

Učinkovitost vedolizumaba u postizanju mukoznog cijeljenja u ulceroznom kolitisu

Vulić, Ana Ivanica

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:561638>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Ivanica Vulić

**Učinkovitost vedolizumaba u postizanju mukoznog
cijeljenja u ulceroznom kolitisu**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom
prof.dr.sc Marka Brinara i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Kratice

OR - omjer rizika

GWAS - *engl. genome-wide association study*; cjelogenomska analiza

GWS - *engl. genome-wide sequencing* ; cjelogenomsko sekvencioniranje

IL-12 - interleukin 12

IL-23-R - receptor interleukina 23

JAK2 - Janus kinaza 2

CARD9 - *engl. Caspase Recruitment Domain Family Member 9*

TNFSF18 - *engl. TNF Superfamily Member 18*

IL-10 - interleukin 10

HLA – *engl. Human Leukocyte Antigen* ; sustav glavnih antigena tkivne podudarnosti

UC - ulcerozni kolitis

ADCY7 – adenilat ciklaza 7

FMT – *engl. Faecal Microbial Transplantation*; fekalna transplantacija

Hnf4 α - *engl. Hepatocyte nuclear factor 4 alpha*

CDH-1 - Cadherin- 1 ; Kadherin- 1

LAMB-1 - *engl. Laminin Subunit Beta 1*

GNA12 - *eng. G Protein Subunit Alpha 12*

ECM1- *eng. Extracellular Matrix Protein 1*

SLC26A3 - *eng. Solute Carrier Family 26 Member 3*

ORMDL3 - *eng. ORMDL Sphingolipid Biosynthesis Regulator 3*

HIF-1- *eng. Hypoxia-Inducible Factor*

pANCA - p-neutrofilna citoplazmatska antitijela

IL-1- interleukin 1

IL-6 - interleukin 6

TNF- α - tumorski faktor nekroze α

L-4 - interleukin 4

IL-5 - interleukin 5

IL-13 - interleukin 13

NSAIDs - *eng. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*; nesteroidni protuupalni lijekovi

CRP - C-reaktivni protein

UCEIS - *eng. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*

IL-12 - interleukin 12

IL-23 - interleukin 23

MES – *eng. Mayo Endoscopic Score*

PHD - patohistološka dijagnoza

MAdCAM-1 - *eng. Mucosal Vascular Addressin Cell Adhesion Mmlecule 1*

VCAM-1 - *eng. Vascular Cell Adhesion Molecule 1*

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.....	12
9. Zaključak.....	14
10. Zahvale.....	15
11. Literatura	16
12. Životopis.....	22

1.Sažetak

Učinkovitost vedolizumaba u postizanju mukoznog cijeljenja u ulceroznom kolitisu

Ana Ivanica Vulić

Ulcerozni kolitis je kronična upalna bolest crijeva koja uvijek zahvaća rektum (proktitis), a upala se može širiti i proksimalno uzrokujući upalu čitavog debelog crijeva (pankolitis).

U liječenju ulceroznog kolitisa koriste se 5-aminosalicilati, kortikosteroidi, imunosupresivi, biološka terapija, inhibitori Janus kinaze te modulatori sfingozin-1 receptora.

U ovom istraživanju prikupili smo podatke o pacijentima s dijagnozom ulceroznog kolitisa koji su se liječili vedolizumabom u Dnevnoj bolnici Zavoda za

gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb u periodu

od 1.1.2017. do 1.1. 2022. te procijenili je li učinkovitost vedolizumaba u postizanju mukoznog cijeljenja i histološke remisije veća kada se primjeni kao prva linija terapije.

Ukupno je uključeno 66 pacijenata od kojih je 18 (27,3%) njih dobilo vedolizumab kao prvu liniju terapije.

Mukozno cijeljenje postignuto je kod 32 pacijenata (53,3%), a njih 11 (34,4%) je dobilo vedolizumab kao prvu liniju terapije (OR 1,87 , p=0,264). Histološka remisija bolesti postignuta je u 19 (33,9%) pacijenata, a od tih 19 pacijenata njih 7 je primilo vedolizumab kao prvu liniju terapije (36,8%, OR 1,58, p=0,543).

Zaključno, iz naših rezultata ne postoji statistički značajna povezanost između primjene vedolizumaba kao prve linije terapije i veće učinkovitosti u postizanju mukoznog cijeljenja i histološke remisije.

Ključne riječi: ulcerozni kolitis, vedolizumab, mukozno cijeljenje, histološka remisija

2.Summary

Efficacy of vedolizumab in achieving mucosal healing in ulcerative colitis

Ana Ivanica Vulić

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease that always affects the rectum (proctitis), and from there the inflammation can spread proximally, causing inflammation of the entire colon (pancolitis).

In the treatment of ulcerative colitis, 5-aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressants biological therapy and janus kinase inhibitors and sphingosine receptor-1 modulators are used.

In this research, we collected data on patients diagnosed with ulcerative colitis who were treated with vedolizumab in the Day Hospital of the Department of

Gastroenterology and hepatology of the Clinic for Internal Diseases KBC Zagreb in the period from 1/1/2017 until 1/1/ 2022 and evaluated whether the effectiveness of vedolizumab in achieving mucosal healing and histological remission is greater when it is used as the first line of therapy.

A total of 66 patients were included, of which 18 (27.3%) received vedolizumab as the first line of therapy.

Mucosal healing was achieved in 32 patients (53,3%), and 11 of them (34,4%) received vedolizumab as the first line of therapy (OR 1,87 , $p=0,264$). Histological remission of the disease was achieved in 19 (33,9%) patients, and of those 19 patients, 7 of them received vedolizumab as the first line of therapy (36,8%, OR 1,58, $p=0,543$) .

In conclusion, from our results, there is no statistically significant association between the use of vedolizumab as the first line treatment and greater efficacy in achieving mucosal healing and histological remission.

Key words: ulcerative colitis, vedolizumab, mucosal healing, histological remission

3.Uvod

Ulcerozni kolitis je kronična upalna bolest debelog crijeva. Upalom je uvijek zahvaćen rektum (proktitis) odakle se bolest može širiti proksimalno uzrokujući upalu čitavog debelog crijeva (pankolitis). Za ulcerozni kolitis karakterističan je kontinuitet upale čime postoji jasna granica upaljenog i neupaljenog dijela crijeva. Upalni proces ograničen je na mukozu i submukozu, a upalne stanice infiltriraju laminu propriju i kripte. Histološki nalaz obuhvaća kriptalne apscese, žljezdanu deformaciju, displaziju, nuklearnu atipiju i pojačanu mitotsku aktivnost (1).

Prema Montrealskoj klasifikaciji proširenosti bolesti ulcerozni kolitis se dijeli na E1 ili proktitis (bolest ograničena samo na rektum), E2 ili ljevostrani kolitis (bolest proširena distalno od splenične fleksure) te E3 ili ekstenzivni kolitis (bolest proširena proksimalno od splenične fleksure) (2).

Incidencija ulceroznog kolitisa u zapadnim zemljama je stabilna te iznosi 10-20 novooboljelih na 100 000 stanovnika u godini dana sa prevalencijom od 100-200 oboljelih na 100 000 stanovnika. Bolest je jednake pojavnosti u muškaraca i žena te pokazuje bimodalnu distribuciju s dva vrška pojavljivanja od kojih je jedan u drugom i trećem desetljeću života, a drugi u sedmom (1).

U patofiziologiji bolesti navodi se utjecaj genetike, okoliša, disbioze crijevne mikrobiote, epitelna disfunkcija te abnormalnost urođenog i stečenog imunološkog odgovora (1).

Genetičke studije (GWA i GWS) su uspješno izolirale 260 suspektnih lokusa povezane sa upalnim bolestima crijeva koji su uključeni u aktivaciji urođenog i stečenog imunološkog odgovora, citokinsku signalizaciju i imunološko prepoznavanje. Neki od tih gena su geni za IL-12, IL-23-R, JAK2, CARD9, TNFSF18 i IL-10 (8). Drugo, najjači genetski signali unutar lokusa specifičnih za ulcerozni kolitis povezani su s ljudskim leukocitnim antigenom (HLA) u kromosomu 6. Šesnaest alelnih asocijacija HLA (uglavnom klase II) opisano je za UC, uključujući HLA DRB1*01*03 (4). Nedavni WGS od gotovo 2 000 bolesnika s ulceroznim kolitisom identificirao je novu, ali rijetku missense mutaciju (prisutnu u 0,6% slučajeva) u genu za adenilat ciklazu 7 (ADCY7) koji udvostručuje rizik od ulceroznog kolitisa, a izvan HLA regije, gen za ADCY7 ima najjaču genetsku povezanost s ulceroznim kolitisom (3,5). No, unatoč identifikaciji mnogih lokusa, genetika objašnjava samo 19% nasljednosti bolesti (7).

Nadalje, smatra se da je porast incidencije ulceroznog kolitisa u industrijaliziranim državama povezan i s okolišnim faktorima (3,34). Zapadnu civilizaciju karakterizira novi urbani životni stil, izloženost onečišćenju, promjene prehrane, pristup antibioticima, boljoj higijeni i manjak izloženosti infekcijama, a sve se smatra općim čimbenicima doprinosa za razvoj bolesti (9). Bez obzira na to, već su neko vrijeme poznati okolišni čimbenici povezani s ulceroznim kolitisom. Najjači primjer vidi se u zaštitnom učinku pušenja cigareta i zapaženom promatranju novo dijagnosticirane bolesti kod pojedinaca koji prestanu pušiti (3). Smatra se da bi se ovaj protuupalni učinak mogao pripisati ugljičnom monoksidu iz dima

cigarete (10). Također, brojne epidemiološke studije pokazuju i zaštitne učinke polinezasićenih masnih kiselina iz ribljeg ulja i prehranu bogatu crvenim mesom (11,12).

Danas se sve više važnosti pridaje i crijevnoj mikrobioti i njenom disbalansu kao važnoj karici u razvoju bolesti. Tome u prilog govori i deplecija zaštitnih bakterijskih produkata kao što su masne kiseline kratkih lanca koje proizvode bakterije iz roda Ruminococcaceae i Lachnospiraceae koja se poklapa s širenjem proupalnih mikroba iz roda Enterobacteriaceae, uključujući *Escherichia coli* i *Fusobacteriaceae* (13). Međutim, nije poznato je li disbioza posljedica ili uzrok upali crijeva u UC (14). Smatra se da ova disbioza dovodi do narušavanja integriteta crijevnog epitela te epitelne disfunkcije kao posljedica manjka kratkolančanih masnih koje su važne za proizvodnju sluzi i regeneraciju epitela (3,21). Da je disbalans crijevne flore jedan od potencijalnih patofizioloških mehanizama nastanka bolesti govori i to da se fekalna transplantacija (FMT; *faecal microbial transplantation*) zdravih davatelja istražuje kao mogući modalitet liječenja (15).

Na temelju histološkog nalaza mnoge studije upućuju i na epitelnu disfunkciju kao mogući patofiziološki mehanizam. Do epitelne disfunkcije dolazi ili zbog izmijenjene ili oslabljene sekrecije (npr. antimikrobnih peptida, molekularnih obrazaca povezanih s oštećenjem ili sluzi) ili fizičkih oštećenja (npr. od poremećaja epitelnih spojeva ili neispravne regeneracije ili detoksikacije) (3). GWA studije identificirale su gene povezane s UC koji reguliraju epitelnu morfogenezu (hepatocitni nuklearni faktor 4 α , Hnf4 α), gene za E-kadherine (CDH-1), sidrenje i stabilnost bazalne membrane (preko laminina, LAMB-1 i izvanstaničnog matriksa, ECM1), gene za tijesne spojeve (protein koji veže nukleotid alfa 12, GNA12), transport iona (obitelj s apsolutnim nosačem-26, SLC26A3) i gene za održavanje integriteta epitela koji se nalaze u endoplazmatskom retikulumu (orsomucoid-1 sličan gen 3, ORMDL3) (16,17,18). Smatra se da genetska predispozicija uz dodatnu izloženost štetnim podražajima kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (koji smanjuju sintezu zaštitnih prostaglandina) i neke prehranom unesene tvari kao što su emulgatori (koji smanjuju debljinu sloja sluzi) može biti okidač za aktivaciju bolesti (19,20). Ključni proupalni citokini koji su povišeni u ovoj bolesti, poput faktora nekroze tumora-alfa (TNF- α), interferona (IFN- γ), i interleukina 13 (IL-13) imaju izravne štetne učinke na integritet epitelne barijere (21,22). Stoga, lijekovi koji održavaju remisiju u UC, poput mesalazina, mogu pokazati svoj terapijski učinak održavanjem integriteta epitela (23). Dakle, zaštita epitela debelog crijeva može biti održiva strategija za održavanje dugoročne remisije u ulceroznom kolitisu.

U patogenezi bolesti ulogu imaju i komponente urođene i stečene imunosti.

U aktivnom ulceroznom kolitisu postoji složeno upalno okruženje urođenih i adaptivnih imunoloških stanica koje infiltriraju u laminu propriju. Neutrofili, kao stanice primarnog odgovora regrutiraju se i migriraju kroz sluznicu do kripte gdje formiraju kriptalne apscese, patohistološki nalaz tipičan za ulcerozni kolitis (1,24). Upalno okruženje potiče preživljavanje neutrofila (potencijalno putem HIF-1 i hipoksije) (25). Ovo povećano preživljavanje povećava njihova proupalna djelovanja i oštećenje tkiva (putem mnogih sredstava,

uključujući serinske i matriks metaloproteaza, reaktivne vrste kisika i proupalne citokina) (26). Veliki broj neutrofila podliježe nekontroliranoj staničnoj smrti, što dodatno potencira i pojačava takvo upalno okruženje (27). Tome u prilog idu visoke razine kalprotektina, koji se obično nalazi u neutrofilima, a oslobađa se u krvi i stolici (28). Također, serološkom dijagnostikom mogu se naći i povišena perinuklearna anti p-neutrofilna citoplazmatska antitijela (pANCA) koji su zajedno s kalprotektinom pokazatelj nekontrolirane smrti neutrofila (29).

Takva aktivacija urođenih upalnih stanica, tj. neutrofila sa svojim proupalnim citokinima kao što su IL-1, IL-6 i TNF- α stvara upalno okruženje koje potiče patološki stečeni (T stanični) imunološki odgovor (30). Takvo okruženje, također, dovodi do regrutacije sve većeg broja upalnih stanica, podupire njihovo preživljenje što onemogućuje zaustavljanje upale i oporavak sluznice debelog crijeva (31). Stečeni imunološki odgovor u ulceroznom kolitisu obilježen je aktivacijom T limfocita Th2 fenotipa koji produciraju visoke koncentracije IL-4, IL-5 i IL-13 (32).

Klinička slika ulceroznog kolitisa ovisi o lokalizaciji i jačini upale. Ipak, najčešće se prezentira rektalnim krvarenjem, sluzavo krvavim proljevima praćenih grčevima uz gubitak na tjelesnoj težini. Prva manifestacija je najčešće najozbiljnija, a bolest se najčešće nastavlja razdobljima remisija i relapsa. Emocionalni stres, akutna infekcija, gastroenteritis te NSAID mogu provocirati relaps bolesti (1).

Ulcerozni kolitis praćen je brojnim ekstraintestinalnim manifestacijama. Ekstraintestinalne komplikacije najčešće zahvaćaju oči (konjuktivitis, iritis, episkleritis), velike zglobove (arthritis) te kožu i meka tkiva (erythema nodosum i pyoderma gangrenosum) te hepatobilijarni trakt (primarni sklerozirajući kolangitis) (1). Najozbiljnija komplikacija bolesti je toksični megakolon. Manifestira se dilatacijom debelog crijeva, translokacijom bakterija kroz upaljenu sluznicu u sistemsku cirkulaciju. Nadalje, bolesnici s dugogodišnjim ulceroznim kolitisom imaju povećani rizik razvoja kolorektalnog karcinoma. Pacijenti kod kojih bolest dugo traje, koji imaju slabo kontroliranu bolest, oni sa ekstenzivnim kolitisom, konkomitantnim primarnim sklerozirajućim kolangitisom te pozitivnom obiteljskom anamnezom imaju veći rizik za razvoj displazije i karcinoma (1).

Dijagnostika obuhvaća laboratorijsku obradu te kolonoskopiju. U laboratorijskim nalazima najčešće je prisutna sideropenična anemija, a može se pronaći i povećan broj trombocita, niski serumski albumini, povišen CRP te sedimentacija. Ipak, najveću osjetljivost u prepoznavanju upale daje povišena vrijednost fekalnog kalprotektina koji se stoga koristi i u praćenju aktivnosti bolesti kao i učinkovitosti terapije (1).

Kolonoskopija daje podatke o proširenosti i bolesti i jačini upale te omogućuje uzimanje bioptata za patohistološku analizu. Endoskopska aktivnost bolesti procjenjuje se UCEIS-om (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) kao jedinim validiranim skorom za procjenu težine bolesti. Ipak, danas se češće koristi Mayo score zbog svoje jednostavnosti (2).

U liječenju bolesti ključnu ulogu imaju liječenje akutne bolesti, prevencija relapsa, prepoznavanje displazije i prevencija razvoja karcinoma te prepoznavanje pacijenata koji su kandidati za kirurško liječenje (1).

U liječenju akutne bolesti koriste se 5-aminosalicilati (mesalazin), kortikosteroidi te imunosupresivi. Za prevenciju relapsa bolesti i produženje vremena remisije koriste se 5-aminosalicilati (sulfasalazin), a u pacijenata s učestalim relapsima mogu se primijeniti i tiopurini (azatioprin i 6-merkaptopurin). Biološka terapija anti-TNF lijekovima (infliksimab ili adalimumab) ili anti- $\alpha 4\beta 7$ integrinskim lijekovima (vedolizumab) se također može razmotriti kao opcija za pacijente sa umjereno teškim do teškim oblikom bolesti kao i za one koji nisu dobro reagirali na imunosupresivnu terapiju (1). Također, anti-TNF lijekovi često se koriste kod pacijenata s ekstraintestinalnim komplikacijama bolesti kao što su artritis i pyoderma gangrenosum (2,33). U posljednjih nekoliko godina dostupne su i druge terapijske opcije poput blokatora IL-12/IL23 (ustekinumab) te male molekule poput inhibitora Janus kinaza (tofacitinib, filgotinib, upadacitinib) i sfingozin-1 receptor modulatora (ozanimod).

Najčešće indikacije za kirurško liječenje obuhvaćaju loš odgovor na medikamentoznu terapiju, fulminantni kolitis, komplikacije koje ne odgovaraju na medikamentoznu terapiju (pyoderma gangrenosum) te teška displazija i karcinom kolona. Operacijsko liječenje obuhvaća proktokolektomiju s ileostomom ili ileo-analnim pouchom (1).

4. Hipoteza

Hipoteza istraživanja je da je učinkovitost vedolizumaba veća kada se primjeni kao prva linije terapije.

5. Cilj rada

Svrha ovog istraživanja je, uz pomoć dobivenih podataka o pacijentima koji se liječe putem dnevne bolnice zbog ulceroznog kolitisa, procijeniti učinkovitost vedolizumaba u postizanju mukoznog cijeljenja i histološke remisije bolesti te procijeniti ima li vedolizumab veću učinkovitost kada se prijemi kao prva linija terapije.

6. Plan rada

6.1. Ispitanici i metode

U ovom istraživanju sudjelovalo je 66 bolesnika s dijagnozom ulceroznog kolitisa koji su u periodu od 1.1.2017. do 1.1.2022. liječeni vedolizumabom u Dnevnoj bolnici Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Podaci o pacijentima su uzeti iz bolničkog informatičkog sustava. Podaci koji su predmet ovog istraživanja su:

- Dob
- Spol
- Datum postavljene dijagnoze
- Dob u kojoj je postavljena dijagnoza
- Datum početka terapije vedolizumabom
- Dob u kojoj je započela terapija vedolizumabom
- Trajanje bolesti do početka terapije vedolizumabom
- Broj biološke terapije
- Razina kolona zahvaćenog ulceroznim kolitisom
- Vrijednost kalprotektina prije započete terapije vedolizumabom
- Vrijednost kalprotektina prije kolonoskopije
- Klinička remisija pacijenta
- Postojanje kolonoskopskog nalaza i datum nalaza
- Dužina trajanja terapije do prvog kolonoskopskog nalaza
- Postizanje mukoznog cijeljenja te procjena MES-a na temelju endoskopskog nalaza
- Postizanje histološke remisije
- Jeli terapija bila primjenjivana svakih 8 tjedana
- Jeli pacijent na terapiji i 12 mjeseci nakon početka primjene
- Jeli pacijent i danas na terapiji
- Datum prekida terapije vedolizumabom
- Dužina trajanja terapije vedolizumabom
- Jeli pacijent u međuvremenu kolektomiran

Podaci su tumačeni na slijedeći način. Spol je podijeljen na muški i ženski. Dob, dob kada je postavljena dijagnoza, dob kada je započeta terapija vedolizumabom, trajanje bolesti do početka terapije vedolizumabom, vrijednosti kalprotektina, dužina trajanja terapije do kolonoskopije te dužina trajanja terapije vedolizumabom su izraženi brojčano. Datum postavljene dijagnoze, datum početka terapije vedolizumabom, datum kolonoskopije kao i

datum prekida terapije zapisani su kao datumi. Ostala su pitanja imala mogućnost odgovora s „da“ ili „ne“. Klinički odgovor tj .klinička remisija dobivena je temeljem procjene liječnika o padu broja stolica i upalnih parametara (kalprotektina). Mukozno cijeljenje procijenjeno je temeljem MES-a pri čemu se MES 0 i MES 1 smatrao mukoznim cijeljenjem. Histološka remisija procijenjena je na temelju PHD nalaz pacijenata kojima je biopsija izvršena tijekom kontrolne kolonoskopije.

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, rabljene su metode analitičke statistike, odnosno Hi kvadrat test, a p vrijednost <0.05 tumačena je kao statistički značajan rezultat.

7.Rezultati

U našem istraživanju sudjelovalo je 66 pacijenata. U tablici 1. prikazani su njihove karakteristike.

Tablica 1. Karakteristike pacijenata uključenih u ovo istraživanje

SPOL	
muškarci	35 (53,0%)
žene	31 (47,0%)
DOB PRI POSTAVLJANJU DIJAGNOZE, godine	
	29,4 [19,6-42,9]
DOB POČETKA PRIMANJA TERAPIJE, godine	
	41,2 [29,7-55,0]
TRAJANJE BOLESTI DO POČETKA TERAPIJE, godine	
	8,7 [4,0-12,5]
INICIJALNA EKSTENZIJA	
proktitis	4 (6,1%)
ljevostrani kolitis	21 (31,8%)
ekstenzivni kolitis	41 (62,1%)

Vrijednost kalprotektina prije kolonoskopije uspjeli smo prikupiti za 33 pacijenata. Medijan vrijednosti kalprotektina prije vedolizumaba je 416 [160,0-1096,5]. Medijan vrijednosti kalprotektina prije kolonoskopije je 164,0 [34,0-477,5].

Kao prvu liniju terapije vedolizumab je primilo 18 pacijenata (27,3%), kao drugu liniju 27 pacijenata (40,9%) te kao treću liniju 21 pacijent (31,8%).

Kliničku remisiju postiglo je 48 pacijenata (72,7%). U 6 bolesnika (9,0%) zabilježena je primarna neučinkovitost vedolizumaba te je lijek prekinut prije kolonoskopije.

Nalaz kolonoskopije imalo je 60 pacijenata (90,9%) uz medijan trajanja terapije do kolonoskopije od 7 mjeseci [6,0-9,8].

Mukozno cijeljenje postignuto je kod 32 pacijenata (53,3%). MES 0 je zabilježen kod 23 pacijenata (38,3%), MES1 kod 9 pacijenata (15,0%) , a MES 2 kod 5 pacijenata (8,3%). MES 3

zabilježen je kod 22 pacijenata (36,7%). Kod 1 pacijenta (1,7%) dijagnosticiran je kolorektalni karcinom.

Histološku remisiju je postiglo 19 pacijenata od 56 za koje smo imali podatke (33,9%).

Medijan trajanja terapije u naših ispitanika bio je je 17,5 mjeseci [9,0-30,0]. Na terapiji je 12 mjeseci od njenog početka je ostalo 45 pacijenata (68,2%), a do kraja praćenja je na terapiji i dalje 26 pacijenata (39,4%). U međuvremenu je u 8 pacijenata (12,1%) učinjena proktokolektomija.

Tablica 2. Prikaz povezanosti pojedinih varijabli i vedolizumaba kao prve linije terapije

VARIJABLE	BROJ PACIJENATA	PRVA BIOLOŠKA TERAPIJA	NIJE PRVA BIOLOŠKA TERAPIJA	%	OR	p
ekstenzija rektum	4	2	2	50,0%	2,67	0,571
ekstenzija ljevostrani kolitis	21	6	15	28,6%	0,98	1,000
ekstenzivni kolitis	41	10	31	24,4%	0,69	0,574
klinička remisija	48	13	35	27,1 %	0,97	1,000
mukozno cijeljenje	32	11	21	34,4%	1,87	0,264
histološka remisija	19	7	12	36,8%	1,58	0,543
na terapiji nakon 12 mjeseci	45	13	32	28,9%	1,30	0,772
na terapiji danas	26	11	15	42,3%	3,46	*0,046 (<0,05)
kolektomija	8	1	7	12,5%	0,34	0,430

U tablici 2 prikazani su rezultati istraživanja tj. povezanost ispitivanih varijabli i vedolizumaba kao prve linije terapije. Od 48 pacijenata koji su postigli kliničku remisiju njih 13 (27,1%) je primilo vedolizumab kao prvu liniju terapije (OR 0,97), no iz p vrijednosti uočava se da to nije statistički značajna povezanost (p=1,000) . Također, od 32 pacijenata koje je postiglo mukozno cijeljenje, njih 11 (34,4%) je primalo vedolizumab kao prvu liniju terapije

(OR 1,87), no također iz p vrijednosti vidljivo je da ni to nije statistički značajna povezanost ($p=0,264$). Od 19 pacijenata koji su postigli histološku remisiju bolesti, njih 7 (36,8%) je dobilo vedolizumab kao prvu liniju terapije (OR 1,58), ali iz p vrijednosti ($p=0,543$) se vidi da ni ovo nije statistički značajna povezanost. Statistički značajno više bolesnika koji su vedolizumab dobili u prvoj liniji liječenja je i danas na terapiji istim lijekom ($p=0,046$). Suprotno tomu, nije bilo statistički značajne razlike u trajanju terapije do prekida u bolesnika koji su dobili vedolizumab kao prvu liniju terapije u odnosu na one koju su njime liječeni u 2. ili 3. liniji. Medijan trajanja terapije do prekida u ispitanika koji su liječeni vedolizumabom u 1.liniji je 21 mjesec [9,8-44,5], a kod pacijenata koji su vedolizumab primili u ostalim linijama je 17 mjeseci [9,0-26,5] ($p=0.171$).

8. Rasprava

Vedolizumab je biološki lijek koji selektivno blokira ulazak leukocita u probavni sustav bez systemske imunosupresije. To je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže na intergrin $\alpha 4\beta 7$ koji se nalazi na pomagačkim T limfocitima u probavnom sustavu. Vežanjem na taj integrin ovaj lijek inhibira adheziju limfocita T na mukozno adresinsku staničnu adhezijsku molekulu -1 (MAdCAM-1), ali i na vaskularnu staničnu adhezijsku molekulu-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 je prisutna na endotelnim stanicama crijeva i ima važnu ulogu u naseljavanju T limfocita u tkiva probavnog sustava (36).

U našem istraživanju od 66 pacijenata njih 48 (72,7%) je postiglo kliničku remisiju. Od tih 48 pacijenata njih 13 (27,1%) je koristilo vedolizumab kao prvu liniju liječenja (OR 0,97). Naši rezultati upućuju da primjena vedolizumaba kao prve linije liječenja ne dovodi do statistički značajno većeg broja bolesnika koji postižu kliničku remisiju.

Mukozno cijeljenje postignuto je kod 32 pacijenata (53,3%), a njih 11 (34,4%) je liječeno vedolizumabom kao prvom linijom terapije. Histološka remisija bolesti postignuta je u 19 (33,9%) pacijenata (od 56 pacijenata za koje smo ju mogli procijeniti na temelju postojanja nalaza PHD-a), a od tih 19 pacijenata njih 7 je primalo vedolizumab kao prvu liniju terapije (36,8%, OR 1,58, $p=0,543$). Iako postoji trend veće učestalosti mukoznog cijeljenja i histološke remisije u bolesnika liječenih vedolizumabom u prvoj liniji terapije, razlika između skupina ipak nije dosegla razinu statističke značajnosti ($p=0,264$ i $p=0,543$).

Podatke o trajanju terapije do prekida dobili smo kod svih 66 pacijenata, a medijan trajanja terapije je 17,5 mjeseci [9,0-30,0] . Na terapiji 12 mjeseci od početka je bilo 45 pacijenata (68,2%), a njih 13 je liječeno vedolizumabom kao prvom linijom terapije (28,9%, OR 1,30). Ovime se može zaključiti da iako se numerički povećava se šansa da pacijent ostane liječen vedolizumabom tijekom 12 mjeseci ukoliko se lijek primjeni kao prva linija terapije, niti ovdje razlika između skupina nije dosegla statističku značajnost ($p=0,772$).

Na terapiji vedolizumabom do danas je ostalo 26 (39,4%) pacijenata, a njih 11 je primilo vedolizumab kao prvu terapiju (42,3%, OR 3,46). Time zaključujemo da vedolizumab kao prva linija terapije povećava šanse da pacijent ostane liječen njime bez potrebe za uvođenjem drugog lijeka. Ova poveznica u našem istraživanju je statistički značajna ($p=0,046$).

U retrospektivnom istraživanju Almasa i suradnika od lipnja 2015. do lipnja 2021. od 100 pacijenata s ulceroznim kolitisom (medijan dobi pri početku terapije bio je 52 godine), 38 ih je dobilo vedolizumab kao prvu liniju liječenja. Od tih 38, njih 24 (63,1%) je nastavilo terapiju i nakon 12 mjeseci, promijenilo ju je 12 (31,6%), a kolektomirano je 2 (5,3%) (35). Ovi su rezultati u skladu s našim rezultatima u kojima je nakon godinu dana na terapiji ostalo 68,2% ispitanika. Nasuprot tomu, u našem je istraživanju kolektomiran značajno viši postotak

bolesnika (12,5%) što se može objasniti na više načina. Naše istraživanje uključilo je gotovo dvostruko više bolesnika te je moguće da su uključeni bolesnici imali veću aktivnost bolesti pri uključenju. Također, u ovom istraživanju medijan dobi pri početku terapije je bio 52 godine dok je u našem istraživanju medijan bio 41 godina te su naši bolesnici ipak bili značajno mlađi s većom vjerojatnošću veće aktivnosti bolesti. Konačno, naši ispitanici regrutirani su u Referentnom centru za upalne bolesti crijeva Republike Hrvatske te se samim time moguće radilo o refraktornijoj kohorti bolesnika. Nadalje, u oba gore navedena istraživanja su sudjelovali pretežno ljudi mlađe i srednje životne dobi pa je pitanje postoji li razlika u učinkovitosti vedolizumaba kod starijih pacijenata s ulceroznim kolitisom. U istraživanju Yajnika i suradnika koji su istraživali učinkovitost vedolizumaba, također postizanjem mukoznog cijeljenja, među pacijentima s ulceroznim kolitisom stratificiranima po dobi (<35 godina, 35-55 godina i >55 godina) došlo se do zaključka da nema razlike u učinkovitosti vedolizumaba među različitim dobnim skupinama (37). Međutim, u ovo istraživanje je svakako bilo uključeno malo pacijenata starijih od 55 godina da bi se stvarna učinkovitost mogla procijeniti. S druge strane, Pugliese i suradnici u svom istraživanju o razlici u učinkovitosti vedolizumaba u starijih i mlađih došli su do zaključka da ipak postoji razlika u učinkovitosti. Uključili su 108 starijih (>65 godina) i 205 mlađih ispitanika (18-65 godina) te dobili učinkovitost od 67,6% kod mlađih i 51,4% kod starijih ($p=0,02$) (38). Međutim, i u ovome slučaju mlađih ispitanika je bilo skoro duplo više.

Iako smo kao procjenu učinkovitosti terapije koristili mukozno cijeljenje i histološku remisiju učinkovitost lijeka možemo procijeniti i na temelju povezanosti navedenih varijabli i kliničke remisije pacijenta. Naime, od 60 pacijenata čije nalaze kolonoskopije imamo, 18 ih je postiglo mukozno cijeljenje, histološku i kliničku remisiju (30,0%). Iako je ovo dobar postotak, uporaba samo kliničke remisije u procjeni učinkovitosti terapije nije dovoljna.

Glavna ograničenja u našem istraživanju su u procesu uzorkovanja ispitanika (engl. sampling bias). Prvo, 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 skupinama prema broju biološke terapije.

Treće ograničenje je u činjenici da je ovo retrospektivno opservacijsko istraživanje, odnosno ne postoji kontrolna placebo skupina s kojom bi se učinkovitost u pojedinim skupinama mogla uspoređivati

9. Zaključak

Rezultat istraživanja koje ispituje učinkovitost vedolizumaba provedenog na pacijentima koji se liječe biološkom terapijom u Dnevnoj bolnici Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb ne potvrđuju hipotezu da je učinkovitost vedolizumaba u postizanju kliničke i histološke remisije te mukoznog cijeljenja veća kada se primjeni samo kao prva linija terapije. Iz naših se rezultata može zaključiti da učinkovitosti vedolizumaba ne ovisi o tome u kojoj se liniji terapije primjeni. Međutim, radi ograničenjau našem istraživanju ovu bi povezanost svakako trebalo još istražiti.

Kako bi se dobio točniji uvid u učinak vedolizumaba potrebno bi bilo povećati broj ispitanika koji se uključuju u istraživanje te imati više podataka o aktivnosti bolesti prije početka primjene vedolizumaba kao i prije kontrolne kolonoskopije.

10.Zahvale

Prvenstveno se zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Marku Brinaru koji je strpljivo prolazio sa mnom svaku etapu ovog rada. Zahvaljujem se i doc.dr.sc Ivani Vuković Brinar na pomoći oko statistike.

Zahvaljujem se svim ljudima koji su na bilo koji način prisustvovali ovoj šestogodišnjoj avanturi, a posebno mojoj majci koja je nakon početne reakcije na to da želim upisati medicinu s “Ne znaš što te čeka!” bila u pravu, ali je bila najveća i najustrajnija podrška.

Zahvaljujem se i ekipi iz Vitapura koja me trpila četiri godine i nije mi pokušavala naći zamjenu.

Za kraj ju posvećujem i Marti i Mariji, koje su mi svaka svojom kratkom i junačkom bitkom otkrile drugu stranu života i medicine i motivirala me da i u najtežim trenutcima ustrajem.

11.Literatura:

1. Davidson's Principles and Practice of Medicine, 813-823
2. Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med (Lond)*. 2021 Mar;21(2):135-139. doi: 10.7861/clinmed.2021-0080. PMID: 33762374; PMCID: PMC8002778.
3. Porter RJ, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res*. 2020 Apr 24;9:F1000 Faculty Rev-294. doi: 10.12688/f1000research.20805.1. PMID: 32399194; PMCID: PMC7194476.
4. Goyette P, Boucher G, Mallon D, Ellinghaus E, Jostins L, Huang H, Ripke S, Gusareva ES, Annese V, Hauser SL, Oksenberg JR, Thomsen I, Leslie S; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium; Australia and New Zealand IBDGC; Belgium IBD Genetics Consortium; Italian Group for IBD Genetic Consortium; NIDDK Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium; United Kingdom IBDGC; Wellcome Trust Case Control Consortium; Quebec IBD Genetics Consortium; Daly MJ, Van Steen K, Duerr RH, Barrett JC, McGovern DP, Schumm LP, Traherne JA, Carrington MN, Kosmoliaptsis V, Karlsen TH, Franke A, Rioux JD. High-density mapping of the MHC identifies a shared role for HLA-DRB1*01:03 in inflammatory bowel diseases and heterozygous advantage in ulcerative colitis. *Nat Genet*. 2015 Feb;47(2):172-9. doi: 10.1038/ng.3176. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25559196; PMCID: PMC4310771.
5. Luo Y, de Lange KM, Jostins L, Moutsianas L, Randall J, Kennedy NA, Lamb CA, McCarthy S, Ahmad T, Edwards C, Serra EG, Hart A, Hawkey C, Mansfield JC, Mowat C, Newman WG, Nichols S, Pollard M, Satsangi J, Simmons A, Tremelling M, Uhlig H, Wilson DC, Lee JC, Prescott NJ, Lees CW, Mathew CG, Parkes M, Barrett JC, Anderson CA. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7. *Nat Genet*. 2017 Feb;49(2):186-192. doi: 10.1038/ng.3761. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28067910; PMCID: PMC5289625.
6. Chen GB, Lee SH, Brion MJ, Montgomery GW, Wray NR, Radford-Smith GL, Visscher PM; International IBD Genetics Consortium. Estimation and partitioning of (co)heritability of inflammatory bowel disease from GWAS and immuno-chip data.

- Hum Mol Genet. 2014 Sep 1;23(17):4710-20. doi: 10.1093/hmg/ddu174. Epub 2014 Apr 11. PMID: 24728037; PMCID: PMC4119411.
7. Lee HS, Cleynen I. Molecular Profiling of Inflammatory Bowel Disease: Is It Ready for Use in Clinical Decision-Making? *Cells*. 2019 Jun 4;8(6):535. doi: 10.3390/cells8060535. PMID: 31167397; PMCID: PMC6627070.
 8. Lee HS, Cleynen I. Molecular Profiling of Inflammatory Bowel Disease: Is It Ready for Use in Clinical Decision-Making? *Cells*. 2019 Jun 4;8(6):535. doi: 10.3390/cells8060535. PMID: 31167397; PMCID: PMC6627070.
 9. Kaplan GG, Ng SC: Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313–321.e2. 10.1053/j.gastro.2016.10.020
 10. Sheikh SZ, Hegazi RA, Kobayashi T, Onyiah JC, Russo SM, Matsuoka K, Sepulveda AR, Li F, Otterbein LE, Plevy SE. An anti-inflammatory role for carbon monoxide and heme oxygenase-1 in chronic Th2-mediated murine colitis. *J Immunol*. 2011 May 1;186(9):5506-13. doi: 10.4049/jimmunol.1002433. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21444764; PMCID: PMC3172697.
 11. John S, Luben R, Shrestha SS, et al.: Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: a UK prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(5):602–6. 10.1097/MEG.0b013e3283352d05
 12. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, et al.: Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2195–201. 10.1038/ajg.2010.192
 13. Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, Irizarry RA, Alm EJ. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun*. 2017 Dec 5;8(1):1784. doi: 10.1038/s41467-017-01973-8. PMID: 29209090; PMCID: PMC5716994.
 14. Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, Kambal A, Monaco CL, Zhao G, Fleshner P, Stappenbeck TS, McGovern DP, Keshavarzian A, Mutlu EA, Sauk J, Gevers D, Xavier RJ, Wang D, Parkes M, Virgin HW. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell*. 2015 Jan

- 29;160(3):447-60. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.002. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25619688; PMCID: PMC4312520.
15. Sha S, Liang J, Chen M, et al.: Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(10):1003–32. 10.1111/apt.12699
 16. Cattin AL, Le Beyec J, Barreau F, Saint-Just S, Houllier A, Gonzalez FJ, Robine S, Pinçon-Raymond M, Cardot P, Lacasa M, Ribeiro A. Hepatocyte nuclear factor 4alpha, a key factor for homeostasis, cell architecture, and barrier function of the adult intestinal epithelium. *Mol Cell Biol.* 2009 Dec;29(23):6294-308. doi: 10.1128/MCB.00939-09. Epub 2009 Oct 5. PMID: 19805521; PMCID: PMC2786690
 17. Asano K, Matsushita T, Umeno J, et al.: A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2009;41(12):1325–9. 10.1038/ng.482
 18. McGovern DP, Gardet A, Törkvist L, Goyette P, Essers J, Taylor KD, Neale BM, Ong RT, Lagacé C, Li C, Green T, Stevens CR, Beauchamp C, Fleshner PR, Carlson M, D'Amato M, Halfvarson J, Hibberd ML, Lördal M, Padyukov L, Andriulli A, Colombo E, Latiano A, Palmieri O, Bernard EJ, Deslandres C, Hommes DW, de Jong DJ, Stokkers PC, Weersma RK; NIDDK IBD Genetics Consortium; Sharma Y, Silverberg MS, Cho JH, Wu J, Roeder K, Brant SR, Schumm LP, Duerr RH, Dubinsky MC, Glazer NL, Haritunians T, Ippoliti A, Melmed GY, Siscovick DS, Vasiliauskas EA, Targan SR, Annesse V, Wijmenga C, Pettersson S, Rotter JI, Xavier RJ, Daly MJ, Rioux JD, Seielstad M. Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010 Apr;42(4):332-7. doi: 10.1038/ng.549. Epub 2010 Mar 14. Erratum in: *Nat Genet.* 2011 Apr;43(4):388. PMID: 20228799; PMCID: PMC3087600.
 19. Klein A, Eliakim R. Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010 Apr 12;3(4):1084-1092. doi: 10.3390/ph3041084. PMID: 27713289; PMCID: PMC4034022.
 20. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature.* 2015 Mar 5;519(7541):92-6. doi: 10.1038/nature14232. Epub 2015 Feb 25. Erratum in: *Nature.* 2016 Aug 11;536(7615):238. PMID: 25731162; PMCID: PMC4910713.

21. Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, Schirmer M, Avila-Pacheco J, Poon TW, Andrews E, Ajami NJ, Bonham KS, Brislawn CJ, Casero D, Courtney H, Gonzalez A, Graeber TG, Hall AB, Lake K, Landers CJ, Mallick H, Plichta DR, Prasad M, Rahnavard G, Sauk J, Shungin D, Vázquez-Baeza Y, White RA 3rd; IBDMDB Investigators; Braun J, Denson LA, Jansson JK, Knight R, Kugathasan S, McGovern DPB, Petrosino JF, Stappenbeck TS, Winter HS, Clish CB, Franzosa EA, Vlamakis H, Xavier RJ, Huttenhower C. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*. 2019 May;569(7758):655-662. doi: 10.1038/s41586-019-1237-9. Epub 2019 May 29. PMID: 31142855; PMCID: PMC6650278.
22. Heller F, Fromm A, Gitter AH, et al.: Epithelial apoptosis is a prominent feature of the epithelial barrier disturbance in intestinal inflammation: Effect of pro-inflammatory interleukin-13 on epithelial cell function. *Mucosal Immunol*. 2008;1 Suppl 1:S58–61. 10.1038/mi.2008.46
23. Hallert C, Björck I, Nyman M, et al.: Increasing Fecal Butyrate in Ulcerative Colitis Patients by Diet: Controlled Pilot Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9(2):116–21. 10.1097/00054725-200303000-00005
24. Park S, Abdi T, Gentry M, et al.: Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse Among Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1692–701. 10.1038/ajg.2016.418
25. Taylor CT, Colgan SP. Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches. *Nat Rev Immunol*. 2017 Dec;17(12):774-785. doi: 10.1038/nri.2017.103. Epub 2017 Oct 3. PMID: 28972206; PMCID: PMC5799081.
26. Phillipson M, Kubes P. The neutrophil in vascular inflammation. *Nat Med*. 2011 Nov 7;17(11):1381-90. doi: 10.1038/nm.2514. PMID: 22064428; PMCID: PMC7095830.
27. Angelidou I, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, et al.: REDD1/Autophagy Pathway Is Associated with Neutrophil-Driven IL-1 β Inflammatory Response in Active Ulcerative Colitis. *J Immunol*. 2018;200(12):3950–61. 10.4049/jimmunol.1701643
28. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al.: Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2218–24. 10.1002/ibd.22917

29. Satsangi J, Landers CJ, Welsh KI, et al.: The presence of anti-neutrophil antibodies reflects clinical and genetic heterogeneity within inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1998;4(1):18–26. 10.1097/00054725-199802000-00004
30. Friedrich M, Pohin M, Powrie F: Cytokine Networks in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Immunity*. 2019;50(4):992–1006. 10.1016/j.immuni.2019.03.017
31. Na YR, Stakenborg M, Seok SH, et al.: Macrophages in intestinal inflammation and resolution: A potential therapeutic target in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(9):531–43. 10.1038/s41575-019-0172-4
32. . Bouma G, Strober W: The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(7):521–33. 10.1038/nri1132
33. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2011 Sep;4(3):123-31. doi: 10.1007/s12178-011-9085-8. PMID: 21710141; PMCID: PMC3261248.
34. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al.: Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769–78. 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
35. S Almas and others, P647 Outcomes following the use of vedolizumab first line versus second line in Ulcerative Colitis: a single centre experience, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 17, Issue Supplement_1, February 2023, Page i777, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac190.0777>
36. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699-710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734. PMID: 23964932.

37. Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, Axler J, James A, Abhyankar B, Lasch K. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. *Adv Ther.* 2017 Feb;34(2):542-559. doi: 10.1007/s12325-016-0467-6. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28070861; PMCID: PMC5331094.
38. Pugliese D, Privitera G, Crispino F, Mezzina N, Castiglione F, Fiorino G, Laterza L, Viola A, Bertani L, Caprioli F, Cappello M, Barberio B, Ricci C, Balestrieri P, Daperno M, Pluchino D, Rizzello F, Scribano ML, Sablich R, Pastorelli L, Manguso F, Variola A, Di Sario A, Grossi L, Armuzzi A; IG-IBD LIVE Study Group. Effectiveness and safety of vedolizumab in a matched cohort of elderly and nonelderly patients with inflammatory bowel disease: the IG-IBD LIVE study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022 Jul;56(1):95-109. doi: 10.1111/apt.16923. Epub 2022 May 12. PMID: 35876062; PMCID: PMC9324100.

12. Životopis

Rođena sam 27.01.1999.godine u Zagrebu. 2005.godine upisala sam Osnovnu školu Vjenceslava Novaka u Zagrebu te ju završila 2013.godine kao i Osnovnu glazbenu školu Zlatka Grgoševića. Iste godine upisujem i Gimnaziju Tituša Brezovačkog u Zagrebu. Maturirala sam 2017.godine te iste godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.