

# Biološka terapija i drugi noviji pristupi liječenju kronične upalne bolesti crijeva u djece

---

Klanac, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:958079>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Matea Klanac**

**Biološka terapija i drugi noviji pristupi  
liječenju kronične upalne bolesti crijeva  
u djece**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, pod vodstvom doc.dr.sc. Irene Senečić-Čala i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

## Popis kratica

IL - interleukin

TNF – čimbenik tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor*)

INF - interferon

VEGF – vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*)

T<sub>H</sub> – pomoćnički T- limfociti (engl. *T helper cells*)

Treg – regulacijski T- limfociti (engl. *regulatory T cells*)

NK stanice – prirodno ubilačke stanice (engl. *natural killer cells*)

Fab – regija protutijela na koju se veže antigen ( engl. *fragment antigen-binding region*)

Fc – kristalizirajući fragment, konstantna regija protutijela (engl. *fragment crystallizable region*)

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

ESPGHAN - Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (engl. *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*)

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *The Food and Drug Administration*)

CRP – C-reaktivni protein

PUCAI – pedijatrijski indeks aktivnosti ulceroznog kolitisa (engl. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Indeks*)

PCDAI – pedijatrijski indeks aktivnosti Crohnove bolesti (engl. *Pediatric Crohn's disease activity index*)

CT-P13 – bioslični inflikismab

# SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1	Kronična upalna bolest crijeva .....	1
1.1	Etiopatogeneza kronične upalne bolesti crijeva .....	1
1.2	Liječenje kronične upalne bolesti crijeva u djece .....	4
2	Isključiva enteralna prehrana.....	5
3	Biološka terapija .....	6
3.1	Nuspojave biološke terapije .....	7
3.2	Gubitak odgovora na terapiju.....	8
3.3	Infliksimab .....	9
3.4	Adalimumab .....	10
3.5	Ustekinumab.....	11
3.6	Golimumab.....	13
3.7	Certolizumab pegol .....	15
3.8	Natalizumab .....	16
3.9	Vedolizumab .....	17
4	Bioslični lijekovi.....	19
4.1	Bioslični infliksimab (CT-P13).....	20
5	Talidomid.....	21
6	Transplantacija fekalne mikrobiote .....	23
7	Antibiotska terapija.....	25
8	Transplantacija matičnih stanica .....	27
9	Zaključak .....	30
10	Literatura .....	31

11	Životopis .....	44
12	Zahvale .....	45

## **Sažetak**

# **BIOLOŠKA TERAPIJA I DRUGI NOVIJI PRISTUPI LIJEČENJU KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA U DJECE**

**Matea Klanac**

Kronična upalna bolest crijeva zauzima značajno mjesto u bolestima gastrointestinalnog sustava u djetinjstvu i adolescenciji, a uključuje Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis i nerazvrstani kolitis. U otprilike 25% pacijenata s kroničnom upalnom bolesti crijeva, bolest se dijagnosticira prije navršene osamnaeste godine života. Etiologija bolesti je nepoznata, ali se smatra da interakcija okolišnih i genetskih faktora s imunološkim sustavom rezultira neadekvatnim imunološkim odgovorom, s posljedičnom upalom crijevne sluznice. Cilj liječenja je inducirati remisiju bolesti i postići mukozno cijeljenje te svesti nuspojave lijekova na najmanju moguću mjeru. Isključiva enteralna prehrana je učinkovita terapija za indukciju remisije u djece s Crohnovom bolesti i trebala bi biti prva terapijska linija u bolesnika s blažom ili umjereno teškom, nekompliciranom bolesti. Iskorak u liječenju kronične upalne bolesti crijeva napravila je biološka terapija te u novije vrijeme i bioslični lijekovi sa sličnim profilom sigurnosti i učinkovitosti. Biološki lijekovi mogu modificirati tijek bolesti te zaustaviti njezinu progresiju inhibicijom upalne kaskade koja se nalazi u podlozi kronične upalne bolesti crijeva. Pokazali su se učinkovitim u liječenju težih oblika bolesti i bolesti refraktornoj na konvencionalnu terapiju. Noviji pristupi liječenju kronične upalne bolesti crijeva su transplantacija fekalne mikrobiote i antibiotska terapija. Ovi terapijski pristupi mogu utjecati na tijek bolesti promjenom sadržaja crijevnog mikrobioma. Također, noviji pristup je primjena talidomida i transplantacija matičnih stanica. Noviji načini liječenja su se pokazali učinkoviti u indukciji remisije, ali su potrebne dodatne studije za evaluaciju njihove sigurnosti i dugotrajnije učinkovitosti u pedijatrijskoj populaciji.

**Ključne riječi:** kronična upalna bolest crijeva, djeca, biološka terapija, bioslični lijekovi, talidomid, isključiva enteralna prehrana, transplantacija fekalne mikrobiote, antibiotici, transplantacija matičnih stanica

## **Summary**

# **BIOLOGICAL THERAPY AND OTHER NEW THERAPEUTIC APPROACHES TO INFLAMMATORY BOWEL DISEASE TREATMENT IN CHILDREN**

**Matea Klanac**

Inflammatory bowel disease occupies a significant place among gastrointestinal diseases in childhood and adolescence and includes Crohn's disease, ulcerative colitis, and undetermined colitis. About 25% of inflammatory bowel disease patients are diagnosed before the age of 18. The etiology of the disease is unknown, but it is considered that interaction of environmental and genetic factors with the immune system, results in an dysregulated immune response responsible for chronic intestinal inflammation. The treatment goal is to induce clinical remission, to achieve mucosal healing while minimizing the drug's side effects. Exclusive enteral nutrition is an effective treatment for induction of remission in pediatric Crohn's disease and should be the first-line treatment in patients with mild and moderate, uncomplicated disease. A step forward in inflammatory disease treatment was achieved with biological therapy and recently with biosimilars that have shown similar safety and efficacy profiles. Biological drugs can alter the disease course and limit its progression through inhibition of the inflammatory process underlying inflammatory bowel disease and are useful in treatment of patients with severe disease or with disease refractory to conventional therapy. New treatment modalities are fecal microbiota transplantation and antibiotic therapy. They may influence the course of the disease by altering the composition of intestinal microbiota. Also new therapeutic approaches are use of thalidomide and stem cell transplantation. New treatment modalities have been effective in remission induction but additional studies to determine their long term efficacy and safety in pediatric population are needed.

Keywords: inflammatory bowel disease, children, biological therapy, biosimilar agents, thalidomide, exclusive enteral nutrition, fecal microbiota transplantation, antibiotics, stem cell transplantation



# 1 Kronična upalna bolest crijeva

Kronična upalna bolest crijeva (engl. *Inflammatory bowel disease*, IBD) jedna je od najznačajnijih bolesti gastrointestinalnog sustava u dječjoj dobi. U 20 – 25% slučajeva bolest se dijagnosticira prije navršene osamnaeste godine života. (1) IBD je skupina autoimunih bolesti nepoznate etiologije, a uključuje Crohnovu bolest (engl. *Crohn's disease*, CD), ulcerozni kolitis (engl. *Ulcerative colitis*, UC) i nerazvrstani kolitis.

## 1.1 Etiopatogeneza kronične upalne bolesti crijeva

IBD je multifaktorijalna bolest te se smatra kako do razvoja kronične upale dolazi interakcijom genetskih čimbenika, čimbenika okoliša, kvantitativno i kvalitativno promijenjenog crijevnog mikrobioma te neadekvatnog odgovora imunološkog sustava na antigene crijevnog lumena. (2)

Istraživanja su opisala 163 genska lokusa povezana s povećanim rizikom za razvoj IBD-a. Od 163 opisana gena, 110 je zajedničko Crohnovoj bolesti i ulceroznom kolitisu, dok je 30 gena specifično za CD, a 23 gena su specifična za UC. (3) Opisani geni kodiraju molekule prirođene i stečene imunosti, sposobnost autofagije i intracelularnog procesuiranja mikroorganizama te obilježja crijevne sluznične barijere.

Daljnji porast incidencije IBD-a u djece, unatoč velikom broju identificiranih genskih lokusa, pripisuje se važnosti okolišnih čimbenika u etiopatogenezi bolesti. (4) Brojna istraživanja govore o utjecaju okolišnih čimbenika, posebno o izloženosti mikrobiološkim antigenima, na formiranje crijevnog mikrobioma. Crijevni mikrobiom se stvara u prvih 3 – 5 godina života, kasnije se vrlo malo mijenja te je prikladna izloženost mikroorganizmima u novorođenačkom razdoblju i u ranom djetinjstvu važna za njegovo stvaranje i održavanje, a time i za smanjenje rizika za razvoj IBD-a. (5)

Posebno su značajni okolišni čimbenici povezani s većom higijenom, tzv. teorija pojačane higijene, gdje je pojava bolesti češća kod djece koja su izlagana okolišu sa smanjenom izloženošću

mikroorganizmima, u djece u koje je infestiranost crijevnim parazitima rjeđa te u djece koja su češće uzimala antibiotike tijekom prve godine života. (6–8) Uzimanje antibiotika u prvoj godini života dovodi do promjena crijevne flore što rezultira češćom pojavom bolesti. Kohortna studija je pokazala 2.9 puta veći rizik za razvoj bolesti kod te djece u odnosu na onu djecu koja nisu primala antibiotik tijekom prve godine života. (9) Neke studije kao čimbenik rizika za razvoj CD navode niske vrijednosti vitamina D u krvi, odnosno slabu izloženost suncu. (10)

Utjecaj okolišnih i genetskih čimbenika dovodi do promjena funkcije crijevne sluznične barijere i pretjeranog odgovora imunološkog sustava na mikrobiološke antigene ili antigene crijevne flore, koji dovodi do nastanka upale u pojedinaca s genetskom predispozicijom za razvoj bolesti. (11–13)

Nastanak bolesti je posljedica narušene homeostaze lokalnog imunološkog sustava, koja nastaje kao rezultat disbalansa protektivnih i upalnih imunoloških odgovora te kao disfunkcija prirodene i stečene imunosti. (14) Crijevni epitel ima aktivnu ulogu u održavanju homeostaze te poremećaj funkcije epitelnih stanica može doprinijeti razvoju bolesti. Oštećenje barijere dovodi do nastanka upale zbog neodgovarajuće aktivacije lokalne imunosti fekalnim antigenima. (15)

Ulogu u patogenezi bolesti imaju stečena i prirodena imunost čije stanice luče brojne medijatore upale, posebice citokine, koji imaju ključnu ulogu u nastanku bolesti te nam njihova blokada omogućuje potencijalni terapijski učinak. Citokini sudjeluju u raznim biološkim procesima, uključujući aktivaciju, rast i diferencijaciju stanica te imaju centralnu ulogu razvoju upale. (16)

Stanice prirodene imunosti (dendritičke stanice, makrofagi, monociti) kao odgovor na antigene luče proinflamatorne citokine kao što su: IL-1, IL-6, IL-12, IL-8 i TNF- $\alpha$ . Djelovanjem citokina aktivira se stečena imunost posredovana T i B limfocitima. IL-12 dovodi do diferenciranja naivnih CD4<sup>+</sup> limfocita T u subpopulaciju T<sub>H</sub>1 limfocita koji luče INF- $\gamma$  i TNF- $\alpha$ . IL-4 dovodi do diferenciranja naivnih limfocita u subpopulaciju T<sub>H</sub>2 limfocita koji luče IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13. (16)

Ranije se smatralo kako je T<sub>H</sub>1-odgovor dominantan imunološki obrazac u razvoju Crohnove bolesti, na što je ukazivala povećana produkcija IL-12 i INF- $\gamma$ , te da je razvoj ulceroznog kolitisa povezan s T<sub>H</sub>2-odgovorom s povećanom produkcijom IL-5 i IL-13, ali niskim razinama IL-4.

Međutim, otkriće  $T_H17$  limfocita koji proizvode IL-17, stavlja naglasak na interakciju  $T_H1$ ,  $T_H2$ ,  $T_H17$  i  $T_{REG}$  u patogenezi IBD-a. (17)  $T_H17$  limfociti diferenciraju se iz naivnih limfocita T uz prisutnost TGF- $\beta$  i IL-6. (18) Pod utjecajem navedenih citokina, dolazi do ekspresije receptora za IL-23 (IL-23R) na  $T_H17$  limfocitima. Vezanjem IL-23 na  $T_H17$  limfocite dolazi do krajnjeg sazrijevanja upalnog fenotipa i sinteze IL-17. (19)

IL-17 važan je za poticanje migracije neutrofila, sazrijevanje dendritičkih stanica te produkciju drugih citokina (IL-1, IL-6, IL-8, TNF). U CD mukozni limfociti proizvode IL-17 i INF- $\gamma$ , što tu bolest redefinira kao kombinaciju  $T_H1$  i  $T_H17$ -odgovora. (20) Povišena ekspresija IL-17 nalazi se u sluznici i serumu pacijenata s CD i UC, ali su razine IL-17 više u CD, nego u UC. (21).

Stanice crijevne sluznice u pacijenata s IBD-om proizvode IL-6 koji djeluje preko IL-6 receptora (IL-6R) što rezultira aktivacijom stanica imunološkog sustava, inhibicijom apoptoze i indukcijom diferencijacije  $T_H17$  stanica. (22)

U IBD-u makrofagi, adipociti, fibroblasti i T limfociti proizvode povećane količine TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  je proinflamatorni citokin koji inducira angiogenezu, rezistenciju T stanica na apoptozu, smrt crijevnih epitelnih stanica te potiče  $T_H1$  limfocite na povećanu produkciju citokina. Uloga TNF- $\alpha$  u patogenezi bolesti otkrivena je terapijskim učinkom koji je imala njegova blokada u osoba s IBD-om. TNF- $\alpha$  ima centralnu ulogu u patogenezi upale u CD što je dokazano kliničkim ispitivanjem u kojem su dvije trećine ispitanika odgovorile na primjenu anti-TNF- $\alpha$  kimeričnog monoklonskog protutijela. (23) Nekoliko studija je pokazalo povišene razine TNF- $\alpha$  proteina i mRNA u uzorcima dobivenim biopsijom sluznice u pacijenata s CD. (24) Nadalje, pokazalo se da je povećanje aktivnosti  $T_H1$  limfocita uzrokovano TNF- $\alpha$  ključan događaj za patogenezu bolesti. (25)

IL-10 je antiinflamatorni citokin koji suprimira produkciju IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$  i razvoj  $T_H1$  limfocita. (16)

IL-8 je kemokin koji prvenstveno djeluje na neutrofile, a njegova povišena razina je uočena u osoba s UC i CD u odnosu na zdravu, kontrolnu skupinu. (26)

Istraživanje iz 2014. je pokazalo povećanu produkciju IL-9 u sluznici pacijenata s UC i u miševa s eksperimentalnim kolitisom. (27)

## 1.2 Liječenje kronične upalne bolesti crijeva u djece

U djece s CD kao terapija za indukciju remisije preporučuje se isključiva enteralna prehrana. U djece s umjerenom ili teškom aktivnom bolesti za indukciju remisije koriste se oralni ili parenteralni kortikosteroidi. Oralni aminosalicilati su prva linija za indukciju i održavanje remisije u pacijenata s blagim i umjerenim UC. Kod teškog oblika UC i bolesti koja ne odgovara na terapiju aminosalicilatima za uvođenje u remisiju koriste se kortikosteroidi.

Za održavanje remisije, u pacijenata s CD i UC, prva terapija izbora je azatioprin i merkaptopurin. U slučaju nastanka nuspojava i gubitka odgovora na terapiju tiopurinima započinje se terapija metotreksatom. Kod refraktorne CD infliksimab je učinkovit za indukciju i održavanje remisije.

Kirurško liječenje UC je indicirano kod bolesti koja ne odgovara na terapiju aminosalicilatima, tiopurinima i anti-TNF lijekovima. Kod CD kirurško liječenje je indicirano u slučaju razvoja komplikacija bolesti.

U liječenju IBD-a razlikujemo „*step up*“ i „*top down*“ terapijski pristup. „*Step up*“ pristup označava primjenu lijekova s najmanjom toksičnošću u ranoj fazi bolesti i dodavanje sljedeće terapije zbog nedostatka odgovora ili zbog toksičnosti prethodne terapije. Takav pristup može dovesti do progresije bolesti s razvojem brojnih komplikacija. Pokazalo se da bi u određenog broja pacijenata djelotvorniju terapiju trebalo uključiti prije razvoja komplikacija te se sve više prihvaća akcelerirani „*step up*“ pristup. (28)

„*Top down*“ pristup je terapijska strategija kod koje se odmah započinje s najdjelotvornijim lijekovima, najčešće kombinacijom imunomodulatora i anti-TNF lijeka.

Smjernice za liječenje IBD-a u pedijatriji preporučuju individualizirani „*step up*“ terapijski pristup. (29–31)

## 2 Isključiva enteralna prehrana

Isključiva enteralna prehrana (engl. *Exclusive enteral nutrition*, EEN) se definira kao primjena enteralnog pripravka, kojim se zadovoljavaju sve energetske potrebe bolesnika, oralno ili putem nazogastrične sonde tijekom 6 do 8 tjedana. Enteralni pripravak se može piti tijekom cijelog dana, ali ga je najbolje rasporediti u 5 do 6 obroka na dan kako bi se smanjio osjećaj gladi i imitirao fiziološki ciklus hranjenja.

Mehanizam djelovanja EEN-a nije u potpunosti poznat, ali se smatra da ima imunomodulatorni i protuupalni učinak, utjecaj na crijevni mikrobiom, poboljšava nutritivni status bolesnika te omogućuje „odmor“ crijeva (engl. *bowel rest*). (32)

Klinički učinak EEN-a je potvrđen u dvije meta-analize te je dokazano da EEN ima isti utjecaj na indukciju remisije u pedijatrijskih pacijenta s CD kao i terapija kortikosteroidima, a bez nuspojava koje se javljaju tijekom primjene kortikosteroida. (33,34) U odnosu na terapiju kortikosteroidima, EEN ima bolji učinak na endoskopsku remisiju, bez obzira na fenotip bolesti. (35,36) EEN je preporučen kao prva linija terapije za indukciju remisije u djece CD. (31)

Prospektivna kohortna studija (37) je ispitala učinak EEN-a tijekom 6 tjedana kod 54 novodijagnosticirana pedijatrijska pacijenta s CD. U kliničkoj remisiji (PCDAI <10) je bilo 83% pacijenata, a biokemijska remisija (PCDAI < 10 i CRP < 5mg/dl) je postignuta u 72% pacijenata. Potpuno mukozno cijeljenje je uočeno u 33% pacijenata.

Prospektivna studija iz 2015. godine (38) je uspoređivala utjecaj djelomične enteralne prehrane (engl. *partial enteral nutrition*, PEN), EEN-a te anti-TNF terapije na indukciju kliničke remisije kod 90 djece s aktivnom CD. Klinički odgovor je postignut u 64% ispitanika na terapiji PEN-om. Od ukupno 22 ispitanika liječena EEN-om klinički odgovor je postignut kod 88% pacijenata. Anti-TNF terapiju su primila 52 pacijenta, a klinički odgovor je postignut u 84% ispitanika. Vrijednost fekalnog kalprotektina manja od 250 mg/g je uočena kod 14% pacijenata na djelomičnoj enteralnoj prehrani, 45% pacijenata na isključivoj enteralnoj prehrani te kod 62% pacijenata liječenih anti-TNF terapijom.

### 3 Biološka terapija

Biološki lijekovi su lijekovi koji sadrže jednu ili više aktivnih supstanci koje su sintetizirane ili izvedene iz bioloških materijala. (39) To su lijekovi koji su nastali iz živih organizama ili kultura stanica, najčešće bakterija, gljivica ili stanica sisavaca.

Proizvode se tehnologijom rekombinantne DNA. Geni potrebni za sintezu određenog proteina se pomoću vektora ugrađuju u genom matične stanice, na taj način se dobije stanična linija koja proizvodi željeni protein. Protein se izdvaja iz stanice te se može upotrijebiti kao aktivna supstanca za biološki lijek. Djelovanje bioloških lijekova je usmjereno na promjenu prirodnog tijeka bolesti, poticanjem ili supresijom djelovanja prirodnih spojeva.

Biološki lijekovi koji se koriste u liječenju IBD-a se mogu podijeliti u pet kategorija s obzirom na mehanizam djelovanja: blokatori proinflammatoryh citokina, blokatori signalnih puteva posredovanih citokinima, antiadhezijske molekule, blokatori T stanične stimulacije i induktori apoptoze te antiinflamatorni citokini. (40)

Biološka terapija IBD-a najčešće podrazumijeva primjenu monoklonalnih protutijela usmjerenih na djelovanje proinflammatoryh citokina. Najznačajnija su IgG1 monoklonalna protutijela usmjerena protiv TNF- $\alpha$  koja su omogućila indukciju i održavanje remisije djelovanjem na prirodni tijek bolesti, bez nuspojava klasične terapije. Prvi anti-TNF lijek odobren za liječenje IBD-a u djece bio je infliksimab. (41) Ostala anti-TNF monoklonalna protutijela su: adalimumab, certolizumab pegol, golimumab. Drugu skupinu anti-TNF lijekova čine solubilni receptori za TNF poput etanercepta, onercepta, pegsunercepta. Osim anti-TNF lijekova, biološka terapija uključuje blokatore i drugih citokina, kao što je ustekinumab, blokator IL-12 i IL-23. Natalizumab i vedolizumab su lijekovi čije se djelovanje temelji na blokadi adhezijskih molekula.

Prema ECCO smjernicama biološka terapija je indicirana za liječenje umjerenog i teškog oblika aktivne Crohnove bolesti, luminalnog i/ili fistulirajućeg oblika i kod bolesti rezistentne na standardnu terapiju enteralnom prehranom, kortikosteroidima, imunomodulacijskim lijekovima. (29,31)

U ulceroznom kolitisu biološka terapija je indicirana kod kroničnog, perzistentnog ulceroznog kolitisa, s prijetećim megakolonom, u slučajevima bolesti refraktornim na terapiju aminosalicilatima i imunomodulacijskim lijekovima, te kod bolesti rezistentne ili ovisne o kortikosteroidima. (32, 33)

U Hrvatskoj su za liječenje IBD-a kod djece registrirani biološki lijekovi infliksimab (Remicade®) i adalimumab (Humira®).

### **3.1 Nuspojave biološke terapije**

Primjena bioloških lijekova relativno je sigurna, ali zbog imunosupresivnog djelovanja tih lijekova može doći do razvoja različitih oportunističkih infekcija i malignih bolesti. Najčešće nuspojave primjene anti-TNF terapije su reakcije preosjetljivosti i infekcije gornjeg respiratornog sustava. (31,42–45)

Biološka terapija može izazvati sistemske alergijske reakcije, anafilaksiju, odgođene preosjetljivosti te rane i kasne kožne promjene. Infuzijske reakcije su česte prilikom primjene biološke terapije, a najčešći simptomi su crvenilo, dispneja, mučnina, glavobolja, hipoksemija i tahikardija. (42)

Odgođene reakcije preosjetljivosti su karakterizirane artralgijom, otokom zglobova, vrućicom i osipom. (31) Kod bolesnika na biološkoj terapiji postoji povećan rizik za razvoj infekcija kao što su tuberkuloza, gljivične infekcije, infekcija listerijom, pneumocistisom, legionelom te raznim virusima. (30,31,46)

Pojava malignog hepatospleničnog limfoma T stanica (HTLM) opisana je u oko 20 bolesnika koji su bili liječeni kombinacijom anti-TNF lijekova i tiopurina (azatioprin), te u oko 16 bolesnika liječenih samo azatioprinom. (47,48) HTLM je vrlo agresivan tumor koji dovodi do smrtnog ishoda unutar godinu dana od postavljanja dijagnoze. (49) Osim razvoja HTLM-a, povećan je rizik za razvoj leukemije i melanoma.

Uz primjenu biološke terapije, kao nuspojava, opisuju se i vaskulitisi, mišićna slabost, poremećaji vida, poremećaji osjeta te psorijaza. (49,50)

### 3.2 Gubitak odgovora na terapiju

Razlikujemo primarni i sekundarni gubitak odgovora na terapiju anti-TNF lijekovima. Primarni gubitak odgovora se definira kao izostanak poboljšanja kliničkih znakova i simptoma na indukciju anti-TNF lijekovima. Češći je sekundarni gubitak odgovora zbog stvaranja protutijela na lijek. Sekundarni gubitak odgovora se odnosi na pogoršanje stanja ili pojavu relapsa bolesti tijekom terapije održavanja u pacijenata kod kojih je prethodno postojao odgovor na anti-TNF terapiju. Osim stvaranja protutijela na lijek, na gubitak odgovora djeluje stvaranje novih patofizioloških puteva upale, pojačanje upale, fenotip bolesti koji ne odgovara na terapiju i nastanak komplikacija na koje terapija nema djelovanje. Gubitak odgovora se sprječava istovremenom terapijom imunomodulatorom te terapijom održavanja u redovitim intervalima.

Prema smjericama, (28) smanjeni ili suboptimalan odgovor na anti-TNF terapiju treba tretirati smanjenjem intervala između doza i/ili povišenjem doze lijeka. U bolesnika koji imaju smanjen odgovor na anti-TNF terapiju ili ga potpuno izgube nakon povišenja doze lijeka treba promijeniti anti-TNF lijek.



### 3.3 Infliksimab

Infliksimab je kimerično (mišje i ljudsko) IgG1 $\kappa$  monoklonalno protutijelo koje neutralizira aktivnost TNF- $\alpha$  vezanjem na njegov solubilni i transmembranozni receptor, što onemogućava vezanje TNF- $\alpha$  i aktivaciju daljnjih signalnih puteva. Osim neutralizacije TNF- $\alpha$ , infliksimab sprječava migraciju leukocita te inducira apoptozu limfocita T i monocita. Nadalje, mehanizam djelovanja uključuje fiksaciju komplementa, citotoksičnost ovisnu o komplementu i staničnu citotoksičnost ovisnu o protutijelima.

Infliksimab se pokazao učinkovitim u indukciji i održavanju remisije u pedijatrijskih pacijenata s umjerenim do teškim IBD-om. (42,46) Za liječenje Crohnove bolesti u djece odobren je 2006. godine nakon REACH studije (engl. *A Randomized, Multicenter, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Anti-TNF- $\alpha$  Chimeric Monoclonal Antibody in Pediatric Subjects with Moderate to Severe Crohn's disease*). (42) Za liječenje ulceroznog kolitisa odobren je 2011. godine od strane FDA-a.

Prema ECCO/ESPGHAN smjernicama infliksimab se za liječenje CD i UC u djece primjenjuje za indukciju remisije, u infuziji, kao inicijalna doza od 5 mg/kg, ista doza se ponavlja u 2. i 6. tjednu. Nakon početne tri doze, 5 mg/kg se nastavlja primjenjivati svakih 8 tjedana, kao terapija održavanja. (31) Liječenje infliksimabom dovodi do remisije u 55% do 85% djece s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti. (34,43) Terapija održavanja pridonosi održavanju remisije bolesti bez primjene steroida, zatvaranju fistula i poboljšanju rasta djece. (29,31,52,53)

### 3.4 Adalimumab

Adalimumab je rekombinantno IgG1 monoklonalno protutijelo koje se veže na TNF i blokira njegovu interakciju sa staničnim TNF- $\alpha$  receptorima p55 i p75. Proizveden je rekombinantnom DNA tehnologijom u stanicama jajnika kineskog hrčka i pročišćen procesima koji uključuju virusnu inaktivaciju i korake odstranjivanja. (54) S obzirom na strukturnu sličnost ljudskom IgG-u i zato što nije kimerično protutijelo, ima smanjenju imunogenost u odnosu na infliksimab te se smatra alternativnom terapijom kod pacijenta kod kojih je došlo do gubitka odgovora na infliksimab. (55)

Adalimumab je za liječenje umjerene i teške Crohnove bolesti odobren na temelju podataka iz IMAgINE studije. (56) IMAgINE studija je randomizirano, dvostruko slijepo istraživanje kojemu je cilj bio procijeniti farmakokinetiku, učinkovitost i sigurnost adalimumaba u terapiji Crohnove bolesti u djece. Adalimumab se za indukciju remisije primjenjuje subkutano u početnoj dozi od 2.4 mg/kg (do maksimalnih 160 mg). Drugi tjedan se primjenjuje doza od 1.2 mg/kg (do maksimalnih 80 mg), a zatim se terapija nastavlja svaka dva tjedan u dozi od 0.6 mg/kg (do maksimalnih 40 mg). (31)

Nedavna studija je pokazala pozitivnu korelaciju između koncentracije adalimumaba u krvi i remisije, odnosno kliničkog odgovora na terapiju. (57) Studija iz 2015. godine je pokazala veću učinkovitost adalimumaba u pacijenta kod kojih je došlo do sekundarnog gubitka odgovora na infliksimab, nego u onih pacijenta koji su bili primarni nonresponderi na infliksimab. (58)

### 3.5 Ustekinumab

Ustekinumab (Stelara®) je humano IgG1k monoklonalno protutijelo koje blokira aktivnost IL-12 i IL-23. Specifično se veže na njihovu zajedničku p40 proteinsku podjedinicu te sprječava vezanje s IL-12Rβ1 receptorom na površini T stanica, NK stanica i antigen prezentirajućih stanica. IL-12 i IL-23 imaju ključnu ulogu u diferencijaciji i proliferaciji T<sub>H</sub>1 i T<sub>H</sub>17 limfocita. Ustekinumab je 2016. od strane FDA-a odobren za liječenje umjerene i teške Crohnove bolesti u odraslih.

U Izraelu je 2014. opisan prvi pokušaj indukcije remisije ustekinumabom u sedmogodišnjeg dječaka s refraktornom Crohnovom bolesti nakon neuspješnog liječenja infliksimabom i adalimumabom. (59) Dječak je subkutano primio početnu dozu od 22.5 mg (1.3 mg/kg), a potom istu dozu u prvom i trećem mjesecu. Liječenje je rezultiralo kompletnom kliničkom i biokemijskom remisijom. Unutar prva dva mjeseca PCDAI (engl. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) je smanjen na nulu. Godinu dana nakon početka terapije uočen je porast tjelesne mase od 3kg i porast visine od 8 cm. Nalazi CRP-a i sedimentacije eritrocita su se normalizirali, došlo je do porasta vrijednosti albumina i hemoglobina. CRP se smanjio sa 8.04 na 0.07 mg/dl. Remisija je u dječaka održavana azatioprinom.

Prikaz slučaja šestnaestogodišnjeg dječaka sa Crohnovom bolesti kod kojeg se remisija pokušala inducirati ustekinumabom objavljen je 2016. godine. (60) Njegova bolest nije odgovarala na tiopurine i metotreksat. Početno je biokemijska remisija, uključujući normalizaciju CRP-a, inducirana infliksimabom, ali je došlo do sekundarnog gubitka odgovora na infliksimab. Pacijent je imao steroid-ovisnu bolest unatoč terapiji od 25 mg metotreksata na tjedan i 40 mg adalimumaba na tjedan. PCDAI je iznosio 42.5, pacijent je imao endoskopski dokazanu aktivnu bolesti i povišene upalne parametre u krvi. Primijenjena je početna doza ustekinumaba od 180 mg (3mg/kg), a zatim 90 mg u drugom tjednu. U desetom tjednu nije bilo značajnih kliničkih ni biokemijskih poboljšanja.

U Dječjoj bolnici u Seattleu je opisan klinički tijek bolesti u četiri adolescenta s CD nakon primjene ustekinumaba. (61) Pacijenti su bili u dobi od 12, 13, 16 i 17 godina te im je određen APCDAI (engl. *Abbreviated Pediatric Crohn's disease activity index*). APCDAI je u dva pacijenta ukazivao na težak oblik bolesti (APCDAI > 25), u jednog pacijenta na umjeren (APCDAI 16-25), a u jednog na blagi oblik bolesti (APCDAI 10-15). Subkutano je primijenjena početna doza od 90 mg, zatim

ista doza u četvrtom mjesecu i nakon toga svakih 8 tjedana. U dvoje pacijenata je došlo do kliničkog odgovora na ustekinumab, APCDAI se snizio ( $<10$ , remisija) unutar 4 do 8 tjedana od početne doze. U preostalih dvoje pacijenata terapija ustekinumabom je prekinuta zbog izostanka kliničkog odgovora i pogoršanja tijekom bolesti.

Potrebne su dodatne prospektivne studije kako bi se mogla ocijeniti sigurnost i učinkovitost ustekinumaba u terapiji Crohnove bolesti u pedijatrijskoj populaciji

### 3.6 Golimumab

Golimumab (Simponi®) je humano IgG1k monoklonalno protutijelo usmjereno protiv TNF- $\alpha$ . Inhibicijom TNF- $\alpha$  dovodi do smanjenja razine citokina i upalnih proteina kao što su IL-6 i CRP. (62) Randomizirana kontrolirana studija (63,64) PURSUIT-SC (engl. *Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment*) je pokazala učinkovitost golimumaba u indukciji i održavanju remisije u odraslih pacijenata s umjerenim i teškim ulceroznim kolitisom.

U 2017. godini je objavljena prospektivna studija koja procjenjuje farmakokinetiku, sigurnost i klinički učinak golimumaba u 35 pedijatrijskih pacijenata (6 – 17 godina) s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom. (65)

U procjeni aktivnosti bolesti i učinkovitosti liječenja korišten je Mayo klinički indeks. Mayo indeks aktivnosti bolesti uključuje 4 parametra: broj stolica, krv u stolici, ocjenu istraživača o općem stanju bolesnika i endoskopski nalaz sluznice. (66) Vrijednosti Mayo indeksa mogu biti od 0 do 12 bodova. Umjereni do teški aktivni ulcerozni kolitis je definiran kao vrijednost Mayo indeksa od 6 do 12 bodova, uključujući 2 ili više boda za endoskopski nalaz sluznice.

Pacijenti su subkutano primili indukcijsku terapiju u 0. tjednu (90 mg/m<sup>2</sup> za tjelesnu masu manju od 45 kg, a 200 mg za tjelesnu masu veću od 45 kg) i u 2. tjednu (45 mg/m<sup>2</sup> za tjelesnu masu manju od 45 kg, a 100mg za tjelesnu masu veću od 45 kg). Medijan koncentracije golimumaba u serumu pedijatrijskih pacijenata je bio usporediv s koncentracijama lijeka u referentnoj odrasloj populaciji pacijenata s UC u 2., 4. i 6. tjednu. (63) Koncentracije lijeka su bile niže u skupini djece s tjelesnom masom manjom od 45 kg, nego u skupini djece s masom većom od 45 kg. U 6. tjednu je u 21 pacijenta (60%) došlo do kliničkog odgovora (sniženje Mayo indeksa za  $\geq 30\%$  i  $\geq 3$  boda te vrijednost rektalnog krvarenja 0 ili 1 bod, ili sniženje  $\geq 1$ ). Klinička remisija (Mayo indeks  $\leq 2$ ) je postignuta u 15 pacijenata (43%). Pacijenti kod kojih je postojao klinički odgovor su nastavili primati golimumab u 6. i 10. tjednu u dozi od 100 mg, za tjelesnu masu veću od 45kg, i u dozi 45mg/m<sup>2</sup>, za tjelesnu masu manju od 45 kg.

U Finskoj je opisana upotreba golimumaba u 6 pedijatrijskih pacijenata s teškim oblikom Crohnove bolesti. (67) Kod većine pacijenata (5/6) bolest je primarno odgovarala na anti-TNF-

$\alpha$  terapiju, ali je došlo do gubitka odgovor na infliksimab ili adalimumab. Pacijenti su primili induksijsku dozu golimumaba u 0. (200 mg, jedan pacijent 100 mg) i 2. tjednu (100 mg, jedan pacijent 50 mg). Nakon početka terapija došlo je snižavanja razine fekalnog kalprotektina te upalnih parametara u krvi. Međutim, odgovor na terapiju nije potrajao te je prije treće doze (4.tjedan) došlo do ponovnog porasta upalnih parametara. Svim pacijentima je bilo potrebno povećati dozu između 2. i 6. mjeseca. Unutar 2 mjeseca terapija je prekinuta kod 3 pacijenta. Preostala 3 pacijenta su primila golimumab u intervalima 2 do 3 tjedna, od toga 2 pacijenta povećanu dozu. Samo su dva pacijenata nastavila primati terapiju duže od godine dana. Golimumab ima suboptimalan terapijski učinak u pacijenata koji su prethodno bili izloženi anti-TNF- $\alpha$  terapiji te je moguća alternativna opcija u liječenju teškog oblika Crohnove bolesti u pedijatrijskoj populaciji.

### 3.7 Certolizumab pegol

Certolizumab je humanizirani pegilirani Fab ulomak anti-TNF monoklalnog protutijela s viskokim afinitetom za TNF- $\alpha$ . Za razliku od ostalih monoklalnih protutijela, ne sadži Fc ulomak koji aktivira komplement i lizu stanice. Fab ulomak je proizveden rekombinantnom tehnologijom u *E.coli* i konjugiran s molekulom poglietilenglikola teškom 40 kDA. (68) Konjugacijom je postignuta veća hidratacija, pokretljivost u otopini te zaštita od enzimskih razgradnja i sporija bubrežna filtracija koja certolizumabu omogućuje dulji životni poluvijek.

Certolizumab je odobren 2008. za liječenje umjerenih do teških oblika CD u odraslih, koja ne odgovara na konvencionalnu terapiju. Učinkovitost i sigurnost lijeka su evaluirane u PRECiSE (69) studiji (engl. *PEGylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's disease Safety and Efficacy Trials*) te u MUSIC studiji (engl. *Mucosal Healing Study in Crohn's Disease*). (70)

Trenutno ne postoji završena studija o učinkovitosti i sigurnosti primjene certolizumaba u djece sa kroničnom upalnom bolesti crijeva. Započeta je NURTURE (62) studija (engl. *The Use of Certolizumab Pegol for Treatment of Active Crohn's Disease in Children and Adolescents*), ali je tijekom faze održavanja prekinuta zbog veće stope prekida terapije, nego što je bilo predviđeno. Cilj studije je bio procijeniti farmakokinetiku, sigurnost i učinkovitost certolizumaba u djece u dobi od 6 do 17 godina, s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću. Međutim, poznati su neke od rezultata te studije uočeni 6 tjedana nakon primjene lijeka. Pacijenti su primili dozu od 400 mg (tjelesna masa  $\geq$  40kg) i 200 mg (tjelesna masa između 20 i 40 kg) u 0., 2. i 4. tjednu. Tijekom 6 tjedana koncentracije lijeka u plazmi pacijenata su odgovarale koncentracijama kod odraslih osoba. Koncentracije lijeka u krvi su bile nešto više u mlađe djece (6 - 11 godina), nego u starije djece (12 - 17 godina).

### 3.8 Natalizumab

Natalizumab je humanizirano IgG4 monoklonsko protutijelo usmjereno protiv  $\alpha$ 4-integrina ( $\alpha$ 4 $\beta$ 1,  $\alpha$ 4 $\beta$ 7), adhezijskih molekula smještenih na površini leukocita. Djelovanje natalizumaba sprječava interakciju  $\alpha$ 4-integrina s njihovim receptorima smještenim na endotelnim stanicama te dovodi do inhibicije adhezije i migracije leukocita u crijevnu sluznicu. Primjena natalizumaba je ograničena zbog rizika od razvoja progresivne multifokalne leukoencefalopatije kod pacijenata koji su pozitivni na John Cunningham virus (JCV). (71)

Hyams i suradnici su 2007. objavili studiju koja je ispitala učinkovitost i sigurnost primjene natalizumaba u liječenju aktivne CD kod adolescenata. (72) U studiju je bilo uključeno 38 pacijenata, u dobi od 12 do 17 godina, s umjerenom do teškom CD (PCDAI > 30). Od 38 uključenih pacijenata, 31 pacijent je intravenski primio dozu natalizumaba od 3mg/kg u 0., 4. i 8. tjednu. Indeks aktivnosti bolesti je, osim na početku primjene lijeka, izmjeren svaka dva tjedna tijekom 12 tjedana. Najveći pad vrijednosti PCDAI je zabilježen u desetom tjednu, u 55% pacijenata je uočen klinički odgovor (sniženje PCDAI  $\geq$  15), a u 29% pacijenta klinička remisija (PCDAI  $\leq$  10). Protutijela na natalizumab su se pojavila u tri pacijenta (8%). Najčešći zabilježeni neželjeni učinci primjene natalizumaba su bili glavobolja (26%), vrućica (21%) te egzacerbacija CD (24%).

Studija iz 2016 je evaluirala sigurnost i učinkovitost primjene natalizumaba u tercijarnom pedijatrijskom centru. (73) Natalizumab je primijenjen u 9 pacijenata (7 - 16 godina) s CD, kod kojih je prethodno došlo do gubitka odgovora na barem jedan anti-TNF lijek. Za procjenu učinkovitosti liječenja je korišten Harvey Bradshaw indeks (HBI). HBI je klinički indeks za ocjenu aktivnosti CD, a uključuje 5 parametara: opće stanje, bol u trbuhu, palpatornu rezistenciju, broj stolica na dan te komplikacije. (66) Prije primjene lijeka te svakih 4 do 6 mjeseci tijekom liječenja pacijentima je određen status anti-JCV protutijela, koja su pronađena u 44% pacijenata. Pacijenti su intravenski primili dozu od 300 mg, svaka 4 tjedna. U 10. tjednu u kliničkoj remisiji (HBI  $\leq$  5) je bilo 50% pacijenata, a kod 63% je došlo do kliničkog odgovora (smanjenje vrijednosti HBI  $\geq$  3) na natalizumab. Tijekom primjene lijeka nisu zabilježene slučajevi PML, niti su zabilježene druge nuspojave. Potrebne su dodatne studije za dugoročnu procjenu sigurnosti i učinkovitosti natalizumaba u pedijatrijskoj populaciji.



### 3.9 Vedolizumab

Vedolizumab je rekombinantno IgG1 monoklonsko protutijelo usmjereno protiv  $\alpha 4\beta 7$  integrina. Sprječavanjem migracije intestinalnih T limfocita u tkivo dovodi do smanjenja upalnog odgovora u crijevnoj sluznici. GEMINI studija je proučavala sigurnost i učinkovitost vedolizumaba u 2700 pacijenata u 40 različitih zemalja. (74,75) GEMINI 1 studija je proučavala učinkovitost vedolizumaba kod odraslih s UC te je 17% pacijenata bilo u remisiji u 6. tjednu, a 45% pacijenata u 52. tjednu. U GEMINI 2 studiji remisija je uočena u 14.5% pacijenata u 6. tjednu, a u 39% pacijenata u 52. tjednu.

U studiji iz 2016. (76) opisana je primjena vedolizumaba u 52 pacijenata u dobi od 7 do 17 godina, 30 pacijenata je imalo postavljenu dijagnozu CD, a 22 pacijenta UC. Od ukupno 52 pacijenta, kod 48 pacijenata je prethodno došlo do gubitka odgovora na neki od anti-TNF lijekova. Pacijenti su intravenski primili vedolizumab u 0., 2. i 6. tjednu te zatim svakih 8 tjedana. Dozu od 300 mg je primilo 39 pacijenata, 11 pacijenta je primilo 6 mg/kg, a 2 pacijenta su primila dozu od 5mg/kg. U 6. tjednu 35% (9/26) pacijenata sa CD je bilo u remisiji, a u 14. tjednu 42% pacijenata. Od 22 pacijenata s UC, 14 pacijenata (63%) je bilo u remisiji u 6. tjednu. U 14. tjednu 76% pacijenata s UC je bilo u kliničkoj remisiji. Studija je pokazala bolji odgovor na terapiju vedolizumabom u pacijenata kod kojih je prošlo više od mjesec dana od zadnje primjene anti-TNF terapije, za razliku od onih koji su anti-TNF terapiju primili unutar mjesec dana.

Conrad i suradnici (77) su opisali učinkovitost i sigurnost primjene vedolizumaba u djece. U studiju su uključili 21 pacijenta, od kojih je 16 pacijenata imalo dijagnozu CD, 3 pacijenta su imala UC, a 2 pacijenta su bila s nerazvrstanim kolitisom.

Pacijenti su intravenski primili vedolizumab u 0., 2., 6. i 14. tjednu. Klinički odgovor na terapiju vedolizumabom je određen za 19 pacijenata koji su prije primjene lijeka imali PCDAI indeks veći od 12,5 ili PUCAI indeks (engl. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) veći od 20.

U 6. tjednu klinički odgovor je postignut u 33.33% (6/19) pacijenata s CD i u 25% (1/4) pacijenata s UC ili nerazvrstanim kolitisom. Do 22. tjedna, klinički odgovor je uočen u ukupno 11 pacijenata. Uočena je statistički značajno poboljšanje u nalazima hematokrita i serumskog albumina. Tijekom primjene lijeka nije zabilježena pojava infuzijske reakcije. Zabilježene nuspojave su: infekcije

gornjeg respiratornog sustava, mučnine, povraćanja, glavobolje, vrtoglavice, nazofaringitisa, sinusitisa te kožnih infekcija, nodozni eritem, pojava nove perianalne bolesti. Primjena vedolizumaba je prekinuta u 2 pacijenta, zbog pogoršanja simptoma te potrebe za kirurškim liječenjem.

Multicentrična studija, objavljena 2017. godine (78) je evaluirala primjenu vedolizumaba u 64 pedijatrijska pacijenta, u dobi od 2 do 18 godina. Od ukupno 64 pacijenta, 23 pacijenta su imala postavljenu dijagnozu CD, a 41 pacijent je imao UC ili nerazvrstani kolitis. Svi pacijenti su prethodno bili liječeni anti-TNF lijekom, ali je u 28% došlo do primarnog gubitka odgovora, a u 53% pacijenata do sekundarnog gubitka odgovora. Vedolizumab je kod 52 pacijenta primijenjen u dozi od 300 mg, a ostali su primili dozu od 150 – 250 mg (3.6 – 10.3 mg/kg). U 14. tjednu, u remisiji je bilo 37% pacijenata s UC i 14% pacijenata s CD. Na zadnjem pregledu (52.tjedan) remisija je zabilježena u 39% pacijenata s UC i 24% pacijenata s CD. Kirurško liječenje je bilo potrebno u 10 pacijenata, od kojih je kod 6 pacijenata učinjena kolektomija. Zabilježene su nuspojave kod 3 pacijenta: periorbitalni edem, svrbež, dispneja. Endoskopska evaluacija je učinjena kod 16 pacijenata, a mukozno cijeljenje je bilo prisutno kod samo 3 pacijenta. Ova studija je pokazala da je vedolizumab učinkovit i siguran za liječenje pedijatrijskih pacijenata s IBD-om, međutim potrebna su dodatne studije o primjeni vedolizumaba u djece.

## 4 Bioslični lijekovi

Bioslični lijekovi sadrže varijantu aktivne supstance ranije odobrenog, originalnog biološkog lijeka kojem je istekao patent. Biosličan lijek je sličan referentnom biološkom lijeku u smislu kvalitete, sigurnosti i učinkovitosti uporabe. (79) Za dokaz biosličnosti potrebna su dugotrajna usporedna ispitivanja procjene strukture lijeka, farmakokinetike i toksičnosti te klinička ispitivanja sigurnosti i učinkovitosti primjene biosličnog lijeka. Kliničkim ispitivanjima nastoji se utvrditi kako ne postoje klinički značajne razlike između biosličnog i originalnog biološkog lijeka.. Svaki proizvođač koristi jedinstvenu staničnu kulturu za proizvodnju određenog biološkog lijeka te bioslični lijekovi različitih proizvođača nikada ne mogu biti identični referentnom lijeku. Unatoč razlikama u strukturi lijekova, lijek se smatra biosličnim ako strukturne razlike nemaju klinički značajan učinak na učinkovitost i sigurnost lijeka. Biosličan lijek bi trebao imati isti niz aminokiselina u aktivnom dijelu kao i referentni lijek, trebao bi se primjenjivati za iste indikacije, u istim dozama te istim načinima primjene. Bioslične lijekove je moguće proizvesti alternativnim metodama što dovodi do smanjenja cijene i veće dostupnosti lijeka.

Europska agencija za lijekove je 2013. odobrila biosličan pripravak referentnog lijeka infliksimaba (Remisma®, Inflectra®), koji je u Hrvatskoj dostupan od 2014. godine.

Za procjenu biosličnog infliksimaba provedene su ispitivanja u pacijenata s reumatoidnim artritismom (PLANETRA) (80) i ankilozantnim spondilitisom (PLANETRAS) (81) koja su pokazala jednaku učinkovitost i sigurnosti u odnosu na izvorni infliksimab.

#### 4.1 Bioslični infliksimab (CT-P13)

Objavljen je malen broj prospektivnih studija o primjeni biosličnog lijeka za liječenje IBD-a u djece. Prva studije je učinjena u Poljskoj, (82) a uključila je 39 djece, od toga je 32 djece bilo s dijagnozom CD, a 7 djece s UC. Svi pacijenti s CD su započeli liječenje sa infliksimabom te su bili prebačeni na biosličan lijek tijekom terapije održavanja. Na početku primjene biosličnog lijeka 22 pacijenta su bila kliničkoj remisiji (PCDAI < 10). Nakon 11 mjeseci, ukupno 28 pacijenata (88%) je ostvarilo kliničku remisiju. U jednog pacijenta je prekinuta terapija zbog alergijske reakcije na biosličan lijek. Najčešća zabilježena nuspojava je bila infekcija gornjeg respiratornog sustava (22%). Kirurško liječenje je bilo potrebno kod 3 pacijenta zbog komplikacija bolesti. Od 7 pacijenata sa UC, remisija (PUCAI < 10) je postignuta kod 4 pacijenta. Terapija je prekinuta kod 3 pacijenta, jedan pacijent je razvio varicella zoster infekciju, kod drugog pacijenta se pojavila alergijska reakcija, a zadnji pacijent je prebačen na terapiju adalimumabom zbog gubitka odgovora na biosličan infliksimab.

Nadalje, objavljena je studija o primjeni biosličnog infliksimaba u indukciji remisije koja je uključila 36 djece sa IBD-om. Od 36 pacijenata, 30 nije prethodno primalo anti-TNF terapiju. Nakon 14 tjedana primjene biosličnog infliksimaba, kod 86% djece je došlo do kliničkog odgovora, a 67% je bilo u kliničkoj remisiji. (83)

Nedavno je objavljena studija (84) o procjeni sigurnosti i učinkovitosti biosličnog infliksimaba za indukciju remisije kod 29 pacijenata s CD i 11 pacijenata s UC ili nerazvrstanim kolitisom. Pacijenti su u 0., 2. i 6. tjednu primili dozu od 5 mg/kg u infuziji tijekom dva sata. Prije svake infuzije biosličnog infliksimaba primijenjen je hidrokortizon u dozi od 4 mg/kg. Primjena biosličnog infliksimaba dovela je do značajnih kliničkih i biokemijskih poboljšanja kod pacijenata s CD. Pojava protutijela protiv lijeka je uočena kod dva pacijenta, od kojih je kod jednog došlo do akutne infuzijske reakcije. Primjena biosličnog infliksimaba dovela je smanjenja troškova od 38% u odnosu na primjenu originalnog lijeka.

Ova studija je pokazala da je primjena biosličnog infliksimaba u pedijatrijskoj populaciji jednako sigurna i učinkovita, kao i terapija originalnim lijekom.

## 5 Talidomid

Talidomid je lijek koji inhibira djelovanje TNF, INF- $\gamma$  i IL-12, a stimulira produkciju IL-4 i IL-5. (85) Dovodi do prijelaza sa T<sub>H</sub>1 ( INF- $\gamma$ , IL-12) imunološkog odgovora na T<sub>H</sub>2 (IL-4, IL-5) odgovor. (85,86) Također, interferira sa ekspresijom integrina, smanjuje broj cirkulirajućih T<sub>H</sub> limfocita te inhibira angiogenezu. (87) Talidomid blokira NF-kB aktivaciju supresijom aktivnosti I $\kappa$ B kinaze. (88) Nadalje, inhibira ekspresiju adhezijskih molekula u ljudskim intestinalnim mikrovaskularnim endotelnim stanicama (engl. *Human intestinal microvascular endothelial cells*, HIMEC). (89) Blokodom VEGF-a dovodi do smanjenja rasta i aktivacije HIMEC stanica.

Talidomid je lijek koji se koristio kao antiemetik u trudnoći, ali je povučen zbog teratogenog djelovanja u smislu fokomelije i neuropatije. (90) Posljednjih godina je ponovno u upotrebi, najčešće u terapiji multiplog mijeloma te u terapiji diskoidnog eritematoznog lupusa, aftoznog stomatitisa, Behcetove bolesti i IBD-a. (91) Međutim, upotreba mu je ograničena zbog brojnih nuspojava, kao što su periferna polineuropatija, sedacija, opstipacija, osip, neutropenija i duboka venska tromboza. (87)

Lazzerini i suradnici (92) su u randomiziranoj kontroliranoj studiji ispitivali učinak talidomida na indukciju remisije u djece s CD. U studiju je bilo uključeno 56 djece, u dobi od 2 do 18 godina, čiji je PCDAI indeks na početku ispitivanja bio veći od 15. Pacijenti su randomizirani u dvije skupine, od kojih je jedna skupina primala talidomid (29 djece), a druga skupina placebo (27 djece). Pacijenti su tijekom 8 tjedana primali intravenski dnevnu dozu talidomida od 50 mg (tjelesna masa < 30 kg), 100 mg (tjelesna masa od 30 do 60 kg) i 150 mg (tjelesna masa > 60 kg). U skupini koja je primala talidomid u 8. tjednu u kliničkoj remisiji (PCDAI  $\leq$  10) je bilo 46.4% (13/28) pacijenta, a u skupini koja je primala placebo u kliničkoj remisiji je bilo 11.5 % (3/26) pacijenta. U nastavku kliničkog ispitivanja, u skupini djece koja nisu odgovarala na placebo, 11 pacijenata (52.4%) je ostvarilo kliničku remisiju nakon 8 tjedana terapije talidomidom.

Randomizirana kontrolirana studija (93) je evaluirala učinak talidomida na indukciju remisije u djece i adolescenata (2 - 18 godina) s UC refraktornim na standardnu terapiju. Ukupno 26 pacijenata je randomizirano u dvije skupine. Jedna skupina je primala placebo, a druga skupina talidomid (1.5 - 2.5 mg/kg/dan) tijekom 8 tjedana. Od pacijenata koji su primili talidomid, 10

pacijenata (83.3%) je bilo u kliničkoj remisiji. U skupini koja je primila placebo, 2 pacijenta (18.2%) su bila u kliničkoj remisiji. U nastavku kliničkog ispitivanja, pacijenti koji nisu odgovarali na placebo su prebačeni na terapiju talidomidom te je nakon 8 tjedana primjene lijeka klinička remisija postignuta u 72.7% (8/11) ispitanika.

Talidomid se, u usporedbi s placebom, pokazao kao učinkovit lijek za indukciju i održavanje remisije u pacijenata s refraktornom CD i UC. Najčešći je neželjeni učinak primjene talidomida, u obje studije, bila periferna polineuropatija.

## 6 Transplantacija fekalne mikrobiote

Transplantacija fekalne mikrobiote (engl. *Fecal microbiota transplantation*, FMT) je oblik liječenja infuzijom fekalne suspenzije zdravog davaoca u primaoca da bi se postigla normalizacija crijevne flore. Fekalna suspenzija se može primijeniti putem nazogastrične sonde, tijekom kolonoskopije direktno u debelo crijevo, a također je moguća primjena i u obliku kapsula te klizme. Jedina priznata indikacija za primjenu FMT-a je rekurentna infekcija bakterijom *Clostridium difficile*. (94)

Studija iz 2013. godine, (95) o primjeni transplantacije fekalne mikrobiote u pedijatrijskoj populaciji je uključila 9 pacijenata s umjerenim do teškim UC (PUCAI indeks između 15 i 65). Pacijenti su fekalnu suspenziju primali putem klizme volumena 75 do 240 mL, svaki dan tijekom 5 dana. U prvom tjednu klinički odgovor (sniženje vrijednosti PUCAI indeksa > 15) je postiglo 7 (78%) pacijenata. Klinički odgovor se održao kod 6 (67%) pacijenata u prvom mjesecu. U prvom tjednu su kliničku remisiju (PUCAI < 10) postigla 3 (33%) pacijenata.

Dva prikaza niza slučajeva (96,97) o primjeni transplantacije fekalne mikrobiote za liječenje UC i CD kod djece su objavljena 2015. godine. Infuzija fekalne suspenzije je primijenjena putem nazogastrične sonde kod 4 pacijenta s UC i 9 pacijenata s CD. Kod pacijenta s UC nije uočen klinički odgovor. Klinička remisija je postignuta u 7 pacijenata s CD u 2. tjednu, a 5 pacijenata je održalo remisiju u periodu od 6. do 12. tjednu nakon transplantacije fekalne mikrobiote.

Kellermayer i suradnici (98) su primijenili transplantaciju fekalne mikrobiote kod 3 pacijenta s UC u dobi od 14 do 16 godina. Pacijenti su tijekom perioda od 6 do 12 tjedana primili fekalnu suspenziju putem klizme te tijekom kolonoskopije. Svi pacijenti su bili u kliničkoj remisiji dva tjedna nakon primjene zadnje fekalne suspenzije, a remisiju su održali i u 4. tjednu.

U Poljskoj je objavljena studija (99) koja je evaluirala sigurnosti i učinkovitost transplantacije fekalne mikrobiote u 10 pedijatrijskih pacijenata s UC (8 pacijenata) i CD (2 pacijenta) refraktornim na standardnu terapiju. Pacijenti su primili 50 ml fekalne suspenzije putem nazoduodenalne sonde ili putem gastroskopije svaki dan tijekom 5 dana, a zatim svaki drugi dan tijekom 2. tjedna. Klinički odgovor je postignut u 7 pacijenata s UC te u 2 pacijenta s CD. Svi

pacijenti s CD i 3 pacijenta s UC su bila u kliničkoj remisiji. Tijekom primjene fekalne suspenzije nisu zabilježene teže nuspojave.

Objavljena je prospektivna studija (100) koja je ispitivala učinkovitost transplantacije fekalne mikrobiote u 14 pacijenata s UC i 7 pacijenata s CD. Ispitanici su primili 20-30 ml fekalne suspenzije putem gastroskopije te 200-250 ml putem kolonoskopije u područje terminalnog ileuma i desnog kolona. Nakon jednog mjeseca uočen je klinički odgovor kod 5 pacijenata (71%) s CD i 7 pacijenata (50%) s UC. Klinička remisija je postignuta u 2 pacijenta s CD, dok nijedan pacijent s UC nije bio u remisiji 6 mjeseci nakon transplantacije fekalne mikrobiote.



## 7 Antibiotička terapija

Brojna istraživanja su pokazala da u pacijenta s IBD-om postoji disbioza, kvalitativna i kvantitativna neravnoteža crijevnog mikrobioma. Disbioza i neadekvatan imunološki odgovor na mikrobiološke antigene važan su mehanizam u etiopatogenezi IBD-a. Kod pedijatrijskih pacijenata s CD uočena je povećana količina bakterijskih porodica *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Vellonellaceae* i *Fusoacteriaceae*, a smanjena količina *Erysipelotrichales*, *Bacteroidales* i *Clostridiales*, što je u korelaciji s razinom upale. (62)

Moguće djelovanje antibiotika na tijek bolesti je smanjenje količine bakterija u crijevnom lumenu te promjena sadržaja crijevnog mikrobioma. Najčešće su korišteni i ispitivani učinci azitromicina i metronidazola, a koristi se i ciprofloksacin.

Azitromicin ima nekoliko karakteristika zbog kojih je koristan u indukciji remisije CD. Svojim djelovanjem dovodi do apoptoze aktivnih limfocita i neutrofila. (101) Nadalje, postiže visoku koncentraciju u crijevnom lumenu, jer se polovica doze primijenjene oralno ne apsorbira. (102) Također, azitromicin dobro prodire u stanice, smanjujući unutarstaničnu vijabilnost *Salmonelle*, *Shigelle* te *E.coli*. Učinku azitromicina u terapiji IBD-a doprinosi dug poluvijek te dobar sigurnosni profil.

Objavljena je studija (103) o primjeni azitromicina za indukciju remisije u djece i mladih odraslih, u dobi do 21 godine, s aktivnom CD (PCDAI  $\geq$  10). U studiju su bila uključena ukupno 32 pacijenta, od kojih je 15 bilo s blagim oblikom CD, 12 pacijenta je bilo s umjerenim oblikom bolesti, a 5 pacijenata s teškim oblikom CD. Pacijenti su primili 7.5 - 10 mg/kg azitromicina na dan, do maksimalne doze od 500 mg. Antibiotik su primali jednom dnevno, pet dana zaredom, tijekom 4 tjedna, a zatim tri puta tjedno sljedeća 4 tjedna. Uz azitromicin, pacijenti su primili i metronidazol, 15 - 20 mg/kg na dan u dvije doze, svaki dan tijekom 8 tjedana.

Nakon 8 tjedana remisija je postignuta kod 21 pacijenta. Od 11 pacijenta koji nisu bili u remisiji, terapija antibioticima je prekinuta kod jednog pacijenta zbog pojave pseudomembranoznog kolitisa uzrokovanog bakterijom *Clostridium difficile*. Na kraju liječenja 47% pacijenta je imalo normalne vrijednosti CRP-a ( $\leq$  0,5 mg/dl). Kolonoskopija je učinjena kod samo jednog pacijenta, te je uočeno mukozno cijeljenje u potpunosti. Do razvoja nuspojava je došlo kod 7 pacijenata, a

najčešće nuspojave su bile: bolovi u trbuhu, mučnina, perianalni dermatitis, proljev, a od težih nuspojava zabilježena je samo pojava pseudomembranoznog kolitisa. Ova studija je pokazala da je terapijski protokol koji kombinira azitromicin i metronidazol učinkovit u indukciji remisije kod pacijenta s blagim do umjerenim oblikom CD.

Nedavna randomizirana kontrolirana studija (104) je usporedila učinak kombinacije azitromicina i metronidazola te samog metronidazola na indukciju remisije u pacijenata s blagim do umjerenim oblikom CD. Pacijenti su bili u dobi od 5 do 18 godina, s povišenim barem jednim upalnim parametrom (sedimentacija eritrocita, CRP, kalprotektin) te s trajanjem bolesti dužim od 3 godine. Ukupno 73 pacijenta su bila randomizirana u dvije skupine. Prva skupina (35 pacijenata) je primila azitromicin u dozi od 7.5 mg/kg na dan, do maksimalne doze od 500 mg. Azitromicin su primali jednom dnevno, pet dana zaredom, tijekom 4 tjedna, a zatim tri puta tjedno sljedeća 4 tjedna. Objekti su tijekom 8 tjedana primale metronidazol u dozi od 20 mg/kg na dan, dva puta dnevno, maksimalno 1000 mg na dan. Studija je pokazala da kombinacija azitromicina i metronidazola ima značajniji učinak na indukciju remisije te na normalizaciju vrijednosti kalprotektina.

Terapija azitromicinom se pokazala kao korisna za indukciju remisije kod pacijenata s aktivnom CD, smanjujući potrebu za dodatnom terapijom, kao što su kortikosteroidi.

## 8 Transplantacija matičnih stanica

Matične stanice su nediferencirane stanice koje imaju sposobnost samoobnavljanja diobom i sposobnost diferenciranja u različite tipove stanica u tijelu. Prema potenciji stanice ili mogućnosti diferencijacije u specijalizirane tipove stanica, matične stanice se mogu podijeliti na totipotentne, pluripotentne i multipotentne.

Totipotentne matične stanice imaju sposobnost diferenciranja u sve embrionalne i ekstraembrionalne tipove stanica. Pluripotentne stanice se mogu diferencirati u sve stanice nastale iz triju zametnih listića, ali nemaju sposobnost formiranja ekstraembrionalnih tkiva. Multipotentne matične stanice su stanice iz kojih se mogu razviti samo pojedini tipovi stanica.

Matične stanice se dijele u nekoliko skupina: embrionalne, adultne ili tkivno-specifične, inducirane pluripotentne matične stanice te posebna vrsta, progenitorne stanice.

Krvotvorne matične stanice su adultne multipotentne matične stanice koje se mogu izdvojiti iz koštane srži, pupkovine ili periferne krvi. Imaju sposobnost samoobnavljanja i diferenciranja u usmjerene prekursore limfoidnog i mijeloidnog sustava. Iz mijeloidnih prekursora procesima proliferacije i sazrijevanja nastaju eritrociti, granulociti (neutrofili, eozinofili, bazofili) i trombociti, dok iz limfoidnih prekursora nastaju B- i T- limfociti te NK stanice.

Mezenhimalne matične stanice su multipotentne stanice s potencijalom za diferencijaciju u različite stanice kao što su adipociti, hondrociti i osteoblasti. Izoliraju se iz koštane srži, pupkovine i masnog tkiva. Osim sposobnosti diferenciranja, imaju i imunomodulatorna svojstva. Mezenhimalne matične stanice inhibiraju proliferaciju i sazrijevanje stanica imunološkog sustava te suprimiraju imunološke reakcije. Najvažnija imunomodulatorna uloga mezenhimalnih matičnih stanica je inhibicija proliferacije T-limfocita. (105,106) Također, moduliraju imunološki odgovor indukcijom T<sub>REG</sub>-limfocita, važnih za održavanje homeostaze imunološkog sustava. (107)

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica podrazumijeva uzimanje zdravih matičnih stanica iz koštane srži, pupkovine ili periferne krvi, imunoablativno kondicioniranje bolesnika, proces kojim se suprimiraju ili uništavaju stanice imunskog sustava te injiciranje krvotvornih matičnih stanica. Razlikujemo alogenu, singenu te autolognu transplantaciju matičnih stanica. Kod alogene

transplantacije darivatelj i primatelj su različite osobe, najčešće krvni srodnici. Singena transplantacija matičnih stanica je ona u kojoj su darivatelj i primatelj jednojajčani blizanci, a kod autologne transplantacije, darivatelj je sam bolesnik. Kod alogene transplantacije važna je tkivna podudarnost sustava darivatelja i primatelja. Alogena transplantacija može dovesti do ozbiljnih pa i smrtonosnih reakcija presatka protiv primatelja (GVHD, engl. *graft versus host disease*). Liječenje s pomoću alogenih matičnih mezenhimalnih stanica zbog slabe imunogenosti ne zahtijeva imunoablativno kondicioniranje bolesnika.

Imunomodulatorni učinak mezenhimalnih matičnih stanica predstavlja terapijsku opciju za pacijente s kroničnom upalnom bolesti crijeva refraktornom na postojeću terapiju. Transplantacija mezenhimalnih matičnih stanica za liječenje IBD-a je proučavana kao lokalna, intralezijska injekcija za liječenje fistula u CD te primijenjena intravenski za liječenje luminalnog oblika CD i UC.

Lokalne injekcije autognih i alogenih mezenhimalnih matičnih stanica su pokazale pozitivne rezultate, u usporedbi s placebo, za liječenje odraslih pacijenta s kompliciranim fistulirajućim oblikom bolesti. Bolest nije odgovarala na tradicionalnu terapiju imunomodulatorima, anti-TNF lijekovima te na lokalnu terapiju, uključujući kirurško liječenje. (108,109)

Klinička studija u koju je bilo uključeno 12 pacijenata s fistulirajućim oblikom CD, je pokazala potpuno cijeljenje fistula u 83 % pacijenta liječeni lokalnom autognim mezenhimalnim matičnim stanicama. (110)

Druga studija je u prvoj fazi proučavala učinak lokalne injekcije autologne transplantacije u 4 pacijenta s jednom ili više fistula u CD. U 8. tjednu je uočeno cijeljenje 6 od 8 fistula, a u preostale dvije fistule je u uočeno djelomično zatvaranje. (111) U drugoj fazi studije, u 17 od 24 pacijenta koja su primila mezenhimalne matične stanice izolirane iz masnog tkiva uočeno je potpuno zatvaranje fistula. Nakon terapije mezenhimalnim matičnim stanicama došlo je do značajnog poboljšanja kvalitete života pacijenata. (112)

Intravenska terapija autognim mezenhimalnim matičnim stanicama za liječenje luminalnog oblika CD evaluirana je u dvije studije. (113,114) Terapija nije uspjela održati kliničku remisiju, a u nekim slučajevima je došlo do pogoršanja simptoma CD. U usporedbi sa intravenskom autognom terapijom, intravenska primjena alogenih matičnih stanica je pokazala bolje

rezultate. Ukupno 7 pacijenata, od kojih 4 pacijenta s CD, a 3 pacijenta s dijagnozom UC, je liječeno intravenski alogenim mezenhimalnim matičnim stanicama. (115) Nakon tri mjeseca terapije, došlo je do značajnog smanjenje vrijednosti indeksa aktivnosti CD i UC. Klinička je remisija je postignuta kod 5 pacijenata (2 pacijenta s CD i 3 pacijenta s UC).

Kohortna studija iz Španjolske (116) je proučavala učinak autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica u 29 odraslih pacijenata s CD, refraktornom na dostupnu terapiju. Klinička remisija je uočena u 72% pacijenata, 6 mjeseci nakon transplantacije. U kliničkoj remisiji je ostalo 15% pacijenata, 5 godina nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica.

Studija iz 2013. (117) je evaluirala klinički učinak transplantacije krvotvornih matičnih stanica kod pacijenata s IL-10/IL-10R deficijencijom uzrokovanom mutacijom gena koji kodiraju IL-10 ili IL-10R. Pacijenti s ovom mutacijom se prezentiraju kliničkom slikom teškog oblika kronične upalne bolesti crijeva u ranoj životnoj dobi. Bolest obično ne odgovara na imunosupresivnu terapiju, metotreksat, talidomid niti na anti-TNF lijekove. Studija je opisala 7 pacijenata s IL-10/IL-10R deficijencijom. Pacijenti su imali težak oblik bolesti, s perianalnom bolesti i stvaranjem fistula. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica je učinjena u 2 pacijenta s deficijencijom IL-10 te u 1 pacijenta s deficijencijom  $\alpha$  lanca IL-10R. Transplantacija se pokazala kao učinkovit terapijski pristup te je dovela do značajnog poboljšanja kliničkih simptoma i kvalitete života pacijenata.

Opisan je prikaz slučaja pacijenta s dojenačkom kroničnom upalnom bolesti crijeva dijagnosticiranom u dobi od 6 tjedana, a uzrokovanom mutacijom LRBA gena. (118) Mutacija LRBA gena se smatra uzrokom autoimunosti i sindroma imunodeficijencije, a pacijenti se prezentiraju s različitim kliničkim slikama. Zbog progresivne kliničke slike i brojnih komplikacija, pacijentici je u dobi od 12 godina učinjena alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica. U periodu od 6 godina nakon transplantacije, uočena je kompletna klinička remisija, bez pojave nuspojava vezanih uz transplantaciju krvotvornih matičnih stanica.

Transplantacija krvotvornih i mezenhimalnih matičnih stanica se pokazala kao potencijalna alternativna terapija za liječenje IBD-a refraktornog na standardnu terapiju, posebno kod pacijenata s CD.

## 9 Zaključak

Etiopatogeneza kronične upalne bolesti crijeva je nepoznata, ali se smatra kako neadekvatan imunološki odgovor potaknut antigenima crijevnog lumena ima važnu ulogu u razvoju bolesti. Lijekovi koji se desetljećima upotrebljavaju uglavnom su usmjereni na nespecifično potiskivanje imunološkog sustava. Noviji lijekovi usmjereni su ciljno na upalne citokine koji se pojačano stvaraju u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva. Također se koriste različiti terapijski pristupi za modulaciju crijevnog mikrobioma. Cilj novijih modaliteta liječenja je modificiranje prirodnog tijeka bolesti te uvođenje u dugotrajnu remisiju, mukozno cijeljenje i poboljšanje kvalitete života. Isključiva enteralna prehrana se preporuča kao prvi izbor za indukciju remisije kod pedijatrijskih pacijenata s CD.

U posljednjem desetljeću, sve je češća upotreba biološke terapije u liječenju kronične upalne bolesti crijeva u djece, a terapijska alternativa su bioslični lijekovi. Bioslični lijekovi imaju sličan profil sigurnosti i učinkovitosti te omogućuju smanjenje troškova liječenja. Sve se više koriste i biološki lijekovi novijih generacija (golimumab, ustekinumab, certolizumab, natalizumab i vedolizumab) koji uglavnom pokazuju učinkovitost u indukciji remisije. Također, primjena talidomida, transplantacija fekalne mikrobiote, antibiotska terapija te transplantacija matičnih stanica dovode do remisije u djece s kroničnom upalnom bolesti crijeva.

Navedeni terapijski pristupi predmet su aktivnog istraživanja, jer su potrebni dodatni podaci o dugotrajnoj učinkovitosti i sigurnosti u pedijatrijskih bolesnika. Obzirom na složenu etiopatogenezu te vrlo različit fenotip bolesti ne postoji jedinstven terapijski pristup. Liječenje kronične upalne bolesti crijeva u svim populacijama pa tako i u djece, postaje personalizirano, odnosno svakom se pacijentu pristupa individualno i nastoji pronaći optimalna terapija s jednim ili više lijekova, prema fenotipu bolesti s ciljem ranijeg postizanja i održanja remisije te sprječavanja komplikacija.

U budućnosti, bolje razumijevanje etiopatogeneze kronične upalne bolesti crijeva dovest će do razvoja novih lijekova s ciljem promjene prirodnog tijeka bolesti.

## 10 Literatura

1. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr.* 2018 Apr 24;143(4):525–31.
2. De Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(1):13–27.
3. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012 Oct 31;491:119.
4. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle-reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2008;1185–92.
5. Saidel-Odes L, Odes S. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2014;27:189–90.
6. Malmborg P, Hildebrand H. The emerging global epidemic of paediatric inflammatory bowel disease – causes and consequences. *J Intern Med.* 2016 Mar 1;279(3):241–58.
7. Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S, Jauhola R, Jauhonen P, Kolho K-L, et al. Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987–2003, a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Aug 1;17(8):1778–83.
8. Ruel J, Ruane D, Mehandru S, Gower-Rousseau C, Colombel J-F. IBD across the age spectrum—is it the same disease? *Nat Rev Gastroenterol & Hepatol.* 2013 Dec 17;11:88.
9. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association Between the Use of Antibiotics in the First Year of Life and Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2010 Oct 12;105:2687.
10. Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault M-C, Monnet E, Weill A, Vanbockstael V, et al.

- Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(8):940–5.
11. Fiocchi C. Inflammatory Bowel Disease: Etiology and Pathogenesis. 1998;115(1):182–205.
  12. Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med.* 2002 Aug 8;347(6):417–29.
  13. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2003 Jul 1;3:521.
  14. Peloquin JM, Goel G, Villablanca EJ, Xavier RJ. Mechanisms of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Annu Rev Immunol.* 2016;34(1):31–64.
  15. Yu Y, Sitaraman S, Gewirtz AT. Intestinal epithelial cell regulation of mucosal inflammation. *Immunol Res.* 2004;29(1–3):55–68.
  16. Papadakis KA, Targan SR. Role of Cytokines in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Annu Rev Med.* 2000 Feb;51(1):289–98.
  17. Weaver CT, Hatton RD. Interplay between the TH17 and TReg cell lineages: a (co-)evolutionary perspective. *Nat Rev Immunol.* 2009 Dec 1;9:883.
  18. Abraham C, Cho J. Interleukin-23/Th17 Pathways and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Jul 1;15(7):1090–100.
  19. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, De Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem.* 2003;278(3):1910–4.
  20. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med.* 2007 Aug 6;204(8):1849 LP-1861.
  21. Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2003 Jan 5;52(1):65–70.
  22. Mudter J, Neurath MF. Apoptosis of T cells and the control of inflammatory bowel disease: therapeutic implications. *Gut.* 2007 Feb;56(2):293–303.



23. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A Short-Term Study of Chimeric Monoclonal Antibody cA2 to Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 1997 Oct 9;337(15):1029–36.
24. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the Treatment of Fistulas in Patients with Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 1999 May 6;340(18):1398–405.
25. Plevy SE, Landers CJ, Prehn J, Carramanzana NM, Deem RL, Shealy D, et al. A role for TNF-alpha and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease. *J Immunol.* 1997 Dec 15;159(12):6276 LP-6282.
26. Mahida YR, Ceska M, Effenberger F, Kurlak L, Lindley I, Hawkey CJ. Enhanced synthesis of neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8 in active ulcerative colitis. *Clin Sci (Lond).* 1992;82(3):273–5.
27. Gerlach K, Hwang Y, Nikolaev A, Atreya R, Dornhoff H, Steiner S, et al. TH9 cells that express the transcription factor PU.1 drive T cell-mediated colitis via IL-9 receptor signaling in intestinal epithelial cells. *Nat Immunol.* 2014 Jun 8;15:676.
28. Vucelic B, Cukovic-Cavka S, Banic M, Bilic A, Borzan V, Duvnjak M, et al. Hrvatski konsenzus o liječenju upalnih bolesti crijeva biološkom terapijom. *Acta Medica Croat.* 2013;67(2):75–87.
29. Kolaček S. Primjena biološke terapije u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva. *Acta Medica Croat.* 2013;67(2):89–92.
30. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Sep;55(3):340–61.
31. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis.* 2014 Oct 1;8(10):1179–207.
32. Kolaček S, Hojsak I. Kronične upalne bolesti crijeva ( IBD ) u djece – novosti u etiologiji , fenotipu , dijagnostici i liječenju. 2017;10–25.

33. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Jul;31(1):8–15.
34. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Jul 7;26(6):795–806.
35. Buchanan E, Gaunt WW, Cardigan T, Garrick V, McGrogan P, Russell RK. The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Sep 1;30(5):501–7.
36. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD000542.
37. Grover Z, Burgess C, Muir R, Reilly C, Lewindon PJ. Early Mucosal Healing with Exclusive Enteral Nutrition is Associated with Improved Outcomes in Newly Diagnosed Children with Luminal Crohn's disease. *J Crohn's Colitis.* 2016;1159–64.
38. Lee D, Baldassano RN, Otley AR, Albenberg L, Griffiths AM, Compher C, et al. Comparative effectiveness of nutritional and biological therapy in North American children with active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1786–93.
39. Geigert J. *The Challenge of CMC Regulatory Compliance for Biopharmaceuticals and Other Biologics.* New York, NY: Springer New York; 2013.
40. Amiot A, Peyrin-Biroulet L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Therap Adv Gastroenterol.* 2015 Mar;8(2):66–82.
41. Laharie D, Salzmann M, Boubekour H, Richy F, Amouretti M, Quinton A, et al. Predictors of response to infliximab in luminal Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005 Feb;29(2):145–9.
42. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology.* 2007 Mar;132(3):863–73.

43. Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF, et al. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Sep;39(3):265–9.
44. Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmborg P, et al. Risk of Infection and Prevention in Pediatric Patients With IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jun;54(6):830–7.
45. Stephens MC, Shepanski MA, Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Baldassano RN. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn’s disease at a pediatric inflammatory bowel disease center. *Am J Gastroenterol.* 2003 Jan;98(1):104–11.
46. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Evans J, et al. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Jun;15(6):816–22.
47. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A Systematic Review of Factors That Contribute to Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jan;9(1):36–41.e1.
48. Mackey AC, Green L, Liang L, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T Cell Lymphoma Associated With Infliximab Use in Young Patients Treated for Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 Feb;44(2):265–7.
49. de Bie CI, Escher JC, de Ridder L. Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 May;18(5):985–1002.
50. Gouldthorpe O, Catto-Smith AG, Alex G. Biologics in Paediatric Crohn’s Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:1–10.
51. Lamireau T, Cezard JP DA i sur. Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis;* 2004.
52. Walters TD, Gilman AR, Griffiths AM. Linear Growth Improves during Infliximab Therapy in Children with Chronically Active Severe Crohn’s Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Apr 1;13(4):424–30.

53. de Bie CI, Escher JC, de Ridder L. Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(5):985–1002.
54. Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. *Ann Rheum Dis*. 2002 Nov;61(Suppl 2):ii70-ii73.
55. Dziechciarz P, Horvath A, Kierkuś J. Efficacy and Safety of Adalimumab for Paediatric Crohn's Disease: A Systematic Review. *J Crohn's Colitis*. 2016 Oct 1;10(10):1237–44.
56. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, William Faubion † A, Colletti RB, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab for Moderate to Severe Crohn's Disease in Children. 2012;
57. Sharma S, Eckert D, Hyams JS, Mensing S, Thakkar RB, Robinson AM, et al. Pharmacokinetics and Exposure–Efficacy Relationship of Adalimumab in Pediatric Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease: Results from a Randomized, Multicenter, Phase-3 Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Apr 1;21(4):783–92.
58. Cozijnsen M, Duif V, Kokke F, Kindermann A, Van Rheenen P, De Meij T, et al. Adalimumab therapy in children with crohn disease previously treated with infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(2):205–10.
59. Rinawi F, Rosenbach Y, Assa A, Shamir R. Ustekinumab for resistant pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(4):e34–5.
60. Cameron FL, Garrick V, Russell RK. Ustekinumab in treatment of refractory paediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):e30.
61. Bishop C, Simon H, Suskind D, Lee D, Wahbeh G. Ustekinumab in pediatric Crohn disease patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(3):348–51.
62. Shealy DJ, Cai A, Staquet K, Baker A, Lacy ER, Johns L, et al. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor  $\alpha$ . *MAbs*. 2(4):428–39.
63. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous

- Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):85–95.
64. Gibson PR, Feagan BG, Sandborn WJ, Marano C, Strauss R, Johanns J, et al. Maintenance of Efficacy and Continuing Safety of Golimumab for Active Ulcerative Colitis: PURSUIT-SC Maintenance Study Extension Through 1 Year. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016 Apr 28;7(4):e168–e168.
  65. Hyams JS, Chan D, Adedokun OJ, Padgett L, Turner D, Griffiths A, et al. Subcutaneous Golimumab in Pediatric Ulcerative Colitis: Pharmacokinetics and Clinical Benefit.
  66. Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. *Acta Medica Croat*. 2013;67(2):93–110.
  67. Merras-Salmio L, Kolho KL. Golimumab therapy in six patients with severe pediatric onset Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(3):344–7.
  68. Marušić M, Mihaljević S. Farmakologija bioloških lijekova. *Acta Medica Croat*. 2013;67:125–30.
  69. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn’s Disease. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):228–38.
  70. Colombel J-F, Lemann M, Bouhnik Y, Dewit O, Dupas J-L, Mross MR, et al. S1045 Endoscopic Mucosal Improvement in Patients With Active Crohn’s Disease Treated With Certolizumab Pegol: Week 10 and 54 Results of the Music Trial. *Gastroenterology*. 2010 May 1;138(5):S-166.
  71. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab. *N Engl J Med*. 2005 Jul 28;353(4):375–81.
  72. Hyams JS, Wilson DC, Thomas A, Heuschkel R, Mitton S, Mitchell B, et al. Natalizumab therapy for moderate to severe Crohn disease in adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(2):185–91.

73. Singh N, Deshpande R, Rabizadeh S, Dubinsky M. Real world experience with Natalizumab at a tertiary care pediatric IBD center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(6):863–6.
74. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2013 Aug 21;369(8):699–710.
75. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn’s Disease. *N Engl J Med.* 2013 Aug 21;369(8):711–21.
76. Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, Pittman N, Check M, Hashemi G, et al. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(9):2121–6.
77. Conrad MA, Stein RE, Maxwell EC, Albenberg L, Baldassano RN, Dawany N, et al. Vedolizumab Therapy in Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(10):2425–31.
78. Ledder O, Assa A, Levine A, Escher JC, De Ridder L, Ruemmele F, et al. Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Centre Experience From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohn’s Colitis.* 2017;1230–7.
79. Declerck P, Romano Danesi B, Danielle Petersel B, Ira Jacobs B. The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects. *Drugs.* 2017;77.
80. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct;72(10):1613–20.
81. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients

- with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1605–12.
82. Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszekiewicz A, Plocek A, Gawronska A, Toporowska-Kowalska E, et al. Switching Between Infliximab Originator and Biosimilar in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. Preliminary Observations. *J Crohn's Colitis*. 2016 Feb 1;10(2):127–32.
  83. Sieczkowska-Golub J, Meglicka M, Plocek A, Banaszekiewicz A, Jarzębicka D, Toporowska-Kowalska E, et al. Induction Therapy With Biosimilar Infliximab in Children With Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Sep 1;65(3):285–8.
  84. Richmond L, Curtis L, Garrick V, Rogers P, Wilson M, Tayler R, et al. Biosimilar infliximab use in paediatric IBD. *Arch Dis Child*. 2018;103:89–91.
  85. McHugh SM, Rifkin IR, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ, Lockwood CM, et al. The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen- and antigen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Exp Immunol*. 2008 Jun 28;99(2):160–7.
  86. Bousvaros A, Mueller B. Thalidomide in gastrointestinal disorders. *Drugs*. 2001;61(6):777—787.
  87. Shanbhag PS, Viswanath V, Torsekar RG. Thalidomide: current status. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 72(1):75–80.
  88. Keifer JA, Guttridge DC, Ashburner BP, Baldwin AS. Inhibition of NF- $\kappa$ B Activity by Thalidomide through Suppression of I $\kappa$ B Kinase Activity. *J Biol Chem*. 2001 Jun 22;276(25):22382–7.
  89. Rafiee P, Stein DJ, Nelson VM, Otterson MF, Shaker R, Binion DG. Thalidomide inhibits inflammatory and angiogenic activation of human intestinal microvascular endothelial cells (HIMEC). *Am J Physiol Liver Physiol*. 2010 Feb;298(2):G167–76.
  90. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015 Jun;105(2):140–56.

91. Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz MK, Shupack JL. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol.* 1996 Dec;35(6):969–79.
92. Lazzerini M, Martelossi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, et al. Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;310(20):2164–73.
93. Lazzerini M, Martelossi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, et al. Effect of Thalidomide on Clinical Remission in Children and Adolescents with Ulcerative Colitis Refractory to Other Immunosuppressives: Pilot Randomized Clinical Trial.
94. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013 Apr 19;108(4):500–8.
95. Kunde S, Pham A, Bonczyk S, Crumb T, Duba M, Conrad H, et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):597–601.
96. Suskind DL, Singh N, Nielson H, Wahbeh G. Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(1):27–9.
97. Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, Shaffer ML, Hayden HS, Qin X, et al. Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(3):556–63.
98. Kellermayer R, Nagy-Szakal D, Harris RA, Luna RA, Pitashny M, Schady D, et al. Serial fecal microbiota transplantation alters mucosal gene expression in pediatric ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(4):604–6.
99. Karolewska-Bochenek K, Grzesiowski P, Banaszkiwicz A, Gawronska A, Kotowska M, Dziekiewicz M, et al. A Two-Week Fecal Microbiota Transplantation Course in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. In Boston, MA: Springer US; 2017. p. 1–7.
100. Goyal A, Yeh A, Bush BR, Firek BA, Siebold LM, Rogers MB, et al. Safety, Clinical



- Response, and Microbiome Findings Following Fecal Microbiota Transplant in Children With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(2):410–21.
101. Kadota J-I, Mizunoe S, Kishi K, Tokimatsu I, Nagai H, Nasu M. Antibiotic-induced apoptosis in human activated peripheral lymphocytes. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Mar;25(3):216–20.
  102. Luke DR, Foulds G. Disposition of oral azithromycin in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1997 Jun;61(6):641–8.
  103. Levine A, Turner D. Combined azithromycin and metronidazole therapy is effective in inducing remission in pediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2011;5(3):222–6.
  104. Levine A, Kori M, Kierkus J, Sigall Boneh R, Sladek M, Escher JC, et al. Azithromycin and metronidazole versus metronidazole-based therapy for the induction of remission in mild to moderate paediatric Crohn's disease : a randomised controlled trial. *Gut*. 2018 Feb 2;gutjnl-2017-315199.
  105. Zhao Q, Ren H, Han Z. Mesenchymal stem cells: Immunomodulatory capability and clinical potential in immune diseases. *J Cell Immunother*. 2016;2(1):3–20.
  106. Le Blanc K, Tammki L, Sundberg B, Haynesworth SE, Ringden O. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic response independently of the major histocompatibility complex. *Scand J Immunol*. 2003;57:11–20.
  107. Djouad F, Plence P, Bony C, Tropel P, Apparailly F, Sany J, et al. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood*. 2003;102(10):3837–44.
  108. Lindsay JO, Allez M, Clark M, Labopin M, Ricart E, Rogler G, et al. Autologous stem-cell transplantation in treatment-refractory Crohn's disease: an analysis of pooled data from the ASTIC trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jun 1;2(6):399–406.
  109. CJ H, Allez M, MM C, al et. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory crohn disease: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Dec 15;314(23):2524–34.

110. Dietz AB, Dozois EJ, Fletcher JG, Butler GW, Radel D, Lightner AL, et al. Autologous Mesenchymal Stem Cells, Applied in a Bioabsorbable Matrix, for Treatment of Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2017 Jul 1;153(1):59–62.e2.
111. García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D, Pascual I, Peiro C, Rodríguez-Montes JA. A Phase I Clinical Trial of the Treatment of Crohn's Fistula by Adipose Mesenchymal Stem Cell Transplantation. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(7).
112. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, Pascual JA, Del-Valle E, Zorrilla J, et al. Expanded Adipose-Derived Stem Cells for the Treatment of Complex Perianal Fistula: a Phase II Clinical Trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1).
113. Dhere T, Copland I, Garcia M, Chiang KY, Chinnadurai R, Prasad M, et al. The safety of autologous and metabolically fit bone marrow mesenchymal stromal cells in medically refractory Crohn's disease – a phase 1 trial with three doses. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jul 7;44(5):471–81.
114. Duijvestein M, Vos ACW, Roelofs H, Wildenberg ME, Wendrich BB, Verspaget HW, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study. *Gut*. 2010 Dec 1;59(12):1662 LP-1669.
115. Liang J, Zhang H, Wang D, Feng X, Wang H, Hua B, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in seven patients with refractory inflammatory bowel disease. *Gut*. 2012 Mar 1;61(3):468 LP-469.
116. Kuşkonmaz B, Çağdaş Ayvaz D, Aydemir Y, Erman B, Tavil B, Özen H, et al. Successful outcome with second hematopoietic stem cell transplantation in a patient with IL-10R deficiency. Vol. 51, *Bone Marrow Transplantation*. 2015.
117. Engelhardt KR, Shah N, Faizura-Yeop I, Kocacik Uygun DF, Frede N, Muise AM, et al. Clinical outcome in IL-10- and IL-10 receptor-deficient patients with or without hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):825–830.e9.
118. Bakhtiar S, Gámez-Díaz L, Jarisch A, Soerensen J, Grimbacher B, Belohradsky B, et al.

Treatment of Infantile Inflammatory Bowel Disease and Autoimmunity by Allogeneic Stem Cell Transplantation in LPS-Responsive Beige-Like Anchor Deficiency. *Front Immunol.* 2017 Jan 31;8:52.

## 11 Životopis

Rođena sam 21. prosinca 1993. u Zadru, gdje sam završila Osnovnu školu Smiljevac. Maturirala sam u Gimnaziji Jurja Barakovića u Zadru. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu sam upisala 2012. godine. U akademskoj godini 2017./2018. sam bila demonstrator iz Kliničke propedeutike na Katedri za internu medicinu. Kao pasivni sudionik sudjelovala sam na studentskom kongresu CROSS 13. Aktivno sam sudjelovala na studentskom kongresu CROSS 14. Od 2015. godine sam aktivni član Studentske sekcije za pedijatriju.

## **12 Zahvale**

Posebno se zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Ireni Senečić-Čala na korisnim savjetima, strpljenju i stručnom vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci koju su mi pružali kroz čitav studij.