

ULOGA BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU EKSTRAINTESTINALNIH MANIFESTACIJA I KOMPLIKACIJA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

MILAN KUJUNDŽIĆ i LIDIJA PRKA

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

Ekstraintestinalne manifestacije javljaju se u oko 35 % bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Najčešće su zahvaćeni koštano-zglobni sustav, koža, oči te jetra i žučni sustav. Zahvaćenost koštano-zglobnog sustava se javlja u 5-10 % bolesnika s ulceroznim kolitisom (UC) i u 10-20 % bolesnika s Crohnovom bolešću (CB). Simptomi variraju od blage artralgijske do teškog akutnog artritisa. Primarni sklerozirajući kolangitis (PSC), autoimuni hepatitis, bolesti gušterače, kolestaza, kolelitijaza i porast aminotransferaza smatraju se hepatobilijarnim manifestacijama. Najčešće se prepoznaje PSC, osobito kod bolesnika s UC (oko 7,5 %). Biološka terapija neučinkovita je u liječenju te nema utjecaja na prirodni tijek bolesti. Od kožnih manifestacija najčešće se javljaju nodozni eritem (3-20 %) i gangrenozna pioderma (0,5-20 %). Oftalmološki poremećaji javljaju se u 2-5 % bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Tegobe variraju od blagog konjunktivitisa do teških upala očnih ovojnica. Infliksimab je u CB indiciran u liječenju spondiloartropatija, artritisa/artralgijske, gangrenozne pioderme, nodoznog eritema te oftalmoloških manifestacija, osim optičkog neuritisa. Slične su indikacije za upotrebu adalimumaba, osim što nema indikacije u liječenju nodoznog eritema. Kod bolesnika s UC, infliksimab je indiciran u liječenju spondiloartropatija i gangrenozne pioderme. Komplikacije upalnih bolesti crijeva su fistule, stenoze i strikture crijeva, apscesi, perforacije, krvarenja iz probavnog sustava te nastanak karcinoma crijeva i drugih maligniteta. Liječenje anti-TNF lijekovima dokazano je učinkovito jedino u liječenju perianalnih fistula u bolesnika s CB.

Ključne riječi: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, ekstraintestinalne manifestacije, komplikacije upalnih bolesti crijeva, biološka terapija, infliksimab, adalimumab

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Milan Kujundžić, dr. med.
Klinička bolnica Dubrava
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Avenija Gojka Šuška 6
10000 Zagreb, Hrvatska
tel / fax: 01/290 – 2550
E-pošta: milan.kujundzic@kdb.hr

1. UVOD

Zahvaćenost drugih organa i organskih sustava kao i drugih autoimunih poremećaja česta je pojava u bolesnika s upalnim bolestima crijeva – javlja se u oko 35 % bolesnika (1,2). Također se čini da pojava jedne povećava rizik od razvoja drugih ekstraintestinalnih manifestacija. Može biti zahvaćen gotovo svaki organ, no ipak najčešće su zahvaćeni koštano-zglobni sustav, koža, oči, jetra i žučni sustav. Točan mehanizam nastanka ovih ekstraintestinalnih manifestacija nije do sada u potpunosti razjašnjen.

Ekstraintestinalne manifestacije upalnih bolesti crijeva dijelimo u dvije skupine:

1. reaktivne manifestacije koje su u ovisnosti o upalnoj aktivnosti osnovne bolesti – periferni artritis, nodozni eritem, aftozni stomatitis, episkleritis (3,4),
2. druge manifestacije koje su neovisne o upalnoj aktivnosti osnovne bolesti – gangrenozna pioderma, uveitis, aksijalna artropatija, primarni sklerozirajući kolangitis (3).

U ekstraintestinalne komplikacije upalnih bolesti crijeva ubrajamo mnoge metaboličke i/ili anatomske abnormalnosti koje se pojavljuju kao posljedica aktivnosti upalne bolesti – osteoporoza, kolelitijaza, nefrolitijaza, anemija i dr.

Neke od ekstraintestinalnih manifestacija i komplikacija učestalije su u Crohnovoj bolesti (aftozni stomati-

tis, kolelitijaza, pankreatitis, nefrolitijaza, amiloidoza) nego u ulceroznom kolitisu (primarni sklerozirajući kolangitis). Kožni i očni poremećaji javljaju se podjednako često u oba entiteta. Ponekad je teško razlikovati pravu ekstraintestinalnu manifestaciju bolesti od sekundarne ekstraintestinalne komplikacije bolesti uzrokovane npr. malapsorpcijom, kroničnom upalom ili lijekovima. Anti-TNF IgG1 monoklonalna protutijela – kimerično infliksimab i rekombinantno adalimumab – vrlo su učinkovita u postizanju i održavanju remisije u bolesnika s upalnim bolestima crijeva te nije neočekivano da su se pokazali učinkoviti i u liječenju ekstraintestinalnih manifestacija bolesti.

2. ZAHVAĆENOST KOŠTANO-ZGLOBNOG SUSTAVA U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

Zahvaćenost koštano-zglobnog sustava najčešća je ekstraintestinalna manifestacija upalnih bolesti crijeva – javlja se u oko 5-10 % bolesnika s ulceroznim kolitismom (UC) i u oko 10-20 % bolesnika s Crohnovom bolešću (CB) (5,6). Podjednako su zahvaćeni muškarci i žene. Čini se da bolesnici sa zahvaćanjem kolona imaju veći rizik od razvoja artritisa u odnosu na bolesnike s izoliranom bolešću tankoga crijeva (7). Simptomi bolesti variraju od blage artralgijske do teškog akutnog artritisa s bolnim oteknućem zglobova. Kod perzistirajućeg artritisa nužno je isključiti seropozitivni artritis, septički artritis i giht. Artropatija udružena s upalnim bolestima crijeva je oblik spondiloartritisa, a koji se javlja u dva oblika – kao periferna artropatija i kao aksijalna artropatija.

2.1. Periferna artropatija

2.1.1. *Tip 1 ili pauci-artikularna artropatija* tipično zahvaća velike zglobove, asimetrične je distribucije, nastaje naglo i traje kratko, do 5 tjedana. Prema definiciji zahvaćeno je do pet velikih zglobova. Razlikuje se od tipičnih perifernih artropatija jer nema radioloških znakova bolesti te nema destrukcije zglobova. Reumatoidni faktor i antinuklearna protutijela su negativna (6,8). Kako je ovaj oblik artritisa ovisan o aktivnosti upalne bolesti crijeva, liječenje osnovne bolesti osnova je liječenja ovog oblika artritisa. U liječenju se uspješno koristi i kratkotrajna terapija nesteroidnim antireumatskim lijekovima, lokalna terapija kortikosteroidima, sulfasalazin te fizioterapija.

2.1.2. *Tip 2 ili poliartikularni artritis* je simetrični poliartritis, zahvaća pet ili više malih zglobova, češće gornjih ekstremiteta. Tijek ovog oblika artritisa neovisan je o aktivnosti upalne bolesti crijeva.

Perifernu artropatiju kao manifestaciju bolesti potrebno je razlikovati od osteoartritisa, reumatoidnog artritisa, artralgijske nastale kao posljedica ukidanja kortikosteroidne terapije, osteonekroze uzrokovane kortikosteroidima te “*lupus-like*” sindroma nastalog kao posljedica liječenja infliksimabom.

2.2. Aksijalna artropatija

Za razliku od periferne, aksijalna artropatija je najčešće neovisna o aktivnosti upalne bolesti crijeva. Javlja se u oko 1-26 % bolesnika, češće u muškaraca (7). Najčešće se manifestira kao sakroileitis te HLA-B27 pozitivan ili negativan ankilozantni spondilitis (9). Kao zlatni standard u dijagnostici koristi se magnetska rezonancija (MRI) koja ima veliku osjetljivost u dijagnostici čak i asimptomatskog sakroileitisa.

2.2.1. Infliksimab i adalimumab u liječenju spondiloartritisa povezanog s upalnim bolestima crijeva

Infliksimab i adalimumab do sada su najviše istraženi u liječenju zglobnih poremećaja, ponajviše zbog njihove uloge u liječenju reumatoidnog artritisa (10). Prema dosadašnjim istraživanjima kod većine bolesnika s aktivnom upalnom bolesti crijeva i pratećim artritisom dolazi do značajnog poboljšanja simptoma artritisa nakon liječenja infliksimabom (11-15).

Osim indukcije, infliksimab se pokazao učinkovit i u održavanju remisije u bolesnika sa spondiloartropatijom (11). Sličnu učinkovitost u liječenju ankilozantnog spondilitisa pokazao je i adalimumab, no za sada nema podataka o učinkovitosti adalimumaba u liječenju bolesnika s upalnom bolesti crijeva i pratećim artritisom (16). S obzirom da se standardno liječenje upalne bolesti crijeva nije pokazalo učinkovito i u liječenju pratećeg ankilozantnog spondilitisa, kod bolesnika s aktivnim spondilitisom refraktornim na terapiju nesteroidnim antireumatskim (NSAR) ili kod intolerancije NSAR, potrebno je započeti liječenje anti-TNF lijekovima (15). Za točnu procjenu utjecaja liječenja anti-TNF lijekovima na razvoj, tj. sprječavanje daljnjeg oštećenja zglobova potrebna su daljnja istraživanja. Također za sada nema jasnih preporuka o trajanju liječenja anti-TNF lijekovima, no čini se da je ovoj skupini bolesnika potrebno dugoročno liječenje infliksimabom (svakih 8 tjedana) (17).

3. ZAHVAĆENOST HEPATOBILIJARNOG SUSTAVA U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

Primarni sklerozirajući kolangitis, autoimuni hepatitis, bolesti gušterače, kolestaza, kolelitijaza i porast ami-

nottransferaza smatraju se hepatobilijarnim manifestacijama upalnih bolesti crijeva. Najčešće se ipak prepoznaje primarni sklerozirajući kolangitis, koji ujedno ima i najgoru prognozu – poznata je njegova povezanost s povećanim rizikom od razvoja kolangiokarcinoma i karcinoma debelog crijeva. Zlatni standard u dijagnostici je kolangiopankreatografija magnetskom rezonancijom (MRCP). Javlja se znatno učestalije u bolesnika s ulceroznim kolitisom – u oko 7,5 % bolesnika (18,19). Tijek jetrene bolesti je potpuno neovisan o aktivnosti upalne bolesti crijeva, a oštećenje žučnih puteva je ireverzibilno i najčešće refraktorno na terapiju te na kraju značajan broj bolesnika zahtijeva transplantaciju jetre.

3.1. Infliksimab i adalimumab u liječenju primarnog sklerozirajućeg kolangitisa

U liječenju primarnog sklerozirajućeg kolangitisa koristi se ursodeoksikolna kiselina koja u dozi od 20 mg/kg poboljšava testove jetrene funkcije, no nema utjecaja na histološku aktivnost bolesti. Pretpostavlja se i da smanjuje rizik od razvoja kolangiokarcinoma i karcinoma debelog crijeva (15,20). Za sada ne postoje kontrolirane studije koje bi evaluirale učinkovitost infliksimaba u liječenju primarnog sklerozirajućeg kolangitisa. Iako se čini da je kolangitis imunološki posredovana bolest, dosadašnja iskustva nisu pokazala učinkovitost imunomodulacijske terapije u zaustavljanju progresije bolesti. Prema podacima kojima za sada raspoložemo, čini se da je biološka terapija neučinkovita u liječenju te nema utjecaja na prirodni tijek primarnog sklerozirajućeg kolangitisa. Ipak, nema kontraindikacije za liječenje bolesnika s aktivnom crijevnom bolesti i pratećim primarnim sklerozirajućim kolangitisom (21).

4. ZAHVAĆENOST KOŽE U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

Reaktivne kožne lezije - nodozni eritem (NE) i gangrenozna pioderma (GP) - često su udružene s upalnim bolestima crijeva i javljaju se u 3–20 % (NE) i 0,5–20 % (GP) bolesnika (1,22,23). Nodozni eritem je karakteriziran upalnim nodulima, koji se pojavljuju tipično na anteriornoj, ekstenzornoj površini donjih ekstremiteta, ali ponekad se mogu pojaviti i na licu ili trupu. Pojava nodoznog eritema često je povezana s akutnim pogoršanjima upalne bolesti crijeva i obično je samograničavajuća ili se popravlja liječenjem osnovne bolesti. Za razliku od nodoznog eritema, gangrenozna pioderma je puno ozbiljnija komplikacija koja može u većoj mjeri onesposobiti bolesnika. I gangrenozna pioderma se, kao i nodozni eritem, najčešće javlja na pot-

koljenicama, inicijalno u obliku pustula ili nodula koji brzo evoluiraju u bolne, nepravilne, kronične ulkuse. Povezanost između aktivnosti crijevne bolesti i razvoja gangrenozne pioderme je varijabilna (22). Oralni kortikosteroidi smatraju se lijekom prvog izbora u liječenju pioderme dok su alternative ciklosporin i takrolimus (23,24).

4.1. Infliksimab i adalimumab u liječenju kožnih manifestacija u upalnim bolestima crijeva

U usporedbi s brojnim studijama o ulozi anti-TNF lijekova u liječenju koštano-zglobnih manifestacija upalnih bolesti crijeva provedeno je vrlo malo kvalitetnih istraživanja o učinkovitosti infliksimaba i adalimumaba u mukokutanoj bolesti koja se također javlja u sklopu upalnih bolesti crijeva. Vjerojatan razlog leži u niskoj incidenciji dermatoloških ekstraintestinalnih manifestacija upalnih crijevnih bolesti. Inicijalno "open-label" istraživanje pokazalo je povoljan učinak infliksimaba u liječenju gangrenozne pioderme (25,26). Slične rezultate kasnije je pokazala i multicentrična retrospektivna studija u slučaju refraktornih pioderma. Svi su bolesnici odgovorili na liječenje infliksimabom (srednje vrijeme do odgovora bilo je 11 dana), imali potpuno zacjeljenje lezija (srednje vrijeme do potpunog zacjeljenja bilo je 86 dana) i uspješno je prekinuta kortikosteroidna terapija (27). Brooklyn i sur. objavili su 2005. godine također studiju o uspješnom liječenju pioderme infliksimabom (28).

Za razliku od pioderme, postoje samo pojedinačni prikazi slučajeva koji pokazuju pozitivan učinak anti-TNF lijekova u liječenju nodoznog eritema i još rjeđih mukokutanih manifestacija poput refraktornog nodoznog eritema, Sweetovog sindroma, *pyostomatitis vegetans* i metastatske kožne Crohnove bolesti (29-33).

Psorijaza je jedna od najčešćih kroničnih komorbiditeta u bolesnika s upalnim bolestima crijeva (34).⁴ Gottlieb i sur. proveli su multicentrično randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano istraživanje o učinku infliksimaba (u dozi od 3 i 5 mg/kg) u bolesnika s teškim oblikom psorijaze s plakovima ("plaque-type psoriasis"). U 10. tjednu uočili su da 158 od 198 bolesnika liječenih infliksimabom ima najmanje 75 % poboljšanje indeksa bolesti (engl. *Psoriasis Area and Severity Indices* (PASI75)) u usporedbi sa samo 3 od 50 bolesnika randomiziranih na placebo (35) (5). Studija praćenja koju su proveli Reich i sur. pokazala je benefit za 170 od 281 bolesnika s umjereno teškim oblikom psorijaze prema PASI75 kriterijima nakon prve godine indukcije i terapije održavanja s infliksimabom (svakih 8 tjedana). Također su primijetili da je 61 od 68 bolesnika koji su primali placebo prva 24 tjedna istraživanja odgovorilo unutar 2 tjedna nakon prelaska na te-

rapiju infliksimabom (36). Objavljeno je također više prikaza slučajeva gdje je psorijaza uspješno liječena adalimumabom, čak i nakon neuspješnog liječenja infliksimabom (37).

Metastatska Crohnova bolest je rijetka komplikacija koja se manifestira pojavom specifičnih granulomatoznih kožnih lezija (22). Dolazi do pojave potkožnih nodula ili ulkusa uglavnom na donjim ekstremitetima, a rijetko može zahvatiti i genitourinarno područje. Čini se da ne ovisi o aktivnosti crijevne bolesti. Uspješno se liječi kortikosteroidima, antibioticima, azatiopriinom, metotreksatom, a u novije vrijeme objavljeno je nekoliko izvještaja o uspješnom liječenju infliksimabom (29,32).

5. OFTALMOLOŠKI POREMEĆAJI U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

Oftalmološki poremećaji javljaju se u oko 2-5 % bolesnika s upalnim bolestima crijeva (1,3,38). Tegobe variraju od blagog konjunktivitisa do težih upala očnih ovojnica – iritisa, episkleritisa, skleritisa i prednjeg uveitisa. Najčešći su episkleritis i uveitis. Episkleritis se klinički definira kao bezbolno crvenilo konjunktive i sklere bez poremećaja vida. Akutna pogoršanja crijevne bolesti predisponirajući su faktor za pojavu episkleritisa s postepenim oporavkom nakon upotrebe protuupalnih lijekova. S druge strane, uveitis je akutno bolno stanje udruženo sa zamagljenjem vida i fotofobijom. Promptno liječenje uveitisa kortikosteroidima je od najveće važnosti jer neliječen može dovesti do sljepoće. Slično kao kod aksijalne artropatije i pioderme, pojava uveitisa nije uvijek ovisna o aktivnosti osnovne bolesti. Oblici refraktorni na steroide uspješno se liječe ciklosporinom A.

5.1. Infliksimab i adalimumab u liječenju oftalmoloških manifestacija u upalnim bolestima crijeva

O ulozi anti-TNF lijekova u liječenju okularnih manifestacija upalnih bolesti crijeva do sada se malo zna. Prema do sada objavljenim rezultatima (uglavnom prikazima slučajeva i pilot studijama) čini se da infliksimab i adalimumab mogu suprimirati uveitis i skleritis udružen s različitim autoimunim bolestima uključujući i upalne bolesti crijeva. Uspješno liječenje uveitisa udruženog s Crohnovom bolešću infliksimabom prvi je puta opisano u jednog bolesnika s uveitisom i sakroileitisom (39). Infliksimab se pokazao učinkovit i u liječenju akutnog uveitisa, episkleritisa i skleritisa (38,40-46).

6. ZAKLJUČAK

U Crohnoj bolesti prema smjernicama *American Gastroenterology Association* (AGA), infliksimab je indiciran u liječenju spondiloartropatija, artritisa/artralgijska, gangrenozne pioderme, nodoznog eritema te uveitisa i drugih oftalmoloških manifestacija, osim optičkog neuritisa koji se može pogoršati ili nastati kao posljedica liječenja anti-TNF lijekovima. Slične su indikacije za upotrebu adalimumaba, osim što nema indikacije u liječenju nodoznog eritema.

U bolesnika s ekstraintestinalnim manifestacijama ulceroznog kolitisa, infliksimab je indiciran u liječenju spondiloartropatija i gangrenozne pioderme (47).

7. ULOGA BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU KOMPLIKACIJA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

U komplikacije upalnih bolesti crijeva ubrajaju se fistule (perianalne i neperianalne), stenoze i strikture crijeva, apscesi, perforacije crijeva, krvarenja iz probavnog sustava te nastanak karcinoma crijeva i drugih maligniteta. Od svih navedenih komplikacija liječenje anti-TNF lijekovima ispitano je i dokazano učinkovitim jedino u liječenju perianalnih fistula.

CROHNOVA BOLEST

Uloga infliksimaba u liječenju perianalnih fistula

Infliksimab je prvi lijek koji je pokazao učinkovitost u liječenju perianalnih fistula u randomiziranim kontroliranim studijama (RCT) u indukciji zatvaranja perianalnih fistula i održavanju odgovora godinu dana. Za liječenje jednostavnih ili kompliciranijih perianalnih fistula doza od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu dovela je do kompletnog zatvaranja fistula u 17 od 31 slučaja (55%) (48). Ovi rezultati potvrđeni su i u istraživanju ACCENT II (49,50). Terapija održavanja infliksimabom smanjuje vrijeme hospitalizacije i potrebu za kirurškim zahvatom što je potvrđeno u kliničkoj praksi u nekoliko nekontroliranih kliničkih serija (51-53).

Uloga adalimumaba u liječenju perianalnih fistula

Analiza podskupina u sklopu CHARM istraživanja pokazala je kompletno zatvaranje fistula u 56. tjednu kod 33 % bolesnika koji su primali adalimumab u usporedbi sa 13 % bolesnika koji su primali placebo (54). Od bolesnika koji su postigli izlječenje fistule 90 % ih je održalo takvo stanje i nakon jedne godine (55).

Uloga anti-TNF lijekova u liječenju neperianalnih fistula

U ovom trenutku nema randomiziranih kliničkih istraživanja o utjecaju bioloških lijekova u Crohnovoj bolesti s neperianalnim fistulama osim podskupina u istraživanju ACCENT II. Manje od 10 % bolesnika koji su primali infliksimab je u navedenom istraživanju imalo enterokutanu fistulu (49). Za 25 bolesnica s rektovaginalnom fustulom infliksimab je pokazao samo umjerenu aktivnost (zatvaranje fistula kod 45 % bolesnica u 14. tjednu) (50).

ULCEROZNI KOLITIS

Od svih komplikacija ulceroznog kolitisa postoji samo ograničeno iskustvo u korištenju infliksimaba u terapiji kroničnog "pouchitis-a" čiji je učinak dokazan u nekoliko prikaza slučajeva (56,57). Da bi se ovu terapiju moglo preporučiti potrebne su kontrolirane studije s pažljivim isključivanjem Crohnove bolesti i duljim praćenjem.

LITERATURA

1. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 307-27.
2. Barreiro-de Acosta M, Dominguez-Muñoz JE i sur. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 73-8.
3. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 29-34.
4. Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1-13.
5. Oshitani N, Watanabe K, Nakamura S, Higuchi K, Arakawa T. Extraintestinal complications in patients with ulcerative colitis. *Nippon Rinsho* 2005; 63: 874-8.
6. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387-91.
7. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 2: 4819-31.
8. De Valm K, Mielants H, Cuvelier C i sur. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000; 27: 2860-5.
9. De Vos M. Review article: joint involvement in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(Suppl 4): 36-42.
10. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M i sur. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1105-10.
11. Generini S, Giacomelli R, Fedi R i sur. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1664-9.
12. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H. Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 2000; 356: 1821-2.
13. Herfarth H, Obermeier F, Andus T i sur. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2688-90.
14. Gamian A, Romanowska A, Romanowska E. Immunochemical studies on sialic acid-containing lipopolysaccharides from enterobacterial species. *FEMS Microbiol Immunol* 1992; 4: 323-8.
15. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W i sur. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 63-101.
16. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH i sur. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136-46.
17. Vermeire S. The Dutch guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med* 2006; 64: 210-11.
18. Fausa O, Schrupf E, Elgio K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 31-9.
19. Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G i sur. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1319-23.
20. Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N i sur. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 900-7.
21. Barrie A, Regueiro M. Biologic Therapy in the Management of Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1424-9.
22. Tavelo F. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(Suppl 4): 50-3.
23. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005; 81: 580-5.
24. Van Bodegraven AA, Pena AS. Treatment of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6: 201-12.
25. Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int* 2005; 25: 406-10.

26. Ljung T, Staun M, Grove O, Fausa O, Vatn MH, Hellstrom PM. Pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: effect of TNF α blockade with infliximab. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1108-10.
27. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1821-6.
28. Brooklyn TN, Dunnill GS, Shetty A i sur. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2005; 55: 505-9.
29. Kugathasan S, Miranda A, Nocton J, Drolet BA, Raasch C, Binion DG. Dermatologic manifestations of Crohn's disease in children: response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 150-4.
30. Ortego-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Sanchez-Cano D, Caballero- Morales T. Refractory chronic erythema nodosum successfully treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 408-10.
31. Bens G, Laharie D, Beylot-Barry M, Vergier B i sur. Successful treatment with infliximab and methotrexate of pyostomatitis vegetans associated with Crohn's disease. *Br J Dermatol* 2003; 149: 181-4.
32. Konrad A, Seibold F. Response of cutaneous Crohn's disease to infliximab and methotrexate. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 351-6.
33. Foster EN, Nguyen KK, Sheikh RA, Prindiville TP. Crohn's disease associated with Sweet's syndrome and Sjögren's syndrome treated with infliximab. *Clin Dev Immunol* 2005; 12: 145-9.
34. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 827-36.
35. Gottlieb AB, Evans R, Li S i sur. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 534-42.
36. Reich K, Nestle FO, Papp K i sur. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicenter, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367-74.
37. Pitarch G, Sanchez-Carazo JL, Mahiques L, Perez-Ferriols MA, Fortea JM. Treatment of psoriasis with adalimumab. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 18-22.
38. Petrelli EA, McKinley M, Troncale FJ. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Ann Ophthalmol* 1982; 14: 356-60.
39. Fries W, Giofre MR, Catanoso M, Lo Gullo R. Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 499-500.
40. Diaz-Valle D, Miguelez Sanchez R i sur. Treatment of refractory anterior diffuse scleritis with infliximab. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004; 79: 405-8.
41. Foeldvari I, Nielsen S, Kummerle-Deschner J i sur. Tumor Necrosis Factor alpha Blocker in Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Second-line Agents: Results of a Multinational Survey. *J Rheumatol* 2007; 34: 1146-50.
42. Hale S, Lightman S. Anti-TNF therapies in the management of acute and chronic uveitis. *Cytokine* 2006; 33: 231-7.
43. Joseph A, Raj D, Dua HS, Powell PT, Lanyon PC, Powell RJ. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 2003; 110: 1449-53.
44. Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RW, van Hagen PM. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 533-6.
45. Rajaraman RT, Kimura Y, Li S, Haines K, Chu DS. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab. *Ophthalmology* 2006; 113: 308-14.
46. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001; 358: 295-6.
47. American Gastroenterological Association Consensus Development Conference on the Use of Biologics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 312-39.
48. Present DH, Rutgeerts P, Targan S I sur. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
49. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN i sur. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
50. Sands BE, Blank MA, Patel K i sur. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 912-20.
51. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M I sur. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862-9.
52. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ i sur. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3490-7.
53. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV i sur. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 722-9.
54. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P i sur. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
55. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ i sur. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 940-8.
56. Arnott ID, McDonald D, Williams A, Ghosh S. Clinical use of Infliximab in Crohn's disease: the Edinburgh experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1639-46.
57. Viscido A, Habib FI, Kohn A i sur. Infliximab in refractory pouchitis complicated by fistulae following ileo-anal pouch for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1263-71.

S U M M A R Y

THE ROLE OF BIOLOGIC THERAPY IN THE TREATMENT OF EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS AND COMPLICATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

M. KUJUNDŽIĆ and L. PRKA

Division of Gastroenterology and Hepatology, Dubrava University Hospital, Zagreb, Croatia

Extraintestinal manifestations occur in about 35% of patients with inflammatory bowel diseases (IBD). Most frequently affected are bones and joints, skin, eyes, liver and biliary ducts. Extraintestinal manifestations of IBD are divided in two groups: reactive manifestations which depend on activity of IBD – peripheral arthritis, erythema nodosum, aphthous stomatitis, episcleritis and other manifestations which are independent on activity of IBD – pyoderma gangrenosum, uveitis, axial arthropathy, primary sclerosing cholangitis (PSC). Most affected are bones and joints. Symptoms vary from mild arthralgia to severe arthritis with painful swallowing of joints. They occur in about 5-10% of patients with ulcerative colitis (UC) and in 10-20% of patients with Crohn's disease (CD). Both peripheral and axial joints can be affected. According to available data, most patients with active IBD and concomitant arthritis have benefit from infliximab therapy. Infliximab is also effective in maintenance of remission in group of patients with spondyloarthropathy. Adalimumab showed similar efficacy in treatment of ankylosing spondylitis, but there are still no data about efficacy of adalimumab in treatment of patients with IBD and concomitant arthritis. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, cholestasis, cholelithiasis and elevation of aminotransferase are also considered to be extraintestinal manifestations of IBD. Most frequent is PSC which affects usually patients with UC (7.5% of patients). Course of liver disease is completely independent on activity of IBD, and destruction of biliary ducts is usually irreversible and refractory on treatment and most of the patients need liver transplantation. Anti-TNF therapy is also ineffective in treatment of PSC and has no impact on disease course and outcome. However, there is no contraindication for anti-TNF therapy of concomitant active IBD in this group of patients. Erythema nodosum (EN) and pyoderma gangrenosum (PG) are usual skin manifestations of IBD. Erythema nodosum occurs in about 3-20%, and pyoderma gangrenosum in about 0.5-20% of patients with IBD. Infliximab is proven to be effective in treatment of PG, but there is still not enough evidence on efficacy of anti-TNF drugs in treatment of EN and other rare skin manifestations of IBD. About 2-5% of patients with IBD have also some ophthalmological disorder. Symptoms vary from mild conjunctivitis to severe inflammation of eye membranes – iritis, episcleritis, scleritis and uveitis. It seems that infliximab and adalimumab can diminish uveitis and scleritis in patients with different autoimmune disorders and IBD. According to guidelines of American Gastroenterology Association (AGA), in group of patients with CD, infliximab is indicated in treatment of spondyloarthropathies, arthritis, arthralgia, pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, uveitis and other ophthalmological manifestations of IBD except optical neuritis which can worsen or be consequence of anti-TNF treatment. Similar indications exist for use of adalimumab except in case of erythema nodosum. In group of patients with extraintestinal manifestations of UC, infliximab is indicated in treatment of spondyloarthropathies and pyoderma gangrenosum. Complications of IBD are fistulas (perianal and non-perianal), stenosis and strictures, abscesses, bowel perforations, gastrointestinal bleeding and development of different malignomas. Anti-TNF drugs are proven to be effective and indicated only for treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease. In group of patients with UC, there are only few case reports on beneficial effect of infliximab in treating chronic pouchitis and infliximab in treatment of these patients still cannot be recommended.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, extraintestinal manifestations, complications of inflammatory bowel disease, anti-TNF therapy, infliximab, adalimumab