

**Boris Vucelić**

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Zagreb

## **Upalne bolesti crijeva**

### **Inflammatory bowel disease**

Adresa za dopisivanje:

**prof.dr.sc. Boris Vucelić, FRCP, FAGC, FACP**  
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb  
boris.vucelic@zg.t-com.hr

#### **Sažetak**

Upalne bolesti crijeva su heterogena skupina upalnih bolesti karakterizirane kroničnom imunom aktivacijom i upalom gastrointestinalnog trakta praćene brojnim ekstraintestinalnim komplikacijama.

Dvije najvažnije forme bolesti su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis s brojnim fenotipovima. Patogeneza bolesti je još uvijek nejasna.

Dijagnostički i terapijski pristup je vrlo kompleksan i zahtijeva dobro poznavanje tijeka i komplikacija bolesti i terapije.

U ovom radu je prikazana sadašnja terapijska strategija s posebnim naglaskom na važnost procesa mukoznog cijeljenja te analiza saznanja o mjestu biološke terapije u liječenju IBD.

#### **Ključne riječi**

upalne bolesti crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest

#### **Summary**

Inflammatory bowel disease (IBD) is heterogenous group of inflammatory disorders characterized by chronic immune activation and inflammation of the gastrointestinal tract, associated with numerous extraintestinal manifestations.

Two most important forms are Crohn's disease and ulcerative colitis with several phenotypes. Etiopathogenesis of IBD is still unknown.

Diagnostic and therapeutic approach of IBD is very complex and requires excellent knowledge of the clinical course and complications of the disease itself and therapy.

The paper provides present therapeutic strategy with emphasis on the importance of mucosal healing and analysis of present knowledge of the role of biologics in the therapy of IBD.

#### **Keywords**

inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease

## Definicije

Idiopatske upalne bolesti crijeva (eng. *inflammatory bowel disease* - IBD) su genetski, imunološki i histopatološki heterogena skupina upalnih bolesti karakteriziranih kroničnom ili relapsnom imunom aktivacijom i upalom u gastrointestinalnom traktu. Spekter IBD čine ulcerozni kolitis (UK), Crohnova bolest (CB) i neklasificirana upalna bolest crijeva, a u širem smislu i mikroskopske kolitide, dakle limfocitni i kolagenozni kolitis.

Dvije glavne forme bolesti, UK i CB, imaju slične kliničke i epidemiološke karakteristike što ukazuje na sličnost u etiopatogenezi koja je još uvijek nejasna. UK karakterizira kontinuirana kronična upala sluznice rektuma i kolona s kliničkim tijekom obilježenim periodima remisije i relapsa bolesti. CB je kronična upalna bolest crijeva koja može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, od usne šupljine do anusa. Karakterizirana je transmuralnošću upale i diskontinuitetom upalnih promjena. Razlikujemo tri osnovna fenotipa Crohnove bolesti: upalni (luminalni) fenotip, stenozirajući fenotip i penetrirajući (fistulirajući) fenotip (1). Simptomatologija bolesti ovisi o zahvaćenosti pojedinih segmenata probavnog trakta. Tijek

bolesti je karakteriziran periodima aktivnosti i remisije bolesti (bilo spontane ili inducirane terapijom).

IBD u nekih bolesnika ne zadovoljava uobičajene kriterije za UK ili CB te tada govorimo o neklasificiranoj upalnoj bolesti crijeva (eng. *IBD unclassified* - IBDU). Nedeterminirani kolitis (eng. *indeterminate colitis* - IC) je termin koji je rezerviran za patologe koji tako opisuju promjene u reseciranim kolonima s karakteristikama obje bolesti (2,3). Dijagnoza IBDU može se, bar inicijalno, odnositi na gotovo 10-15% slučajeva IBD u slučaju kolektomije u bolesnika s teškim kolitisom sa ili bez toksičnog megakolona, gdje intenzivna destrukcija i krvarenja uz relativno malo upalnih promjena mogu izbrisati karakteristične promjene za UK ili CB. Danas je termin IBDU evoluirao i koristi se kod kroničnog kolitisa gdje se dijagnoza UK ili CB ne može sa sigurnošću postaviti ni nakon ponavljanih kolonoskopija i biopsija ili nakon kolektomije. Većina bolesnika s IBDU vremenom se reklasificira kao UK ili rjeđe CB. Klinička važnost IBDU je u implikacijama te dijagnoze glede izbora terapije te izbora tipa kirurške intervencije.

## Procjena bolesti

Klinički pristup bolesniku s IBD uključuje nekoliko važnih koraka: postavljanje dijagnoze, definiranje fenotipa bolesti, ocjenu proširenosti i aktivnosti bole-

sti, detekciju ekstraintestinalnih manifestacija, ocjenu tijeka bolesti te ocjenu djelotvornosti ranije korištene terapije.

## Ulcerozni kolitis

### Proširenost

UK ocjenjuje se prema Montrealskoj klasifikaciji i to tako da se opiše maksimalna makroskopska ekstenzija bolesti kod kolonoskopije (4). Kategorije su proktitis (E1), lijevostrani kolitis (E2) (bolest distalno od lijenalne fleksure, raniji termin - distalni kolitis) i ekstenzivni kolitis (E3) (bolest proširena proksimalno od lijenalne fleksure uključujući pankolitis). Važna je dob početka bolesti (A1: <16; A2: 16-40; A3: >40 godina) budući da je pojava bolesti prije 16. godine života povezana s agresivnijim oblikom bolesti (5).

### Aktivnost

Aktivnost bolesti se obilježava kao remisija, blaga bolest, umjerena bolest i teška bolest a procjenjuje se pre-

ma kliničkim kriterijima i procjeni endoskopske aktivnosti (6). Termin teški kolitis preferira se u odnosu na termin fulminantni kolitis. Toksični megakolon se definira kao totalna ili segmentalna neopstruktivna dilatacija kolona na  $\geq 5,5$  cm udružena sa sistemnom toksičnošću. Učestalost toksičnog megakolona je 5% u skupini bolesnika koji su hospitalizirani s akutnim teškim kolitisom. Aktivnost prema kliničkim kriterijima ocjenjuje se po Truelove Witts indeksu (7), a u procjeni endoskopske aktivnosti koristimo indeks po Baronu (8). Za ukupnu procjenu aktivnosti i proširenosti bolesti koristi se Mayo kliničko-endoskopski indeks (9,10).

## Crohnova bolest

### Proširenost

Proširenost bolesti se ocjenjuje montrealskom revizijom Bečke klasifikacije, gdje se uz dob i lokalizaciju bolesti naglašava predominantni fenotip bolesti (4). Lokalizirana Crohnova bolest se definira kao bolest koja zahvaća ukupno manje od 30 cm crijeva, dok ekstenzivna Crohnova

bolest zahvaća više od 100 cm crijeva (bilo samo jedan zahvaćeni segment ili zbroj diskontinuiranih segmenata).

### Aktivnost

Aktivnost bolesti se klinički najčešće ocjenjuje s CDAI (eng. *Crohn's Disease Activity Index*) (10,11). Kako bolesnici s perianalnom bolešću mogu imati nizak CDAI, to se

za ocjenu aktivnosti perianalne bolesti koristi PDAI (eng. *Perianal Disease Activity Index*) (12). Klinička remisija bolesti se definira kao CDAI <150. Aktivnost bolesti se definira kao blaga bolest (CDAI 150-220), umjereno teška bolest (CDAI 220-450) i teška bolest (CDAI >450). Endoskopska aktivnost bolesti ocjenjuje se pomoću tri indeksa: CDEIS (eng. *Crohn's Disease Endoscopic In-*

*dex of Severity*) (13), SES-CD (eng. *Simplified Endoscopic activity Score for Crohn's Disease*) (14) i indeksa postoperativnog recidiva bolesti na neoterminalnom ileumu (eng. *Rutgeerts Score*) (15) u bolesnika s ilealnom ili ileokoličnom lokalizacijom Crohnove bolesti koji su podvrgnuti kirurškoj resekciji s ileokoloničkom anastomozom.

## Ekstraintestinalne manifestacije (EIM)

Upalne bolesti crijeva su praćene brojnim ekstraintestinalnim manifestacijama koje se javljaju u 35-40% bolesnika. Češće EIM su prikazane u tablici. Neke od tih manifestacija vezane su za kliničku aktivnost bolesti (periferna artropatija, nodozni eritem, episkleritis, aftozni stomatitis) dok druge imaju tijekom neovisan o trenutnoj aktivnosti bolesti (pyoderma gangrenosum, uveitis, aksijalna artropatija, primarni sklerozirajući kolangitis). Ekstraintestinalne manifestacije koje prate aktivnost bolesti liječe se u pravilu terapijom crijevne bolesti, dok one koje ne prate aktivnost osnovne bolesti zahtijevaju specifičnu terapiju.

**Periferna artropatija** se klasificira kao tip I i II. gdje je tip I povezan s aktivnošću crijevne bolesti. Tip I zahvaća do pet zglobova, predominantno velikih (koljena, skočni zglobovi, kukovi, laktovi, rameni zglobovi), tipično je akutan, asimetričan i kratkotrajan. Javlja se u 4-15% bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Tip II je poliartrikularan i zahvaća male zglobove šake, neovisan je o tijeku crijevne bolesti i javlja se u 2-3% bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Bolne zglobove ovog tipa treba razlikovati od artralgijskih uzrokovanih uzimanjem kortikosteroida ili od osteonekroze vezane uz kortikosteroide. Periferna artropatija se uz terapiju osnovne crijevne bolesti liječi nesteroidnim antireumaticima, lokalnom aplikacijom kortikosteroida, sulfasalazinom i fizikalnom terapijom.

**Aksijalna artropatija** uključuje sakroiliitis i spondilitis. Neovisno o boli, radiološki se sakroiliitis može naći u 25-50% bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Učestalost spondilitisa u svih bolesnika s IBD je 4-10%. HLA-B27 pozitivitet se nalazi u 25-75% bolesnika s IBD i spondilitisom te u 7-15% bolesnika sa izoliranim sakroiliitisom. Liječenje aksijalnih artropatija provodi se liječenjem osnovne bolesti uz fizikalnu terapiju i nesteroidne protuupalne lijekove, te u refraktornim slučajevima s anti-TNF lijekovima. Sulfasalazin, metotreksat i azatioprin su neučinkoviti u liječenju aksijalnih artropatija.

**Pyoderma gangrenosum** je karakterizirana dubokim ekskavirajućim ulceracijama koje sadrže purulentni sterilni materijal, a javljaju se na mjestima traume (fenomenom patergije). Mogu se javiti bilo gdje na tijelu, no najčešće na potkoljenicama i uz stome. Prevalencija ovih lezija u IBD je 0,6-2,1%. Cilj terapije je brzo ci-

jeljenje. Osnova terapije je imunosupresija, gdje se najčešće koriste kortikosteroidi kao prva linija terapije te kalcineurinski inhibitori (ciklosporin, takrolimus) i anti-TNF lijekovi kod slučajeva gdje izostane brzi odgovor na kortikosteroide.

Tablica. Češće ekstraintestinalne manifestacije upalnih bolesti crijeva

Kutane/oralne manifestacije
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ aftozni stomatitis</li> <li>■ oralne ulceracije</li> <li>■ erythema nodosum</li> <li>■ pyoderma gangrenosum</li> <li>■ Sweet sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatoz)</li> </ul>
Očne manifestacije
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ episkleritis</li> <li>■ uveitis, iritis</li> <li>■ konjuktivitis</li> <li>■ retinalna vaskularna bolest</li> </ul>
Hepatobilijarne manifestacije
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ primarni sklerozirajući kolangitis</li> <li>■ kolangiokarcinom</li> <li>■ autoimuni hepatitis</li> <li>■ steatoza jetre</li> <li>■ žučni kamenci</li> </ul>
Muskuloskeletne manifestacije
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ankilozantni spondilitis</li> <li>■ periferna artropatija</li> <li>■ sakroileitis</li> <li>■ osteoporoza</li> </ul>
Hematološke manifestacije
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ anemija kronične bolesti</li> <li>■ sideropenična anemija</li> <li>■ megaloblastična anemija</li> <li>■ autoimuna hemolitička anemija</li> <li>■ hiperkoagulabilno stanje</li> <li>■ leukocitoza i trombocitoza</li> <li>■ leukopenija i trombocitopenija</li> </ul>
Genitourinarne manifestacije
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ hidronefroza</li> <li>■ oksalatni i urični kamenci</li> <li>■ renalna amiloidoza</li> <li>■ glomerulonefritis, membranozna nefropatija</li> <li>■ edem vulve i penisa</li> </ul>

**Erythema nodosum** se najčešće nalazi na ekstenzornim površinama ekstremiteta, osobito pretibijalno, gdje pojava ovih lezija prati aktivnost crijevne bolesti. Prevalencija nodoznog eritema u IBD je 4,2-7,5% u IBD, češće kod Crohnove bolesti nego kod ulceroznog kolitisa. Liječenje nodoznog eritema u kontekstu upalnih bolesti crijeva temelji se na liječenju osnovne bolesti. Uobičajena je upotreba sistemskih kortikosteroida. U refraktornim slučajevima ili učestalim relapsima nodoznog eritema mogu se koristiti i anti-TNF lijekovi.

**Episkleritis i uveitis** su najčešće očne manifestacije upalnih bolesti crijeva. Episkleritis se može spontano povući, no obično dobro reagira na terapiju osnovne bolesti i na lokalnu aplikaciju kortikosteroida i nesteroidnih antireumatika. Uveitis je rjeđa očna manifestacija IBD no može imati mnogo ozbiljnije posljedice. Obično je bilateralan, a bolesnici se tuže na bol u očima, fotofobiju, zamućen vid i glavobolju. Postoji rizik gubitka vida tako da bolesnike treba promptno uputiti oftalmologu. Uobičajena inicijalna terapija su kortikosteroidi a u slučaju rezistencije na kortikosteroide koriste se anti-TNF lijekovi.

## Terapijska strategija

Osnovni ciljevi terapije upalnih bolesti crijeva su brza kontrola simptoma, brzo postizanje remisije te održavanje stabilne remisije. Takvim se pristupom nastoji spriječiti progresivna destrukcija tkiva i razvoj komplikacija, što onda rezultira smanjenim brojem hospitalizacija i operacija, poboljšanjem kvalitete života i prevencijom invaliditeta. Tradicionalni tzv. "step-up" pristup karakterizira korištenje terapije s najmanjom toksičnosti u ranoj fazi bolesti, dok se slijedeća terapija dodaje zbog nedostatka odgovora ili zbog toksičnosti prethodne terapije. Takav se pristup pokazao potpuno neadekvatnim jer je omogućavao progresiju bolesti i razvoj komplikacija, o čemu svjedoči potreba za čestim operacijama, osobito u slučaju CB. Loši rezultati takvog pristupa nalagali su prije svega optimizaciju klasične terapije što se nastojalo postići uvođenjem tzv. "time-bound" algoritama koji obvezuju da se djelotvornost neke terapije mora potvrditi u točno određenim terminima: za preparate 5-ASA je to nakon 4-8 tjedana, za sistemne steroide nakon 2-4 tjedna, a za imunomodulatore (azatioprin, metotreksat) nakon 16-24 tjedna (16). Time se izbjegava nepotrebno dugotrajno davanje nedjelotvornih lijekova sa značajnim nuspojavama. Pojava biološke terapije predstavljala je značajan napredak jer smo po prvi puta dobili lijekove koji mogu promijeniti prirodni tijek bolesti, što se očituje postizanjem dugotrajne stabilne remisije bez kortikosteroida te prevencijom progresivne destrukcije tkiva s posljedičnom smanjenom potrebom za kirurškim intervencijama i hospitalizacijama uz značajno poboljšanje kvalitete života i radne sposobnosti. U tom se kontekstu

**Primarni sklerozirajući kolangitis** je najvažnija hepatobilijarna komplikacija i javlja se u 3% bolesnika s IBD. Radi se o kroničnoj upali bilijarnog stabla progresivnog karaktera koja rezultira fibrozom, stenozama bilijarnih vodova, cirozom jetre i zatajenjem jetre uz visoki rizik razvoja kolangiokarcinoma i karcinoma kolona. Bolest napreduje neovisno o aktivnosti IBD. Terapija ursodeoksiholnom kiselinom usporava razvoj bolesti, stenoze se rješavaju endoskopskim dilatacijama i stentovima, a zatajenje jetre transplantacijom jetre.

**Tromboembolije** različitih lokalizacija su česte i vrlo opasne komplikacije upalnih bolesti crijeva. Brojni su razlozi hiperkoagulabilnog stanja poput trombocitoze, povišenog fibrinogena, povišenih faktora V i VIII, sniženih koncentracija antitrombina III, proteina C i S te povišene incidencije mutacija faktora V Leiden. Deficit MTHFR (metilenetetrahidrofolat reduktaza) udružen s deficitom folata i vitamina B12 vezan je uz hiperhomocistinuriju koja predisponira za trombozu. Tromboze se liječe antikoagulantnom terapijom što samo vrlo rijetko dovodi do gastrointestinalnog krvarenja.

dokazala djelotvornost anti-TNF lijekova nizom kontroliranih studija. (17,18,19,20,21,22,23,24,25).

U Republici Hrvatskoj su trenutno dostupna dva biološka lijeka za liječenje IBD-infliximab i adalimumab. Oba su anti-TNF lijekovi. Podjednake su učinkovitosti i sličnog spektra nuspojava. Odluka o primjeni pojedinog lijeka ovisi o dostupnosti, načinu primjene, preferencijama bolesnika (intravenska vs. subkutana primjena) te cijeni (26).

Sve analize terapijske strategije jasno pokazuju da djelotvornu terapiju treba uključiti što ranije, prije pojave lokalnih i sistemnih komplikacija. Takav pristup podupire i spoznaja da su rana i kasna upalna bolest crijeva imunološki različite bolesti. Stoga je prihvaćen tzv. akcelerirani "step-up" pristup što znači da se ne oklijeva predugo s eskaliranjem terapije koristeći najdjelotvornije lijekove, uključujući anti-TNF lijekove. Takozvani "top-down" pristup, dakle započinjanje terapije odmah s najdjelotvornijim lijekovima (anti-TNF lijekovima) se za sada ne koristi, prije svega stoga što se u najranijim fazama bolesti ne mogu sa sigurnošću identificirati bolesnici koji će imati progresivni tijek bolesti te stoga postoji opasnost da nepotrebno liječimo s anti-TNF lijekovima nekoga s blagom bolesti. Ključni element današnje terapijske strategije je brzo postizanje tzv. duboke remisije, pod čime podrazumijevamo kliničku, laboratorijsku i endoskopsku remisiju odnosno mukozno cijeljenje. Najveći utjecaj na tijek bolesti imat ćemo ako primijenimo djelotvornu terapiju u ranoj fazi bolesti prije razvoja komplikacija, što podrazumijeva ranu dijagnozu i dobru procjenu bo-

lesti s identifikacijom parametara koji ukazuju na agresivnost bolesti. Istovremeno se nadamo da će se ranom i

djelotvornom kontrolom upalnog procesa smanjiti rizik kolorektalnog karcinoma u bolesnika s IBD.

## Mukozno cijeljenje

### Važnost mukoznog cijeljenja

Mukozno cijeljenje je najvažniji cilj u terapiji IBD. Strukturna osnova mukoznog cijeljenja je postizanje intaktne funkcije crijevnog epitela kao intestinalne barijere koja sprečava translokaciju komenzalnih bakterija u sluznicu i submukozu sa rezultirajućom aktivacijom imunih stanica. Mukozno cijeljenje treba promatrati kao inicijalni događaj u supresiji upale dubljih slojeva crijevne stijenke. Brojne studije su pokazale da mukozno cijeljenje korelira sa smanjenim rizikom relapsa, smanjenim rizikom za kirurški zahvat i smanjenim brojem hospitalizacija. U kontekstu IBD-a, sluzničko cijeljenje se odnosi na ocjenu endoskopske aktivnosti bolesti i obično se shvaća kao cijeljenje vidljivih ulceracija. Prag endoskopske remisije je kod Crohnove bolesti postavljen kao CDEIS <6 uz dodatne kriterije poput odgovora na terapiju (smanjenje CDEIS >5), kompletnu endoskopsku remisiju (CDEIS <3) i mukozno cijeljenje (odsutnost ulceracija). U slučaju ulceroznog kolitisa, mukozno cijeljenje se definira kao endoskopski subskor Mayo Clinic scorea od <1 (normalna sluznica ili gubitak vaskularnog crteža, no bez frijabilnosti sluznice). Bitno je, međutim, shvatiti da mukozno cijeljenje nije dokaz potpune kontrole upale, prije svega u slučaju transmuralne upale kakva je prisutna kod Crohnove bolesti, gdje sluznica čini samo 15% debljine crijevne stijenke. Stoga definiciju duboke remisije moramo nadopuniti verifikacijom histološkog cijeljenja i boljim uvidom u upalna zbivanja u dubljim slojevima crijevne stijenke. Danas se u tu svrhu sve više koriste sofisticirane endoskopske metode poput HD endoskopije, filter endoskopije, kromoendoskopije i konfokalne laserske endomikroskopije. Recentno je razvijen scoring sustav (Watson score) koji omogućava procjenu disfunkcije intestinalne barijere što bi moglo imati veliko značenje u predikciji relapsa (27). Procjenu transmuralnog upalnog procesa poboljšava korištenje biomarkera (CRP, laktoferin, fekalni kalprotektin) i slikovnih metoda (MR - enterografija, ultrazvuk).

### Mehanizmi mukoznog cijeljenja

Ključna karakteristika upalnih bolesti crijeva je ponavljano oštećenje intestinalnog epitela (eng. *intestinal epithelial cell* - IEC) s disrupcijom funkcije intestinalne barijere (28,29). Oštećenja funkcije intestinalne barijere rezultiraju translokacijom komenzalnih bakterija u crijevnu stijenku što dovodi do indukcije nekontrolirane aktivacije T stanica i kronične intestinalne upale (30). Mukozno cijeljenje je kompleksan i sofisticirano reguliran proces koji rezultira oporavkom intestinalne barijere i supresijom intestinalne upale. On je ovisan o rav-

noteži migracije, proliferacije i funkcionalne diferencijacije IEC uz područje oštećenja sluznice.

U normalnim se okolnostima IEC stalno ljušte s vrha resica nakon njihove smrti. Stoga je za održavanje intestinalne homeostaze i prevenciju gubitka funkcije intestinalne barijere potrebna stalna kontrolirana proliferacija IEC. Strukturne i funkcionalne promjene intestinalne barijere u kontekstu IBD imaju negativan utjecaj na same IEC, na čvrste veze (eng. *tight junctions*) i adherentne veze (eng. *adherens junctions*), dezmozome, mucine i defenzine koji djeluju kao antibakterijski peptidi (31). Proliferacija IEC kontrolirana je faktorima rasta i solubilnim proteinima. Odmah po pojavi ozljede i erozija, susjedne IEC brzo migriraju u denudirano područje da bi uspostavili integritet barijere (restitucija epitela). Proliferacijom IEC se prekriva sluznički defekt. Daljnja diferencijacija IEC potrebna je za ponovno uspostavljanje mukozne barijere i epitelne funkcije. Taj proces je pod kontrolom regulatornih proteina (kemokini, npr. CXCR4, CXCL12), defenzina i brojnih faktora rasta poput TGF- $\alpha$  i TGF- $\beta$  (eng. *transforming growth factor*), epidermalnog faktora rasta, faktora rasta fibroblasta (FGF), faktora rasta keratinocita (KGF), faktora rasta hepatocita (HGF) i nizom citokina (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-22).

Mnogi od tih proteina promoviraju restituciju epitelne stanice inducirajući povećanu produkciju centralnog regulatora epitelne restitucije a to je bioaktivni TGF- $\beta$ . Mnogobrojni signalni putevi aktivirani u Panethovim stanicama, IEC i vrčastim stanicama doprinose cijeljenju sluznice. Procesu prirodene imunosti također doprinose restituciji epitela. Crijevna flora prepoznata od TLR2 i TLR4 u normalnim okolnostima kontrolira homeostazu IEC, tako da aktivacija tih receptora štiti sluznicu od ozljede. Primjerice, flagelin koji je TLR5 agonist štiti IEC od apoptoze inducirane bakterijama putem aktivacije NF- $\kappa$ B signala. Isto tako, signalizacija putem TLR9 inducirana bakterijskim DNK doprinosi intestinalnoj homeostazi IEC (32). Tijekom procesa cijeljenja IEC primaju brojne signale iz okoliša putem faktora rasta, citokina i bakterijskih produkata. Ti faktori induciraju intracelularne signalne kaskade koje dovode do aktivacije ključnih faktora transkripcije u IEC poput NF- $\kappa$ B i STAT-3. Taj hijerarhijski sustav favorizira cijeljenje intestinalnih lezija i esencijalan je za cijeljenje rane u sluzničkoj upali.

Kliničke konzekvence ultrastrukturnog, histološkog i endoskopskog mukoznog cijeljenja se tek trebaju definirati, no one impliciraju mehanizme koji su podložni farmakološkim manipulacijama. Tako se, primjerice, kod ulceroznog kolitisa ultrastrukturne promjene u sluzni-

kom cijeljenju mogu identificirati već unutar 4 tjedna od početka anti-TNF terapije.

Anti-TNF terapija dovodi do oporavka mikrovila, ojačanja epitelnih veza, oporavka strukturalnih promjena u mitohondrijima i Golgijevom aparatu, normalizacije formacije sluzi i smanjenja infiltracije mononuklearima (33). Anti-TNF terapija također inducira regulatorne makrofage i promovira cijeljenje ozljede u *in vitro* modelima (34). Nadalje, adalimumab, certolizumab pegol i infliksimab suprimiraju upalu i promoviraju cijeljenje sluznice blokadom TNFR2-posredovane rezistencije T stanica na apoptozu (35).

### **Mukozno cijeljenje u Crohnovoj bolesti**

Terapija Crohnove bolesti je vrlo složena zbog kompleksnosti same bolesti. Terapijski plan treba uzeti u obzir lokalizaciju i proširenost bolesti, aktivnost bolesti te tijekom bolesti odnosno njen fenotip. Izbor lijekova determiniran je balansom između djelotvornosti lijeka i njegovih nuspojava, ranijim rezultatom liječenja nekim lijekom te prisustvom lokalnih i ekstraintestinalnih komplikacija. Stoga je jasno da se terapija kreira prema nekim općim principima, no istovremeno mora biti individualizirana. Naša terapijska strategija je bazirana na ECCO smjernicama koje se korigiraju svakih nekoliko godina tijekom konsenzus konferencija uzimajući u obzir nova iskustva i saznanja iz literature.

Terapijski pristup baziran na simptomima bio je dominantan u 90-im godinama prošlog stoljeća. Značenje prve studije u kojoj je u 19 bolesnika s teškim rekurentnim ileitisom postignuto mukozno cijeljenje azatioprinom u odsutnosti kortikosteroida u 73% bolesnika nije bilo inicijalno prepoznato (36). Pojava biološke terapije koja je donijela mogućnost visokog stupnja mukoznog cijeljenja dramatično je promijenila terapijsku strategiju, budući da se nizom kontroliranih studija dokazalo da anti-TNF terapija može u značajnom broju bolesnika brzo inducirati remisiju i održavati dugotrajnu remisiju bez kortikosteroida u uvjetima postignutog mukoznog cijeljenja (38,39,40,41). Pokušajmo sada analizirati dostupnu literaturu kao bismo objektivizirali takav pristup.

**Kortikosteroidi** imaju mali ili nikakav učinak u smislu mukoznog cijeljenja. Njima se ne može inducirati remisiju bolesti niti održavati remisiju. Dapače, terapija bez steroida prediktor je mukoznog cijeljenja što ukazuje na činjenicu da kortikosteroidi čak interferiraju s mukoznim cijeljenjem (40,42).

**Azatioprin** promovira mukozno cijeljenje no taj efekt varira u raznim studijama od 16% u SONIC studiji (38) do 80% u nekoliko manjih studija (43,44). Mukozno cijeljenje je često odgođeno zbog mehanizma djelovanja lijeka, tako da treba pažljivo analizirati trenutak u kojem su pojedine studije evaluirale mukozno cijeljenje. Niz studija je pokazalo da je mukozno cijeljenje inducirano azatioprinom povezano s održavanjem remisije.

**Metotreksat** je ispitivan u nekoliko malih studija iz kojih proizlazi da u nekih bolesnika može promovirati mukozno cijeljenje, no to je znatno rjeđe nego u slučaju azatioprina ili bioloških lijekova (45).

**Biološka terapija** se u brojnim studijama pokazala djelotvornom u postizanju mukoznog cijeljenja, no s različitim učestalošću. To se odnosi na infliksimab - ACCENT 1 (46), SONIC (38); adalimumab - EXTEND (36); certolizumab pegol - MUSIC (47) i natalizumab ( $\alpha 4$  integrin antagonist) - ENACT-1 (48).

**Enteralna prehrana u djece** dovela je do mukoznog cijeljenja u 74% bolesnika u manjoj studiji (49) a taj se učinak potvrdio i u nekoliko pojedinačnih slučajeva. Ovakva ograničena iskustva zahtijevaju potvrdu u većim prospektivnim studijama.

### **Mukozno cijeljenje u ulceroznom kolitisu**

Mukozno cijeljenje se već dugo postavlja kao cilj u terapiji ulceroznog kolitisa (50). Važnost mukoznog cijeljenja demonstrirana je u kohorti IBSEN od 513 bolesnika gdje je mukozno cijeljenje postignuto godinu dana nakon postavljanja dijagnoze signifikantno povezano s dugoročno nižim rizikom za kolektomiju (40), što je potvrđeno i u studijama ACT 1 i 2 (51). Važan aspekt mukoznog cijeljenja u UK je odnos mukoznog cijeljenja i karcinoma. Kohorta iz St. Mark's bolnice u Londonu je jasno pokazala da je teška i perzistentna upala udružena s rizikom za kolorektalni karcinom što bi značilo da bi djelotvorna antiupalna terapija mogla smanjiti rizik karcinoma (52). Dvije velike studije iz Francuske i Italije su potvrdile da dugotrajno uzimanje azatioprina uz mukozno cijeljenje značajno smanjuje rizik karcinoma kolona. (53,54).

**Aminosalicilati:** više studija je pokazalo da se s mesalazinom u višim dozama može postići mukozno cijeljenje u 32%-78% bolesnika (55,56,57,58).

**Kortikosteroidi:** za razliku od Crohnove bolesti, čini se da kortikosteroidi mogu inducirati mukozno cijeljenje u blažim oblicima UK neovisno o načinu davanja i preparatu (59). Taj se efekt, međutim, ne može postići u slučaju teških oblika ulceroznog kolitisa s ekstenzivnim dubokim ulceracijama (60). Dodatno treba naglasiti da se kortikosteroidi ne mogu koristiti kao terapija održavanja remisije.

**Azatioprin:** neke su studije pokazale mukozno cijeljenje uz azatioprin u 53%-69% nakon 6 mjeseci terapije (61,62), no čini se da su precijenile efekt lijeka, jer su kasnije prospektivne studije u kojima se azatioprin davao u kombinaciji sa infliksimabom pokazale cijeljenje s azatioprinom u 37% bolesnika (63). Stoga se može zaključiti da azatioprin inducira mukozno cijeljenje u polovine bolesnika nakon 6 mjeseci terapije, dok kombinirana terapija sa kortikosteroidima ili infliksimabom dovodi do bržeg mukoznog cijeljenja (64).

**Ciklosporin** se pokazao kao djelotvorniji od kortikosteroida u cijeljenju sluznice nakon 4 tjedna terapije (65).

Rano endoskopsko poboljšanje nakon 14 dana terapije udruženo je sa smanjenim rizikom kolektomije unutar godine dana, no dužim promatranjem se pokazalo da je kolektomija bila učinjena u 54% bolesnika unutar 11 godina (66). Slični su rezultati postignuti s takrolimusom, no literatura je vrlo oskudna (67).

**Biološka terapija:** Infliximab - ključna studija ACT 1 i 2 pokazala je da se sa inflikisimabom postiže mukozno cijeljenje u 60% bolesnika (51). Redovnom terapijom održavanja održalo se mukozno cijeljenje u 46% bolesnika nakon 54 tjedna. Demonstriran je i dugotrajan efekt inflikisimaba gdje nitko od bolesnika koji su bili u endoskopskoj remisiji nakon indukcijske terapije nije imao kolektomiju unutar 3 godine praćenja, dok je u istom periodu 50% bolesnika bez endoskopske remisije imalo kolektomiju (68). Adalimumab dovodi do mukoznog cijeljenja u oko 40% bolesnika nakon 8 tjedana terapije (69,70). Novo anti-TNF antitijelo, golimumab, također inducira mukozno cijeljenje (71). Sve navedeno dokazuje da anti-TNF lijekovi mogu inducirati cijeljenje sluznice, no ključno je pitanje trajanje tog efekta. Studije ULTRA 1 i ULTRA 2 pokazale su da se taj efekt održava i

u 52. tjednu (70). Indukcija mukoznog cijeljenja u 41% slučajeva nakon 6 tjedana u bolesnika liječenih vedolizumabom (oralni  $\alpha 4\beta 7$  integrin antagonist) pokazuje da blokada hominga T stanica u crijevu također može inducirati mukozno cijeljenje (72).

**Izbor terapije** kod ulceroznog kolitisa ovisi o aktivnosti bolesti, proširenosti bolesti i tipu bolesti (učestalost relapsa, tijek bolesti, odgovor na raniju terapiju, nuspojave lijekova i prisustvu ekstraintestinalnih manifestacija bolesti) te o dobi bolesnika i dužini trajanja bolesti. Osnovno je razlikovati bolesnike s blagom i umjerenom aktivnosti bolesti koji se u pravilu liječe ambulantno od bolesnika s teškim oblikom bolesti koje treba hospitalizirati. Anti-TNF lijekove (infliksimab i adalimumab) treba koristiti u slijedećim situacijama: teški ekstenzivni kolitis, ulcerozni kolitis bilo koje ekstenzije refraktoran na kortikosteroide i/ili imunomodulatore, održavanje remisije inducirane anti-TNF lijekovima i kronični refraktorni pouchitis. Anti-TNF lijekovi su indicirani i kod ekstraintestinalnih komplikacija bolesti: ankilozantnog spondilitisa, pioderme gangrenozum i uveitisa.

## Problemi vezani uz biološku terapiju

### Nedjelotvornost i gubitak djelotvornosti anti-TNF terapije

Infliksimab i adalimumab su se pokazali vrlo djelotvornima u liječenju svih oblika IBD no pokazalo se da dio bolesnika ne reagira na anti-TNF terapiju (primarni nonresponderi), dok dio bolesnika vremenom gubi odgovor na terapiju. Broj primarnih nonrespondera ovisi prije svega o pravilnom izboru bolesnika za anti-TNF terapiju, gdje se povoljan odgovor ne može očekivati u bolesnika bez ili s minimalnom upalnom aktivnosti u trenutku inicijacije terapije. Procjena je u ovom trenutku da će u slučaju adekvatnog izbora bolesnika primarnih nonrespondera biti 10%-30% kod Crohnove bolesti i oko 40% kod ulceroznog kolitisa.

Gubitak odgovora je opažen u 50% bolesnika godišnje u placebo-kontroliranim studijama, dok je oko 10% u manjim studijama iz centara koji adekvatno optimiziraju terapiju (73). Osnova terapijske djelotvornosti je adekvatna koncentracija lijeka u krvi na koju utječe niz čimbenika, prije svega prisutnost antitijela na lijek i klirens lijeka kroz upalom oštećenu stijenku crijeva. Gubitak odgovora na anti-TNF lijek obično korespondira s niskom ili intermedijarnom koncentracijom lijeka u krvi, na što treba reagirati povišenjem doze lijeka i/ili skraćanjem intervala između dvije doze. U slučaju nedetektabilnih koncentracija lijeka u krvi uz visoki titar antitijela najbolje je promijeniti lijek. Gubitak odgovora na anti-TNF terapiju prevenira se konkomitantnom terapijom s imunomodulatorom (azatioprin) koja smanjuje imunogeničnost

anti-TNF lijeka kao i terapijom održavanja u redovitim intervalima. U bolesnika koji i nakon provedenih navedenih mjera nema dobrog odgovora na terapiju potrebno je promijeniti anti-TNF lijek (74).

Slijedeće važno pitanje, a to je izbor trenutka kada treba prekinuti anti-TNF terapiju, trenutno nema odgovora u literaturi (75,76,77,78,79). Preduvjet za prekid terapije je postizanje stabilne remisije bolesti bez kortikosteroida što podrazumijeva postizanje "duboke" remisije odnosno kliničke, laboratorijske i endoskopske remisije. Kliničke su studije pokazale da po postizanju duboke remisije po sadašnjoj definiciji prekid anti-TNF terapije dovodi u značajnom broju bolesnika do relativno brzog relapsa bolesti gdje srećom ponovnim uvođenjem lijeka dobijamo najčešće brzi odgovor. U razrješavanju ovog problema važnu ulogu ima trenutak kad se uvodi anti-TNF terapija, odnosno da li se radi o ranoj ili kasnoj bolesti, između ostalog i zbog toga što se tijekom bolesti mijenja imunološki status bolesti (80). Terapija je dokazano uspješnija u ranoj bolesti. Kasna bolest je uz to karakterizirana značajnim anatomskim promjenama (promjene arhitekture sluznice i submukoze, fibroza, strikture, fistule) što dovodi do pojačane imunizacije na luminalni sadržaj čime se stvaraju uvjeti za perpetuiranje upale. S druge strane, moramo voditi računa i o mogućim nuspojavama kao posljedici dugotrajnog uzimanja lijeka te o činjenici da su materijalna sredstva ograničena i da prekid terapije omogućava uvođenje novih bolesnika u anti-TNF terapiju.

## IBD i reprodukcija

Upalne bolesti crijeva javljaju se u pravilu u reproduktivnim godinama. Studije pokazuju da mnoge bolesnice na žalost odustaju od trudnoće zbog straha od ishoda trudnoće i nuspojava lijekova. Zbrinjavanje bolesnica tijekom trudnoće je zahtjevan proces uz rizik komplikacija.

Strategija zbrinjavanja trudnica i dojilja razrađena je u ECCO smjernicama (81). Osnovni je princip da aktivnu bolest tijekom trudnoće treba liječiti kao da bolesnica nije trudna, budući da je rizik bolesti značajno veći od mogućeg rizika terapije. Za većinu lijekova koji se koriste u terapiji IBD smatra se da nose niski rizik tijekom trudnoće. Iznimka su metotreksat i talidomid koji su kontraindicirani u trudnoći. Potrebno je savjetovati bolesnice da svakako pokušaju ući u trudnoću u fazi remisije bolesti što smanjuje moguće rizike. Treba međutim znati da se i u takvoj situaciji relaps bolesti može pojaviti u gotovo trećine bolesnica tijekom trudnoće. S

druge strane, ukoliko žena zatrudni u fazi aktivne bolesti, dvije trećine bolesnica će imati aktivnu bolest tijekom cijele trudnoće, a od tih će dvije trećine imati pogoršanje. Ukoliko je tijekom trudnoće bolest medikamentozno kontrolirana, rizik relapsa nakon poroda nije povećan ako se nastavi s terapijom održavanja.

Infliksimab i adalimumab su IgG1 protutijela koja mogu proći kroz placentu, osobito u drugom i trećem trimestru. Stoga je za očekivati da će biti prisutni u fetalnoj cirkulaciji i u dojenačkoj cirkulaciji do 6 mjeseci nakon poroda. Preporuča se stoga da se posljednja doza anti-TNF lijeka aplicira što je moguće ranije u trećem trimestru. Do sada u djece nisu zabilježene infektivne komplikacije niti poremećenje imunih reakcija na vakcine u periodu od 6 mjeseci nakon poroda. Anti-TNF lijekovi se izlučuju u majčino mlijeko u malim količinama, no do sada nisu zabilježeni nikakvi problemi u tako hranjene djece.

## Zaključak

Upalne bolesti crijeva su danas uz maligne bolesti najvažniji problem u gastroenterologiji. Razlozi za to su porast incidencije bolesti, osobito Crohnove bolesti, u gotovo svim krajevima svijeta, sve češća pojava bolesti u mlađoj dobi, teški klinički tijek u mnogih bolesnika sa smanjenom radnom sposobnošću i mogućim razvojem invaliditeta, rizik razvoja maligniteta kako zbog same bolesti tako i zbog terapije, te porast troškova liječenja posebno nakon uvođenja biološke terapije. U posljednjim decenijama smo mnogo naučili o tim bolestima, no još uvijek biološki ne razumijemo bolest niti smo

prepoznali genetske čimbenike koji igraju važnu ulogu u nastanku bolesti.

Iz dosadašnjih rezultata kliničkih ispitivanja je jasno da je kod IBD operativno više mehanizama aktivacije i perpetuacije upale čemu se nastoji doskočiti novim lijekovima koji imaju druge ciljane molekule i procese. Približit ćemo se velikom cilju u trenutku kada ćemo moći identificirati bolesnike s rizikom progresije bolesti u vrlo ranoj fazi bolesti i kada ćemo moći individualizirati terapiju na osnovu prepoznavanja dominantnog procesa aktivacije upale.

## Literatura

1. Van Assche G, Dignass A, Panes J. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn's and Colitis* 2010;4:7-27.
2. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004;57:1233-1244.
3. Vucelic B. Colitis indeterminada. U: Gassull MA, Gommollon F, Hinojosa J, Obrador A. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Madrid: Aran. 2007:407-413.
4. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006;55:749-753.
5. Levine A, Griffiths A, Markowitz J. et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1314-1321.
6. Dignass A, Eliakim R, Magro F et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and manage-

- ment of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2012;6:965-990.
7. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-1048.
8. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J* 1964;1:89-92.
9. Schroeder KW, Treisman WJ, Listrup DM. Coated oral 5-ASA therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1987;317:1625-1629.
10. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG. et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-786.
11. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-444.



12. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:27-32.
13. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989;30:983-989.
14. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G. et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004;60:505-512.
15. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G. et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-963.
16. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ. et al. Review article: Treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:674-688.
17. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
18. Present DH, Rutgeerts P, Targan S. et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-1405.
19. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN. et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-885.
20. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG. et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-2476.
21. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P. et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-333.
22. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P. et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
23. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P. et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-1239.
24. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW. et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780-787.
25. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W. et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gastroenterology* 2012;142:257-265.
26. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR. et al. The London Position statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: when to start, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011;106:199-212.
27. Kiesslich R, Duckworth CA, Moussata D. et al. Local barrier dysfunction identified by confocal laser endomicroscopy predicts relapse in inflammatory bowel disease. *Gut* 2012;61:1146-53.
28. Henderson P, van Limbergen JE, Schwarze J. et al. Function of the intestinal epithelium and its dysregulation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:382-95.
29. Salim SY, Soderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:362-81.
30. McDonald TT, Monteleone I, Fantini MC. et al. Regulation of homeostasis and inflammation in the intestine. *Gastroenterology* 2011;140:1768-75.
31. Beisner J, Stange EF, Wehkamp J. Innate antimicrobial immunity in inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:809-18.
32. Lee J, Mo JH, Shen C. et al. Toll-like receptor signaling in intestinal epithelial cells contributes to colonic homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:27-31.
33. Fratila OC, Craciun C. Ultrastructural evidence of mucosal healing after infliximab in ulcerative colitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:147-53.
34. Vos AC, Wildenberg ME, Arijis I. et al. Regulatory macrophages induced by infliximab are involved in healing in vivo and in vitro. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:401-8.
35. Atreya R, Zimmer M, Bartsch B. et al. Antibodies against tumor necrosis factor (TNF) induce T-cell apoptosis in patients with inflammatory bowel diseases via TNF receptor 2 and intestinal CD14 macrophages. *Gastroenterology* 2011;141:2026-38.
36. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ. et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102-11.
37. d'Haens G, Geboes K, Ponette E. et al. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:1475-81.
38. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W. et al. Infliximab, azathioprine or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
39. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M. et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295-301.
40. Froslic KE, Jansen JJ, Moum BA. et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412-22.

41. Baert F, Moortgat L, Van Assche G. et al. Belgian inflammatory bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463-8.
42. Travis SP, Stange EF, Lemann M. et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55(Suppl 1):16-35.
43. Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M. et al. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:375-82.
44. D'Haens G, Goebos K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's ileo-colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc* 1999;50:667-71.
45. Laharie D, Reffet A, Belleannee G. et al. Mucosal healing with methotrexate in Crohn's disease: a prospective comparative study with azathioprine and infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:714-21.
46. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
47. Hebuterne X, Lemann M, Bouhnik Y. et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut* Published Online First: 19 June 2012. doi:10.1136/gutjnl-2012-302262.
48. Sandborn WK, Colombel JF, Enns R. et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:1912-25.
49. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M. et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:744-53.
50. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:338-46.
51. Colombel JF, Rutgeerts Pj, Reinisch W. et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-201.
52. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH. et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-8.
53. Beaugerie L, Seksik P, Bouvier A. Thiopurine therapy is associated with a three-fold decrease in the incidence of advanced colorectal neoplasia in IBD patients with longstanding extensive colitis: results from the CESAME cohort. *Gastroenterology* 2009;136:A54.
54. Actis GC, Pellicano R, David E. et al. Azathioprine, mucosal healing in ulcerative colitis, and the chemoprevention of colitis cancer: a clinical practice-based forecast. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010;9:6-9.
55. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M. et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66-75.
56. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P. et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:95-102.
57. Kruis W, Kiudelis G, Racz I. et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double blind, double dummy, randomized, non-inferiority trial. *Gut* 2009;58:233-40.
58. Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Randomized clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4,8 g/day vs 2,4 g/day in endoscopic mucosal healing ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:672-8.
59. Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F. et al. Review article: treatment of mild to moderate ulcerative colitis and pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 4):13-19.
60. Carbonnel F, Gargouri D, Lemann M. et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:273-9.
61. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A. et al. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependant or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1751-9.
62. Ardizzone S, Maconi G, Russo A. et al. Randomized controlled trial of azathioprine and 5-ASA for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47-53.
63. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S. et al. Infliximab, azathioprine or infliximab+azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: the UC SUCCESS trial. *ECCO meeting* 2011:A-13.
64. Lopez-Palacios N, Mendoza JL, Taxonera C. et al. Mucosal healing for predicting clinical outcome in patients with ulcerative colitis using thiopurines monotherapy. *Eur J Intern Med* 2011;22:621-5.
65. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K. et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-9.
66. Kobayashi T, Naganuma M, Okamoto S. et al. Rapid endoscopic improvement is important for 1-year avoidance of colectomy but not for the long-term prognosis in cyclosporine A treatment for ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2010;45:1129-37.
67. Ogata H, Kato J, Hirai F. et al. Double-blind, placebo controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:803-8.

68. Gustavsson A, Jarnerot G, Hertevig E. et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis. 3-year follow-up of the Swedish-Danish infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:984-9.
69. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W. et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-65.
70. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW. et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2011;60:780-7.
71. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C. et al. A phase 2/3 randomized, placebo-controlled double-blind study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous golimumab induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: pursuit SC. *Gastroenterology* 2012;142 (Suppl 1):S 161.
72. Feagan BG, Rutgeerts PJ, Sands BE. et al. Vedolizumab induction therapy for ulcerative colitis: results of GEMINI I, a randomized placebo-controlled double-blind multicenter phase 3 trial. *Gastroenterology* 2012;142(Suppl 1):S160-1.
73. Allez M, Karmiris K, Louis E. et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohn's Colitis* 2010; 4:355-366.
74. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR. et al. The London Position statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: when to start, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011;106:199-212.
75. Louis E, Belaiche J, Reenaers C. Anti-TNF and Crohn's disease: when should we stop? *Current Drug Targets* 2010;11:148-151.
76. Kamm MA, Ng SC, Cruz PD. et al. Practical application of anti-TNF therapy for luminal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2366-2391.
77. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G. et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab is stopped. *Gastroenterology* 2012;142:63-70.
78. Steenholdt C, Molazahi A, Ainsworth MA. et al. Outcome after discontinuation of infliximab in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: an observational Danish single center study. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:518-527.
79. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P. et al. Long term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and ACT-2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:201-11.
80. Kugathasan S, Saubermann L, Smith L. et al. Mucosal T-cell immunoregulation varies in early and late inflammatory bowel disease. *Gut* 2007;56:1696-1705.
81. Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I. et al. European evidence-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2010;4:493-510.