

Učinkovitost biološke terapije u liječenju perianalne Crohnove bolesti

Štampar, Karlo

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:380180>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2023-12-03**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Karlo Štampar

**Učinkovitost biološke terapije u liječenju perianalne
Crohnove bolesti**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc
Marka Brinara i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Popis i objašnjenje kratica

CD	Crohnova bolest (engl. Crohn's disease)
CD4	cluster of differentiation 4
EUA	pregled kirurga pod anestezijom (engl. examination under anesthesia)
IBD	upalna bolest crijeva (engl. inflammatory bowel disease)
IgG	Imunoglobulin G
IL	interleukin
KBC	Klinički bolnički centar
LGALS9	galectin 9
MAdCAM-1	mucosal addressin cell adhesion molecule-1
NOD 2	nucleotide binding oligomerization domain containing 2
NSAID	nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)
SLC11A1	solute carrier family 11 member 1

TNF

čimbenik nekroze tumora

(engl. tumor necrosis factor)

VDR

vitamin D receptor

Sadržaj

1. Sažetak.....	
2. Summary.....	
3. Uvod.....	1
4. Hipoteza.....	5
5. Cilj rada.....	6
6. Plan rada.....	7
6.1 Ispitanici i metode	7
6.2 Statistička analiza.....	8
7. Rezultati	9
8. Rasprava.....	13
9. Zaključak.....	19
10. Zahvale	20
11. Literatura.....	21
12. Životopis.....	26

1. Sažetak

Učinkovitost biološke terapije u liječenju perianalne Crohnove bolesti

Karlo Štampar

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva koja može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava. Perianalna bolest je jedna od komplikacija Crohnove bolesti koja se očituje nastankom perianalnih apscesa i fistula. U liječenju perianalnog oblika Crohnove bolesti danas se najčešće upotrebljava biološka terapija. U ovom istraživanju sakupili smo podatke o bolesnicima s dijagnozom perianalne Crohnove bolesti koji su se liječili biološkom terapijom u Dnevnoj bolnici Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb u periodu od 1.1.2017. do 1.4. 2021. te usporedili učinkovitosti terapija u postizanju kliničke remisije. Ukupno je uključeno 63 bolesnika. Infliximab je koristilo 32, adalimumab 17, vedolizumab 2 te ustekinumab 12 bolesnika. Učinkovitosti terapija iznose za infliximab ukupno 71% ($p=0.008$), od toga kada je korišten samo infliximab 50% ($p=0,773$), a kada je korišten infliximab sa imunomodulatorom 76.9% ($p=0.004$). Za adalimumab ukupno 64.7% ($p=0,374$). Učinkovitost ustekinumaba ukupno je iznosila 8.3% ($p<0.001$). Zaključno, zbog nepravilne raspodjele pacijenata među terapijom, potvrditi se može samo učinkovitost infliximaba, dok drugi biološki lijekovi moraju biti podvrgnuti daljnjim istraživanjima na većem uzorku.

Ključne riječi: Crohnova bolest, perianalna bolest, biološka terapija, infliximab

2. Summary

Efficacy of biological therapy in treatment of perianal Crohn's disease

Karlo Štampar

Crohn's disease is an inflammatory bowel disease that can affect any part of the gut. Perianal disease is one of the complications of Crohn's disease, manifested by the onset of perianal abscesses and fistula. In the treatment of the perianal form of Crohn's disease, biological therapy is most often used today. In this study, we collected data on patients diagnosed with perianal Crohn's disease who were treated with biological therapy in the Day hospital of the Department of Gastroenterology and Hepatology of the Clinic for Internal Diseases of the KBC Zagreb in the period from 1.1.2017 to 1.4.2021. and compared the efficacy of biologic therapies in achieving clinical remission. A total of 63 patients participated. Infliximab was used by 32, adalimumab 17, vedolizumab 2 and ustekinumab 12 patients. The effectiveness's of therapies are amounted to a total of 71% for infliximab ($p=0.008$), infliximab monotherapy 50% ($p=0.773$), infliximab combined with immunomodulator 76.9% ($p=0.004$). For adalimumab, a total of 64.7% ($p=0.374$). The efficiency of ustekinumab was 8.3% ($p<0.001$). In conclusion, due to the unequal distribution of patients among the therapy, only the effectiveness of infliximab can be established, while other biologic drugs must be subject to further research on a larger sample.

Key words: Crohn's disease, perianal disease, biologic therapy, infliximab

3. Uvod

Crohnova bolest (CD) je transmuralna kronična upalna bolest crijeva (IBD) koja može zahvatiti bilo koji dio probavnog trakta, od usne šupljine do anusa. Najčešće se javlja u terminalnom ileumu (1). Prema Montrealskoj klasifikaciji, prema lokaciji zahvaćanja dijeli se na ileitis (L1), kolitis (L2), ileokolitis (L3) te zahvaćen gornji probavni trakt (L4). Prema dobi se dijeli na osobe mlađe od 16 godina (A1), osobe između 17 i 40 godina (A2) te osobe starije od 40 (A3). Prema tipu bolesti se dijeli se na ne penetrantni, ne striktuirajući oblik (B1), striktuirajući (B2), penetrantni (B3) te još ima dodatak ako postoji i perianalna bolest (p) (2). Prevalencija u populaciji uvelike varira, te u zapadnim zemljama iznosi između 50-100 oboljelih na 100 000 stanovnika s incidencijom od 5-10 novooboljelih na 100 000 stanovnika u godinu dana. Najčešće se javlja u drugom i trećem desetljeću života te ima manji porast incidencije u sedmom desetljeću života. U patofiziologiji bolesti postoje genetska i okolišna komponenta (1). GWAS (prema engl. Genome-wide association study) studije te meta-analize lokusa su definirale preko 230 genskih lokusa koji su vezani uz poligenetska svojstva IBD-a (3). Postoji mogućnost da su genetske varijante koje predisponiraju CD prošle kroz pozitivnu selekciju braneći organizam od zaraznih bolesti, uključujući tuberkulozu (1). Kao dokaz tome u neposrednoj blizini NOD2 gena, gena čije varijante nose najveći rizik pojave Crohnove bolesti od svih poznatih gena povezanih s pojavom upalnih bolesti crijeva, se nalazi veći broj IBD gena, uključujući SLC11A1, VDR te LGALS9, koji imaju implikacije za sudjelovanje u obrambenom mehanizmu protiv M. tuberculosis infekcije (4). Smatra se da razvoj IBD-a u takvih genetski predisponiranih osoba nastaje zbog abnormalnog upalnog odgovora na okolišne čimbenike kao što su crijevne bakterije. To dovodi do aktivacije urođenog i stečenog imunskog sustava sa oslobađanjem upalnih medijatora kao što su TNF-alfa, IL-12 te IL-23 što dovodi do

oštećenja tkiva (1). Drugi okolišni čimbenici koji povećavaju rizik za razvoj CD su pušenje, učestala upotreba nesteroidnih antireumatika (NSAID) te učestala upotreba antibiotika (5). Crohnova bolest se klinički očituje abdominalnim bolovima, proljevom te gubitkom težine kao glavnim simptomima. Ilealni oblik bolesti može dovesti do subakutne ili akutne opstrukcije crijeva (1). Mučnina, povraćanje te smanjenje peristaltike se mogu očitovati u striktuirajućem tipu bolesti dok su fistule i apscesi manifestacije penetrantnog tipa bolesti (6). Od sistemskih simptoma se mogu još izdvojiti umor, vrućica, osjećaj slabosti te anoreksija (7). U 30-50% pacijenata dolazi do pojave ekstraintestinalnih manifestacija koje pogađaju ostale tjelesne sustave kao što su muskuloskeletni sustav (aksijalna i periferna artropatija, artritis, ankilozirajući spondilitis), oko (uveitis, skleritis, episkleritis), koža (pioderma gangrenosum, psorijaza, erythema nodosum) te hepatobilijarni sustav (primarni sklerozirajući kolangitis) (6). Zbog transmuralne prirode bolesti može doći do pojave komplikacija poput nastanka apscesa i fistula kao što su enteroenteralna fistula, enterovezikalna, enterovaginalna te perianalna fistula (1). Perianalna fistula je abnormalna komunikacija između rektuma ili analnog kanala te anorektalnog i ishiorektalnog područja (8). Doživotni rizik razvoja perianalnih fistula u osoba oboljelih od CD iznosi 14% - 34% (9). Anatomski, perianalne fistule se klasificiraju ovisno o njihovom odnosu sa m. levatorom ani na infrasfinkterične, intersfinkterične, transsfinkterične i suprasfinkterične (8, 10). Perianalne fistule u CD mogu uzrokovati bol, nelagodu, gnojni iscjedak, destrukciju perianalnog tkiva te analnog sfinktera, te su također nepovoljni prognostički znak za samu bolest (10). U dijagnostici CD zlatni standard je ileokolonoskopija koja omogućuje direktan prikaz crijeвне sluznice te uzimanje uzoraka sluznice za biopsiju (1). Na pregledu ileokolonoskopije u osoba oboljelih od CD, sluznica crijeva je upaljena, obilježena skip lezijama, ulceracijama koje daju oblik

kaldrme te strikturama, uz to da je rektum često pošteđen upale (11). U slučaju da je nalaz ileokoloskopije negativan, preporuča se endoskopija tankog crijeva video kapsulom (12). Od radioloških metoda primarno se koristi enterografija magnetskom rezonancijom (1). Izvodi se kako bi se utvrdila proširenost bolesti u probavnom traktu te prisutnost komplikacija poput stenoza, fistula i apscesa zbog transmuralne prirode bolesti (6,11). U dijagnostici i definiranju anatomije perianalne bolesti zlatni standard je pregled kirurga u anesteziji (egl. examination under anesthesia), a danas je taj pregled gotovo u potpunosti zamijenila magnetska rezonancija zdjelice koja omogućuje točno definiranje anatomije perianalne fistule kao i dijagnostiku pridruženih apscesa (8). U liječenju CD cilj je postići mukozno cijeljenje, jer se time smanjuje rizik relapsa bolesti (13). U aktivnoj fazi, kad je cilj inducirati remisiju koriste se glukokortikoidi (1). Tiopurini su bitni za održavanje remisije dok u fazi indukcije imaju minimalan učinak (14,15). Biološka terapija se može koristiti i za indukciju i za održavanje remisije (6). U biološku terapiju spadaju blokatori čimbenika nekroze tumora α (anti-TNF (prema eng. Tumor necrosis factor)) protutijela (infliximab, adalimumab, certolizumab), anti-interleukin-12/23 (ustekinumab), anti- $\alpha_4\beta_7$ integrinsko protutijelo (vedolizumab) (10). Infliximab, kimerično monoklonalno imunoglobulin G1 (IgG1) protutijelo protiv TNF α svoj učinak postiže blokirajući akumulaciju neutrofila i formiranje granuloma te smanjenjem broja CD4+ limfocita T. Na isti način djeluje i adalimumab (7,18). Vedolizumab je rekombinantno humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo koje specifično inhibira vezanje $\alpha_4\beta_7$ molekula za MAdCAM-1 (prema engl. mucosal addressin cell adhesion molecule-1) i fibronektin čime inhibira vezanje memorijskih T stanica za MAdCAM-1 te migriranje tih stanica do mjesta upale u cijevnoj sluznici (19). Ustekinumab je kompletno humano IgG1 κ monoklonsko protutijelo koje blokira interleukin-12/23 (IL 12/23) sprječavajući njihovu interakciju sa

IL-12R β 1 receptorom na površini stanice te tako inhibira daljnju aktivaciju citokina (20). Od gore navedenih bioloških lijekova danas dominira uporaba anti-TNF protutijela pogotovo u liječenju bolesnika s perianalnom bolesti. Učinkovitost infliksimaba u liječenju perianalne bolesti dokazana je ACCENT II studijom (16,17) što je do danas jedino prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo kliničko istraživanje s liječenjem perianalne bolesti kao primarnim ciljem istraživanja. U ACCENT II studiji, klinička remisija perianalne bolesti definirana je prestankom sekrecije iz perianalnih fistula, a ta definicija se i danas koristi u kliničkom praćenju bolesnika s perianalnom bolesti (17). Učinkovitost gore navedenih lijekova u postizanju prestanka sekrecije i rezolucije fistula je različita, tako učinkovitost infliximaba u provedenim istraživanjima varira od 43% do 70% (10,17,21). Kod adalimumaba učinkovitost je u dvostruko slijepom randomiziranom pokusu iznosila 30% (10,22). Vedolizumab u 27,6% postiže kompletnu remisiju perianalne bolesti, dok u 34.9% slučajeva postiže parcijalnu remisiju (23). Ustekinumab u 24% slučajeva dovodi do rezolucije fistula (24).

Među metodama liječenja perianalne bolesti još se izdvaja postavljenje setona u perianalnu fistulu te fistulotomija. Setoni su konci koji se provuku kroz unutarnji otvor fistule, sam kanal fistule te vanjski otvor. Na taj način stimuliraju upalni odgovor fistuloznog kanala što dovodi do rezolucije fistule (10,25).

4. Hipoteza

Hipoteza istraživanja je da od bioloških lijekova koji su korišteni u dnevnoj bolnici kao terapija perianalne bolesti, najbolju učinkovitost ima infliximab.

5. Cilj rada

Svrha ovog istraživanja je, uz pomoć dobivenih podataka o pacijentima koji se liječe putem dnevne bolnice zbog perianalnog oblika Crohnove bolesti, utvrditi i usporediti učinkovitosti modaliteta terapije koju koriste. Također ćemo usporediti i učinkovitost kada se uz biološku terapiju koristi imunomodulator i/ili seton drenaža.

6. Plan rada

6.1. Ispitanici i metode

U ovom istraživanju retrospektivno su analizirana 63 pacijenta koji su se u periodu od 1.1.2017. do 1.4.2021. liječili u Dnevnoj bolnici Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb zbog perianalne Crohnove bolesti. Podaci o pacijentima su uzeti iz bolničkog informatičkog sustava. Podaci koji su predmet ovog istraživanja su:

- Dob
- Spol
- Dob u trenutku dijagnosticiranja Crohnove bolesti
- Dob u trenutku dijagnosticiranja perianalne bolesti
- Razina zahvaćenosti probavnog sustava Crohnovom bolešću
- Početak biološke terapije
- Linija biološke terapije
- Dob u trenutku počinjanja biološke terapije
- Vrsta primijenjenog biološkog lijeka
- Kraj biološke terapije
- Uzimanje imunomodulatora
- Upotreba setona
- Postizanje kliničke remisije perianalne bolesti
- Remisija perianalne bolesti na nalazu MR-a zdjelice

Podaci su tumačeni na slijedeći način. Spol je podijeljen na muški i ženski. Dob je izražena brojačno. Početak i kraj biološke terapije su zapisani kao datumi. Ostala su

pitanja imala mogućnost odgovora s „da“ ili „ne“. Klinička remisija je u ovom istraživanju definirana kao što je ranije navedeno, prestankom aktivne sekrecije iz perianalnih fistula. Pacijenti su se pratili na način da se postizanje kliničke remisije unutar prvih godinu dana od početka primjene biološke terapije smatralo pozitivnim odgovorom.

6.2. Statistička analiza

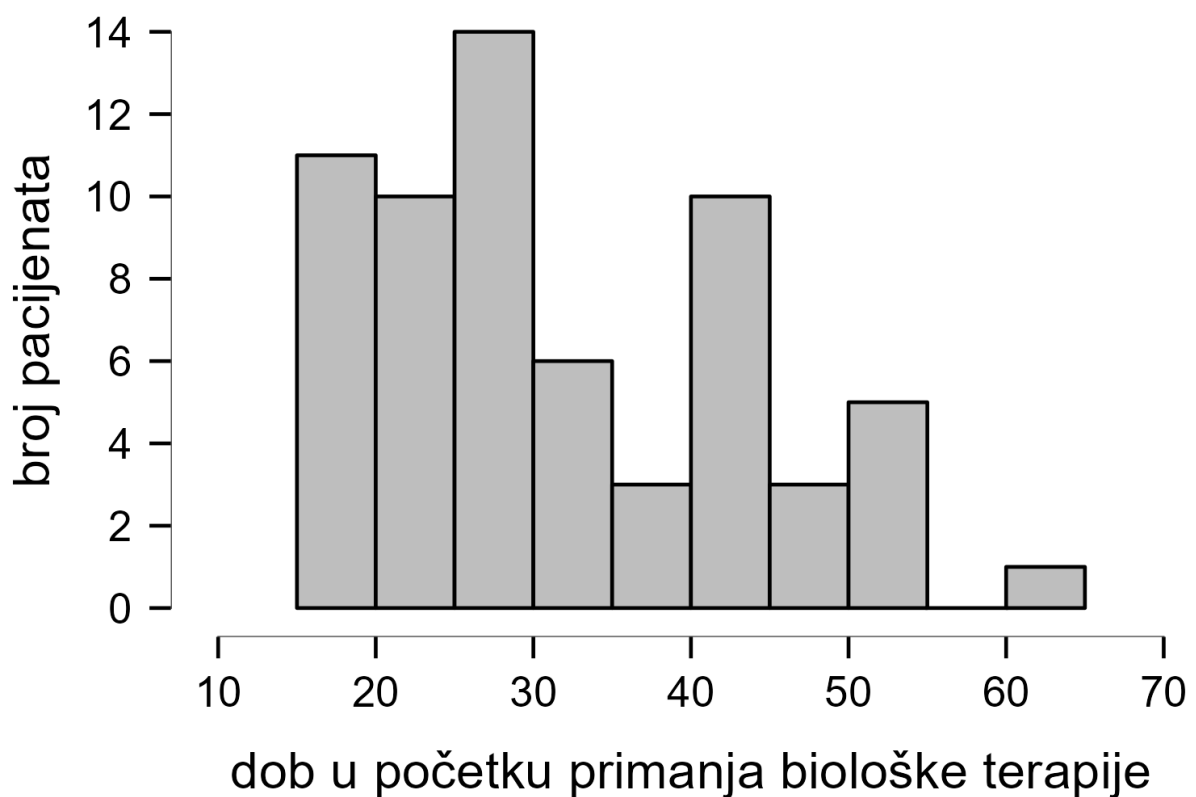
Podaci koji govore o karakteristikama pacijenata te terapiji prikazani su metodama deskriptivne statistike. Za usporedbu kategorijskih varijabli koje su od interesa, korištene su metode analitičke statistike, odnosno χ^2 - test, a p vrijednost <0.05 tumačena je kao statistički značajan rezultat.

7. Rezultati

Ukupno je 63 pacijenata, od toga 44 muškaraca (69.8%) i 19 žena (30.2%). Medijan dobi u početku primanja biološke terapije je 29 godina (tablica 1.). Dobni raspon pacijenata pri početku primanja biološke terapije prikazan je na slici 1.

Tablica 1. Podaci o dobi pacijenata u početku započinjanja terapije.

Maksimum	61
Minimum	17
Srednja vrijednost	32.2
Standardna devijacija	11.4
Medijan	29



Slika 1. Dobna raspodjela pacijenata uoči započinjanja biološke terapije.

U tablici 2., tablici 3. te tablici 4. prikazani su rezultati istraživanja, odnosno učinkovitost pojedinih modaliteta terapije, gdje se kao pozitivan odgovor gleda klinička remisija perianalne bolesti uz dodatne podatke koji su uzimani u istraživanju. Ukupno od 63 pacijenata, njih 35 (55.5%) je postiglo klinički oporavak od perianalne bolesti. Statistički značajni rezultati su postignuti u ukupnoj primjeni infliximaba (71.88% postiglo remisiju, $p=0.008$), ustekinumaba (8.33% postiglo remisiju, $p<0.001$), istovremena primjena infliximaba i imunomodulatora (76.92% postiglo remisiju, $p=0.004$), istovremena primjena adalimumaba i imunomodulatora (16.6% postiglo remisiju, $p=0.044$), istovremena primjena ustekinumaba te imunomodulatora (0% postiglo remisiju, $p=0.047$), primjeni samo adalimumaba (90.9%, $p=0,009$) U tablici 5. je prikazan odnos između rednog broja terapije koju pacijent uzima te biološkog lijeka koji je tad primijenjen.

Tablica 2. Prikaz istraživanih modaliteta terapije te njihova ukupna učinkovitost u postizanju kliničke remisije. OR-omjer šansi, 95%CI- interval pouzdanosti.

	Pacijenti		Postignuta klinička remisija			
	N	N	%	p	OR	95%CI
Infliximab	32	23	71.8	0.008	4.046	1.407-11.638
Adalimumab	17	11	64.7	0.374	1.681	0,532-5.311
Vedolizumab	2	0	0	0.108	0.149	0,007-3.241
Ustekinumab	12	1	8.3	<0.001	0.045	0.005-0.382
Imunomodulator	36	21	58.3	0.608	1.300	0.476-3.550
Seton	24	14	58.3	0.728	1.200	0.430-3.351
Imunomodulator i seton	15	10	66.7	0.321	1.840	0.547-6.193

Tablica 3. Prikaz učinkovitosti biološkog lijeka kada je paralelno u terapiji korišten imunomodulator. OR-omjer šansi, 95%CI- interval pouzdanosti.

	Pacijenti	Postignuta klinička remisija				
	N	N	%	p	OR	95%CI
Infliximab	26	20	76.9	0.004	4.889	1.589-15.041
Adalimumab	6	1	16.6	0.044	0.135	0.015-1.235
Vedolizumab	1	0	0	0.260	0.258	0.010-6.587
Ustekinumab	3	0	0	0.047	0.103	0.005-2.075

Tablica 4. Prikaz učinkovitosti biološkog lijeka kada nije paralelno u terapiji korišten imunomodulator. OR-omjer šansi, 95%CI- interval pouzdanosti.

	Pacijenti	Postignuta klinička remisija				
	N	N	%	p	OR	95%CI
Infliximab	6	3	50	0,773	0.781	0.145-4.207
Adalimumab	11	10	90.9	0.009	10.80	1.288-90.553
Vedolizumab	1	0	0	0.260	0.258	0.010-6.587
Ustekinumab	9	1	11.1	0.004	0.074	0.009-0.632

Tablica 5. Prikaz biološkog lijeka koji je primijenjen u odnosu na liniju biološke terapije primijenjene kod pacijenta. OR-omjer šansi, 95%CI- interval pouzdanosti.

	infliximab	adalimumab	vedolizumab	ustekinumab
Prvi biološki lijek	27	7	0	1
Drugi biološki lijek	5	8	1	4
Treći biološki lijek	0	2	0	7
Četvrti biološki lijek	0	0	1	0

Pregled MR-a zdjelice kao dodatnu metodu praćenja perianalne bolesti napravilo je 35 pacijenata. Njih 12 nije postiglo kliničku remisiju, niti je kod njih zabilježena remisija nalazom magneta. Od 23 koje je postiglo kliničku remisiju i snimilo magnet, 16 (69,5%) ih je imalo nalaz magneta koji također govori u prilog remisiji perianalne bolesti, dok ih je 7 (30.5%) na nalazu magneta i dalje imalo prisutnu perianalnu bolest.

8. Rasprava

U našem istraživanju, od 63 pacijenta koja su bila na nekom od modaliteta biološke terapije, njih 35 (55%) je postiglo kliničku remisiju perianalne bolesti, odnosno došlo je do prestanka aktivne sekrecije perianalnih fistula. Od 63 pacijenata na biološkoj terapiji, njih 36 je paralelno uzimalo imunomodulator, od kojih je 21 osoba postigla kliničku remisiju (58.3%, $p=0,608$). Seton drenažu je obavilo 24 pacijenata za vrijeme uzimanja biološke terapije, od kojih je njih 14 postiglo kliničku remisiju (58,3%, $p=0,728$). Broj pacijenata koji su istovremeno uz biološku terapiju bili na terapiji imunomodulatorom te radili seton drenažu je 15, od kojih je njih 10 postiglo kliničku remisiju (66.7%, $p=0,321$). Ti rezultati, iako pokazuju da upotreba imunomodulatora (OR 1.3, 95%CI 0.476-3.550), seton drenaža (OR 1.2, 95%CI 0.430-3.351) te istodobna primjena imunomodulatora te seton drenaže (OR 1.840, 95%CI 0.547-6.193) povećavaju šanse za oporavak od perianalne bolesti u usporedbi kada nisu primijenjeni, nisu statistički značajni da bi se uistinu to moglo tvrditi.

S obzirom da predmet istraživanja nije bio samo jedan oblik terapije, već više njih, ukupni rezultat treba podijeliti na manje skupine ovisno o obliku terapije koja se koristila. Tako je infliximab primalo 32 pacijenata, od kojih je 23 (71.8%, $p=0.008$) postiglo klinički remisiju. Dobiven rezultat je statistički značajan te je u skladu s istraživanjima Farella i suradnika te Presenta i suradnika koja su se prethodno bavili proučavanjem učinkovitost infliximaba u terapiji perianalnih fistula (21,26). Infliximab, TNF blokator, svoj učinak u cijeljenju fistula postiže blokadom akumulacije neutrofila i formiranje granuloma te smanjenje broja CD4+ T limfocita čime zaustavlja upalni proces što vodi do prestanka sekrecije iz samih fistula te omogućava zacjeljivanje tkiva (1,7). Gledajući rezultate, treba zapaziti da od 32

pacijenata koji koristili infliximab kao terapiju, njih 26 je uzimalo oralni imunomodulator paralelno sa samom biološkom terapijom. Od tih 26 pacijenata koji su istovremeno bili na terapiji infliximabom te imunomodulatorom, njih 20 (76.9%, $p=0.004$) je postiglo kliničku remisiju. Taj rezultat je statistički značajan, sa omjerom šansi od 4.889 (95%CI 1.589-15.041) naspram svih ostalih modaliteta koju su predmet istraživanja te govori u prilog visokoj učinkovitosti takvog modaliteta terapije. S obzirom da je samo 6 pacijenata bilo na terapiji infliximabom, a da nisu uzimali imunomodulator tokom terapije od kojih je 3 (50%, $p=0.773$) postiglo kliničku remisiju, ne dobiva se dobra skupina s kojom bi se prethodni rezultat mogao usporediti. Sam rezultat je u skladu s ranijim istraživanjima koja također govore o koristi istovremene primjene infliximaba te imunomodulatora u terapiju. U ranije napravljenim istraživanjima koja su se bavila učinkovitošću kombinirane terapije infliximabom te imunomodulatorima, istraživanja Sands i suradnika te Tozera i suradnika su kao rezultat imala manju učinkovitost koja je iznosila 56% (17) i 66% (27) pacijenata koji su postigli kliničku remisiju, ali istraživanje Ochsenkühna i suradnika čiji rezultati su iznosili 75% (28) pacijenata koji su postigli kliničku remisiju su gotovo identični s rezultatima koje smo dobili u našem istraživanju. Takvi rezultati su i razlog zašto se danas preporuča istovremena upotreba infliximaba i imunomodulatora (8). Razlog boljoj učinkovitosti kombinirane terapije leži u tome da imunomodulatori, osim što sami po sebi smanjuju aktivnost Crohnove bolesti, istovremeno sprječavaju razvoj protutijela na biološki lijek (1,17). S obzirom na prirodu ovog istraživanja gdje smo retrospektivno gledali modalitete terapije u pacijenata, prethodno navedena preporuka se vidi i iz činjenice da od 32 pacijenta koji su bili na terapiji infliximabom, njih čak 26, odnosno 81.2% je istovremeno uzimalo i imunomodulator.

Drugi biološki lijek koji je bio predmet našeg istraživanja je također TNF blokator, adalimumab. S adalimumabom je ukupno liječeno 17 osoba, od toga, njih 11 (64.7%, $p=0.374$) je postiglo kliničku remisiju perianalne bolesti. Rezultat, iako nije statistički značajan u usporedbi sa ostalim modalitetima terapije, je u skladu s ranije provedenim istraživanjem Colombela i suradnika (22). Ono što je zanimljivo, je da u njihovom istraživanju ne postoji značajna razlika u učinkovitosti postizanja kliničke remisije između skupina koje uzimale kao terapiju samo adalimumab te skupina koje paralelno uzimale adalimumab i imunomodulator (22). S druge strane, u našem istraživanju, ta je razlika poprilično velika. Glavni uzrok takvoj razlici je nesrazmjer u veličini skupina za ta dva modaliteta terapije te su i same skupine male po broju pacijenta. Tako je samo adalimumab, bez imunomodulatora, koristilo 11 pacijenata od kojih je 10 (90.9%, $p=0.009$) postiglo kliničku remisiju perianalne bolesti, dok je istovremenu primjenu adalimumaba te imunomodulatora imalo samo 6 pacijenata, od kojih je samo 1 (16.6%, $p=0.044$) postigao kliničku remisiju perianalne bolesti. Iako su rezultati statistički značajni te kad se uspoređuju sa ostalim modalitetima terapije upućuju na to da primjena samo adalimumaba uvelike povećava šanse za uspjeh u postizanju kliničke remisije perianalne bolesti (OR 10.8, 95%CI 1.288-90.553) dok kombinirana primjena adalimumaba i imunomodulatora zapravo smanjuje šanse za uspjeh u liječenju (OR 0.135, 95%CI 0.015-1.235), skupine pacijenata su male te se ti rezultati ne mogu koristiti kao prava slika stvarnosti što se posebice vidi u širini intervala pouzdanosti od 95% kod primjene samo adalimumaba (95%CI 1.288-90.553) dok interval pouzdanosti kod kombinirane primjene adalimumaba i imunomodulatora se nalazi s obje strane broja 1 (95%CI 0.015-1.235) što bi upućivalo da istovremeno smanjuje i povećava šansu za postizanjem kliničke remisije.

Treći promatrani biološki lijek je vedolizumab. Vedolizumab nije TNF blokator kao što su infliximab i adalimumab, već $\alpha_4\beta_7$ antagonist (19). U našem istraživanju, samo 2 osobe su koristile vedolizumab te ni jedna (0%, $p=0.108$) nije postigla kliničku remisiju perianalne bolesti. S obzirom na izrazito malu skupinu od samo dvije osobe, ne može se izvući nikakav zaključak za učinkovitost tog lijeka. U meta-analizi koju su proveli Ayoub i suradnici, učinkovitost u postizanju kliničke remisije perianalne bolesti iznosila je 27.6% (23).

Četvrti promatrani biološki lijek je ustekinumab, IL 12/23 blokator (20). Ustekinumab je primjenjivan u 12 pacijenata, od kojih je samo 1 (8.3%, $p<0.001$) postigao kliničku remisiju perianalne bolesti. Paralelna primjena ustekinumaba i imunomodulatora provodila se u 3 pacijenta od kojih ni jedan nije postigao kliničku remisiju perianalne bolesti (0%, $p=0.047$), dok je samo ustekinumab primalo 9 pacijenata, od kojih je 1 (11.1%, $p=0.004$) postigao kliničku remisiju. Godoy i suradnici su se također bavili učinkovitošću ustekinumaba te je učinkovitost terapije u njihovom istraživanju iznosila 22.2%, odnosno od 9 pacijenata je njih 2 postiglo kliničku remisiju (24) Kombinirana primjena je rubno statistički značajna, ali kada se opet pogleda omjer šansi te interval pouzdanosti (OR 0.103, 95%CI 0.005-2.075) vidimo da kao i kod adalimumaba, interval pouzdanosti se nalazi sa obje strane broja 1, odnosno terapija može povećati i smanjiti šanse za postizanjem kliničke remisije u usporedbi sa ostalim promatranim terapijama. S druge strane, primjena samo ustekinumaba je statistički značajna sa omjerom šansi od 0.074 (95%CI 0.009-0.632) što upućuje da ustekinumab u našem istraživanju zapravo smanjuje šanse za oporavkom od perianalne bolesti kada se uspoređuje sa drugim modalitetima terapija koje su korištene.

Iako smo kao rezultat učinkovitosti terapije gledali kliničku remisiju, 35 pacijenata je obavilo MR zdjelice te su njihovi nalazi također bili dostupni. Od 23 pacijenata koji su postigli kliničku remisiju i imali nalaz MR-a zdjelice, njih 16 (69.5%) je imalo nalaz magneta koji govori u prilog oporavku od perianalne bolesti, odnosno, cijeljenju perianalnih fistula. Tako visok postotak, gdje je više od 2/3 osoba s kliničkom remisijom imalo i radiološki potvrđenu remisiju, opravdava korištenje samo kliničke remisije kao znak odgovora na terapiju, posebice kada se uzme u obzir da je za pacijenta važniji prestanak simptoma perianalne bolesti, a istovremeno se uvelike i olakšava provedba istraživanja.

Bitno je napomenuti, da zbog prirode istraživanja, odnosno retrospektivnog uzimanja podataka iz bolničkog informacijskog sustava, osim što broj pacijenata po terapiji uvelike varira, varira i sama linija terapije. Odnosno, u pacijenata koji primaju infliximab, u 84.3% slučajeva se radilo o primjeni biološke terapije po prvi put kao metode liječenja dok ih je 15.7% primalo infliximab kao drugu liniju terapije nakon šta su već prethodno bili na jednom od ostalih bioloških lijekova. Za adalimumab, od 17 pacijenata, njih 41.2% je po prvi put primalo biološku terapiju, dok ih je 47% adalimumab primalo kao drugu liniju biološke terapije te 11.8% kao treću liniju. Od dvoje pacijenata na vedolizumabu, jednom je to bila druga linija, a jednom četvrta linija biološke terapije. Kod ustekinumaba, od 12 pacijenata, 8.3% je primilo ustekinumab kao prvu liniju, 33.3% kao drugu liniju te 58.4% kao treću liniju biološke terapije. Iz tih podataka vidljivo je da je infliximab prva linija izbora u liječenju perianalnog oblika Crohnove bolesti. Od 35 pacijenata u našem istraživanju koji su po prvi puta započeli sa biološkom terapijom, njih 27 (77.1%) je koristilo infliximab. Na temelju toga, treba uzeti u obzir da na učinkovitost adalimumaba, vedolizumaba i ustekinumaba u našem istraživanju utječe i činjenica

da su te linije terapije primjenjivane u pacijenata koji prethodno već nisu uspjeli postići odgovor na neki drugi biološki lijek.

Ostala ograničenja koja su vezana uz istraživanje su dolje navedena.

Prvo i drugo ograničenje je u procesu uzorkovanju ispitanika (engl. sampling bias). U našem istraživanju birani su samo ispitanici koji se liječe biološkom terapijom u Dnevnoj bolnici Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Drugo ograničenje se očituje u nesrazmjeru broja pacijenata u terapijskim skupinama.

Treće ograničenje je u činjenici da je ovo retrospektivno opservacijsko istraživanje, odnosno ne postoji kontrolna placebo skupina s kojom bi se pojedini rezultati mogli uspoređivati, već samo među modalitetima terapija.

9. Zaključak

Rezultat istraživanja koje ispituje učinkovitost biološke terapije provedenog na pacijentima koji se liječe biološkom terapijom u Dnevnoj bolnici Zavoda za gastroenterologiju Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb potvrđuju hipotezu da je najučinkovitiji biološki lijek infliximab, odnosno kombinirana primjena infliximaba i imunomodulatora koji u statistički značajnom postotku dovode do kliničke remisije perianalne bolesti.

Kako bi se dobio točniji pregled između učinkovitosti različitih bioloških lijekova, s obzirom na nejednoliku raspodjelu pacijenata po terapijskim skupinama u ovom istraživanju, ubuduće su potrebna daljnja istraživanja s ujednačenim i većim brojem pacijenata u skupinama.

10. Zahvale

Zahvaljujem svom mentoru, doc.dr.sc. Marku Brinaru, na pomoći, savjetima, ljubaznosti te pristupačnosti tokom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima, Mladenu i Ivančici, sestri Andreji te bratu Luki na bezuvjetnoj podršci te osloncu za vrijeme trajanja studija, koliko kroz akademske izazove, toliko kroz životne nedaće.

Naposljetku zahvaljujem i svojim prijateljima bez kojih ovih 6 godina ne bi bilo ono što jest. Zajedno smo prošli kroz planinu izazova da bi stigli do danas.

11. Literatura

1. Ralston S, Penman I, Strachan M, Hobson R, ur. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23.izd. Elsevier Health Sciences, 2018. Str. 813.-823.
2. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-753. doi:10.1136/gut.2005.082909
3. Uhlig HH, Muise AM. Clinical Genomics in Inflammatory Bowel Disease. *Trends Genet*. 2017 Sep;33(9):629-641. doi: 10.1016/j.tig.2017.06.008
4. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, i sur. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 491, 119–124 (2012). <https://doi.org/10.1038/nature11582>
5. Dutta AK, Chacko A. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 21;22(3):1088-1100. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1088
6. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A. i sur. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers* 6, 22 (2020). doi:10.1038/s41572-020-0156-2
7. Wilkinson IB, Raine T, Wiles K, Goodhart A, Hall C, O'Neill H. *Oxford handbook of clinical medicine*. 10.izd. New York: Oxford University Press Inc., 2017. Str. 264.-265.
8. Steinhart AH, Panaccione R, Targownik L, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, i sur. Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease: The Toronto Consensus. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Jan 1;25(1):1-13. doi: 10.1093/ibd/izy247

9. Wasmann KA, de Groof EJ, Stellingwerf ME, D'Haens GR, Ponsioen CY, Gecse KB, i sur. Treatment of Perianal Fistulas in Crohn's Disease, Seton Versus Anti-TNF Versus Surgical Closure Following Anti-TNF [PISA]: A Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis*. 2020 Sep 7;14(8):1049-1056. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa004
10. Feroz SH, Ahmed A, Muralidharan A, Thirunavukarasu P. Comparison of the Efficacy of the Various Treatment Modalities in the Management of Perianal Crohn's Fistula: A Review. *Cureus*. 2020;12(12):e11882. Published 2020 Dec 3. doi:10.7759/cureus.11882
11. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, i sur. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan;11(1):3-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168
12. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, i sur. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015 Apr;47(4):352-76. doi: 10.1055/s-0034-1391855
13. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Aug;42(4):391-405. doi: 10.1111/apt.13276
14. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y, i sur.; AZTEC Study Group. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013 Oct;145(4):766-74.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.009

15. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 26 [pristupljeno 20.5.2022.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000545.pub5/full>
16. Vasudevan A, Bruining DH, Loftus EV Jr, Faubion W, Ehman EC, Raffals L. Approach to medical therapy in perianal Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27(25):3693-3704. doi:10.3748/wjg.v27.i25.3693
17. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004 Feb 26;350(9):876-85. doi: 10.1056/NEJMoa030815.
18. Papamichael K, Lin S, Moore M, Papaioannou G, Sattler L, Cheifetz AS. Infliximab in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10:2040622319838443. Published 2019 Mar 26. doi:10.1177/2040622319838443
19. Rosario M, Dirks NL, Milch C, Parikh A, Bargfrede M, Wyant T, et al. A Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Vedolizumab. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(11):1287-1301. doi:10.1007/s40262-017-0546-0
20. Deepak P, Loftus EV Jr. Ustekinumab in treatment of Crohn's disease: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:3685-3698. Published 2016 Nov 11. doi:10.2147/DDDT.S102141
21. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Michetti P, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease.

- Am J Gastroenterol. 2000 Dec;95(12):3490-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03366.x
22. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, i sur. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. Gut. 2009 Jul;58(7):940-8. doi: 10.1136/gut.2008.159251
23. Ayoub F, Odenwald M, Micic D, Dalal SR, Pekow J, Cohen RD, i sur. Vedolizumab for perianal fistulizing Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. Intest Res. 2022 Apr;20(2):240-250. doi: 10.5217/ir.2021.00091
24. Godoy Brewer GM, Salem G, Afzal MA, Limketkai BN, Haq Z, Tajamal M, i sur. Ustekinumab is effective for perianal fistulising Crohn's disease: a real-world experience and systematic review with meta-analysis. BMJ Open Gastroenterol. 2021 Dec;8(1):e000702. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000702
25. Memon AA, Murtaza G, Azami R, Zafar H, Chawla T, Laghari AA. Treatment of complex fistula in ano with cable-tie seton: a prospective case series. ISRN Surg. 2011;2011:636952. doi:10.5402/2011/636952
26. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, i sur. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med. 1999 May 6;340(18):1398-405. doi:10.1056/NEJM199905063401804
27. Tozer P, Ng SC, Siddiqui MR, Plamondon S, Burling D, Gupta A, i sur. Long-term MRI-guided combined anti-TNF- α and thiopurine therapy for Crohn's perianal fistulas. Inflamm Bowel Dis. 2012 Oct;18(10):1825-34. doi: 10.1002/ibd.21940

28.Ochsenkühn T, Göke B, Sackmann M. Combining infliximab with 6-mercaptopurine/azathioprine for fistula therapy in Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2002 Aug;97(8):2022-5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05918.x

12. Životopis

Rođen sam u Čakovcu 1.4.1997. Osnovnu školu te Gimnaziju Josipa Slavenskog Čakovec - prirodoslovno matematički smjer završio sam s odličnim uspjehom. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja sudjelovao sam na natjecanjima iz hrvatskog, fizike te geografije. Iz geografije sam se tri puta plasirao na državno natjecanje te kao najbolji rezultat postigao treće mjesto u kategoriji prvih razreda srednje škole. Istovremeno, od 2008. do 2016. sam se bavio natjecateljskim plivanjem, uz višestruka kvalifikacije na državna prvenstva te osvajanjem brončane medalje na prvenstvu Hrvatske 2011. u kategoriji kadeta, te sam od strane Hrvatskog Olimpijskog odbora bio kategorizirani sportaš. Aktivno se služim engleskim jezikom u pismu i govoru.

Medicinski fakultet sam upisao u akademskoj godini 2016./2017. Akademске godine 2018./2019. bio sam demonstrator na Katedri za imunologiju i fiziologiju. Aktivno sudjelovao u Sveučilišnim natjecanjima gdje sam predstavljao fakultet u plivanju.