

# ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE CROHNOVE BOLEZNI IN ULCEROZNEGA KOLITISA

## MEDICINES FOR THE TREATMENT OF CROHN'S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS

AVTOR / AUTHOR:

Kristina Jakopovič, mag. farm.

*Javni zavod Lekarna Ljubljana  
Komenskega ulica 11, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-mail: kristina.jakopovic@lekarna-lj.si

## 1 UVOD

Crohnovo bolezen (CB) uvrščamo skupaj z ulceroznim kolitisom (UK) med kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB). KVČB so imunsko pogojene bolezni, katerih etiologija še vedno ni pojasnjena. Številne raziskave kažejo, da bi naj bili v razvoj in potek bolezni vpleteni genetska predispozi-

### POVZETEK

Osnovni namen zdravljenja kronične vnetne črevesne bolezni je prekinitve akutnega zagona bolezni in nato vzdrževanje globoke remisije. Pri tem so za zdravljenje na voljo različna zdravila. V okviru standardnega zdravljenja pogosto začnemo bolezen zdraviti s 5-aminosalicilati in kortikosteroidi, če so ti neuspešni ali imajo resne neželene učinke, nadaljujemo z imunosupresivi. Pri bolnikih, ki se ne odzovejo na standardno zdravljenje uporabimo biološka zdravila.

### KLJUČNE BESEDE:

Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, standardno zdravljenje, biološka zdravila.

### ABSTRACT

The primary purpose of treating chronic inflammatory bowel disease is to break the acute start of the disease and then maintain a deep remission. Various medicines are available for treatment. In the context of standard treatment, the disease is often treated with 5-aminosalicylates and corticosteroids, but if they are unsuccessful or have serious side effects, treatment is continued with immunosuppressants. Biological medicines are used in patients who do not respond to standard treatment.

### KEY WORDS:

Crohn's disease, ulcerative colitis, standard treatment, biological drugs.

cija, imunski sistem in črevesna mikroflora bolnika ter dejavniki okolja (1). Pri UK se vnetni proces začne v danki in se zvezno širi proksimalno v različno dolgih odsekih. Omejeno je lahko na danko, levi del debelega črevesa ali pa zajame celoten kolon. Nasprotno lahko pri CB vnetje prizadene kateri koli del prebavil, od ust do zadnjika. Najpogosteje sta vneta končni del tankega črevesa in debelo črevo. Vnetni procesi tu potekajo na preskok, kar pomeni, da vnetnemu delu črevesa sledi predel brez vnetja (2, 3). KVČB še vedno ne znamo pozdraviti. Do nedavnega je bil cilj zdravljenja vzpostavitev in vzdrževanje klinične remisije, kar pomeni odpravo simptomov bolezni. Sedaj vemo, da se patološki proces vnetja, ki uničuje prebavno cev, lahko dogaja tudi pri klinično asimptomatskih bolnikih. Zato se je cilj zdravljenja KVČB preusmeril v dosego »globoke« remisije, kar pomeni odsotnost vnetnih procesov v sluznici



prebavne cevi oziroma njeno zacelitev in na ta način klinično, laboratorijsko in endoskopsko remisijo bolezni (1). KVČB zdravimo z zdravili, z dietno prehrano in kirurško. Vrsta zdravljenja in izbira zdravil je odvisna od aktivnosti bolezni ter od lokalizacije pri CB oziroma razširjenosti pri UK. Standardno zdravljenje vključuje 5-aminosalicilate (5-ASA), kortikosteroide in imunosupresive. Bolnike, ki se na standardno zdravljenje ne odzovejo ali pa imajo zaradi njih resne neželene učinke, zdravimo z biološkimi zdravili (4). Pri osnovni shemi zdravljenja se običajno poslužujemo stopenjskega zdravljenja (angl. *step-up*), kar pomeni, da bolnika pričnemo zdraviti z blažjimi protivnetnimi zdravili, 5-ASA, ob njihovi neučinkovitosti pa dodajamo agresivnejša zdravila, kot so kortikosteroidi, imunosupresivi in biološka zdravila (5). Možen je tudi agresivnejši pristop k zdravljenju (angl. *top-down*), ko uporabimo potencialno najučinkovitejša zdravila, kot so biološka zdravila, že na začetku zdravljenja bolnikov s predvidoma slabšo prognozo (5, 6). Kirurško zdravljenje je indicirano pri življenjsko ogrožujočih zapletih kot je toksični kolitis ali perforacija črevesja ter pri lokalnih zapletih kot so zožitve lumna črevesa, fistule in abscesi (3).

V nadaljevanju članka so podrobneje predstavljene le zdravilne učinkovine, ki so del farmakološkega zdravljenja KVČB.

## 2 STANDARDNO ZDRAVLJENJE KRONIČNE VNETNE ČREVESNE BOLEZNI

Temelj standardnega zdravljenja KVČB so protivnetna zdravila. Pri blažjih zagonih zadoščajo 5-ASA. Pri težjih zagonih bolezni uporabimo močnejša protivnetna zdravila, kortikosteroide, ki hitro in učinkovito umirijo vnetje v črevesu, vendar jih zaradi resnih neželenih učinkov ukinemo v najkrajšem

možnem času. Kadar za vzdrževanje remisije ne zadoščajo 5-ASA in bi bolnik za umiritev vnetja prepogosto ali dolgotrajno potreboval kortikosteroide, se odločimo za imunosupresivna zdravila (5).

### 2.1 5-AMINOSALICILATI

So skupina zdravilnih učinkovin, ki vsebujejo 5-aminosalicilno kislino, ki verjetno zavira ciklooksigenazo in lipooksigenazo v črevesni steni in tako preprečuje tvorbo prostaglandinov, levkotrienov in drugih mediatorjev vnetja. Predstavljajo zdravilo izbora za vzpostavitev in za vzdrževanje remisije pri blagi in zmerni obliki UK in v manjši meri za vzpostavitev remisije pri CB debelega črevesa, medtem ko pri CB tankega črevesa niso učinkoviti (3, 7).

Najpogosteje uporabljamo **mesalazin**, ki po peroralni uporabi deluje lokalno na črevesno sluznico in podsluznico, na voljo pa je v obliki lokalnih preparatov (rektalna suspenzija in svečke) ter v obliki peroralnih pripravkov (granule ali tablete) (3). **Sulfasalazin** (salazosulfapiridin) deluje imunosupresivno, protivnetno in protimikrobno. Učinek je večinoma posledica delovanja aktivnih presnovkov, ki delujeta lokalno v črevesni steni in tudi sistemsko. Sulfasalazin je na voljo le v obliki gastrorezistentnih tablet, priporoča pa se predvsem bolnikom, ki imajo v sklopu KVČB vnete tudi sklepe (7, 8).

Priporočeni odmerki indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja ter najpogosteje opisani neželeni učinki obeh učinkovin so predstavljeni v preglednici 1.

### 2.2 KORTIKOSTEROIDI

Kortikosteroidi so v telesu prisotni steroidni hormoni, ki se izločajo iz skorje nadledvične žleze in nadzorujejo mnoge fiziološke procese v organizmu. Med drugim imajo velik vpliv na mehanizme vnetja. Na osnovi strukture naravnih kortikosteroidov so danes sintetizirane spojine s protivnetnim delovanjem, ki jih v terapiji KVČB uporabljamo za in-

*Preglednica 1: Režim odmerjanja in neželeni učinki 5-aminosalicilatov (3).*

*Table 1: Dosage regimen and side effects of 5-aminosalicylates (3).*

Učinkovina	Odmerek	Neželeni učinki
Sulfasalazin	<u>Indukcija</u> : 4 x 1-2 g p.o. <u>Vzdrževanje</u> : 4 x 0,5 g p.o.	Bolečine v trebuhu, glavobol, povišana telesna temperatura, omotica, mišične in sklepne bolečine, napenjanje, slabost in bruhanje, motnje v delovanju ledvic, jeter in žolčevodov, bronhospazem, pankreatitis, bolezni krvi in limfatičnega sistema.
Mesalazin	<u>Indukcija</u> : 4 g rektalna suspenzija + 3-4 g p.o. <u>Vzdrževanje</u> : 1 g svečka + 2-3 g p.o.	

dukcijo remisije pri srednje težkih in težkih oblikah CB in UK, ne pa tudi za vzdrževanje remisije (9). Ločimo lokalno in sistemsko delujoče kortikosteroide.

Iz skupine lokalnih kortikosteroidov uporabljamo **budezonid** in **hidrokortizon**. Njuno delovanje je omejeno na prebavni trakt, vpliv izven prebavil pa je minimalen. Rektalno peno z budezonidom in hidrokortizonske svečke uporabljamo za zdravljenje v primeru, ko vnetje zajema le zadnji del debelega črevesja. Peroralni budezonid obstaja v dveh oblikah: iz gastrozistentnih tablet ali zrnc se sprošča v tankem črevesju in je indiciran za primere CB, kjer je vnetje omejeno na zadnji del tankega in začetni del debelega črevesa. Budezonid v tabletah s podaljšanim sproščanjem pa se sprošča v kolonu in je indiciran za CB debelega črevesa in UK, nima pa učinka na tanko črevo (3). Za zdravljenje potrebni odmerki in neželeni učinki budezonida v različnih farmacevtskih oblikah so predstavljeni v preglednici 2.

**Metilprednizolon** spada med sintetične glukokortikoide za sistemsko zdravljenje. Zmanjša število imunsko aktivnih celic v bližini vnetega žarišča, zmanjša vazodilatacijo, stabilizira lizosomske membrane, inhibira fagocitozo in zmanjšuje nastajanje prostaglandinov in sorodnih posrednikov vnetja (10). Uporabljamo ga v peroralni ali parenteralni obliki ob akutnem zagonu bolezni, v odmerkih predstavljenih v preglednici 2. Po indukciji zdravljenja kmalu preidemo na stopenjsko zniževanje odmerka. Dolgotrajnemu zdravljenju s sistemskim kortikosteroidom se namreč izogibamo zaradi številnih resnih neželenih učinkov (preglednica 2) (3).

## 2.3 IMUNOSUPRESIVI

Za zdravljenje KVČB so v uporabi predvsem tiopurini ter metotreksat, redkeje druga imunosupresivna zdravila kot

so ciklosporin A, takrolimus, talidomid in mikofenolat mofetil. Učinkoviti so za vzdrževanje remisije KVČB, ne pa tudi za indukcijo, saj postanejo učinkoviti šele po nekaj mesecih rednega jemanja (11).

**Tiopurini** med katere uvrščamo **6-merkaptopurin (6-MP)** in njegovo predzdravilo **azatioprin**, se v organizmu po kompleksni poti presnovijo v aktivne metabolite, 6-tiogvaninske nukleotide (6-TGN), ki delujejo imunosupresivno. Osrednji encim v metabolizmu tiopurinov je tiopurin-S-metiltransferaza (TPMT) (3). Ugotovljeno je bilo, da je učinek tiopurinov odvisen od koncentracije 6-TGN v eritrocitih, ta pa se pri posameznikih, zdravljenih z enakimi odmerki tiopurinov, zelo razlikuje. Raziskave so pokazale, da je za tako velike razlike v največji meri odgovorna različna aktivnost TPMT, ki je večinoma genetsko pogojena. Pri bolnikih z nizko aktivnostjo encima pride do akumulacije toksičnih koncentracij 6-TGN, saj je presnovna pot deaktivacije zdravilne učinkovine manj učinkovita, in pojavijo se zelo resni neželeni učinki, kot je zaviranje delovanja kostnega mozga. Pri bolnikih z dvema mutiranima aleloma za TPMT zato priporočamo znižanje odmerka 6-MP na 6–10 % standardnega odmerka, pri heterozigotih pa na 65 %, s postopnim povečevanjem odmerka, če ni opazne toksičnosti. Takšni bolniki so torej bolj odzivni na terapijo, a hkrati v večji nevarnosti, da se kasneje pojavijo sekundarne malignosti. Nasprotno pri bolnikih z visoko aktivnostjo TPMT v večji meri prihaja do presovne deaktivacije tiopurinov in posledično do nižje koncentracije 6-TGN. Bolniki terapijo dobro prenašajo, vendar je pri njih večje tveganje za ponovitev bolezni po standardni terapiji s 6-MP (12). Varnost in učinkovitost tiopurinov povečamo, če pred uvajanjem določimo genotip TPMT in kmalu po uvedbi določimo še koncentracije aktivnih metabolitov. V kolikor genotipa ne določimo, je potrebno zdravilo po-

*Preglednica 2: Režim odmerjanja in neželeni učinki kortikosteroidov (3, 10).*

*Table 2: Dosage regimen and side effects of corticosteroids (3, 10).*

Učinkovina	Odmerek	Neželeni učinki
Budezonid – rektalna pena	1 x 2 mg rektalno	Sistemski učinki redki, učinki omejeni na gastrointestinalni trakt: slabost, trebušne bolečine, dispepsija, napenjanje, parestezije v predelu trebuha, hemoroidi.
Budezonid – tablete s podaljšanim sproščanjem	9 mg p.o. 2-4 mesece (individualno glede na potek)	
Budezonid – trde gastrozistentne kapsule ali gastrozistentna zrnca	9 mg p.o., največ 4 mesece	
Metilprednizolon	40-60 mg p.o. ali 0,5-1 mg/kg i.v., ob tem kalcij in vitamin D za zaščito kosti	Osteoporoza, steroidni diabetes, insuficienca nadledvičnice, gastrointestinalne krvavitve, katarakta, hipertenzija, tanka koža.

stopno uvajati. Do stabilne koncentracije tiogvaninskih nukleotidov v celici pride po 2 do 6 mesecih od začetka terapije, kar razloži zapozneli učinek njihovega zdravljenja. Ob tem pa moramo skrbno slediti bolnike zaradi možnih resnih neželenih učinkov terapije (preglednica 3), predvsem ob uvajanju terapije s tiopurini, pa tudi kasneje ves čas zdravljenja (3).

**Metotreksat** zavira dihidrofolatno reduktazo in se s tem vpleta v sintezo purinskih in pirimidinskih prekurzorjev za DNA in RNA in s tem zavira aktivacijo in proliferacijo T limfocitov, njegov protivnetni učinek pa je tudi posledica zaviranja ekspresije nekaterih adhezijskih molekul in moduliranja sekrecije citokinov monocitov in makrofagov (3). Uporablja se pri bolnikih, ki zaradi neželenih učinkov ne morejo prejemati azatioprina ali 6-MP ali pa le-ta nista učinkovita pri vzdrževanju remisije bolezni. Delovati začne hitreje kot ostala imunosupresivna zdravila, in sicer v 1 – 2 mesecih (9, 11). Priporočeno odmerjanje in najpogostejši neželeni učinki so predstavljeni v preglednici 3.

### 3 BIOLOŠKE UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE KRONIČNE VNETNE ČREVESNE BOLEZNI

Biološka zdravila so izjemno učinkovita tako za indukcijo kot tudi vzdrževanje remisije KVČB (3). Z njimi bistveno izboljšamo kakovost življenja ter zmanjšamo potrebo po kirurških posegih tudi pri bolnikih z najhujšimi oblikami bolezni. Po sedanjih smernicah zdravljenja jih uporabljamo pri tistih bolnikih, ki se niso odzvali na zdravljenje s standardnimi zdravili ter pri tistih, ki so se nezadostno odzvali na tovrstno zdravljenje oz. imajo medicinske kontraindikacije zanj. Zaradi pomembnih in včasih tudi nevarnih neželenih

učinkov pa je treba zdravstveno stanje bolnikov, ki prejemajo biološka zdravila skrbno spremljati (13, 14). Za zdravljenje CB sta v Sloveniji dostopna dva zaviralca dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ), infliksimab in adalimumab, za zdravljenje UK pa poleg infliksimaba in adalimumaba še golimumab (3). Med zaviralci integrinov je za zdravljenje obeh bolezni v Sloveniji registriran vedolizumab, med zaviralci interleukinov pa ustekinumab, vendar le za zdravljenje CB. Uporabo bioloških zdravil mora predhodno odobriti posebna strokovna komisija.

#### 3.1 ZAVIRALCI TNF- $\alpha$

V aktivno vneti sluznici prebavne cevi bolnikov s CB in tudi UK so našli zvišane koncentracije TNF- $\alpha$ , ki ima ključno vlogo v vzdrževanju vnetja pri KVČB (15). Zaviralci TNF- $\alpha$  se vežejo na topni TNF- $\alpha$  in membransko vezani TNF- $\alpha$ , ki je izražen na številnih imunskih celicah. Z vezavo topnega TNF- $\alpha$  direktno zavirajo provnetno delovanje TNF- $\alpha$  na številne imunske celice, z vezavo na membransko vezani TNF- $\alpha$  pa povzročajo apoptozo imunskih celic, spodbujajo s komplementom in protitelesi posredovano citotoksičnost ter zavirajo izločanje citokinov po mehanizmu reverzne signalizacije (3).

**Infliksimab** je z genetskim inženiringom pridobljeno humano mišje-človeško monoklonsko protitelo. Pripravljen je kot liofiliziran prašek in se aplicira intravensko z dveurno infuzijo s filtrom (16). Priporočen režim odmerjanja je predstavljen v preglednici 4. Sočasno z infliksimabom bolnik prejema tudi imunosupresivne učinkovine, če jih prenaša, saj na ta način podaljšujemo nastajanje protiteles proti infliksimabu. Pojav protiteles med zdravljenjem z biološkim zdravilom je namreč povezan z zmanjšanim učinkom zdravljenja in z večjim tveganjem za infuzijske reakcije (3, 16).

*Preglednica 3: Režim odmerjanja in neželeni učinki imunosupresivov (3).*

*Table 3: Dosage regimen and side effects of immunosuppressants (3).*

Učinkovina	Odmerek	Neželeni učinki
Azatioprin	2-2,5 mg/kg Začetni odmerek glede na genotip TPMT. Prilagajanje glede na koncentracijo aktivnih metabolitov.	Slabost, mialgija, glavobol, driska, bruhanje, bolečine v hrbtu in sklepih, levkopenija, anemija, pankreatitis, hepatotoksičnost, maligne bolezni. V primeru metotreksata teratogenost.
6-MP	1-1,5 mg/kg	
Metotreksat	25 mg s.c. 2-3 mesece, nato 15 mg s.c. 1 dan po aplikaciji bolnik prejme folno kislino 5 mg.	



**Adalimumab** in **golimumab** sta že popolnoma humanizirani monoklonski protitelesi z lastnostmi človeškega imunoglobulina IgG. Za razliko od infliksimaba ne vključujeta mišjih aminokislinskih zaporedij v variabilnih področjih, zato sta manj imunogena, povzročata malo alergijskih reakcij. Aplikacija obeh zdravilnih učinkovin je preprostejša in za bolnike ugodnejša, saj sta zdravili pripravljene v obliki podkožne injekcije in si ju bolnik vbrizga sam, seveda po predhodni priučitvi (2, 16). Začetni in vzdrževalni odmerki obeh učinkovin so navedeni v preglednici 4. Vzoredno zdravljenje adalimumaba ali golimumaba z imunosupresivi ni nujno potrebno.

Uspešnost zdravljenja z zaviralci TNF- $\alpha$  se oceni po treh mesecih. Če se doseže remisijo bolezni ali pa vsaj zelo dober klinični odziv, se zdravljenje redno ponavlja. Bolniki, ki se zdravijo z infliksimabom, se redno kontrolirajo pri gastroenterologu vsakih 8 tednov, tisti, ki prejemajo adalimumab ali golimumab, pa vsake 3 mesece. Redno se kontrolira tudi laboratorijske parametre, nivoje zdravila v krvi ter prisotnost protiteles proti biološkemu zdravilu. Ob slabitvi odziva je mogoče skrajšati interval med posameznimi odmerki. Če je skrajšanje intervala neučinkovito, se priporoča zamenjava terapije (14, 16).

### 3.2 ZAVIRALCI INTERLEVKINOV

**Ustekinumab** je popolnoma humanizirano monoklonsko protitelo IgG1K, ki se specifično veže na p40, skupno proteinsko podenoto človeških citokinov interleukina 12 (IL-12) in interleukina 23 (IL-23). S tem je preprečena vezava

p40 na receptorski protein IL-12R $\beta$ 1, ki se nahaja na površini imunskih celic in posledično zavrtja biološka aktivnost IL-12 in IL-23 v patofiziološkem procesu imunsko pogojenih bolezni. Zdravljenje z ustekinumabom se vedno prične z enkratnim intravenskim odmerkom, in sicer se infuzijska raztopina pripravi glede na bolnikovo telesno maso. Vzdrževalni odmerki, ki sledijo, pa se aplicirajo v obliki podkožnih injekcij (preglednica 4). Če pri bolnikih ni opaziti znakov terapevtske koristi do šestnajstega tedna, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja (17, 18).

### 3.3 ZAVIRALCI INTEGRINOV

**Vedolizumab**, humanizirano monoklonsko protitelo, je prva biološka učinkovina iz skupine anti-integrinskih molekul. Deluje tako, da z vezavo na integrin  $\alpha$ 4 $\beta$ 7, ki je izražen predvsem na celicah T pomagalkah v črevesu, prepreči vstop vnetnim celicam na mesto vnetja v sluznico. Zaradi selektivnega zaviranja imunske odzivnosti v črevesu, zdravilo nima učinka na druge organe in ima zato malo neželenih učinkov glede na dosedanje izkušnje z biološkimi zdravili. Delovanje zdravila nastopi odloženo, približno 2 meseca po začetku zdravljenja. Indicirano je za zdravljenje zmerno do močno aktivnega UK in CB pri odraslih bolnikih, vendar kot biološko zdravilo drugega reda, to je za zaviralci TNF- $\alpha$ . Aplicira se intravensko, v odmerkih navedenih v preglednici 4. Če pri bolnikih z UK v 10. tednu in pri bolnikih s CB v 14. tednu ni opaziti znakov terapevtske koristi, je treba skrbno presoditi o nadaljevanju zdravljenja (3, 19, 20).

*Preglednica 4: Režim odmerjanja in neželeni učinki bioloških učinkovin (3, 14).*

*Table 4: Dosage regimen and side effects of biological agents (3, 14).*

Učinkovina	Odmerek	Neželeni učinki
Infliksimab	5 mg/kg i.v. <u>Indukcija</u> : Dan 0, 2. teden, 6. teden <u>Vzdrževanje</u> : vsakih 8 tednov	Preobčutljivostne reakcije, povišana telesna temperatura, mrzlica,
Adalimumab	<u>Indukcija</u> : Dan 0 160 mg, 2. teden 80 mg, 4. teden 40 mg s.c. <u>Vzdrževanje</u> : 40 mg s.c. vsaka dva tedna	urtikarija, bolečina v sklepih, tiščanje v prsih, hipo-/hipertenzija, dispneja,
Golimumab	Dan 0 200 mg, 2. teden 100 mg, nato 100 mg s.c. vsakih 28 dni pri telesni teži > 80 kg oz. 50 mg vsakih 28 dni pri telesni teži < 80 kg	mialgije, artralgie, srčno popuščenje, bakterijske, virusne in glivične okužbe,
Ustekinumab	<u>Indukcija</u> : 6 mg/kg i.v. <u>Vzdrževanje</u> : 90 mg s.c. na 8 ali 12 tednov	tuberkuloza, reaktivacija virusa hepatitisa B, tveganje za rakave bolezni.
Vedolizumab	300 mg i.v. dan 0, 2. teden, 6. teden, nato vsakih 8 tednov*	

\* Pri slabem učinku se lahko pri CB aplicira dodatno infuzijo zdravila 10. teden

## 4 ZAKLJUČEK

Za zdravljenje CB in UK imamo na voljo različna zdravila. Njihova izbira je odvisna predvsem od tipa bolezni, teže vnetnega dogajanja, lokalizacije in razširjenosti bolezni, odziva bolezni na zdravljenje, morebitne dodatne prizadetosti drugih organov, zapletov bolezni in ne nazadnje neželenih učinkov zdravil. Zdravljenje običajno poteka stopenjsko, saj manj agresivno neučinkovito zdravilo zamenjamo za bolj agresivno protivnetno zdravilo. Po postavitvi diagnoze tako običajno pričnemo zdraviti s 5-ASA, kortikosteroidi in/ali imunosupresivi. V primeru, ko standardno zdravljenje ni učinkovito, se odločimo za uporabo bioloških zdravil. Ne glede na izbiro zdravila pa je vselej cilj zdravljenja KVČB doseči globoko remisijo bolezni in jo nato vzdrževati.

## 5 LITERATURA

1. Pernat Drobež C. Klinične značilnosti UK in CB. *Gastroenterolog* 2014; 1: 17-22.
2. Bratkovič T. Biološke učinkovine pri zdravljenju CB in UK. *Farm Vestn* 2008; 59: 47-53.
3. Drobne D, Drnovšek J. Sodobno zdravljenje KVČB. *Gastroenterolog* 2017; 2: 94-105.
4. Pernat C. Novosti v zdravljenju KVČB s standardnimi zdravili. *Zbornik prispevkov: 2. slovenski simpozij o KVČB 2012*; 10-12.
5. Pernat Drobež C. Kako uspešna so biološka zdravila, Naravni potek CB. *Zbornik prispevkov: 5. slovenski simpozij o KVČB 2015*; 19-21.
6. Breclj J. KVČB pri otrocih. *Gastroenterolog* 2014; 1: 23-28.
7. Urlep D. Zdravljenje KVČB z aminosalicilati. *Zbornik prispevkov: 1. slovenski simpozij o KVČB 2011*; 23-24.
8. Burakoff R, Kavagozian R. The role of mesalamine in the treatment of ulcerative colitis. *Therapeutics and clinical Risk Management* 2007; 3: 893-903.
9. [https://issuu.com/drustvokvcb/docs/brosura\\_otroci](https://issuu.com/drustvokvcb/docs/brosura_otroci). Dostop: 20.07.2017.
10. <https://mediately.co/si/drugs/?q=metilprednizolon>. Dostop: 07.2017.
11. Ocepek A. Kako uspešni in varni so imunosupresivi pri zdravljenju KVČB. *Zbornik prispevkov: 5. slovenski simpozij o KVČB 2015*; 7-9.
12. Lorbek G. Ugotavljanje vpliva S-adenozilmetionina na aktivnost TPMT v eritrocitih zdravih preiskovancev. *Diplomsko delo 2010*; 1-11.
13. Ferkoj I. CB in UK – diagnostika, ambulantno zdravljenje z biološkimi zdravili, nevarnosti in neželeni učinki, napotitve k specialistu. *Gastroenterolog* 2013; 1: 45-49.
14. Ferkoj I. Spremljanje bolnikov s KVČB na medikamentoznem zdravljenju in zdravljenju z biološkimi učinkovinami; kdaj je potrebna hospitalizacija in kdaj kirurško zdravljenje. *Gastroenterolog* 2016; 1: 54-57.
15. Urlep-Žužej D, Mičetič-Turk D, Dolinšek J. Biološka zdravila v zdravljenju otrok in mladostnikov s KVČB. *Gastroenterolog* 2010; 1: 47-53.
16. Ferkoj I. Priporočila za zdravljenje bolnikov s KVČB z biološkimi zdravili. *Gastroenterolog* 2008; 1: 5-7.
17. Ferkoj I. Nov koncept zdravljenja KVČB s selektivnim zaviranjem IL-12/23. *Zbornik prispevkov: 6. slovenski simpozij o KVČB 2016*; 19-20.
18. <https://mediately.co/si/drugs/?q=ustekinumab>. Dostop: 07.2017.
19. <https://mediately.co/si/drugs/?q=vedolizumab>. Dostop: 07.2017.
20. Drobne D. Novi pristopi k zdravljenju KVČB z biološkimi zdravili: anti-integrinske molekule. *Zbornik prispevkov: 6. slovenski simpozij o KVČB 2016*; 21-22.