akne, pojačana dlakavost, infekcije, povišeni tlak, dijabetes, osteoporoza, katarakta i glaukom.

Što su imunosupresivi?

Imunosupresivi su lijekovi koji potiskuju djelovanje imunološkog sustava i na taj način omogućavaju kontrolu nad nepoželjnom i nekontroliranom upalnom aktivnošću kakva se javlja u kroničnim bolestima kakve su npr. upalne bolesti crijeva, reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis i mnoge druge. Uz to, imunosupresivi potiskivanjem reakcije obrambenog sustava omogućavaju preživljavanje presađenih organa i tkiva. Iako je njihova učinkovitost u navedenim bolestima velika, učinak liječenja ovim lijekovima je i smanjenje obrambene sposobnosti organizma pa su bolesnici koji ih uzimaju skloniji razvoju infekcija. Za liječenje upalnih bolesti crijeva primjenjuju se sljedeći klasični imunosupresivi: azatioprin, metotreksat i ciklosporin.

Azatioprin.

Azatioprin (Imuran) je lijek kojim se može održavati remisija upalne bolesti crijeva. Najzaslužnija za njegovo otkriće 1956. godine je američka kemičarka litvanskih i poljskih korijena, a kasnije slavna nobelovka, Gertrude Elion. Azatioprin svojim djelovanjem poremeti strukturu jezgre stanica koje su odgovorne za umnažanje te na taj način stanice postaju nesposobne. Kako su limfociti stanice koje se brzo stvaraju u upalnom procesu azatioprin na njih djeluje tako da smanjuje njihov broj i kvalitetu i na taj način intenzitet upalne reakcije slabi. Zbog toga se azatioprin koristi kao lijek koji može upalnu bolest crijeva održavati u remisiji. Uz to, važan učinak primjene azatioprina u liječenju upalnih bolesti crijeva je potencijal lijeka da zacijeli upalne promjene u crijevu. Korisnost lijeka u kliničkoj praksi nedvojbeno je jer se lijek primjenjuje već dugi niz godina za liječenje raznih bolesti. Stoga je dobro poznat profil lijeka, ali ne samo terapijskih mogućnosti nego i nepoželjnih posljedica. Azatioprin pripada u skupinu tiopurina, mijenja se metabolički u merkaptopurin i

nakon apsorpcije u crijevu ulazi u crvene krvne stanice (eritrociti) i tamo prelazi u aktivnu supstancu - tiogvanin. U tom procesu u organizmu sudjeluje više bioloških tvari (katalizatora) koji se zovu enzimi (od grčke riječi enzimo što znači zakiseliti). To su tvari koje određuju tijek promjene određenog lijeka u stanici, a za metabolizam azatioprina najvažniji je enzim tiopurinmetiltransferaza ili skraćeno TPMT. Danas se smatra da se genetskim određivanjem TPMT statusa u krvi bolesnika odnosno otkrivanjem genetskih mutacija tog enzima mogu spriječiti toksične reakcije koštane srži u nekih bolesnika. Navedeni test se preporuča učiniti bolesniku prije primjene azatioprina, a može se učiniti u našem Laboratoriju za farmakogenetiku. Azatioprin se u početku uglavnom uzima u kombinaciji s glukokortikoidima zato što sporo djeluje. Naime za nastup djelovanja azatioprina treba proći gotovo najmanje 3 mjeseca, a kod nekih bolesnika čak i 6 mjeseci. Stoga u tom međurazdoblju liječnik treba postupno smanjivati dozu glukokortikoida i ukidati ih uz pažljivo praćenje bolesnika. U tom razdoblju uvođenja azatioprina i čekanja njegovog potpunog nastupa djelovanja iznimnu važnost imaju liječnici obiteljske medicine. Naime, azatioprin je dokazano vrlo koristan lijek u liječenju upalnih bolesti crijeva, ali tijekom liječenja mogu se pojaviti i određene nuspojave koje treba na vrijeme opaziti i na njih reagirati.

Koje su moguće nuspojave azatioprina?

1. nespecifične smetnje tipa mučnine, nelagode, grčeva u trbuhu i proljeva;
2. simptomi poput gripe – bolovi u mišićima, povišena temperatura;
3. smanjenje broja bijelih krvnih stanica (leukocita) i/ili krvnih pločica (trombocita) i/ili crvenih krvnih stanica (eritrocita) u krvi što je posljedica toksične reakcije koštane srži na lijek;
4. upala gušterače (alergijski pankreatitis)
5. povišene vrijednosti jetrenih testova (alergijski ili toksični hepatitis).

Najčešće nuspojave azatioprina su nespecifične smetnje probavnog sustava koje se očituju mučninom, nelagodom u trbuhu, a ponekad i grčevima. Kod većine bolesnika ove nuspojave mogu se prebroditi uvođenjem male doze i vrlo postupnim povećanjem doze lijeka. Kako bi se ove tegobe smanjile treba svakako obratiti pažnju da se tablete azatioprina uzimaju za vrijeme obroka ili neposredno nakon

njega. Smanjenje broja krvnih stanica u krvi odnosno toksična reakcija koštane srži najozbiljnija je komplikacija uzimanja azatioprina koja zahtjeva ukidanje azatioprina ili smanjivanje doze lijeka. Upala gušterače je nuspojava koja zahtjeva ukidanje Imurana te zabrana primjene azatioprina za te bolesnike vrijedi doživotno. Povišene vrijednosti jetrenih testova, ako su manjeg intenziteta zahtjevaju smanjenje doze Imurana, a ako se radi o izraženom toksičnom hepatitisu potrebno je ukinuti lijek. Iako se radi o vrlo snažnom lijeku za liječenje upalnih bolesti crijeva, nažalost, ponekad ga je nemoguće primijeniti zbog nuspojava.

Koje laboratorijske nalaze treba kontrolirati tijekom liječenja azatioprinom?

Prvih mjesec dana nakon što je uveden lijek obavezno je bolesniku kontrolirati jednom tjedno kompletnu krvnu sliku i jetrene testove (bilirubin, ALP, GGT, AST, ALT). Ako su nalazi redovito uredni bolesnici nastavljaju kontrolirati ove laboratorijske pretrage jednom mjesečno ili rjeđe kroz prvu godinu liječenja. Ako su nalazi stabilni, moguće je kontrolirati ih svaka tri mjeseca. Normalna vrijednost leukocita u krvi je $4 \times 10^9/l$, a trombocita $150 \times 10^9/l$. Sniženje broja krvnih stanica u krvi zahtjeva kontrolni pregled liječnika i ovisno o stupnju sniženja, smanjenje doze lijeka, a ponekad čak i ukidanje (privremeno ili trajno). Posebnu važnost u odluci ima i sniženje određenog tipa leukocita (granulociti, limfociti). Za izrazita sniženja krvnih stanica (leukociti manje od 1×10^9 , trombociti manje od $50 \times 10^9/l$) potrebno je ne samo ukidanje azatioprina nego i hematološko liječenje pripravcima koji mogu nadoknaditi uništene stanice ili lijekovima koji predstavljaju čimbenike rasta potaknuti koštanu srž na pojačanu proizvodnju krvnih stanica.

Iznimno je važno da bolesnik uzima pravilnu dozu lijeka. Dnevna doza azatioprina za bolesnike s upalnim bolestima crijeva iznosi između 2 i 3 mg lijeka po kilogramu tjelesne težine. To znači da bolesnik težak 75 kg treba uzimati u punoj dozi najmanje 150 mg azatioprina odnosno tri tablete od 50 mg/dan. Ako bolesnik dobiva ili gubi na tjelesnoj težini treba mu prilagoditi i dozu Imurana. Često bolesnici iz neznanja ili straha, kad pročitaju moguće nuspojave lijeka, smanje samoinicijativno dozu lijeka i na taj način se izlažu daljnjem pogoršanju bolesti, ali i mogućim nuspojavama lijeka, a bez mogućnosti postizanja pozitivnog učinka na upalnu aktivnost crijeva. Na taj način bolesnik šteti samom sebi jer se širenjem upale razvijaju komplikacije

i gubi dragocjeno vrijeme u kojem se može zaustaviti bolest primjenom nekog drugog, snažnijeg lijeka. Osim toga, ranije se smatralo da se u mirnoj fazi bolesti može smanjiti doza lijeka. Danas znamo da se doza Imurana ne smije smanjivati kad se postigne remisija (mirna faza) bolesti jer je upravo nužna za održavanje mirne faze bolesti.

U praćenju bolesnika dok uzimaju azatioprin važnu ulogu ima i određivanje metabolita ovog lijeka u krvi (6-TG i 6-MMP). Navedeni test se od početka 2017. godine može učiniti u laboratoriju KBC-a Zagreb. Naime, određivanje metabolita azatioprina u krvi može liječniku pomoći kako bi se utvrdio razlog zašto je bolest aktivna unatoč uzimanju azatioprina. Razlozi mogu biti višestruki: neredovito uzimanje lijeka, premala ili prevelika doza lijeka, poremećaj metabolizma lijeka ili razvoj nuspojave.

Metotreksat.

Metotreksat je otkrio 1947. godine američki biokemičar indijskih korijena, Yella Pragada Subbarow. Lijek pripada u skupinu antimetabolita i zato se u početku primjenjivao u liječenju malignih bolesti, a potom i kroničnih upalnih bolesti poput reumatoidnog i psorijatičnog artritisa. Tako je još uvijek i danas lijek izbora za liječenje umjereno teške do teške Crohnove bolesti, osobito koristan za bolesnike koji imaju i periferni artritis.

Indukcija (uvodno liječenje) se provodi kroz 12 do 16 tjedana u dozi od 25 mg /1x tjedno, a potom, ako je postignuta remisija, nastavlja se liječenje u dozi od 15 mg/1x tjedno. Prema zadnjim stručnim smjernicama, lijek se preporuča primjenjivati za Crohnovu bolest u obliku injekcija, muskularno ili supkutano. Praćenje laboratorijskih nalaza jednako je kao i za azatioprin, a moguće nuspojave su mučnina, porast jetrenih enzima, toksičnost koštane srži, i rijetko, fibroza pluća. Važna nuspojava mu je teratogenost koja je posebno opisana u odjeljku o štetnim učincima lijekova u trudnoći. Uz metotreksat obavezno je uzimati prema uputi liječnika folnu kiselinu dan nakon primjene metotreksata.

Ciklosporin.

Ciklosporin je otkriven 1971. godine, a najzaslužniji za otkriće bili su belgijski mikrobiolog i imunolog Jean-François Borel i švicarski farmakolog Hartmann

Stähelin. Lijek je u kliničku praksu uveden 1978. godine kao lijek za sprečavanje odbacivanja transplantiranih organa. Po svom sastavu je antibiotik izoliran iz jedne vrste gljive. Može se upotrijebiti u liječenju bolesnika s akutnim teškim ulceroznim kolitisom, isključivo primjenom u venu, u bolničkim uvjetima. Dnevna doza lijeka određuje se prema koncentraciji ciklosporina u krvi. I ciklosporin, kao i drugi imunosupresivi može imati neželjene posljedice. Najteža i najozbiljnija od njih je oštećenje bubrega. Zbog toksičnosti se vrlo rijetko primjenjuje otkako imamo na raspolaganju infliksimab za liječenje akutnog teškog ulceroznog kolitisa.

Što su biološki lijekovi?

Biološki lijekovi potječu od različitih prirodnih izvora – humanih, animalnih ili mikroorganizama. Proizvode se naprednim biotehnološkim metodama. Djeluju izravno na biološku funkciju određene upalne tvari koja se izlučuje tijekom upalnog procesa u organizmu pa se nazivaju i modifikatorima biološkog odgovora ili kratko “biologicima”. Monoklonska protutijela su jedna od važnih vrsta bioloških lijekova jer su proizvedeni najmodernijim tehnikama, a u organizmu prepoznaju ciljano specifične bjelančevine i za njih se vežu. Vrlo su snažni lijekovi, a djeluju tako da potiskuju izlučivanje neke upalne tvari ili sprečavaju njezino djelovanje. Skupinu biološki sličnih lijekova (biosimilari) čine biologici koji su slični originalno patentiranim lijekovima, a dolaze na tržište kad referentnom lijeku istekne patent koji je vremenski ograničen.

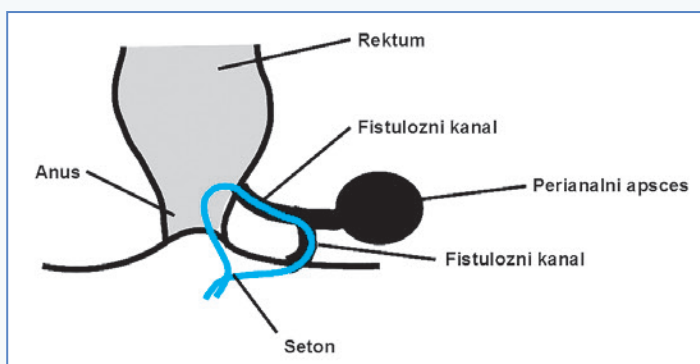
Koji su biološki lijekovi za liječenje upalnih bolesti crijeva dostupni u Hrvatskoj?

U Hrvatskoj su registrirani sljedeći biološki lijekovi za liječenje upalnih bolesti crijeva: infliksimab (Remicade i biosimilari Inflectra, Remsima, Flixabi i Zessly), adalimumab (Humira i biosimilari Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi, Amgevita, Hukyndra, Yuflyma), golimumab (Simponi), vedolizumab (Entyvio), ustekinumab (Stelara i biosimilari Pyzchiva, Uzpruvo, Otulfi) i mirikizumab (OmvoH). Svi navedeni lijekovi nalaze se na Listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, a njihovi primjenu, na prijedlog liječnika specijaliste gastroenterologa koji liječi bolesnika najprije razmatra IBD tim, a potom odobrava Povjerenstvo za lijekove u bolnici u kojoj se bolesnik liječi.

Infliksimab i biosimilari infliksimaba su protutijela usmjerena prema jednoj od najvažnijih upalnih bjelančevina koja sudjeluje u upalnim procesima u tijelu čovjeka, tzv. čimbeniku tumorske nekroze ili „tumor nekrosis faktoru-alfa“. Za oznaku ovog upalnog medijatora odnosno citokina najčešće se upotrebljava skraćenica TNF-alfa. Prema sastavu, infliksimab je kimeričko protutijelo što znači da je bjelančevina sastavljena od dva dijela, jedan dio je mišjeg porijekla, a drugi humanog.

Kad se primjenjuje infliksimab?

Infliksimab se primjenjuje za liječenje Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Infliksimabom liječimo različite profile bolesnika: one koji imaju prognostički teži oblik bolesti, bolesnike koji imaju srednje teški ili teški oblik bolesti koji je otporan na primjenu klasičnih imunosupresiva (azatioprina i/ili metotreksata) ili ovisan o glukokortikoidima te bolesnike koji ne podnose glukokortikoide, azatioprin ili metotreksat. Infliksimab je osobito važan i za liječenje fistulirajućeg oblika bolesti. U slučaju fistulirajuće bolesti vrlo je važno prije započinjanja terapije biološkim lijekovima isključiti postojanje apscesne kolekcije (nakupine gnoja) u trbuhu i maloј zdjelici. Dapače, ako se radi o kompleksnim fistuloznim kanalima potrebno je prije započinjanja terapije infliksimabom učiniti kiruršku drenažu aplikacijom setona. Seton je deblji konac koji kirurg provlači kroz fistulozni kanal od otvora na koži do otvora na crijevu i time omogućava kontinuirani izlazak upalnog sadržaja iz kanala ili drenažu gnojne nakupine vezanu uz fistulu (slika 8). Na taj način je održana drenaža upalnog sadržaja i omogućeno postupno cijeljenje biološkim lijekom čitavom dužinom fistuloznog kanala. Biološki lijekovi su također vrlo važni u liječenju ekstraintestinalnih manifestacija bolesti poput pioderme gangrenozum.



Slika 8. Drenaža perianalne fistule setonom

I kod fistulirajućeg i kod luminalnog oblika bolesti lijek se primjenjuje prema indukcijskom protokolu u tri aplikacije (1. doza, 2. doza nakon dva tjedna, 3. doza nakon četiri tjedna). Ako se registrira pozitivan klinički i laboratorijski odgovor nastavlja se terapija održavanja svakih 8 tjedana. Lijek se primjenjuje u infuziji u jedinici za aplikaciju bioloških lijekova u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine kroz jedan ili dva sata. Tijekom aplikacije i nakon nje prati se stanje bolesnika. Ukupna dužina liječenja infliksimabom prema Europskim preporukama za liječenje Crohnove bolesti nije ograničena nego ovisi o individualnim karakteristikama bolesti i bolesnika. S obzirom da je protutijelo kimeričko može potaknuti nastanak novih protutijela u organizmu bolesnika i tako potencirati razvoj alergijskih reakcija ili s vremenom čak i gubitak odgovora na lijek zbog razvoja imunogeničnosti. Stoga se zbog bolje učinkovitosti preporuča paralelno uz infliksimab barem 6 mjeseci liječiti bolesnike imunosupresivom tipa azatioprina ili metotreksata, a u nekih bolesnika i dulje. Ipak, u zadnje vrijeme, zbog opreza po pitanju povećanog rizika za razvoj maligne bolesti limfnih čvorova, moguće je lijek primijeniti, a osobito kod djece i mladih ljudi, kao monoterapiju uz praćenje koncentracije lijeka i protutijela na lijek u krvi. U slučaju pojave gubitka odgovora na lijek može se smanjiti interval primjene lijeka na 6 odnosno 4 tjedna razmaka ili povišiti doza lijeka na 10 mg/kg TT. Ako je ikako moguće, preporuča se bolesnike pratiti određivanjem koncentracije lijeka i novih protutijela nastalih u organizmu kao reakcija na primjenu anti-TNF lijeka te ovisno o rezultatima promijeniti režim primjene lijeka, dodati imunomodulator ili zamijeniti lijek drugim, potencijalno učinkovitijim koji djeluje drugim mehanizmom djelovanja.

Infliksimab se primjenjuje i u liječenju ulceroznog kolitisa, u istoj dozi i prema istom protokolu liječenja kao i za Crohnovu bolest.

Adalimumab je sljedeći lijek iz skupine blokatora upalne tvari TNF-alfa čija primjena smiruje upalni proces u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom.

Kad se primjenjuje adalimumab?

Adalimumab je prema sastavu i svom djelovanju također anti-TNF protutijelo, ali proizvedeno na kulturama humanih stanica. Primjenjuje se u obliku supkutanih

injekcija (pod kožu trbuha). Adalimumabom se liječi Crohnova bolest i ulcerozni kolitis prema sljedećem protokolu: 1. doza od 160 mg, potom 2. doza nakon dva tjedna od 80 mg, a nakon toga svaka dva tjedna injekcija od 40 mg. Ako bolesnik pozitivno odgovori na terapiju, nakon indukcije nastavlja se terapija održavanja primjenom injekcije Humire svaka dva tjedna. U slučaju pojave gubitka odgovora na lijek, adalimumab se može primjenjivati i prema intenziviranom protokolu jednom tjedno 40 mg supkutano.

Golimumab je humano anti-TNF monoklonsko protutijelo koje se upotrebljava za liječenje ulceroznog kolitisa ovisno o profilu bolesti, a može biti lijek izbora za one koji nisu adekvatno odgovorili na terapiju glukokortikoidima ili azatioprinom odnosno u slučaju nepodnošenja ili kontraindikacija za njihovu primjenu. Golimumab se primjenjuje supkutano. Prva doza iznosi 200 mg, a nakon dva tjedna druga koja iznosi 100 mg. Nakon toga se nastavlja terapija svaka četiri tjedna - bolesnicima teškim 80 kg ili više aplicira se 100 mg, a lakšim od 80 kg primjenjuje se 50 mg supkutano.

Što se može postići primjenom anti-TNF-lijekova?

Anti-TNF lijekovi su snažni lijekovi za smirivanje upalne reakcije koja dovodi do gubitka simptoma bolesti, smanjivanja potrebe za bolničkim liječenjem i povećanja kvalitete života bolesnika. Nedvojbeno je iznimno važna sposobnost ovih lijekova da zacijele crijevo što može promijeniti prirodni tijek bolesti i spriječiti ili barem odgoditi razne potencijalne komplikacije bolesti.

Koje su nuspojave anti-TNF lijekova?

Nuspojave se najčešće odnose na alergijske reakcije: infuzijske reakcije uz infliksimab koji se primjenjuje u obliku infuzija, odnosno kožne reakcije na mjestu uboda kad se anti-TNF primjenjuje u obliku potkožnih injekcija. Kako ovi lijekovi snažno potiskuju obrambeni sustav organizma, najneugodnija potencijalna opasnost su infekcije, a posebno reaktiviranje tuberkuloze. Stoga se svim bolesnicima prije započinjanja liječenja treba učiniti probir na tuberkulozu (PPD test, rendgen pluća, Quantiferon test u krvi). Druge važne pretrage prije započinjanja liječenja biološkim lijekovima su testiranje na hepatitis B i C, HIV, VZV i EBV, stomatološki pregled, dermatološki pregled i za žene PAPA test s testiranjem na HPV infekciju.

Osim alergijskih i infektivnih komplikacija, teoretski je moguć povišeni rizik razvoja maligne bolesti pa je važno je bolesnike kontinuirano pratiti prema stručnim smjernicama.

Kod pojave nuspojava na anti-TNF lijek, ovisno o tipu i intenzitetu nuspojava, liječnik koji liječi bolesnika odlučuje da li je moguće modificirati terapiju ili je potrebno prekinuti je.

Vedolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje je od 2016. godine u Hrvatskoj dostupno za liječenje upalnih bolesti crijeva. Vedolizumab je prvi biološki lijek koji djeluje selektivno na crijevo, a ne sistemski. Njegovo djelovanje se temelji na blokadi $\alpha 4\beta 7$ receptora na limfocitima u krvnim žilama crijeva koja na taj način sprečava širenje upale. S obzirom na mehanizam djelovanja, lijek djeluje sporije od anti-TNF lijekova, ali selektivno te je njegova primjena osobito važna i korisna za IBD bolesnike kojima može štetiti sistemska imunosupresija. To su bolesnici s kroničnim srčanim zatajenjem, bolesnici stariji od 65 godina, oni kod kojih je povećani rizik od razvoja ozbiljnih infekcija, oni s preboljelim malignom bolesti ili sa značajnim rizikom za nastanak malignih bolesti, bolesnici s transplantiranim organima i oni s povećanim rizikom za neurološke bolesti. Vedolizumab se primjenjuje u liječenju IBD bolesnika ovisno o profilu bolesti, intravenski ili supkutano. Intravenski oblik se primjenjuje u dozi od 300 mg u 0., 2. i 6. tjednu, te svakih 8 tjedana nakon toga. U određenim kliničkim situacijama, liječnik može smanjiti intervale primjene na 4 tjedna razmaka. Lijek se može primijeniti i supkutano u dozi od 108 mg svaka dva tjedna, a interval primjene se može smanjiti na 1 tjedan razmaka.

Ustekinumab je humano monoklonsko protutijelo proizvedeno primjenom tehnologije rekombinantne DNK, koje blokira dvije važne tvari u upalnom procesu - interleukin 12 i interleukin 23. Djelovanje lijeka je sistemsko i primjenjuje se za liječenje bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom. Prva doza lijeka primjenjuje se intravenski u dozi koja se temelji na tjelesnoj težini bolesnika. Za bolesnike koji su teški 55 kg ili manje primjenjuje se 260 mg, za one koji imaju više od 55 kg, a manje ili jednako 85 kg primjenjuje se doza od 390 mg, a bolesnicima težim od 85 kg aplicira se u prvoj dozi ukupno 520 mg lijeka. Nakon osam tjedana

primjenjuje se prva supkutana aplikacija i tako nastavlja svakih osam tjedana.

Mirikizumab je humanizirano protutijelo koje se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK. Mirikizumab blokira interleukin-23 (IL-23) koji predstavlja bjelančevinu koju izlučuju upalne stanice te na taj način blokira upalu. Odobren je za liječenje bolesnika koji imaju aktivni ulcerozni kolitis, umjereni do teški oblik, a koji su na liječenje konvencionalnom terapijom ili biološkim lijekom imali neadekvatan odgovor, gubitak odgovora na lijek ili ga nisu podnosili. Prve tri doze se primjenjuju bolesniku u obliku intravenske infuzije od 300 mg tijekom najmanje 30 minuta (O., potom nakon 4 i 8 tjedana). Nakon toga, lijek se daje supkutno (injekcijom pod kožu) svaka četiri tjedna u dozi od 200 mg. Među mogućim nuspojavama na mirikizumab najčešće su infekcije gornjih dišnih putova, bolovi u zglobovima, glavobolja i osip.

Što su JAK inhibitori?

JAK inhibitori pripadaju u skupinu malih molekula koje predstavljaju sintetski proizvedene kemijske strukture koje ne sadržavaju bjelančevine i zbog toga ne izazivaju imunološku reakciju na sam lijek poput monoklonskih protutijela. Njihovo djelovanje zasniva se na blokiranju JAK kinaza odnosno sprečavanju provođenja signala od membrane do jezgre stanice. Uzimaju se u obliku tableta.

Koji su JAK inhibitori za liječenje upalnih bolesti crijeva dostupni u Hrvatskoj?

U Hrvatskoj su registrirani sljedeći JAK inhibitori za liječenje upalnih bolesti crijeva: tofacitinib (Xeljanz), filgotinib (Jyselca) i upadacitinib (Rinvoq). Svi navedeni lijekovi nalaze se na Listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, a njihovu primjenu, na prijedlog liječnika specijaliste gastroenterologa koji liječi bolesnika najprije razmatra IBD tim, a potom odobrava Povjerenstvo za lijekove u bolnici u kojoj se bolesnik liječi.

- **Upadacitinib** se dodatno koristi za liječenje Crohnove bolesti.

Kod primjene JAK inhibitora potrebno je pridržavati se sljedećih mjera opreza:

- Izbjegavati primjenu živih cjepiva tijekom terapije
- Poseban oprez potreban je kod primjene ovih lijekova u skupinama bolesnika:
 - stariji od 65 godina

- s povećanim rizikom od srčanih ili moždanih udara
- s rizikom od venske tromboembolije
- pušača
- s povećanim rizikom od razvoj malignih bolesti

Lijekovi su kontraindicirani tijekom trudnoće.

Preporučuje se da prije početka liječenja JAK inhibitorima bolesnici prime sva potrebna cjepiva u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje, uključujući profilaktičko cijepljenje protiv herpes zostera.

Tofacitinib

Tofacitinib pripada skupini JAK inhibitora i koristi se za liječenje srednje teškog do teškog ulceroznog kolitisa kod odraslih koji su na liječenje konvencionalnom terapijom ili biološkim lijekom imali neadekvatan odgovor, izgubili odgovor ili ta liječenja nisu podnosili.

Doziranje i primjena:

- **Prvih 8 tjedana:** Doza indukcije od 10 mg, dva puta dnevno.
- **Nakon 8 tjedana:** Doza održavanja od 5 mg, dva puta dnevno. U određenim slučajevima, liječnik može produžiti induksijsku dozu ili nastaviti dozu održavanja u većoj dozi.

Praćenje tijekom terapije:

- **Krvna slika:** zbog mogućeg smanjenja broja crvenih i bijelih krvnih stanica.
- **Jetreni enzimi i kolesterol:** zbog mogućeg porasta tijekom terapije.

Filgotinib

Filgotinib je također JAK inhibitor za liječenje umjerenog do teškog ulceroznog kolitisa kod odraslih kod odraslih koji su na liječenje konvencionalnom terapijom ili biološkim lijekom imali neadekvatan odgovor, izgubili odgovor ili ta liječenja nisu podnosili.

Doziranje i primjena:

- Uobičajena doza je 200 mg jednom dnevno.
- U odraslih bolesnika s povećanim rizikom od tromboembolijskih zbivanja,

velikih kardiovaskularnih indcidenata i malignih bolesti preporučena doza za terapiju održavanja iznosi 100 mg jednom dnevno

Mjere opreza i praćenje:

- **Kolesterol:** Redovno pratiti zbog mogućeg porasta razine kolesterola.
- **Krvna slika:** Redovno pratiti zbog mogućeg smanjenja broja crvenih i bijelih krvnih stanica (neutrofila i limfocita).

Upadacitinib

RINVOQ je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjereno do teško aktivnim ulceroznim kolitisom te Crohnovom bolesti koji su imali neodgovarajući odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošljivost konvencionalnog liječenja ili biološkog lijeka.

Doziranje:

- Preporučena induksijska doza upadacitiniba u ulceroznom kolitisu je 45 mg jedanput na dan tijekom 8 tjedana. Za bolesnike koji ne postignu odgovarajuću terapijsku korist do 8. tjedna, upadacitinib u dozi od 45 mg jedanput na dan može se nastaviti primjenjivati tijekom dodatnog perioda od 8 tjedana. U bilo kojeg bolesnika kod kojeg se ne utvrdi terapijska korist do 16. tjedna liječenja, treba prekinuti liječenje upadacitinibom.

- Preporučena doza održavanja upadacitiniba u ulceroznom kolitisu je 15 mg ili 30 mg jedanput na dan na temelju individualnog prikaza bolesnika.

- Preporučena induksijska doza u Crohnovoj bolesti je 45 mg jedanput na dan tijekom 12 tjedana. Za bolesnike koji nakon početne 12-tjedne indukcije ne postignu odgovarajuću terapijsku korist, može se razmotriti produljeno induksijsko liječenje tijekom dodatnih 12 tjedana, uz primjenu doze od 30 mg jedanput na dan. Ako u tih bolesnika nema dokaza terapijske koristi ni nakon 24 tjedna liječenja, primjenu upadacitiniba treba prekinuti.

- Preporučena doza održavanja upadacitiniba u Crohnovoj bolesti je 15 mg ili 30 mg jedanput na dan.

Praćenje tijekom terapije:

- **Krvna slika:** zbog mogućeg smanjenja broja crvenih i bijelih krvnih stanica.
- **Jetreni enzimi i kolesterol:** zbog mogućeg porasta tijekom terapije.

Što su antibiotici?

Antibiotici su lijekovi koji mogu potpuno uništiti patogene mikroorganizme ili spriječiti njihov rast i razmnožavanje, a da pri tom ne učine značajniju štetu organizmu kod kojeg se primjenjuju. U suvremenoj medicini upotreba antibiotika osobito je važna za liječenje infektivnih bolesti. U liječenju upalnih bolesti crijeva primjenjuju se dva antibiotika: ciprofloksacin (Ciprinol, Ciprobay) i metronidazol (Medazol, Efloran). Najveća im je važnost u liječenju septičkih komplikacija, perianalnih fistula, postoperativno u bolesnika kojima je tijekom kirurškog zahvata oblikovan spoj između tankog i debelog crijeva (ileokolonička anastomoza) i u liječenju upale ileoanalnog zdjeličnog rezervoara (engl. pouch). Antibiotici se mogu primjenjivati i vrlo dugo, ali uz pažljivo praćenje mogućih nuspojava. Najčešća nuspojava metronidazola je metalan okus u ustima, a najvažnija je pojava periferne neuropatije (trnci u prstima, gubitak osjeta) zbog koje treba prekinuti terapiju Medazolom. Uz ciprofloksacin može se pojaviti ruptura i upala Ahilove tetive.

Lijekovi koji će uskoro biti dostupni za liječenje upalnih bolesti crijeva

Sfingozin-1-fosfat (S1P) receptor modulatori

Sfingozin-1-fosfat receptor modulatori (SP1) također pripadaju u skupinu malih molekula te ne izazivaju imunološku reakciju na sam lijek poput monoklonskih protutijela.

Lijekovi iz ove skupine (ozanimod i etrasimod) svoj učinak ostvarujući djelujući na receptor nazvan S1P receptor (skraćenica od sfingozin-1-fosfat). Ovi receptori pomažu bijelim krvnim stanicama (limfocitima) da se kreću kroz tijelo. Etrasimod i ozanimod spriječavaju izlazak limfocita iz limfnih čvorova i njihov ulazak u crijevo što pomaže u smirivanju upale i ublažavanju simptoma bolesti. Kao i svi lijekovi, etrasimod i ozanimod mogu izazvati nuspojave. Najčešće nuspojave primjene S1P receptor modulatora su glavobolja, mučnina, proljev, infekcije gornjih dišnih puteva, smanjenje razine limfocita u krvi. Ovi lijekovi koriste se u obliku tableta.

Ozanimod trenutno nije dostupan na području Republike Hrvatske, a dolazak etrasimoda očekuje se krajem 2025. godine ili početkom 2026. godine.

Koji SP1 receptor modulatori se primjenjuju u liječenju upalnih bolesti crijeva?

Ozanimod i etrasimod primjenjuju se za liječenje ulceroznog kolitisa.

Kod primjene S1P inhibitora potrebno je pridržavati se sljedećih mjera opreza:

- Kardiovaskularni pregled: Oba lijeka mogu usporiti otkucaje srca (bradikardiju), osobito nakon prve doze.
- Testovi jetrene funkcije: Povišene vrijednosti jetrenih enzima (ALT i AST) mogu zahtijevati odgodu ili prilagodbu terapije.
- Provjera imunološkog statusa: Test na latentnu infekciju tuberkuloze (TBC) i provjera za virusne infekcije, poput hepatitisa B i C, ključni su prije liječenja.
- Očne bolesti: Ovi lijekovi mogu povećati rizik od makularnog edema, posebno kod pacijenata s dijabetesom ili prethodnim problemima s očima.
- Izbjegavati primjenu živih cjepiva tijekom terapije
- Lijekovi su kontraindicirani u trudnoći

Blokatori interleukina-23 (IL23)

Uskoro će još dva lijeka iz skupine IL-23 blokatora biti dostupni za liječenje upalnih bolesti crijeva. To su risankizumab (Skyrizi) i golimumab (Tremfya). U oba slučaja radi se o monoklonalnim protutijelima koji blokiraju interleukin-23 te su prema mehanizmu djelovanja u istoj skupini kao i mirikizumab (Omnicele). Ovi su lijekovi dokazali učinkovitost u liječenju i ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti. U oba slučaja liječenje započinjen intravenskom primjenom tri doze lijeka (0, 4 i 8 tjedan) nakon čega se liječenje nastavlja supkutanom primjenom lijekova. Radi se o lijekovima vrlo dobrog sigurnosnog profila, a najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim istraživanjima bile su anemija, bolovi u zglobovima, glavobolja i infekcije gornjih dišnih putova. Dostupnost ovih lijekova očekuje se krajem 2025. godine ili početkom 2026. godine.



NA ŠTO TREBAJU PAZITI BOLESNICI KOJI SE LIJEČE IMUNOSUPRESIVNIM LIJEKOVIMA?

Ako Vašu bolest liječnik liječi imunosupresivima (glukokortikoidi, azatioprin, metotreksat, ciklosporin, biološki lijekovi) kako bi se potisnula i smirila upala u crijevu, izloženi se povećanom riziku razvoja infekcije bilo kojim mikrobiološkim uzročnikom s kojim dolazite u kontakt. Npr. za liječenje glukokortikoidima dokazano je da već samo dva tjedna liječenja prednisolonom (Decortin, Medrol) u dozi od 20 mg/dan ili više, značajno povećava rizik razvoja infekcija. Uz terapiju imunosupresivima može se lakše dogoditi i reaktivacija neke infekcije koju ste davno preboljeli, npr. tuberkuloze. Može se dogoditi i reaktivacija virusa koji, nakon što Vas je jednom inficirao (npr. herpes virus), ostaje trajno u organizmu. Ipak, tijekom liječenja imunosupresivima najčešće se razvijaju jednostavne infekcije dišnog i mokraćnog sustava koje se liječe uobičajenim antibioticima. Upravo u situaciji razvoja povišene temperature i razvoja simptoma infekcije dišnog ili mokraćnog sustava ključno je za bolesnike koji se liječe imunosupresivima odmah javiti se u ordinaciju obiteljske medicine i učiniti osnovne laboratorijske (CRP, KKS) i mikrobiološke pretrage. U slučaju jasno povišene temperature i očitih znakova infekcije potrebno je odmah, nakon što su uzeti uzorci za mikrobiološku obradu (bris ždrijela i nosa, urinokultura), bez čekanja na rezultate mikrobiološke obrade započeti antibiotik. Naime, u imunosuprimiranih bolesnika infekcije se razvijaju brže i češće kompliciraju. U slučaju razvoja visokog febriliteta praćenog zimicom i tresavicom, bolovima u trbuhu ili bolovima u mišićima, osobito u slučaju bolesnika koji se liječe biološkim lijekovima, potrebno je javiti se na pregled u Hitnu službu bolnice u koju pripadate, a liječnik u službi će se konzultirati sa specijalistom gastroenterologom o daljnjem postupku. Naime, u tijeku liječenja imunosupresivnim lijekovima osim uobičajenih infekcija mogu se dogoditi i tzv. oportunističke infekcije. Oportunističke infekcije su bolesti koje se javljaju u bolesnika u kojih je značajno oslabljen imunitet, a to su upravo bolesnici koji se liječe imunosupresivima. Uzročnici su bakterije, virusi, gljivice i paraziti koji kod osoba sa zdravim obrambenim sustavom većinom ne uzrokuju bolest. Navedene infekcije mogu komplicirati liječenje bolesnika s upalnim bolestima crijeva i zbog toga ih treba pravovremeno dijagnosticirati i dosljedno liječiti. U slučaju pojave ozbiljnih infekcija liječnik će morati modificirati liječenje

upalne bolesti crijeva, privremeno ili trajno ukinuti imunosupresiv, ovisno o vrsti infekcije i aktivnosti bolesti.

Bolesnik koji prima imunosupresive može i svojim ponašanjem i načinom života smanjiti barem djelomično povišeni rizik za razvoj infekcija. Zato se bolesnicima za vrijeme imunosupresivne terapije preporuča:

1. izbjegavati mjesta i prostorije s većim skupovima ljudi, osobito zimi kad su česte razne kapljične infekcije;
2. izbjegavati mjesta nečistih i neurednih sanitarnih čvorova i kupanja u bazenu ako nije sigurna čistoća vode;
3. paziti na održavanje osobne higijene koja smanjuje rizike infekcija po koži;
4. izbjagavati izlaganje izravnim sunčevim zrakama te ljeti boraviti na zaštićenom mjestu u hladovini;
5. za žene redovita kontrola ginekološkim pregledom barem jednom godišnje zbog povećanog rizika nastanka zloćudnih tumora.

KOJI SE LIJEKOVI SMIJU UPOTREBLJAVATI U TRUDNOĆI I ZA VRIJEME DOJENJA?

Najveći rizik u trudnoći, i za majku i za dijete, predstavlja aktivna bolest. To znači da je najvažnije inzistirati na smirivanju aktivnosti bolesti i ulasku u trudnoću u mirnoj fazi bolesti (remisiji). Naime, nema dokaza da ulcerozni kolitis ili Crohnova bolest u remisiji utječu na plodnost u bolesnika i bolesnica s upalnom bolesti crijeva. Također nema dokaza da lijekovi utječu na plodnost u žena s upalnom bolesti crijeva, ali u muškaraca sulfasalazin može uzrokovati reverzibilnu oligospermiju i s obzirom da postoje brojni drugi lijekovi treba ga izbjegavati u muškarca koji želi postati otac. Stoga je planiranje obitelji u bolesnika s upalnom bolesti crijeva moguće, i dapače, treba ga poticati, ali s napomenom da je za normalan ishod trudnoće i rođenje zdravog djeteta najvažnije održavanje remisije upalne bolesti crijeva redovitom terapijom bolesti tijekom trudnoće bolesnice. Nema značajnog rizika za pojavu relapsa bolesti u bolesnica s Crohnovom bolešću nakon poroda dok primaju redovito svoju terapiju održavanja remisije, a u bolesnica s ulceroznim kolitisom poslije poroda treba pažljivo praćenje jer rizik za razvoj relapsa može biti povećan. Stoga, treba naglasiti da je najveća greška prekid terapije kojoj su sklone

neinformirane trudnice nakon saznanja o trudnoći, najčešće zbog straha za zdravlje djeteta. Naime, primjena lijekova u trudnoći određena je stručnim smjernicama prema kojima se nastavlja liječenje bolesnica u trudnoći. U skupinu lijekova koje ne treba prekidati ulaskom u trudnoću su aminosalicilati (osim Asacola), glukokortikoidi, azatioprin, anti-TNF lijekovi, vedolizumab i ustekinumab. Bolesnice koje se liječe ustekinumabom ili vedolizumabom smiju nastaviti terapiju tijekom trudnoće prema zadnjim stručnim smjernicama za liječenje upalnih bolesti crijeva. Za bolesnice koje su u remisiji, odluku o trenutku prekida liječenja vedolizumabom ili ustekinumabom tijekom trudnoće trebali bi donijeti zajedno gastroenterolog i bolesnica uzimajući u obzir procjenu rizika relapsa bolesti i činjenicu da su još uvijek ograničena saznanja o potencijalnim posljedicama izloženosti fetusa vedolizumabu ili ustekinumabu.

Metotreksat je strogo zabranjen i treba ga prekinuti najmanje tri mjeseca prije planiranja trudnoće uz intenziviranje uzimanja folne kiseline (Folacin). Muškarci koji se liječe metotreksatom trebaju također najmanje tri mjeseca prije planiranja očinstva prekinuti lijek radi normaliziranja spermatogeneze.

Što se antibiotika tiče, zabranjeno je tijekom trudnoće uzimati tetracikline i sulfonamide, a metronidazol se smije uzimati nakon završena prva tri mjeseca trudnoće. Ciprofloksacin je u prvom trimestru zabranjen zbog rizika od razvoja artropatije kod djeteta, no ako je nužan moguće ga je primijeniti kroz kratki period.

Prema saznanjima i kliničkim podacima praćenja bolesnica zadnjih godina po pitanju primjene anti-TNF lijekova nema zapreke da se liječenje nastavi tijekom cijele trudnoće u žena čija bolest je aktivna ili se aktivirala neposredno pred ulazak u trudnoću. U trećem trimestru može se razmotriti prekid primjene anti-TNF lijeka zbog placentarnog prijelaza protutijela, ali samo u onih bolesnica koje imaju dugotrajnu duboku remisiju bolesti.

U svakom slučaju, procjenu nastavka liječenja lijekovima u trudnoći ili ukidanja ili pak smanjivanja doze lijekova treba donijeti gastroenterolog koji liječi bolesnicu te ima dobar uvid u dotadašnji tijek bolesti, dakle za svaku bolesnicu individualno s obzirom na njezin profil bolesti. Svakako je važno napomenuti da je pažljivo praćenje bolesnice tijekom trudnoće od strane ginekologa i gastroenterologa iznimno važno radi pravodobne procjene potrebe za promjenom lijekova ili intenziviranjem terapije, a uz sulfasalazin je obavezna redovita primjena folne kiseline.

Za vrijeme dojenja smatra se da su lijekovi niskog rizika aminosalicilati, azatioprin i glukokortikoidi. No, kako se glukokortikoidi ipak u niskim koncentracijama izlučuju u majčinu mlijeku, preporuča se da majka ne doji dijete četiri sata nakon što je popila svoju dozu glukokortikoida. Prema zadnjim podacima i anti-TNF lijekovi su vjerojatno niskog rizika za primjenu tijekom dojenja, ali su još uvijek ograničene preporuke. Za vrijeme dojenja zabranjena je primjena metotreksata, a metronidazol i ciprofloksacin svakako treba izbjeći.

Zapaženo je tijekom ispitivanja da primjena malih molekula (tofacitinib, filgotinib, upadacitinib i ozanimod) može uzrokovati teratogenost (malformacije ploda) i smanjenu plodnost u životinja. Iz tog razloga, primjena ovih lijekova ne preporuča se u žena tijekom trudnoće i dojenja. Dapače, preporuča se da bolesnice nakon prekida terapije nastaviti provoditi zaštitu od začeća prije planiranja trudnoće kroz tri mjeseca (tofacitinib i upadacitinib najmanje 4 tjedna, filgotinib najmanje 1 tjedan, ozanimod 3 mjeseca). Naime, treba naglasiti da, iako je poluživot ovih lijekova u krvi vrlo kratak, njihova koncentracija u tkivima i biološka aktivnost traju mnogo duže.

Ako su sve druge mogućnosti liječenja iscrpljene, gastroenterolog može predložiti bolesnici fertile dobi uključivanje male molekule u terapiju no pri tom treba jasno prodiskutirati želje bolesnice i budućeg oca djeteta po pitanju roditeljstva, procijeniti spremnost para na obavezu provođenja kontracepcije tijekom uzimanja lijeka i upoznati ih s planiranom dužinom trajanja liječenja malom molekulom. Ako par planira trudnoću u skorije vrijeme, u roku od godine dana, treba razmotriti neku drugu opciju liječenja, a ne uključivanje neke od JAK inhibitora. Prema najnovijim rezultatima istraživanja, muškarci s upalnom bolesti crijeva koji se liječe malim molekulama, a žele postati očevi ne moraju prekinuti terapiju tofacitinibom, filgotinibom, upadacitinibom ili ozanimodom.

U svakom slučaju, pravilno i detaljno informiranje o potencijalnim rizicima i dobitima liječenja bolesnice/bolesnika odnosno para koji želi imati djecu ključno je za donošenje odluke o potencijalnom roditeljstvu uz nastavak liječenja bolesti.



KOJA JE FUNKCIJA PREHRANE U LIJEČENJU UPALNIH BOLESTI CRIJEVA?

Prema dosadašnjim dostupnim podacima istraživanja smatra se da prehrana ne predstavlja uzročni faktor u nastanku ulceroznog kolitisa. Tako nema niti podataka da promjena prehrane ili primjena enteralnih i parenteralnih pripravaka može promijeniti upalni odgovor u ulceroznom kolitisu. Stoga je primjena enteralnih i parenteralnih pripravaka u bolesnika s ulceroznim kolitisom nužna onda kad postoji jasni deficit težine i važnih nutritivnih elemenata poput vitamina i minerala te za one bolesnike koji zbog teških simptoma bolesti ne mogu uzimati normalnu prehranu.

U slučaju Crohnove bolesti prehrana je izrazito važna jer je pothranjenost u ovih bolesnika česta i uzrokovana različitim faktorima. Stoga vrijede sljedeće preporuke:

Nutritivna potpora je iznimno vrijedna u djece, osobito kod djece sa zastojem u rastu i u adolescenata s aktivnom bolešću tankog crijeva, jer može promijeniti tijek bolesti.

Nezaobilazna je kao dodatak terapiji za pothranjene bolesnike ili one koji imaju teškoća s održavanjem normalnog nutritivnog statusa.

Nutritivna potpora nužna je bolesnicima sa zastojem u radu crijeva zbog suženja koji se spremaju za kirurški zahvat i bolesnicima s postoperativnim komplikacijama.

Enteralna prehrana u obliku pripravaka koji se uzimaju na usta uvijek ima prednost pred parenteralnim pripravcima koji se primjenjuju u venu kad god to stanje bolesnika dopušta.

ELIMINACIJSKA DIJETA KOD CROHNOVE BOLESTI (engl. Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED))

Eliminacijska dijeta kod Crohnove bolesti (CDED) sastoji se od konzumacije enteralnog pripravka uz cjelovitu hranu i izbjegavanja namirnica za koje se smatra da štete crijevima. U ovoj dijeti preporučuje se izbjegavati potencijalno upalne namirnice, a zatim ih postupno ponovno uvoditi kako bi se utvrdilo izazivaju li one simptome. CDED dijeta podijeljena je u tri faze, od kojih svaka traje šest tjedana i ima nešto drugačiji plan prehrane. Djelomična enteralna prehrana (PEN), odnosno tekuća formula, dozvoljena je u svakoj fazi. Dijetu je potrebno provoditi uz nadzor nutricionista.

Sve detalje o principima primjene enteralnih i parenteralnih pripravaka te općenito principima zdrave prehrane u bolesnika s upalnim bolestima crijeva naći ćete u brošuri „Prehrana oboljelih od upalnih bolesti crijeva“ koju svakako preporučamo pročitati.

KIRURŠKO LIJEČENJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Upalne bolesti crijeva liječe se kirurški onda kad terapija lijekovima postane neučinkovita ili štetna ili u slučaju razvoja komplikacija (krvarenje, perforacija, karcinom crijeva, suženje crijeva koje onemogućava normalan prolaz crijevnog sadržaja, apscesi - nakupljanje gnoja u trbuhu, fistule – kanalići koji se stvaraju kroz stijenku crijeva zbog teške upale i pri tom dovode do nenormalne komunikacije između crijevnih vijuga i/ili drugih organa u trbuhu i maloj zdjelici). Postoje značajne razlike u pristupu kirurškom liječenju kod ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti. U slučaju kirurškog liječenja ulceroznog kolitisa ne odstranjuje se dio bolesnog crijeva nego se pristupa proktokolektomiji što znači odstranjivanju kompletnog debelog crijeva (za detalje vidjeti odjeljak „Kad se ulcerozni kolitis liječi kirurški?“ u poglavlju „Liječenje ulceroznog kolitisa“). U Crohnovoj bolesti tijekom operacije se nastoji odstraniti što je moguće manji dio crijeva jer je poznato da se u Crohnovoj bolesti upalne promjene vraćaju na mjestu gdje je crijevo spojeno nakon operacije (za detalje vidjeti odjeljak „Kad se Crohnova bolest operira?“ u poglavlju „Liječenje Crohnove bolesti“).



LIJEČENJE ULCEROZNOG KOLITISA

KAKO LIJEČNIK ODABIRE LIJEKOVE KOJIMA ĆE LIJEČITI BOLESNIKA S ULCEROZNIM KOLITISOM?

Ulcerozni kolitis liječi se u pravilu lijekovima, ali je u određenim situacijama potrebno i kirurško liječenje. Najčešće moguće komplikacije ulceroznog kolitisa su nakupine upalne ili gnojne tekućine u trbuhu, razne infekcije, anemija, osteoporoza, pothranjenost, u djece zastoj u rastu. Najčešće manifestacije bolesti na drugim organima su promjene na zglobovima (artropatija, ankilozantni spondilitis), na koži (nodozni eritem, pioderma gangrenozum), na očima (episkleritis, uveitis) i na jetri (primarni sklerozirajući kolangitis, hepatitis, autoimune bolesti jetre).

Kako se liječi proktitis? Već sam u uvodnom dijelu napomenula da se upala debelog crijeva ograničena samo na ravno crijevo ili rektum (rectus – lat. riječ koja znači ravan) označava sa medicinskim terminom „proctitis“ (slika 6). Ako je upala rektuma blaga ili umjerena, može se liječiti samo lokalnom primjenom lijeka tj. uvođenjem čepića aminosalicilata (Salofalk, Pentasa) ili klizme (Salofalk klizma) u čmar (anus). Kod proktitisa puno su efikasniji u liječenju čepići nego klizme jer se aktivna supstanca bolje rasprostire na mjestu upale. Ako je proktitis težak, u liječenju se čepićima ili klizmi dodaju tablete aminosalicilata „na usta“ (latinski „per os“). Puna doza aminosalicilata za liječenje aktivne bolesti iznosi 4 gr./dan. Kombinirano liječenje topičkim (čepić, klizma) i peroralnim (tablete) oblikom lijeka puno je efikasnije od samog liječenja tabletama. Za vrlo teške oblike upale rektuma mogu se dodati i glukokortikoidi na usta.

Kako se liječi lijevostrani kolitis? Kad je upala proširena od rektuma na sigmoidno crijevo i silazno crijevo (latinski „colon sigmoideum“ znači zavojito crijevo, latinski „colon descendens“ znači silazno crijevo) takav oblik ulceroznog kolitisa naziva se „lijevostrani kolitis“. Za liječenje blagog i srednjeteškog lijevostranog kolitisa najbolje je koristiti kombinirano liječenje aminosalicilatima (topičko + peroralno). Ako su simptomi teži potrebno je u liječenje uključiti kortikosteroide na usta, a u slučaju

izrazito teških simptoma potrebno je bolesnike liječiti bolnički glukokortikoidima koji se primjenjuju u venu (parenteralno).

Kako se liječi pankolitis? Kad su upalne promjene u debelom crijevu proširene na čitavo debelo crijevo taj oblik bolesti naziva se medicinski „pancolitis“ (latinska riječ „colitis“ označava upalu crijeva; grčka riječ „pan“ znači sav) (slika 7). Kad su simptomi pankolitisa blagi ili srednje teški gastroenterolog započinje liječenje kombinacijom aminosalicilata. Ako kroz dva tjedna liječenja nema efekta ili su simptomi teži liječnik će Vam dodati tablete kortikosteroida na usta. Uvođenje kortikosteroida u terapiju također se preporuča onim bolesnicima koji su se pogoršali za vrijeme uzimanja terapije održavanja remisije (mesalazin 2 grama/dan). Kod tih bolesnika ne treba odlagati uvođenje steroida jer može dovesti do teškog razbuktavanja bolesti. U slučaju izrazito teških simptoma i znakova pankolitisa bolesnici moraju primati kortikosteroide u venu u bolnici i biti svakodnevno intenzivno praćeni kliničkim pregledom, laboratorijskim pretragama iz krvi i radiološkim snimanjem trbuha („rtg abdomena nativno“). Slikanje trbuha osobito je važno zato jer se na taj način može registrirati širenje mišića crijeva koje nastaje kao posljedica teške upale, a može biti prvi znak teških komplikacija bolesti („toksični megakolon“) i prijetće perforacije crijeva.

DA LI JE MOGUĆE TRAJNO IZLJEČITI ULCEROZNI KOLITIS?

Iako medicina danas raspolaže s moćnim lijekovima koji mogu smanjiti ili potpuno smiriti upalu u crijevu, ne postoji način da se trajno izlječi ova bolest. Postoje različiti oblici aktivnosti bolesti pa neki bolesnici tek nekoliko puta u životu imaju aktivne simptome bolesti, ali ima i onih kod kojih su simptomi bolesti gotovo trajni. Dugogodišnjim istraživanjima potvrđeno je da bolesnici s ulceroznim kolitisom trebaju trajno uzimati lijekove. Kad se bolest smiri potrebno je uzimati minimalnu dozu lijeka (aminosalicilata) kako bi se spriječilo ponovno buđenje simptoma bolesti. Ta doza iznosi 2 grama aminosalicilata na dan.

KAD SE ULCEROZNI KOLITIS LIJEČI KIRURŠKI?

Bolesnik s ulceroznim kolitisom može biti operiran hitno ili planirano (elektivno).

Koji su razlozi za hitnu operaciju bolesnika s ulceroznim kolitisom? To su:

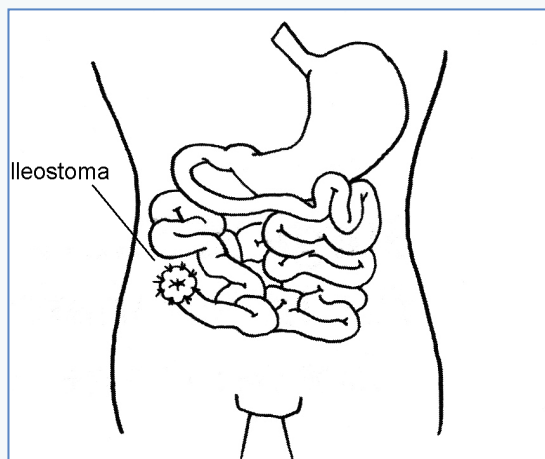
1. toksični megakolon (komplikacija koja se razvija kod iznimno teškog oblika bolesti u kojoj se razvija opsežno proširenje mišića stijenke debelog crijeva, toksično stanje i sepsa),
2. fulminantni kolitis (brzi, žestoki nastup teške bolesti) koji ne reagira na primjenu lijekova koji se primjenjuju u venu (kortikosteroidi kao što je Solu Medrol, ciklosporin ili infliksimab),
3. perforacija debelog crijeva koja može nastati spontano zbog teške upale,
4. krvarenje koje se ne može kontrolirati drugim postupcima liječenja.

Osim hitnih razloga postoje i drugi razlozi zbog kojih treba bolesnika s ulceroznim kolitisom operirati. Te razloge nazivamo elektivnim jer ih liječnik planira u određenim situacijama u kojima procjenjuje da se bolesnik više ne može liječiti lijekovima odnosno da lijekovi stavljaju bolesnika u preveliki rizik, a pružaju mu premalu korist. Koji su elektivni razlozi zbog kojih gastroenterolog u konziliju s kirurgom može donijeti odluku o potrebi kirurškog liječenja bolesnika s ulceroznim kolitisom? U prvom redu to je teška bolest koja je otporna (u medicinskoj terminologiji „refraktorna“) na primjenu standardnih lijekova kao što su glukokortikoidi (Medrol, Decortin), imunosupresivi (Imuran, Metotrexat) ili biološki lijekovi (infliksimab). Drugo, operativno liječenje planira se u slučaju razvoja displazije (premaligna promjena na sluznici debelog crijeva koja se javlja tijekom dugogodišnje bolesti i ima potencijal razviti se u karcinom) i u slučaju razvoja karcinoma u ulceroznom kolitisu. Treći razlog za planirani kirurški zahvat je, iako rijetko, teški zastoj u rastu kod djece koja boluju od ulceroznog kolitisa.

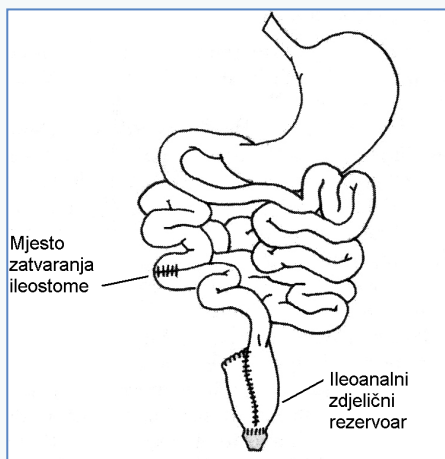
Kako se operiraju bolesnici s ulceroznim kolitisom?

Vrlo često bolesnici misle da je moguće operacijom odstraniti samo dio debelog crijeva koji je najjače zahvaćen upalom. To nije točno. Naime, operacija u slučaju bolesnika s ulceroznim kolitisom znači odstranjivanje čitavog debelog crijeva. Takav operativni zahvat zove se proktokolektomija. Ranijih godina takva

je operacija završavala oblikovanjem stome. Što je uopće „stoma“? Riječ „stoma“ u grčkom jeziku znači otvor ili usta, a označava spoj između crijeva i trbušne stijenke gdje se pričvrsti vrećica u koju se skuplja sadržaj koji izlazi iz crijeva. Na taj su način operirani bolesnici ranije živjeli trajno sa stomom postavljenom u području ileuma (završnog dijela tankog crijeva). Takva se stoma stoga naziva ileostomom (slika 9). Zadnjih godina kirurzi prakticiraju tehniku kojom nastoje učiniti kontinentnu operaciju, dakle operaciju kojom se stolica prazni na prirodni analni otvor. Kontinentna operacija uključuje dva operativna zahvata. U prvoj operaciji odstranjuje se čitavo debelo crijevo, a od zadnjih 30 cm tankog crijeva (terminalnog ileuma) kirurg oblikuje rezervoar koji će kasnije služiti za zadržavanje stolice. Tako oblikovani rezervoar kirurg spaja na analni kanal (izlaz iz debelog crijeva), a s obzirom da spaja dio tankog crijeva (ileum) i anus (čmar) zove se ileoanalni zdjelčni rezervoar ili „pouch“ (engleski vrećica). Nakon tako učinjene prve operacije bolesnik ima privremenu ileostomu na koju izlazi sadržaj iz crijeva dok šavi kojima je oblikovan i spojen rezervoar u zdjelici sasvim ne zacijele. Nakon otprilike šest mjeseci kirurg pristupa drugom operativnom zahvatu u kojem zatvara stomu u području tankog crijeva i tako uspostavlja kontinuitet kretanja i pražnjenja stolice na prirodni analni otvor (slika 9). Ponekad prođe i duže vrijeme do zatvaranja stome ako nastupe problemi cijeljenja ili upale sluznice zdjelčnog rezervoara. U slučaju teškog kolitisa koji zahtjeva hitnu operaciju često je zbog opsežnih upalnih promjena na tkivima i organima male zdjelice nemoguće u prvoj operaciji oblikovati zdjelčni rezervoar. U tom slučaju odstranjuje se debelo crijevo jer je bolesnik životno ugrožen, ali pri tom kirurg ostavlja mali dio rektuma koji se zatvara slijepo (rectum in situ) ili napravi otvor na koži (mukozna fistula) kako bi se kasnije moglo, ako budu zadovoljeni uvjeti, pristupiti drugoj i trećoj operaciji oblikovanja ileoanalnog zdjelčnog rezervoara i uspostave kontinuiteta crijeva i pražnjenja stolice na prirodni analni otvor. U međuvremenu, između operacija, intenzivno se liječi ostavljeni dio rektuma lokalno aminosalicilatima – primjenom Salofalk klizmi, Salofalk ili Pentasa čepića i antibioticima.



Slika 9. Ileostoma



Slika 10. Ileoanalni zdjelčni rezervoar

Da li je bolesnik s ulceroznim kolitisom nakon operacije trajno izlječen?

Danas znamo da operacija ne znači i izlječenje od ulceroznog kolitisa. Zašto? Iz više razloga. Najprije, oblikovani zdjelčni rezervoar („pouch“) može razviti poseban tip upale („pouchitis“). Takva upala može biti akutna i javlja se u otprilike 50% bolesnika, ali se kasnije uglavnom postupno povlači. Nažalost, upala zdjelčnog ileoanalnog rezervoara može biti i kronična i stoga povremeno ili trajno zahtijevati liječenje lijekovima kojima se inače liječi ulcerozni kolitis. Sama operacija tehnički je vrlo zahtjevna procedura i u rukama kirurga koji je ekspert za upalne bolesti crijeva pa ponekad nije moguće izbjeći da dio sluznice rektuma nije moguće kompletno odstraniti iznad analnog kanala. Takav ostatak rektalne sluznice naziva se „cuff“, a tip upale koji se na tom mjestu razvija „cuffitis“ koji također zahtjeva dodatno liječenje. Osim ova dva razloga lokalnih komplikacija zbog kojih ne možemo reći da je liječenje ulceroznog kolitisa nakon operacije završeno, s obzirom da je ulcerozni kolitis imunološki poremećaj čitavog organizma, nakon operacije, iako rijetko, mogu se javljati i upalne promjene na drugim organima (koža, zglobovi, jetra, oči) koje također zahtijevaju liječenje imunosupresivno liječenje.

LIJEČENJE CROHNOVE BOLESTI

KAKO SE PRISTUPA LIJEČENJU RAZLIČITIH OBLIKA CROHNOVE BOLESTI?

Pri odabiru lijeka ključno je kao i kod ulceroznog kolitisa procijeniti osnovne karakteristike bolesti: aktivnost (blaga, umjerena, teška), lokalizaciju i opseg bolesti, tip bolesti (upalni, stenoziirajući, fistulirajući) te dotadašnji tijek bolesti, odgovor na liječenje i eventualne komplikacije bolesti. Procijeniti težinu bolesti kod Crohnove bolesti mnogo je kompleksnije nego kod ulceroznog kolitisa jer može biti zahvaćen bilo koji dio probavne cijevi. Prije započinjanja liječenja potrebno je procijeniti aktivnost bolesti laboratorijskim markerima upalne aktivnosti (CRP, SE, fibrinogen, kalprotektin u stolici) i isključiti infekcije.

Najčešće mjesto upale u crijevu je završni dio tankog crijeva (terminalni ileum). Najbolji izbor za aktivnu bolest u toj lokalizaciji je budesonid, a klasični glukokortikoidi za teži oblik. Treba odmah razmotriti i imunosupresive i biološki lijek. Ako nema odgovora na medikamentnu terapiju potrebno je razmotriti kirurški zahvat. U slučaju aktivne Crohnove bolesti u debelom crijevu primjenjuju se glukokortikoidi u kombinaciji s imunosupresivima i/ili biološkom terapijom. Ako je bolešću zahvaćeno veliko područje tankog crijeva prvi izbor je imunosupresiv ili biološki lijek. Perianalna bolest je vrlo zahtjevna za terapiju i uvijek se kombinira kirurški i medikamentni pristup.

KAD SE CROHNOVA BOLEST OPERIRA?

Odluku o kirurškom liječenju Crohnove bolesti liječnik donosi samo onda kad lijekovima nije moguće ni na koji način smiriti bolest ili su se pak razvile komplikacije bolesti koje zahtijevaju kirurško liječenje. Naime, kirurško odstranjivanje bolesnog dijela crijeva ne predstavlja u pravom smislu liječenje Crohnove bolesti jer je su rezultati brojnih medicinskih istraživanja pokazali da se upala vraća i to najprije na mjesto spajanja reseciranog crijeva, iznad „anastomoze“ (latinski „anastomosis“ znači spoj). Tijekom života oko 80% bolesnika s Crohnovom bolešću bude barem

jednom operirano, a brzina kojom se upala vraća nakon kirurškog zahvata je individualna i ne možemo je unaprijed predvidjeti za pojedinog bolesnika. Ipak znamo iz kliničkih studija praćenja operiranih bolesnika da neki vrlo brzo dožive recidiv, već nakon godinu dana poslije operacije, a neki dugi niz godina ostaju bez simptoma bolesti. Od ukupnog broja operiranih, prosječno 10-15% bolesnika godišnje razvije recidiv bolesti i potrebu za ponovnim kirurškim zahvatom. Dakle kirurški zahvat za bolesnike s Crohnovom bolešću praktički je rezerviran samo za bolesnike koji razvijaju komplikacije bolesti ili ne reagiraju na lijekove ili ih ne podnose. Glavni razlozi za operaciju su zastoj gibanja (peristaltike) crijeva zbog opsežnog suženja crijeva (opstrukcija ili ileus), perforacija crijeva, teško krvarenje u crijevu, apsces (nakupina gnoja) u trbuhu i fistule (kanal koji nastaje između stijenke upaljenog crijeva i kože ili između crijeva i okolnih organa).

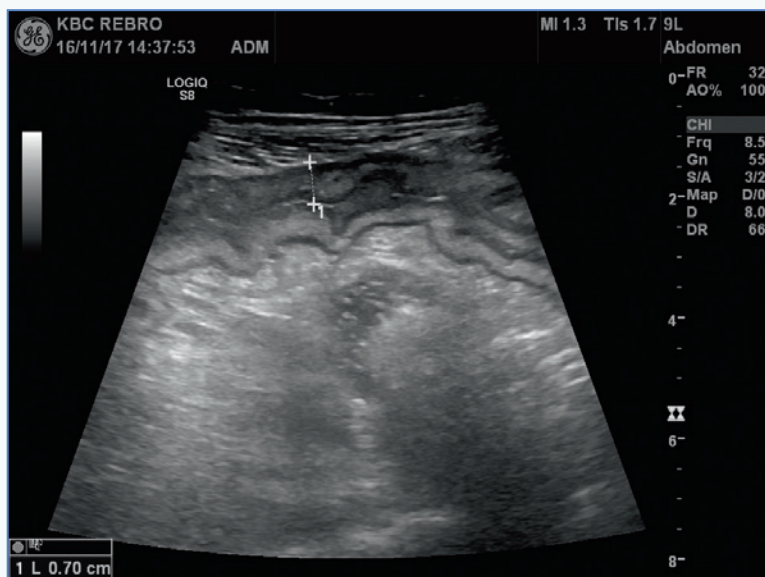
Kako se operira Crohnova bolest?

Kirurg se u pristupu bolesniku s Crohnovom bolesti služi dvjema procedurama: prva je resekcija, a druga strikturoplastika. Resekcija podrazumjeva odstranjivanje određenog suženog dijela bolesnog crijeva nakon kojeg kirurg spaja krajeve crijeva šavima odnosno formira anastomozu (latinska riječ „anastomosis“ znači spoj). Kirurg uvijek nastoji kod resekcije odstraniti najmanju moguću dužinu crijeva kako bi se izgubila što je moguće manja površina za apsorpciju hranjivih tvari i vode. U slučaju kad operacija završava uspostavljanjem anastomoze crijeva kod bolesnika stolica normalno prolazi probavnom cijevi i fiziološki izlazi kroz anus. Međutim postoje određene situacije kad kirurg ne smije spojiti crijevo nakon što je odstranio bolesni dio nego mora oblikovati „stomu“ (molim vidjeti objašnjenje u poglavlju „Liječenje ulceroznog kolitisa“). Na ovu varijantu operacije kirurg se odlučuje uglavnom u dvjema situacijama. Prva je ona u kojoj je došlo do stvaranja manje ili veće nakupine gnoja u trbuhu (apsces) i upale potrbušnice i/ili sepse pa se stoga u stanju upale u trbuhu ne smije spojiti crijevo. Druga najčešća situacija u kojoj kirurg ne smije odmah spojiti resecirano crijevo je izrazito proširenje crijeva koje je bilo posljedica dugotrajnih smetnji peristaltike (kretanja) crijeva i stoga nije moguće kvalitetno spojiti resecirane krajeve crijeva. Tim pristupom se omogućava crijevu da mjesto koje je nakon resekcije spojeno šavima postupno i kvalitetno cijeli, bez

komplikacija poput popuštanja anastomoze i stvaranja postoperativne fistule koja se otvara u trbušnu šupljinu ili na kožu (slikaxxx). Suženje crijeva ponekad, kad nije prisutna upala, kirurg rješava strikturoplastikom – postupkom kojim proširuje crijevo na tom mjestu postupkom koji ne dovodi do skraćanja crijeva. Ponekad je moguće i endoskopskom dilatacijom balonom barem na neko vrijeme riješiti problem slabe prohodnosti kratkog suženog segmenta u crijevu.

U slučaju teške perianalne bolesti koja se komplicira gnojnom kolekcijom u maloj zdjelici i septičkim zbivanjima u organizmu ili u slučaju neefikasnosti liječenja imunosupresivima (azatioprin, infliksimab, adalimumab) potrebno je kirurški intervenirati postavljanjem stome u području sigmoidnog dijela debelog crijeva. Uglavnom je stoma privremena, ali u slučajevima pridružene komplikacija poput dugačkog neprohodnog suženja analnog kanala i/ili rektuma ponekad je potrebno postaviti trajno stomu. Zato je vrlo važno naglasiti potrebu za intenzivnim liječenjem perianalnih fistula i stenoza u crijevu endoskopskom dilatacijom crijeva kako bi se spriječila potreba za trajnim kirurškim rješavanjem problema operacijom odstranjivanja rektuma i postavljanja trajne stome u području debelog crijeva.

U svakom slučaju, u liječenju upalnih bolesti crijeva često je potreban timski pristup gastroenterologa i kirurga u rješavanju komplikacija bolesti.



Slika 11. Ultrazvuk crijeva

UMJESTO ZAKLJUČKA

Poštovani bolesnici,

Ovo treće, prošireno i dopunjeno izdanje brošure rezultat je nastojanja da vas upoznamo s novim lijekovima za liječenje upalnih bolesti crijeva. Već nam je godinama jasno da nije dovoljan nestanak vaših simptoma za uspostavu kontrole bolesti nego težimo uspostaviti duboke remisije i zacjeljivanju crijeva. Iz tog razloga, sve veću pažnju poklanjamo praćenju aktivnosti bolesti kako bismo liječenjem postigli maksimum kojim možemo promijeniti prirodni tijek bolesti, spriječiti teške i nepopravljive komplikacije koje se događaju kad upala napreduje bez liječenja. Iako vam ponavljanja pretraga ponekad izgledaju nepotrebno i mukotrpno, sigurno ste primijetili da vas nastojimo pratiti, kad god je to moguće, na neinvazivan način. U tome, važno mjesto svakako ima određivanje kalprotektina u stolici. Povišene vrijednosti mogu značiti prisutnost upale u crijevu, ali treba imati na umu da povišeni kalprotektin može biti povišen i u nekim drugim situacijama pa nije apsolutni parameter. Stoga u zadnje vrijeme, u skladu s preporukama struke, u praćenju aktivnosti bolesti primjenjujemo ultrazvuk crijeva - metodu za vizualizaciju upale u čitavoj stijenci crijeva (slika 11). Ultrazvukom crijeva vas ne izlažemo zračenju, potpuno je neinvazivan i može se ponavljati kad god je potrebno. I na kraju, iako je o tome bilo riječi na više mjesta u brošuri, svakako vam želimo naglasiti da u odabiru metode liječenja i pojedinog lijeka najvažniju ulogu ima vaša otvorena, aktivna komunikacija s liječnicima koji vas liječe. Stoga vas i ovdje, kao i uvijek, pozivamo da budete otvoreni u izlaganju svojih potreba i postavljajte pitanja kako biste raspravili sve moguće nejasnoće oko opcija koje vam stoje na raspolaganju, oko načina uzimanja lijeka, dužini liječenja i mogućim nuspojavama. Tada će i vaše liječenje biti sigurno uspješnije.

Srdačno,

Autori

Literatura (abecednim redom):

Adamina M, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. J Crohns Colitis 2024;18(10):1556-1582.

Gordon H, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. J Crohns Colitis 2024;18(10):1531-1555.

Gordon H, et al. ECCO guidelines on inflammatory bowel disease and malignancies. J Crohns Colitis 2023;17:827-54.

Gordon H, et al. ECCO guidelines on extraintestinal manifestations in IBD. J Crohns Colitis 2024;18(1):1-37.

Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. J Crohns Colitis 2022;16(1):2-17.

Selinger C, et al. Appropriateness of small molecule agents for patients with IBD of childbearing age – a RAND/UCLA appropriateness panel. Therap Adv Gastroenterol. 2024 Nov 13;17:17562848241299737.

Spinelli A, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: surgical treatment. J Crohns Colitis 2022;16(2):179-189.

Torres J, et al. ECCO guidelines on sexuality, fertility, pregnancy, and lactation. J Crohns Colitis 2023;17(1):1-27.

POPIS SLIKA

Slika 1: Prikaz probavne cijevi (crtež)

Slika 2: Upalne promjene u Crohnovoj bolesti (endoskopski nalaz)

Slika 3: Prikaz upalom zahvaćenih dijelova crijeva u Crohnovoj bolesti
(označeni sivom bojom na crtežu)

Slika 4: Upalom promijenjen rektum u ulceroznom kolitisu (kolonoskopija)

Slika 5: Dijelovi debelog crijeva (crtež)

Slika 6: Proktitis (dio crijeva označen sivom bojom)

Slika 7: Pankolitis (opseg upalnih promjena označen sivom bojom)

Slika 8: Drenaža perianalne fistule setonom

Slika 9: Ileostoma

Slika 10: Ileoanalni zdjelični rezervoar

Slika 11: Upalne promjene sigmoidnog kolona (ultrazvuk crijeva)

Donatori programa

abbvie

SANDOZ



STOMAMEDICAL





HRVATSKO UDRUŽENJE
ZA CROHNOVU BOLEST
I ULCEROZNI KOLITIS
CROATIAN CROHN'S AND
ULCERATIVE COLITIS ASSOCIATION
www.hucuk.hr



GRAD
ZAGREB