




Acta

Medica

Croatica



Vol. 67 2013.
Broj 2
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 67 (2)
73-204 (2013)
ISSN 1330-0164

ACTA MEDICA CROATICA

GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE
Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia,
Praška 2/III
10000 Zagreb
Croatia

Urednik – Editor-in-Chief
NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ

Gost-urednik – Guest-Editor
BORIS VUCELIĆ

Tajnik – Editorial Assistant
ILIJA KUZMAN

Tehnička urednica – Editor
DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK

Urednički odbor – Section Editors
Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro, Josipa Kern, Petar Kes, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince

Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council
JASNA LIPOZENČIĆ

Urednički savjet – Editorial Council
Mladen Belicza (Zagreb), Eugenija Cividini (Zagreb), Theodor Dürriegl (Zagreb), Vladimir Goldner (Zagreb), Hans Georg Fassbender (Mainz), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Luka Kovačić (Zagreb), Jan Murker (München), Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Željko Reiner (Zagreb), Danijel Rukavina (Rijeka), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), Pietro Vajlo (Napoli), John Wallwork (Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Zupančić (Zagreb)

Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board
ACTA MEDICA CROATICA
Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
Praška 2/III
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel/fax: +385 1 46 40 586; E-mail: amzh@zg.t-com.hr

Časopis se tiska pet puta godišnje. Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 350,00 kn, za pojedince 150,00 kn, a uplaćuje se na broj računa 2360000-1101481831. Pretplata u inozemstvu iznosi protivrijednost US \$ 150.- koju treba uplatiti na račun Privredna banka Zagreb, d.d. No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (za Acta Medica Croatica).

The Journal is published five times a year. Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription in the country for institutions 350.00 kn, for individuals 150.00 kn to be paid to the account No. 2360000-1101481831; abroad: the equivalent of US \$150.- to be paid to our foreign currency bank account "Privredna banka Zagreb, d.d." No. 703109982800-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (for Acta Medica Croatica).

Lektor – Language Editor
Antonija Redovniković

Omotna stranica – Cover design
Ivan Picelj

Tisak – Printed by
ABF Group, 10000 Zagreb, Croatia
Tiska se u 500 primjeraka – Printed in 500 copies

Tiskanje časopisa potpomognuto je financijskim sredstvima Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske
The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science, Education and Sports of the Republic of Croatia

HRVATSKI KONSENZUS O LIJEČENJU UPALNIH BOLESTI CRIJEVA BIOLOŠKOM TERAPIJOM

BORIS VUCELIĆ, SILVIJA ČUKOVIĆ-ČAVKA, MARKO BANIĆ, ANTE BILIĆ, VLADIMIR BORZAN,
MARKO DUVNJAK, MIROSLAVA KATIČIĆ, SANJA KOLAČEK, ŽELJKO KRZNARIĆ,
MILAN KUJUNDŽIĆ, MARINKO MARUŠIĆ, SILVIO MIHALJEVIĆ, BRANKICA SINČIĆ MIJANDRUŠIĆ,
MLADEN PERŠIĆ, MIROSLAV ŠIMUNIĆ, BRUNO ŠKURLA, DAVOR ŠTIMAC, ANTE TONKIĆ i
BRANKO TROSKOT

*Referentni centar Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za kronične upalne bolesti crijeva,
Sekcija za upalne bolesti crijeva, Hrvatsko gastroenterološko društvo, Zagreb, Hrvatska*

Uvođenje biološke terapije u kliničku praksu je značajan napredak u liječenju kroničnih upalnih bolesti crijeva, prije svega zbog njihove dokazane djelotvornosti te činjenice da su to prvi lijekovi kojima se uspjelo promijeniti prirodni tijek tih bolesti. Radi se, međutim, o vrlo skupim lijekovima s vrlo kompleksnim mehanizmima djelovanja i mogućim nuspojavama, te njihovo korištenje u vrlo kompliciranim bolestima kakve su upalne bolesti crijeva zahtijeva smjernice bazirane na rezultatima dobro kontroliranih studija. Referentni centar Ministarstva zdravlja i Sekcija za upalne bolesti crijeva Hrvatskog gastroenterološkog društva organizirali su stoga konsenzus konferenciju tijekom koje su definirane hrvatske smjernice za liječenje upalnih bolesti crijeva anti-TNF lijekovima. Tekst sa smjernicama uključuje definicije upalnih bolesti crijeva, opće principe liječenja upalnih bolesti crijeva, važnost mukoznog cijeljenja, analizu razloga nedjelotvornosti i gubitka djelotvornosti anti-TNF terapije, daje preporuke o dužini terapije, daje smjernice za probir na oportunističke infekcije prije početka anti-TNF terapije, osvrće se na probleme reprodukcije vezane za anti-TNF terapiju te konačno daje smjernice za liječenje raznih fenotipova upalnih bolesti crijeva i ekstraintestinalnih manifestacija upalnih bolesti crijeva.

Ključne riječi: upalne bolesti crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, biološka terapija, hrvatski konsenzus

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Boris Vucelić, FRCP (London), FAGC, FACP
Referentni centar Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za kronične upalne bolesti crijeva
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb - Rebro
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: boris.vucelic@zg.t-com.hr

Sadržaj

- | | | | |
|------|--|------|--|
| 1.0 | Uvod | 4.0. | Liječenje ulceroznog kolitisa anti-TNF lijekovima |
| 2.0 | Definicije | 4.1. | Smjernice za liječenje ulceroznog kolitisa infliksimabom |
| 2.1. | Ulcerozni kolitis | 4.2. | Smjernice za liječenje ulceroznog kolitisa adalimumabom |
| 2.2. | Crohnova bolest | 5.0. | Liječenje Crohnove bolesti anti-TNF lijekovima |
| 2.3. | Neklasificirana upalna bolest crijeva | 5.1. | Smjernice za liječenje luminalne bolesti |
| 3.0. | Terapijska strategija | 5.2. | Smjernice za liječenje fistulirajuće bolesti |
| 3.1. | Opći principi liječenja upalnih bolesti crijeva | 6.0. | Liječenje ekstraintestinalnih komplikacija upalnih bolesti crijeva anti-TNF lijekovima |
| 3.2. | Mukozno cijeljenje | 7.0. | Liječenje upalnih bolesti crijeva anti-TNF lijekovima u dječjoj dobi |
| 3.3. | Nedjelotvornost i gubitak djelotvornosti anti-TNF terapije | | |
| 3.4. | Kada prekinuti anti-TNF terapiju? | | |
| 3.5. | Biološka terapija i oportunističke infekcije | | |
| 3.6. | Biološka terapija i reprodukcija | | |

1. UVOD

Uvodjenje biološke terapije u kliničku praksu je značajan napredak u liječenju kroničnih upalnih bolesti crijeva (engl. IBD – *Inflammatory Bowel Disease*). Niz kontroliranih randomiziranih kliničkih pokusa omogućio je etabliranje indikacija za ovu terapiju u IBD i publiciranje nacionalnih i svjetskih smjernica za njihovu upotrebu. Nacionalne smjernice su bitan element u liječenju tih teških i kompleksnih bolesti, kako sa stručnog tako i s gledišta racionalnog propisivanja terapije koja je vrlo skupa i povezana s potencijalnim značajnim komplikacijama. Najvažnije smjernice za Europu su ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) smjernice za ulcerozni kolitis (1,2,3) i Crohnovu bolest (4,5,6) kojima se definira uloga anti-TNFa terapije, s obzirom da drugi biološki lijekovi nisu za sada odobreni od EMEA (*European Medicine Agency*). Biološki lijekovi trenutno odobreni za IBD u Hrvatskoj su infliksimab i adalimumab. Referentni centar za upalne bolesti crijeva Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske i Sekcija za upalne bolesti crijeva Hrvatskog gastroenterološkog društva organizirali su konsenzus konferenciju o ovoj temi i njeni rezultati s hrvatskim smjernicama za liječenje IBD biološkom terapijom nalaze se u ovom radu. Grupa je obradila sve aspekte upalnih bolesti crijeva kroz niz članaka koji se nalaze u ovom tematskom broju i baza su teksta sa smjernicama. Stupanj dokaza djelotvornosti bioloških lijekova (engl. *evidence level - EL*) označen je sukladno kriterijima *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (7).

2. DEFINICIJE

Spektar upalnih bolesti crijeva čine ulcerozni kolitis, Crohnova bolest i neklasificirana upalna bolest crijeva. Radi se o kroničnim upalnim bolestima crijeva nepoznate etiologije praćenim brojnim ekstraintestinalnim manifestacijama.

2.1. Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis karakterizira kontinuirana kronična upala sluznice rektuma i kolona s kliničkim tijekom obilježenim razdobljima remisije i relapsa bolesti. Proširenost ulceroznog kolitisa ocjenjuje se prema Montrealskoj klasifikaciji i to tako da se opiše maksimalna makroskopska ekstenzija bolesti kod kolonoskopije (8,9). 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 ra-

nije od 16. godine života povezana s agresivnijim oblikom bolesti (10). Aktivnost bolesti se obilježava kao remisija, blaga bolest, umjerena bolest i teška bolest a procjenjuje se prema kliničkim kriterijima i procjeni endoskopske aktivnosti (1). Termin teški kolitis preferira se u odnosu na termin fulminantni kolitis. Toksični megakolon se definira kao totalna ili segmentna 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 Wittsovom indeksu (11). U procjeni endoskopske aktivnosti koristimo indeks po Baronu (12). Danas se u praksu uvodi validirani endoskopski indeks aktivnosti (UCEIS – *Ulcerative Colitis Index of Severity*) kao najobuhvatniji indeks jer dobro pokriva sve stupnjeve endoskopske aktivnosti (13). Za ukupnu procjenu aktivnosti i proširenosti bolesti koristi se kliničko-endoskopski indeks Mayo (14,15).

Remisija bolesti se definira kao kompletni nestanak simptoma i endoskopsko mukozno cijeljenje. Relaps se odnosi na situaciju kada dođe do pojave simptoma u etabliiranom ulceroznom kolitisu u remisiji (rektalno krvarenje, povećan broj stolica i endoskopski znakovi upale). Rani relaps je pojava simptoma u razdoblju <3 mjeseca nakon postignuća remisije. Relaps može biti rijedak (≤ 1 /godinu), čest (≥ 2 /godinu) ili se može raditi o kontinuirano aktivnoj bolesti.

Terapijska ovisnost i refrakternost. Steroid-refrakтерна bolest je bolest koja je aktivna unatoč terapije prednisolonom 0,75 mg/kg/dan tijekom 4 tjedna. Steroid-ovisna bolest je ona u kojoj se doza prednisolona ne može spustiti ispod 10 mg/dan unutar 3 mjeseca od početka terapije steroidima bez relapsa ili ona u kojoj se javlja relaps bolesti unutar 3 mjeseca od prekida steroida.

Refrakterni distalni kolitis se definira kao perzistencija simptoma zbog upale kolona koja zahvaća rektum (proktitis) ili lijevi kolon usprkos terapije oralnim plus topičkim steroidima i 5-ASA tijekom 4-8 tjedana.

Azatioprin-refrakтерна bolest je bolest koja je aktivna ili se radi o relapsu usprkos adekvatnoj terapiji azatioprinom (2,0-2,5mg/kg/dan u odsutnosti leukopenije) tijekom najmanje 3 mjeseca.

2.2. Crohnova bolest

Crohnova bolest je kronična upalna bolest crijeva nepoznate etiologije koja može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, od usne šupljine do anusa. Karakte-

rizirana je transmuralnošću upale i diskontinuitetom upalnih promjena. Razlikujemo tri osnovna fenotipa bolesti: upalni (luminalni) fenotip, stenozirajući fenotip i penetrirajući (fistulirajući) fenotip (4). Simptomatologija bolesti ovisi o zahvaćenosti pojedinih segmenata probavnog trakta. Tijek bolesti je karakteriziran razdobljima aktivnosti i remisije bolesti (bilo spontane ili inducirane terapijom).

Proširenost bolesti se ocjenjuje montrealском revizijom Bečke klasifikacije, gdje se uz dob i lokalizaciju bolesti naglašava predominantni fenotip bolesti (nestrikturnirajuća nepenetrirajuća bolest, strikturnirajuća bolest, penetrirajuća bolest i perianalna bolest) (9).

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 bolesti se klinički najčešće ocjenjuje s CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) (15,16). Kako bolesnici s perianalnom bolešću mogu imati nizak CDAI, to se za ocjenu aktivnosti perianalne bolesti koristi PDAI (*Perianal Disease Activity Index*) (17).

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). Relaps bolesti je pojava simptoma u bolesnika s etabliranom dijagnozom Crohnove bolesti koji je bio u kliničkoj remisiji (povećanje CDAI indeksa od ≥ 100 bodova od bazalne vrijednosti). Rani relaps je pojava simptoma nakon manje od 3 mjeseca nakon etabliranja remisije. Relaps može biti rijedak (≤ 1 relaps godišnje), čest (≥ 2 relapsa godišnje) ili kontinuiran (trajno aktivna bolest bez razdoblja remisije).

Endoskopska aktivnost bolesti ocjenjuje se pomoću tri indeksa: CDEIS (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*) (18), SES-CD (*Simplified Endoscopic activity Score for Crohn's disease*) (19) i indeksa postoperativnog recidiva bolesti na neoterminalnom ileumu (Rutgeerts score) (20) u bolesnika s ilealnom ili ileokoličnom lokalizacijom Crohnove bolesti koji su podvrgnuti kirurškoj resekciji s ileokoloničkom anastomozom.

Terapijska refrakternost i ovisnost. Steroid-refrakтерна bolest se definira kao aktivna bolest unatoč terapiji prednisolonom u dozi od 0,75 mg/kg/dan tijekom 4 tjedna. Steroid-ovisna bolest se definira kao: a) nemogućnost redukcije doze steroida ispod 10 mg prednisolona dnevno (ili ispod 3 mg budesonida dnevno) unutar 3 mjeseca od početka terapije kortikosteroidima bez rekurentne aktivne bolesti; b) kao relaps bolesti unutar 3 mjeseca od prekida kortikosteroida

2.3. *Neklasificirana upalna bolest crijeva (IBDU – unclassified IBD)* je termin koji opisuje bolesnike u kojih se ni nakon detaljne evaluacije ne može razlikovati radi li se o ulceroznom kolitisu, Crohnovoj bolesti ili nekom drugom obliku kolitisa. *Nedeterminirani kolitis (indefinite colitis)* je termin rezerviran za patologije koji tako opisuju preparat kolona nakon resekcije s preklapanjem karakteristika obih fenotipa IBD (21,22).

3. TERAPIJSKA STRATEGIJA

3.1. Opći principi liječenja upalnih bolesti crijeva

Klinički pristup bolesniku s IBD uključuje nekoliko važnih koraka: postavljanje dijagnoze, definiranje fenotipa bolesti, ocjenu proširenosti i aktivnosti bolesti, detekciju ekstraintestinalnih manifestacija, ocjenu tijeka bolesti te ocjenu djelotvornosti ranije korištene terapije. Osnovni cilj terapije je godinama bio kontrola simptoma i uvođenje bolesti u kliničku remisiju. Primjenjivao se tzv. "step-up" pristup, gdje se terapija s najmanjom toksičnošću koristila u ranoj fazi bolesti, a slijedeća terapija se dodavala zbog nedostatka odgovora ili zbog toksičnosti prethodne terapije. Pokazalo se, međutim, da je rezultat takvog terapijskog pristupa bila progresija bolesti s razvojem komplikacija koje su zahtijevale brojne hospitalizacije i kirurške zahvate uz lošu kvalitetu života i razvoj invaliditeta. Loši rezultati takvog pristupa nalagali su prije svega da se djelotvornost neke terapije mora ocijeniti 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 (23). Pojavom biološke terapije dobili smo po prvi puta lijekove kojima se može promijeniti prirodni tijek bolesti što se očituje postizanjem dugotrajne remisije bez kortikosteroida te prevencijom progresivne destrukcije tkiva što rezultira smanjenom potrebom za kirurškim intervencijama i hospitalizacijama uz značajno poboljšanje kvalitete života i radne sposobnosti. Nizom kontroliranih studija se dokazala djelotvornost anti-TNF lijekova u tom kontekstu (24-33).

Sve su analize terapijske strategije jasno pokazale da djelotvornu terapiju treba uključiti što ranije, prije pojave lokalnih i sistemnih komplikacija, te 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) nije za sada prihvaćen, prije svega zato što se u najranijim fazama bolesti ne mogu sa sigurnošću identificirati bolesnici koji će imati progresivni tijek

bolesti te postoji opasnost da s anti-TNF lijekovima nepotrebno liječimo nekoga s blagom bolesti.

Ključni element današnje terapijske strategije je brzo postizanje duboke remisije, pod čime podrazumijevamo istodobnu 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 bolesti s identifikacijom parametara koji ukazuju na agresivnost bolesti. Istodobno se nadamo da će se ranom i djelotvornom kontrolom upalnog procesa smanjiti rizik kolorektalnog karcinoma u bolesnika s IBD.

U Republici Hrvatskoj trenutno su dostupna dva biološka lijeka za liječenje IBD – infliksimab i adalimumab. Oba su anti-TNF lijekovi. Podjednake su učinkovitosti i sličnog spektra nuspojava. Odluka o primjeni pojedinog lijeka ovisi ponajprije o dostupnosti, načinu primjene, preferencijama bolesnika (intravenska vs supkutana primjena) te cijeni (34).

3.2. Mukozno cijeljenje

Mukozno cijeljenje je najvažniji terapijski cilj u terapiji IBD. Strukturna osnova mukoznog cijeljenja je postizanje intaktne funkcije crijevnog epitela kao intestinalne barijere koja sprečava translokaciju komezalnih bakterija u sluznicu i submukozu s rezultirajućom aktivacijom imunih stanica. Stoga mukozno cijeljenje treba promatrati kao inicijalni događaj u supresiji upale dubljih slojeva crijevne stijenke. 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 score*-a od <1 (normalna sluznica ili gubitak vaskularnog crteža, ali bez frijabilnosti sluznice). Recentna analiza djelotvornosti pojedinih lijekova u ostvarivanju mukoznog cijeljenja data je u našoj literaturi (35).

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 moramo definiciju duboke remisije nadopuniti verifikacijom histološkog cijeljenja i novim endoskopskim metodama poput konfokalne laserske

endomikroskopije te dobiti uvid u zbivanja u svim slojevima crijevne stijenke pomoću biomarkera i slikovnih metoda (MR-enterografija, ultrazvuk).

3.3. Nedjelotvornost i gubitak djelotvornosti anti-TNF terapije

Infliksimab i adalimumab su se pokazali vrlo djelotvornima u liječenju svih oblika IBD uz dokazani pozitivni utjecaj na ishode bolesti poput smanjenja broja hospitalizacija i kirurških zahvata te smanjenja invaliditeta uz značajno poboljšanje kvalitete života. Međutim, 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 upalom aktivnosti u trenutku inicijacije terapije. Procjena je u ovom trenutku da će kod adekvatnog izbora bolesnika primarnih nonrespondera biti 10 %-30 % kod Crohnove bolesti i oko 40 % kod ulceroznog kolitisa.

Gubitak odgovora je oko 50 % godišnje u placebo-kontroliranim studijama, dok je oko 10 % u manjim studijama iz centara koji adekvatno optimiziraju terapiju (36). 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. 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. Pojava gubitka 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 dviju doza. U bolesnika u kojih i nakon provedenih navedenih mjera nema dobrog odgovora na terapiju potrebno je promijeniti anti-TNF lijek (34).

Smjernica 1. Smanjeni ili suboptimalni odgovor na anti-TNF terapiju treba tretirati smanjenjem intervala između doza i/ili povišenjem doze anti-TNF lijeka (EL 1b).

U bolesnika koji imaju smanjen odgovor na anti-TNF terapiju ili ga potpuno izgube nakon povišenja doze lijeka treba promijeniti anti-TNF lijek (EL 1b).

3.4. Kada prekinuti anti-TNF terapiju?

Trenutno postojeća literatura ne daje odgovor na pitanje kada prekinuti anti-TNF terapiju (34,37-41). Preduvjet za prekid terapije je postizanje stabilne remisije bolesti bez kortikosteroida što podrazumijeva postizanje "duboke" remisije odnosno kliničke, laboratorijske i endoskopske remisije. Već je naglašeno da bi definiciju duboke remisije trebalo proširiti na histološku remisiju kao i na verifikaciju cijeljenja upale u dubljim slojevima stijenke crijeva. Kliničke su studije pokazale da nakon postizanja 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 kada se uvodi anti-TNF terapija, odnosno radi li se o ranoj ili kasnoj bolesti, između ostalog i zbog toga što se tijekom bolesti mijenja imunološki status bolesti (42). 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 omogućuje uvođenje novih bolesnika u anti-TNF terapiju. Stav naše skupine je, uzimajući sve ove činjenice u obzir, da anti-TNF terapiju možemo prekinuti najranije godinu dana od trenutka verifikacije duboke remisije uz trajno normalne laboratorijske biljege mukoznog cijeljenja poput hsCRP i fekalnog kalprotektina te uz dokaze cijeljenja upale u dubokim slojevima stijenke crijeva (MR-enterografija) što je osobito važno kod bolesti tankog crijeva (34).

Smjernica 2. Anti-TNF terapija se može prekinuti najranije godinu dana nakon postizanja verifikirane duboke remisije bez znakova upale tijekom terapije održavanja remisije (EL 2b).

3.5. Biološka terapija i oportunističke infekcije

Oportunističke infekcije definiramo kao teške, obično progresivne infekcije s mikroorganizmima koji imaju ograničeni ili nikakav patogeni kapacitet u uobičajenim okolnostima, no uzrokuju ozbiljne bolesti kao rezultat predisponirajućeg učinka druge bolesti ili njene terapije. Bolesnici s IBD postaju imunokompromitirani uzimanjem imunomodulatorne terapije (kortikosteroidi, azatioprin, metotreksat, ciklosporin, takrolimus, anti-TNF lijekovi). Nažalost, ne postoji objektivna način mjerenja stupnja imunokompromitiranosti u bole-

snika s IBD. Poznato je, međutim, da je rizik najveći u bolesnika koji uzimaju kombinaciju imunomodulatornih lijekova i u bolesnika s malnutricijom koja je povezana s težinom bolesti. Dob bolesnika i komorbiditet su također važni rizični čimbenici za razvoj oportunističkih infekcija (43). Naša praksa i stavovi o oportunističkim infekcijama izneseni su u posebnom radu u ovom tematskom broju (44).

Smjernica 3. Probir na virusne infekcije u svih bolesnika prije terapije anti-TNF lijekovima obuhvaća testiranje na hepatitis B i C, HIV, EBV i HPV. Obavezan je probir na aktivnu i latentnu tuberkulozu koji čine detaljna anamneza, radiogram pluća, PPD i IGRA test.

3.5.1. Cijepljenje

Cijepljenje živim cjepivom kontraindicirano je za vrijeme anti-TNF- α terapije.

Cijepljenje protiv vodenih kozica indicirano je u bolesnika s negativnom anamnezom za preboljele vodene kozice ili herpes zoster te u bolesnika koji nisu cijepljeni i imaju negativan serološki test na VZV. S obzirom da se radi o živoj vakcini cijepljenje se provodi isključivo u vremenu kada bolesnici ne uzimaju imunosupresivnu terapiju - najmanje tri tjedna prije i tri ili više mjeseci nakon prestanka terapije.

Cjepivo za humani papiloma virus (HPV) se aplicira u dobi između 11. i 12. godine. Djevojke se mogu cijepiti još i u dobi od 13-18 godina. Ne preporučuje se cijepljenje muškaraca, niti djevojčica prije 9 godina i žena starijih od 26 godina. Cjepivo je neživo i može se aplicirati u imunokompromitiranih bolesnika.

Smjernica 4. Prije započinjanja anti-TNF terapije potrebno je cijepljenje protiv hepatitisa B u seronegativnih bolesnika, a protiv VZV i HPV u specifičnim slučajevima. Jednom godišnje aplicira se trivalentno inaktivirano cjepivo za sezonsku gripu (svim bolesnicima s IBD), a jednom u pet godina 23-valentno pneumokokno cjepivo.

3.6. Biološka terapija i reprodukcija

Upalne bolesti crijeva javljaju se u pravilu u reproduktivnim godinama. Studije pokazuju da mnoge bolesnice odustaju od trudnoće zbog straha od ishoda i nuspojava lijekova. Informiranost liječnika i bolesnika glede tih problema je često nedovoljna. Zbrinjavanje bolesnica tijekom trudnoće je pak zahtjevan proces uz rizik komplikacija. Stoga je ECCO publicirao europske smjernice za sve probleme reprodukcije (fertilitet, trudnoća, postupak kod poroda, rizik za fetus i novorođenčad, laktacija) (45). 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.

Bolesnice je potrebno savjetovati 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, ako žena zatrudni u fazi aktivne bolesti, dvije trećine bolesnica će imati aktivnu bolest tijekom cijele trudnoće, a od tih će dvije trećine imati pogoršanje. Ako je tijekom trudnoće bolest medikamentno kontrolirana, rizik relapsa nakon poroda nije povećan ako se nastavi terapijom održavanja.

Infliksimumab 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 razdoblju 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.

Naša svakodnevna praksa već duže prati europske smjernice. Naša je skupina u ovom tematskom broju definirala našu praksu vezanu za probleme reprodukcije (46).

4. LIJEČENJE ULCEROZNOG KOLITISA ANTI-TNF LIJEKOVIMA

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 prisustvo 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 (infliksimumab i adalimumab) treba koristiti u sljedećim 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.

4.1. Ulcerozni kolitis refraktoran na kortikosteroide i/ili imunomodulatore

U slučaju bolesti refraktorne na kortikosteroide ili azatioprin treba prije uvođenja anti-TNF terapije isključiti druge uzroke simptoma, prije svega infekcije s citomegalovirusom ili s *Clostridium difficile*. Ako se potvrdi da se radi o refraktornom ulceroznom kolitisu treba uvesti anti-TNF lijek.

Smjernica 5. Infliksimumab i adalimumab su indicirani u bolesnika sa srednje teškim i teškim ulceroznim kolitisom refraktornim na peroralnu primjenu kortikosteroida i/ili azatioprina (EL 1b).

Infliksimumab se primjenjuje u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine u infuziji tijekom dva sata uz praćenje vitalnih znakova (krvni tlak, puls, tjelesna temperatura) i kliničkog stanja bolesnika. Indukcijska terapija se sastoji od 3 doze lijeka (0, nakon 2 tjedna i nakon 6 tjedana od prve doze), a odgovor se procjenjuje nakon 10-12 tjedana od prve doze. U bolesnika kod kojih je postignuta remisija ili je došlo do značajno smanjene aktivnosti bolesti, liječenje se nastavlja svakih 8 tjedana. U slučaju gubitka odgovora moguće mjere su povišenje doze lijeka, smanjenje intervala između pojedinih doza ili promjena terapije u adalimumab. Adalimumab se u toj indikaciji uključuje po istim pravilima koja važe za infliksimumab. U indukcijskom se protokolu bolesnicima aplicira 160 mg supkutano (4 x 40 mg s.c. isti dan ili 2 x 40 mg s.c. prvi dan i 2 x 40 mg s.c. sljedeći dan), a potom nakon dva tjedna 80 mg (2 x 40 mg s.c.). Nakon toga se nastavljaju aplikacije svakih dva tjedna u dozi od 40 mg s.c. Liječenje adalimumabom prema protokolu održavanja treba nastaviti bolesnicima kod kojih je uspostavljena remisija bolesti. U slučaju gubitka odgovora moguće mjere su povišenje doze lijeka, smanjenje intervala između pojedinih doza ili promjena terapije u infliksimumab.

U slučaju refraktorne distalne bolesti ima malo rigoroznih kliničkih studija. Prije uvođenja anti-TNF lijeka potrebno je isključiti nekoliko mogućih razloga za refrakternost: neredovito uzimanje lijekova, neadekvatna koncentracija aktivnog lijeka na upaljenu sluznicu (izbor preparata aminosalicilata, lokalna terapija), neprepoznate komplikacije (proksimalna konstipacija, infekcija) i netočna dijagnoza (sindrom iritabilnog crijeva, Crohnova bolest, karcinom).

Smjernica 6. Infliksimumab je indiciran za liječenje refraktornog proktitisa (EL 4).

4.2. Teški ulcerozni kolitis

Akutni teški ulcerozni kolitis je bolest koja ugrožava život. Današnjom terapijom bi smrtnost od ovog obli-

ka bolesti trebala biti manja od 1 %. Inicijalna terapija su uvijek intravenski kortikosteroidi uz nadoknadu tekućine i korekciju svih deficita. Uobičajena intravenska doza kortikosteroida je metilprednisolon 60 mg/24 sata ili hidrokortizon 400 mg/24 sata. Bolus injekcija kortikosteroida je jednako djelotvorna kao kontinuirana infuzija. Odgovor na kortikosteroide se procjenjuje treći dan od početka terapije. Prediktori lošeg odgovora na steroide i povećanog rizika za kolektomiju su težina bolesti i ekstenzija kolitisa te perzistencija broja stolica većeg od 8/dan ili vrijednost CRP-a iznad 45 mg/L nakon trodnevnog tretmana parenteralnim steroidima. Bolesnici koji ne odgovore na primjenu parenteralno datih kortikosteroida trebaju biti pripremljeni za medikamentnu terapiju spašavanja kolona ("rescue therapy") s infliksimabom ili ciklosporinom ili za kolektomiju. Ako nema poboljšanja unutar 4-7 dana od početka davanja terapije spašavanja kolona, preporuča se proktokolektomija.

Infliksimab se može primijeniti kao treća linija medikamentozne terapije za bolesnike s akutnim teškim ulceroznim kolitisom nakon neuspjeha terapije kortikosteroidima i ciklosporinom samo u posebno selekcioniranim slučajevima, isključivo u specijaliziranim IBD centrima, imajući u vidu povećani rizik razvoja komplikacija (EL 4).

Smjernica 7. Infliksimab je indiciran kao druga linija terapije u bolesnika s akutnim teškim ulceroznim kolitisom refraktornim na intravensku primjenu kortikosteroida (EL 1).

4.3. Održavanje remisije

Smjernica 8. Infliksimab je indiciran za održavanje remisije u bolesnika kod kojih je bolest uvedena u remisiju infliksimabom (EL4).

Nema definitivne preporuke za dužinu terapije održavanja.

4.4. Kronični refraktorni pouchitis

Većina bolesnika s pouchitis-om dobro reagira na antibiotsku terapiju (metronidazol i/ili ciprofloksacin), gdje je kombinirana terapija djelotvorna kod kroničnog pouchitis-a. Alternativna je terapija budesonid. Infliksimab se pokazao djelotvoran u nekoliko studija bolesnika s refraktornim pouchitis-om od kojih je većina bila na konkomitantnoj terapiji s azatioprinom (47,48). Moguća alternativa u bolesnika s kroničnim refraktornim pouchitis-om koji su ranije liječeni infliksimabom je primjena adalimumaba, gdje je u španjolskoj studiji 50 % bolesnika izbjeglo trajnu ileostomu nakon godine dana terapije adalimumabom (49).

Smjernica 9. Infliksimab se može primijeniti za liječenje kroničnog refraktornog pouchitis-a (EL 4). Adalimumab je indiciran za liječenje kroničnog refraktornog pouchitis-a kao moguća alternativa za bolesnike koji su prethodno neuspješno tretirani infliksimabom (EL 4).

5. LIJEČENJE CROHNOVE BOLESTI ANTI-TNF LIJEKOVIMA

Terapija Crohnove bolesti je vrlo kompleksna zbog kompleksnosti same bolesti. Terapijski plan treba uzeti u obzir lokalizaciju i proširenost bolesti, aktivnost bolesti te tijek bolesti odnosno njen fenotip. Izbor lijeka je 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 istodobno mora biti individualizirana.

5.1. Smjernice za liječenje luminalne bolesti (nestrikturirajuća nepenetrirajuća bolest)

Pristup terapiji luminalne bolesti ovisi o lokalizaciji bolesti. Analizirat ćemo terapiju ileocekalne bolesti, kolitisa, ekstenzivne bolesti tankoga crijeva te ezofagealne i gastroduodenalne bolesti. Ovdje treba upozoriti na potrebu identifikacije bolesnika koji imaju blagi oblik bolesti i koji ne zahtijevaju agresivnu imunoterapiju.

5.1.1. Indukcija remisije

Većina bolesnika svih fenotipova ima kod prve prezentacije luminalnu bolest i stoga je važno da se što brže postigne dugotrajna stabilna remisija kako bi prevenirali progresiju bolesti i razvoj komplikacija.

5.1.1.1. Ileocekalna bolest

Smjernica 10. Ileocekalna lokalizacija bolesti: infliksimab i adalimumab su indicirani u bolesnika s umjerenom i teškom aktivnom bolešću koji su refraktorni na kortikosteroide, ovisni o kortikosteroidima ili ne toleriraju kortikosteroide [EL 1].

U slučaju umjerenom aktivne Crohnove bolesti u ovoj lokalizaciji inicijalna terapija su kortikosteroidi (budesonid ili prednisolon). Ekspoziciju kortikosteroidima treba svesti na minimum, ne samo zbog nuspojava kortikosteroida nego i zbog toga što se njima ne može održavati remisija. Djelotvoran je pristup u tom kontekstu rano uvođenje anti-TNF terapije. Osobito je to

važno učiniti u bolesti koja je steroid-ovisna i steroid-refraktorna.

Kod teške ileocekalne Crohnove bolesti inicijalna su terapija kortikosteroidi (prednison ili intravenski hidrokortizon) Bolje prepoznavanje rizičnih čimbenika za progresiju bolesti spustilo je prag za davanje anti-TNF terapije. S obzirom na specifičnost ove lokalizacije bolesti glede dugotrajne uspješnosti kirurške terapije, ista je opcija koju treba razmotriti sučelice odluci o davanju anti-TNF terapije.

5.1.1.2. Bolest kolona

Smjernica 11. Bolest kolona: infliksimab i adalimumab su indicirani u bolesnika s umjereno teškim i teškim aktivnim kolitisom koji su refraktorni na kortikosteroide i u bolesnika koji razvijaju relaps nakon liječenja kortikosteroidima [EL 1].

Klinički je lakše ocijeniti aktivnost i težinu bolesti kolona nego je to slučaj s tankim crijevom što je razlog da se čini da bolest kolona bolje reagira na anti-TNF terapiju nego bolest tankoga crijeva. Kortikosteroidi su prva linija terapije uz imunomodulatore kojima održavamo remisiju. Današnja strategija je, međutim, prepoznala činjenicu da je ciklička terapija ponavljanih relapsa kortikosteroidima s imunomodulatorima ili bez njih daleko inferiornija anti-TNF terapiji koja osigurava trajnu remisiju i sprečava dodatna oštećenja crijeva i komplikacije. U slučajevima kada je teška bolest kolona udružena s perianalnom bolesti, potrebno je katkada prvo kirurški intervenirati kako bi se stvorili uvjeti za anti-TNF terapiju.

5.1.1.3. Bolest tankog crijeva

Smjernica 12. Ekstenzivna bolest tankog crijeva: infliksimab i adalimumab su indicirani u bolesnika s aktivnom bolešću koji su refraktorni na kortikosteroide i imunomodulatore [EL 5].

Ekstenzivna bolest tankoga crijeva (>100 cm) često rezultira nutritivnim deficitima koji se moraju korigirati uz antiupalnu terapiju koju inicijalno čine kortikosteroidi s/bez imunomodulatora. Kako sve studije pokazuju da je anti-TNF terapija to djelotvornija što se aplicira ranije u toku bolesti, a kako je bolest tankoga crijeva često karakterizirana progresivnim tijekom (strikture, fistule, apscesi, malnutricija), to bolesnicima koji imaju lošu prognozu treba što ranije dati anti-TNF terapiju. Ovdje treba upozoriti da kirurška terapija ekstenzivne bolesti tankoga crijeva može dovesti do sindroma kratkog crijeva. Isto tako je važno djelotvorno održavati remisiju nakon operativnih zahvata.

5.1.1.4. Bolest gornjeg GI trakta

Smjernica 13. Ezofagealna i gastroduodenalna lokalizacija bolesti: infliksimab i adalimumab su indicirani u bolesnika refraktornih na inhibitor protonске pumpe u kombinaciji s kortikosteroidnom terapijom [EL 4].

U literaturi manjkaju kontrolirane prospektivne studije terapije ovog oblika bolesti, iako je poznato da bolest proksimalnog gastrointestinalnog trakta nosi lošu prognozu. Većina kliničara će dati kombiniranu terapiju inhibitorom protonске pumpe i induksijsku protuupalnu terapiju, no prag za davanje anti-TNF terapije je vrlo nizak s obzirom na prognozu bolesti

Smjernica 14. Infliksimab i adalimumab su indicirani kod bolesnika refraktornih na imunomodulatornu terapiju azatioprinom i/ili metotreksatom neovisno o lokalizaciji bolesti [EL 1].

5.1.2. Održavanje remisije

Izbor terapije održavanja remisije ovisi o nekoliko čimbenika: tijeku bolesti (inicijalna prezentacija, učestalost i težina relapsa), ekstenziji bolesti i djelotvornosti lijekova korištenih za indukciju remisije i održavanje remisije. U obzir treba uzeti prisutnost bioloških i endoskopskih znakova upale te potencijala za razvoj komplikacija. Bolesnike u remisiji treba redovito kontrolirati uobičajenim metodama. Prva terapija izbora su do sada bili imunomodulatori, prije svega azatioprin, no prospektivne su studije uz ovu terapiju pokazale veliki broj relapsa bolesti.

U slučaju relapsa bolesti u bolesnika koji su na terapiji održavanja imunomodulatorom potrebno je uvesti anti-TNF terapiju. Ako je remisija postignuta s anti-TNF lijekom, potrebno je istim nastaviti terapiju održavanja remisije. Konkomitantna terapija s azatioprinom je posebno djelotvorna ako su bolesnici naivni za oba lijeka.

Smjernica 15. Bolesnici koji su steroid-ovisni trebaju biti liječeni azatioprinom ili metotreksatom s ili bez anti-TNF lijekova (EL 1).

Bolesnicima koji dožive relaps na terapiji azatioprinom treba uključiti anti-TNF lijek. (EL 1).

U bolesnika u kojih je indukcija remisije postignuta biološkom terapijom, indicirana je primjena biološke terapije u održavanju remisije [EL 1b]

Terapiju održavanja anti-TNF lijekom treba primjenjivati najmanje godinu dana nakon verificirane duboke remisije bolesti (kliničke i endoskopske remisije) (EL 3).

5.1.3. Profilaksa postoperativnog recidiva

Temeljeno na endoskopskim studijama, učestalost postoperativnog recidiva nakon resekcije ileocekalne bolesti je 65-90 % unutar 3 godine od operacije, dok je učestalost kliničkog recidiva 20-25 % u istom razdoblju. Profilaktičku terapiju treba početi unutar 2 tjedna od operacije i davati je kontinuirano najmanje 2 godine. Lijekovi koji se koriste za postoperativnu profilaksu su azatioprin i aminosalicilati kod izolirane resekcije ileuma.

U ovom trenutku ne postoji dovoljno kvalitetnih podataka u literaturi u pogledu uspješnosti biološke terapije u profilaksi postoperativnog recidiva te se biološka terapija u ovoj indikaciji ne preporučuje.

5.2. Smjernice za liječenje fistulirajuće bolesti

Fistulirajuća Crohnova bolest se javlja najčešće u perianalnoj regiji, a rjeđe između crijeva i ostalih organa ili abdominalne stijenke. Odluka o terapijskom pristupu zahtijeva identifikaciju lokacije fistule i njenu anatomiju, ocjenu vijuge crijeva iz koje izlazi fistula (stenoza ili upala), isključenje lokalnog apscesa, identifikaciju organa koji su zahvaćeni te procjenu nutritivnog statusa.

5.2.1. Neperianalne fistule

Simptomatske fistule (enterokutane, enteroenteralne, enterokolonične, enterovezikalne, enterovaginalne) najčešće zahtijevaju aktivno kirurško liječenje. Aktivnu Crohnovu bolest osobito s rektalnom upalom treba liječiti prije kirurškog zahvata. Izuzetak su niske, asimptomatske anovaginalne fistule koje u pravilu ne zahtijevaju aktivnu terapiju.

5.2.2. Perianalne fistule

Perianalnu bolest klasificiramo najčešće kao jednostavnu i kompleksnu. Kirurzi preferiraju Parksovu klasifikaciju. Za ocjenu aktivnosti perianalne bolesti koristi se poseban indeks budući da CDAI može kod ovog oblika dati niski skor (17). Perianalnu bolest treba detaljno dijagnostički obraditi prije početka terapije. Inicijalni dijagnostički pristup uključuje MR zdjelice, pregled anorektalne regije od iskusnog kirurga u anesteziji te endoskopski ultrazvuk rektuma. Rutinski je potrebno učiniti rektosigmoidoskopiju s obzirom da popratni proktitis bitno utječe na prognozu i terapijsku strategiju. U slučaju prisutnosti perianalnog apscesa nužna je hitna kirurška drenaža.

Jednostavne, asimptomatske perianalne fistule najčešće ne zahtijevaju poseban tretman. One koje su simptomatske tretiraju se postavljanjem setona ili fistulotomijom najčešće u kombinaciji s antibioticima metronidazolom i/ili ciprofloksacinom u dužem razdoblju.

Kompleksna perianalna bolest liječi se antibioticima i azatioprinom kao prvom terapijskom linijom u kombinaciji s kirurškim postavljanjem seton drenaže. Istodobno treba liječiti aktivnu luminalnu bolest. Anti-TNF terapija se koristi kao druga linija terapije iako sazrijeva mišljenje da anti-TNF terapiju treba koristiti što ranije s obzirom na destruktivni karakter perianalne bolesti. Prije uvođenja anti-TNF terapije imperativno je isključiti apsces vezan uz fistulirajuću bolest, a ako postoji treba ga prethodno adekvatno drenirati. Ako bolesnici ne odgovore na svu dostupnu terapiju javlja se indikacija za kiruršku terapiju (divertirajuća stoma, prokterektomija).

Smjernica 16. Infliksimab i adalimumab su druga linija medikamentne terapije za kompleksnu perianalnu bolest u kombinaciji s kirurškom drenažom (EL 1). Infliksimab i adalimumab su uz seton drenažu indicirani kao terapija održavanja kod kompleksne perianalne bolesti. Terapiju održavanja treba provoditi tijekom najmanje godinu dana (EL 1b).

Terapija održavanja perianalne bolesti uključuje azatioprin i anti-TNF lijekove sa seton drenažom u trajanju od najmanje godinu dana, no najčešće je potrebna dugotrajnija terapija. Bolesnici u kojih je kompleksna perianalna bolest prva manifestacija bolesti u pravilu zahtijevaju dugotrajnu biološku terapiju. Djelotvornost terapije i odluka o prekidu terapije bazira se na pažljivom monitoriranju bolesti, gdje se status fistula ocjenjuje svakih 24-52 tjedna kliničkim, endoskopskim i po mogućnosti slikovnim metodama (MR zdjelice). U slučaju recidiva fistule reevaluacija će odrediti terapijski pristup gdje su opcije kirurška intervencija, kombinirana kirurško-medikamentna terapija ili ponovno uvođenje terapije održavanja (34, 50).

6.0 SMJERNICE ZA LIJEČENJE EKSTRAINTESTINALNIH KOMPLIKACIJA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA ANTI-TNF LIJEKOVIMA

Upalne bolesti crijeva su praćene brojnim ekstraintestinalnim manifestacijama koje se javljaju u 35-40 % bolesnika. Neke od tih manifestacija povezane su s kliničkom aktivnosti 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 specifičniju terapiju. Ovdje ćemo navesti samo one kod kojih je u liječenju indicirana biološka terapija.

6.1. Koštano-zglobne manifestacije

6.1.1. Periferna artropatija

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 poliartikularan 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 ustezanjem 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.

6.1.2. Aksijalna artropatija

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, gdje dugotrajnu uporabu tih lijekova u bolesnika s upalnim bolestima crijeva treba izbjegavati. Sulfasalazin, metotreksat i azatioprin su neučinkoviti u liječenju aksijalnih artropatija. Učinkovitost anti-TNF lijekova u liječenju bolesnika s ankilozantnim spondilitisom i Crohnovom bolešću koji ne toleriraju ili su refraktorni na nesteroidne protuupalne lijekove je neupitna.

Smjernica 17. Infliksimab i adalimumab su indicirani za liječenje ankilozantnog spondilitisa rezistentnog na nesteroidne antireumatike i kod intolerancije na nesteroidne antireumatike (EL 1b).

6.2. Kožne manifestacije upalnih bolesti crijeva

6.2.1. Pyoderma gangrenosum (PG)

Lezije kod PG (duboke ekskavirajuće ulceracije koje sadrže purulentni sterilni materijal) 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 cijeljenje. Osnova terapije je imunosupresija. Tradicionalno su se najčešće koristili kortikosteroidi kao prva linija terapije te kalcineurinski inhibitori (ciklosporin, takrolimus) kod refraktornih slučajeva. Pojava anti-TNF lijekova promijenila je terapiju PG tako da ih danas koristimo kao lijek izbora u slučaju brzog izostanka odgovora na kortikosteroide.

Smjernica 18. Infliksimab (EL 1b) i adalimumab (EL 3b) su indicirani za liječenje pioderme gangrenozum, ako izostane brzi odgovor na kortikosteroide.

6.2.2. Erythema nodosum (EN)

EN lezije se najčešće nalaze na ekstenzornim površinama ekstremiteta, osobito pretibijalno, i prate aktivnost crijevne bolesti. Prevalencija EN u IBD je 4,2-7,5 %, 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 infliksimab ili adalimumab.

6.3. Očne manifestacije upalnih bolesti crijeva

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.

6.3.1. Uveitis

Uveitis je rjedja 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, najčešće kombinacija topičkih i sistemskih kortikosteroida. U slučajevima rezistentnim na kortikosteroide indicirani su anti-TNF lijekovi.

Smjernica 19. Infliksimab i adalimumab su indicirani za liječenje uveitisa kod upalnih bolesti crijeva rezistentnih na kortikosteroide (EL4).

7. LIJEČENJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA ANTI-TNF LIJEKOVIMA U DJEČJOJ DOBI

Dijagnoza upalnih bolesti crijeva postavlja se sve češće u dječjoj dobi, tj. prije navršene osamnaeste godine života. Dob pojave bolesti je vrlo važna, jer je bolest u pravilu to teža što se ranije javi. Smjernice za liječenje upalnih bolesti crijeva u djece date su u posebnom tekstu ovog tematskog broja (51). Važan moment u liječenju IBD u pedijatrijskoj populaciji je tranzicija u odraslu dob kada liječenje preuzima adultni gastroenterolog. Taj je proces vrlo kompleksan i zahtjevan i morao bi se organizirati u svim većim centrima koji zbirnjavaju te bolesnike.

LITERATURA

1. Dignass A, Eliakim R, Magro F i sur. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2012; 6: 965-90.
2. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A i sur. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohn's Colitis* 2012; 6: 991-1030.
3. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B i sur. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations. *J Crohn's Colitis* 2013; 7: 1-33.
4. Van Assche G, Dignass A, Panes J i sur. 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.
5. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO i sur. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 28-62.
6. 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.
7. Anonymous, Centre of Evidence Based Medicine, Oxford. Levels of evidence and grades of recommendation. http://www.ccbm.net/levels_of_evidence.asp.
8. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T i sur. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5-36.

9. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
10. Levine A, Griffiths A, Markowitz J i sur. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1314-21.
11. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 2: 1041-8.
12. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *BMJ* 1964; 1: 89-92.
13. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P i sur. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012; 61: 535-42.
14. Schroeder KW, Treamaine WJ, Listrup DM. Coated oral 5-ASA therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-9.
15. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG i sur. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-86.
16. 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: 439-44.
17. 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.
18. 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: 983-9.
19. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G i sur. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endoscopy* 2004; 60: 505-12.
20. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G i sur. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-63.
21. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease – "colitis indeterminata". *J Clin Pathol* 1978; 31: 567-77.
22. Vucelic B. Colitis indeterminada. U: Gassull MA, Gomollon F, Hinojosa J, Obrador A. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Madrid: Aran, 2007, 407-13.
23. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ i sur. Review article: Treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 674-88.
24. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ i sur. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
25. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR i sur. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.

26. Present DH, Rutgeerts P, Targan S i sur. Influximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405.
27. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN i sur. Influximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
28. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG i sur. Influximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
29. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P i sur. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.
30. 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.
31. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P i sur. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232-9.
32. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW i sur. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60: 780-7.
33. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W i sur. Adalimumab induces and maintains clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.
34. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR i sur. 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.
35. Vucelić B. Današnja strategija liječenja upalnih bolesti crijeva: važnost mukoznog cijeljenja. *Medicus* 2012; 21: 171-8.
36. Allez M, Karmiris K, Louis E i sur. 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: 355-6.
37. Louis E, Belaiche J, Reenaers C. Anti-TNF and Crohn's disease: when should we stop? *Curr Drug Targets* 2010; 11: 148-51.
38. Kamm MA, Ng SC, Cruz PD i sur. Practical application of anti-TNF therapy for luminal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2366-91.
39. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G i sur. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after influximab is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142: 63-70.
40. Steenholdt C, Molazahi A, Ainsworth MA i sur. Outcome after discontinuation of influximab in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: an observational Danish single center study. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 518-27.
41. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P i sur. Long term influximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and ACT-2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 201-11.
42. Kugathasan S, Saubermann L, Smith L i sur. Mucosal T-cell immunoregulation varies in early and late inflammatory bowel disease. *Gut* 2007; 56: 1696-1705.
43. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y i sur. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2009; 3: 47-91.
44. Sinčić Mijandrušić B, Vince A. Screening na oportunističke infekcije i cijeljenje prije početka biološke terapije. *Acta Medica Croatica* 2013; 67: 165-70
45. Van der Woude CJ, Kolaček S, Dotan I i sur. European evidence-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 493-510.
46. Peršić M. Primjena anti-TNF lijekova u upalnim bolestima crijeva tijekom trudnoće i dojenja. *Acta Medica Croatica* 2013; 67: 157-64
47. Ferrante M, D'Haens G, Dewit O i sur. Efficacy of influximab in refractory pouchitis: a Belgian case series. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 243-9.
48. Barreiro de Costa M, Garcia-Bosch O, Souto R i sur. Efficacy of influximab rescue therapy in patients with refractory pouchitis: a multicentre study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 812-7.
49. Barreiro de Costa M, Garcia-Bosch O, Gordillo J i sur. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with influximab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 756-8.
50. Theede K, Dahlerup JF, Fallingborg J i sur. Biologic therapy in inflammatory bowel disease, Danish Clinical Guidelines. *Dan Med J* 2013; 60: C4652.
51. Kolaček S. Primjena biološke terapije u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva. *Acta Med Croatica* 2013; 67: 89-92.

S U M M A R Y

CROATIAN CONSENSUS ON THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES WITH BIOLOGIC THERAPY

B. VUCELIĆ, S. ČUKOVIĆ-ČAVKA, M. BANIĆ, A. BILIĆ, V. BORZAN, M. DUVNJAK, M. KATIČIĆ, S. KOLAČEK, Ž. KRZNARIĆ, M. KUJUNDŽIĆ, M. MARUŠIĆ, S. MIHALJEVIĆ, B. SINČIĆ MIJANDRUŠIĆ, M. PERŠIĆ, M. ŠIMUNIĆ, B. ŠKURLA, D. ŠTIMAC, A. TONKIĆ and B. TROSKOT

Referral Center of the Ministry of Health of the Republic of Croatia for Chronic Inflammatory Bowel Diseases, IBD Section, Croatian Society of Gastroenterology, Zagreb, Croatia

Introduction of biologic therapy in clinical practice represented significant progress in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD) because of its proven efficacy and due to the fact that biologics are the first drugs used in the treatment of IBD that can change the natural course of this diseases. At the same time, biologics are very expensive drugs with complex mechanism of action and important side effects and their use requires evidence-based clinical guidelines. These were the reasons that Referral Center of the Croatian Ministry of Health for IBD and the IBD Section of the Croatian Society of Gastroenterology organised Croatian consensus conference that defined guidelines for the treatment of IBD with anti-TNF drugs. The text below includes definitions of IBD, general principles of IBD therapy, comments on the importance of mucosal healing, analysis of reasons for nonresponse and loss of response to anti-TNF drugs, recommendation for the duration of anti-TNF therapy, rules of screening for opportunistic infections prior to anti-TNF therapy, comments on the problems with reproduction in IBD and finally guidelines for the treatment of various phenotypes of IBD including extraintestinal manifestations with anti-TNF therapy.

Key words: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, biologic therapy, Croatian consensus

PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE U DJECE S KRONIČNIM UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

SANJA KOLAČEK

*Referentni centar za dječju gastroenterologiju i poremećaje prehrane,
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

U svakog četvrtog oboljelog od kronične upalne bolesti crijeva, dijagnoza je postavljena u dječjoj dobi, tj. prije navršene osamnaeste godine života. I Crohnova bolest i ulcerozni kolitis u toj dobi imaju brojne specifičnosti, poglavito je riječ o težem kliničkom tijeku, ekstenzivijim promjenama u probavnom sustavu koje se tijekom vremena u individualnog bolesnika dalje pogoršavaju, bolest često mijenja dominantni fenotip, a značajne su razlike i u terapijskom pristupu. Slijedom navedenoga, smjernice za primjenu biološke terapije, poglavito anti-TNF lijekova infliksimaba i adalimumaba, koji su registrirani za primjenu u djece, izrađene su posebno za pedijatrijsku dobnu skupinu. Smjernice su utemeljene na znanstvenim dokazima, a usuglašene su na zajedničkom sastanku svih eksperata, koji su sudjelovali u izradi ovih smjernica. Osim smjernica i teksta u kojemu se one detaljnije razrađuju, posebno su navedene i upute za primjenu biološke terapije u kliničkoj praksi.

Ključne riječi: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, pedijatrijska dob, biološka terapija

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Sanja Kolaček, dr. med.
Referentni centar za dječju gastroenterologiju i poremećaj prehrane
Klinika za dječje bolesti Zagreb
Klaićeva 16
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: sanja.kolacek@gmail.com

UVODNE NAPOMENE

Kronična upalna bolest crijeva klinički se očituje u dječjoj dobi u 20 % do 25 % oboljelih (1). Ukupna je incidencija u djece oko 7 na 100,000, pri čemu je više oboljelih od Crohnove bolesti (4,56/100,000), incidencija koje je u daljnjem porastu, dok je pojavnost ulceroznog kolitisa stabilna i trenutno iznosi oko 2,14 na 100,000 (2-5).

Nekoliko je specifičnih obilježja kronične upalne bolesti crijeva u djece. Poglavito, bolest je agresivnija, zahvaća veće površine crijeva (4-7) te može imati značajne posljedice na rast i psihosocijalni razvoj djeteta (9, 10). Štoviše, bolest se tijekom vremena pogoršava i u pojedinačnog bolesnika, i u vremenskim kohortama (nove generacije imaju težu formu), a Crohnova bolest u četvrtine oboljele djece u prve dvije godine od postavljanja dijagnoze mijenja fenotip iz upalnog, koji je najčešći, u penetrirajuće-stenozirajući oblik bolesti (3, 4, 6). Zbog svih osobitosti fenotipa bolesti u djece, nedavno je tiskana tzv "Pariška" pedijatrijska modifikacija trenutno važeće Montrealske klasifikacije kroničnih

upalnih bolesti crijeva (10). Dječja dob ima i terapijskih implikacija, primjerice, isključiva enteralna prehrana (a ne kortikosteroidi) lijek je izbora za indukciju remisije Crohnove bolesti, dok elektivni kirurški zahvati imaju važniju ulogu u djece u usporedbi s odraslim bolesnicima u obje kronične upalne bolesti crijeva (11-13). Biološka terapija, poglavito anti-TNF lijekovi, primjenjuju se u djece više od 10 godina. Štoviše, do trenutka FDA-ove registracije infliksimaba za primjenu u pedijatriji godine 2006. ovaj je lijek primilo već 10,000 djece mlađe od 18 godina (16).

Namjena je ovog članka prikazati specifičnosti dječje dobi glede primjene bioloških lijekova u bolesnika s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom. U usporedbi s odraslim bolesnicima, broj ispitivanja u djece je manji, pretežito je riječ o kohortnim studijama dok su one prospektivne i randomizirane vrlo rijetke. U Hrvatskoj je godine 2008. infliksimab registriran za primjenu u djece s Crohnovom bolesti, dok je nedavno (rujan 2013.) za istu indikaciju u djece odobrena primjena i adalimumaba.

SMJERNICE ZA PRIMJENU BIOLOŠKE TERAPIJE U DJECE

Smjernica 1a Anti-TNF lijekovi (infliksimab, adalimumab) su indicirani za liječenje umjereno teškog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u djece, koja su rezistentna na standardnu terapiju enteralnom prehranom, kortikosteroidima i imunomodulatornim lijekovima, ili je zbog razvoja komplikacija ne podnose (EL2b, RGB).

Smjernica 1b Ako nakon inicijalne primjene uslijedi remisija, redovita primjena anti-TNF lijekova indicirana je za održavanje remisije Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika (EL1b, RGA).

Primjenom infliksimaba postiže se remisija u 55 % do 85 % pedijatrijskih bolesnika s umjereno teškim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (15, 16). U istim tim okolnostima i adalimumab se pokazao učinkovitim, pogotovo ako je primjenjen kao prvi biološki lijek; prijelaz s jedne na drugu biološku terapiju obično rezultira slabijim učinkom (17-19). Pojedine su studije uputile na mogućnost da je učinkovitost bioloških lijekova bolja u novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika (20, 21), no druga ispitivanja to nisu potvrdila (22). Međutim, zbog mogućih komplikacija lijek se primjenjuje u djece koja su rezistentna na standardnu terapiju enteralnom prehranom, steroidima i imunomodulatornim lijekovima ili je ta terapija dovela do komplikacija koje onemogućavaju njihovu daljnju uporabu (11). Nakon jednom postignute remisije, indicirano je nastaviti s regularnom primjenom (svakih 8 tjedana kod infliksimaba; svaki drugi tjedan kod adalimumaba), budući da to pridonosi održavanju remisije bez istodobnog davanja steroida, zatvaranju fistula i poboljšanju rasta djece s Crohnovom bolesti (11, 15, 23, 24). Inicijalna, primarna učinkovitost lijeka procjenjuje se nakon treće doze, tj. šesti tjedan kod infliksimaba ili četvrti tjedan kod adalimumaba (24).

Smjernica 2a U djece s akutnim, teškim ulceroznim kolitisom, u koje intravensko davanje kortikosteroida nije dovelo do poboljšanja, infliksimab se može ordinirati kao druga linija terapije, kao alternativa ciklosporinu (EL4, RGC).

Smjernica 2b Uporabu infliksimaba valja razmotriti u liječenju djece s kroničnim, perzistentno aktivnim ulceroznim kolitisom, koja su rezistentna ili ovisna o kortikosteroidima i refrakтерна na terapiju aminosalicilatima i imunomodulacijskim lijekovima (EL1b, RGB).

Dosadašnja iskustva s uporabom biološke terapije u liječenju ulceroznog kolitisa temelje se na primjeni infliksimaba u djece s kronično aktivnim umjereno teškim do teškim oblikom bolesti koja je rezistentna na standardnu terapiju (25), te posebno u djece s akutnim teškim oblikom bolesti (26-28). U ovoj posljednjoj skupini, infliksimab se preporuča kao druga linija terapije, kao alternativa ciklosporinu, a nakon neuspjeha intra-

venskog davanja kortikosteroida. Ispitivanja pokazuju da u tim okolnostima u remisiju uvodi tri četvrtine bolesnika te da će redovitom primjenom infliksimaba u remisiji ostati svaki drugi bolesnik do kraja prve godine liječenja (27-30). Štoviše, procjenjuje se da će nakon dvije godine terapije kolektomiju izbjeći oko 60 % djece s teškim akutnim oblikom ulceroznog kolitisa (29). Na pitanje treba li u bolesnika u kojih prethodno nisu korišteni imunomodulatorni lijekovi, uporabu infliksimaba nastaviti s ciljem održavanja remisije ili ga valja primijeniti samo inicijalno s ciljem premoštenja do postizanja učinka imunomodularnih lijekova (azatioprina), zbog nedostatka znanstvenih dokaza nije moguće odgovoriti (29, 30). Glede kronično aktivnih težih oblika bolesti, rezistentnih ili ovisnih o primjeni steroida te refrakternih na aminosalicilate i azatioprin, infliksimabom se postiže remisija u malog broja pedijatrijskih bolesnika (20 % - 37 %) (25), ali u nedostatku druge konzervativne terapije njegovu primjenu i tada valja uzeti u obzir (29, 30). O učinkovitosti adalimumaba postoji vrlo malo znanstvenih dokaza u djece s ulceroznim kolitisom i najnovije ga smjernice preporučuju samo u slučajevima u kojima su djeca postala intolerantna ili rezistentna na prethodnu uporabu infliksimaba (30).

OSOBITOSTI PRIMJENE U DJECE

Naputak za kliničku primjenu 1a U indukciji remisije infliksimab se daje u tri doze (druga doza 2 tjedna, a treća doza 6 tjedana nakon prve infuzije). U cilju prevencije relapsa, ista se doza nastavlja primjenjivati svakih 8 tjedana. Adalimumab se primjenjuje u dvije doze u razmaku od dva tjedna te zatim svaki drugi tjedan. Za održavanje učinkovitosti liječenja u značajnog broja pedijatrijskih bolesnika dozu anti-TNF lijeka nužno je povisiti ili interval između aplikacija skratiti.

Infliksimab se u djece primjenjuje u dozi od 5 mg/kg u infuziji koja se ponavlja 2 i 6 tjedana nakon prve primjene te nakon toga svakih 8 tjedana. Primjena adalimumaba započinje dozom od 100 mg/m² ili 160 mg za djecu s tjelesnom masom (TM) višom 40 kg te 80 mg ako je TM manja od 40 kg i nastavlja se drugom dozom od 50 mg/m² (80 mg za djecu s TM > 40 kg; 40 mg za djecu s TM < 40 kg) nakon dva tjedna. Nakon inicijalne terapije, adalimumab se primjenjuje u dozi od 25 mg/m² (40 mg ako je TM > 40 kg; 20 mg ako je TM < 40 kg) svaki drugi tjedan (26, 31). Nažalost, gotovo dvije trećine djece nakon uspješne inicijalne terapije, za održavanje remisije trebaju nastavno davanje lijeka, tj. ovisno je o daljnjoj primjeni bez koje nastupa relaps bolesti (31). Za održavanje remisije učinkovitija je redovita, u usporedbi s epizodnom primjenom infliksimaba (nakon pogoršanja bolesti) te ako se daje svakih 8, a ne svakih 12 tjedana (15, 17). Također, u više od 40 % djece za održavanje remisije dozu anti-TNF lijeka

treba udvostručiti ili vremenski interval između aplikacija skratiti (11,17,22,30). Štoviše, nakon 5 godina terapije, primjena infliksimaba prestala je biti učinkovita u svakog drugog pedijatrijskog bolesnika (22).

Naputak za kliničku primjenu 2 Komplikacije biološke terapije u djece ne razlikuju se po učestalosti i vrsti od nuspojava koje se javljaju u odraslih bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva. Istodobna primjena imunomodulatornih i anti-TNF lijekova povisuje mogućnost oportunističkih infektivnih bolesti te stoga u djece nije preporučljiva. Mlađa dob, muški spol i Crohnova bolest te istodobna primjena anti-TNF-a i imunomodulatorne terapije rizični su čimbenici za pojavu rijetkog ali vrlo malignog hepatospleničnog limfoma.

Primjena anti-TNF lijekova relativno je sigurna, a alergijske reakcije i gornje respiratorne infekcije najučestalije su nuspojave terapije. Najčešće su blažeg intenziteta, javljaju se rano nakon davanja lijeka i češće su u djevojčica (17, 32-34). Unatoč tim relativno povoljnim rezultatima opisani su i smrtni slučajevi od sepse te teže oportunističke infekcije poglavito s gljivicama, listerijom, pneumocistisom i virusima rizik kojih povisuje istodobna primjena imunomodulatorne terapija. Riječ je o kombinaciji koja usporava razvoj protutijela na anti-TNF lijekove i rabi se u teškim refrakternim oblicima bolesti (24, 30). Slijedom navedenoga, u recentnim ECCO-vim smjericama preporuča se kombinaciju rabiti samo u iznimnim slučajevima, nakon detaljnog obrazloženja bolesniku i njegovim roditeljima (11). U 20-tak bolesnika dosad liječenih kombinacijom bioloških (anti-TNF) i imunomodulatornih (azatioprin) lijekova te u oko 16 bolesnika liječenih samo azatioprinom opisana je pojava vrlo malignog hepatospleničnog limfoma T stanica, koji završava smrtnim ishodom u gotovo svih bolesnika unutar godine dana od postavljanja dijagnoze (35). Najčešće se radilo o vrlo mladim bolesnicima muškog spola, koji su svi, izuzev dva, bolovali od Crohnove bolesti (35, 36). Upravo zbog rizika pojave limfoma, u djece se uporaba anti-TNF lijekova preporuča u bolesnika s teškom i refrakternom bolesti, tj. kao "step-up", a ne kao "top-down" terapija (11, 17, 24, 30).

LITERATURA

1. Dubinsky M. Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 21: 413-20.
2. Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S i sur. Incidence trends of paediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003; a national wide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1778-83.
3. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L i sur. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10 - to 19 year old age group (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1133-42.

4. de Bie CI, Paerregaard A, Kolaček S i sur. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS registry. *JPGN* 2012;54:374-380.
5. Levine A, de Bie CI, Turner D i sur. Atypical disease phenotype in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:370-77.
6. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE i sur. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1114-22.
7. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J i sur. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1038-41.
8. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM i sur. Guidelines for management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 839-49.
9. Mackner L, Crandall W. Long term psychosocial outcomes reported by children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1386-92.
10. Levine A, Griffiths A, Markowitz J i sur. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris Classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17: 1314-21.
11. 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. *JCC* 2010;4:63-101
12. Biancone L, Michetti P, Travis S i sur. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Special situation. *JCC* 2008; 2: 63-92.
13. Critch J, Day AS, Otley A i sur. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn's Disease. *JPGN* 2012; 54: 298-305.
14. Horsham PA: Centocor letter, May, 2006.
15. Hyams JS, Crandall W, Kugathasan S, REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132: 863-73.
16. Lamireau T, Cezard JP, Dabadie A i sur. Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:745-50.
17. De Bie CI, Escher JC, de Ridder L. Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:981-998.
18. Hyams J, Griffiths AM, Markowitz J i sur. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012; 143: 365-74.
19. Russell RK, Wilson ML, Loganathan S i sur. A British Society of Paediatric Gastroenterology, hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 946-53.
20. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137: 192-6.
21. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A i sur. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3189-194.

22. De Bie CI, Hummel TZ, Kindermann A i sur. The duration of effect of infliximab maintenance treatment in pediatric Crohn's disease is limited. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 243-50.
23. Walters DT, Gilman AR, Griffiths AM. Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 424-30.
24. Ruemelle F, Turner D, Levine A i sur. Management of pediatric Crohn's disease: Joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *JCC* (in submission).
25. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A i sur. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2010; doi:10.1038
26. Russell RK, Wilson ML, Loganathan S i sur. A British Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 946-53.
27. Turner D, Mack D, Leleiko N i sur. Severe pediatric ulcerative colitis: A prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology* 2010; 138: 2282-91.
28. Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 440-9.
29. Turner D, Travis SPL, Griffiths AM i sur. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: A systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011; doi:10.1038.
30. Turner D, Levine A, Escher J i sur. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *JPGN* 2012; 55: 340-60.
31. Wewer V, Riis L, Vind I i sur. Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 40-5.
32. Stephens MC, Stepanski MA, Mamula P i sur. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at a pediatric inflammatory bowel disease centre. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 104-11.
33. Veereman-Wauters G, dr Ridder L, veres G, Kolacek S i sur. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD. *ESPGHAN IBD Porto Group Commentary. JPGN* 2012; 54: 830-37.
34. Friesen CA, Calabro C, Christenson K i sur. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 265-9.
35. Mackey AC, Green L, Leptak C i sur. Hepatosplenic T-cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 386-8.
36. Kotylar DS, Osterman MT, Diamond RH i sur. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 9: 36-41.

S U M M A R Y

ROLE OF ANTI-TNF THERAPY (BIOLOGICS) IN THE TREATMENT OF CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN CHILDREN

S. KOLAČEK

Referral Centre for Pediatric Gastroenterology & Nutrition, Children's Hospital Zagreb, University of Zagreb Medical School, Zagreb, Croatia

Inflammatory bowel disease (IBD) is diagnosed already during childhood or adolescence in every fourth patient. Compared to adult population, whereby recent studies show a tendency towards stabilization, incidence rates for children continue to rise. Though many features are shared with adult onset disease, paediatric ulcerative colitis and Crohn's Disease are, both, more aggressive and extensive already at diagnosis, with disease behaviour that changes with time. Therapeutic approaches, therefore, have to be adapted to specific needs of paediatric population. Aim of the article was to formulate guidelines on the role of biologic therapy in the treatment of paediatric onset inflammatory bowel disease, namely on the use of anti-TNF agent infliximab as it is the only biologic drug registered for use in children with IBD. Recommendations are based on systematic review of the evidence in paediatric patients whenever it was available. However, due to lack of good randomised studies, adult practice was also taken into consideration. Finally, recommendations were discussed on the consensus conference of all experts participating in the development of guidelines for adult and paediatric patients. The recommendations are developed for Crohn's Disease and for Ulcerative Colitis, separately with respect to remission induction and for relapse prevention. Level of evidence is stated and following this procedure, recommendations are graded. Practice points are also provided with the aim to guide clinicians on the ward how to use biologics in the clinical practice. Complications of the treatment that are specific for children with inflammatory bowel disease are also addressed. These guidelines and practice points provide a structured guide for the use of anti-TNF therapy in the treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in paediatric patients.

Key words: inflammatory bowel disease, children, role of anti-TNF therapy

INDEKSI AKTIVNOSTI UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

MIROSLAVA KATIČIĆ

Klinička bolnica "Merkur", Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Kronične upalne bolesti crijeva (IBD) čine dva entiteta: Crohnova bolest (CD) i ulcerozni kolitis (UC). Oba pripadaju skupini idiopatskih bolesti probavnog trakta karakteriziranih rekurentnim razdobljima značajne upalne aktivnosti i razdobljima remisije. Važno obilježje obih bolesti je izrazita raznolikost kliničkih značajki, kao i biokemijskih, endoskopskih i histoloških nalaza, između različitih bolesnika. Upravo ta raznolikost aktivnosti bolesti zahtijeva objektivno mjerenje te aktivnosti kao preduvjeta za racionalan odabir terapije. U današnje je vrijeme dostupan veliki broj indeksa aktivnosti za obje bolesti. Mogu se podijeliti na pretežno subjektivne (kliničke), donekle objektivne (endoskopsko-histološke, biokemijske) ili kombinaciju obih pristupa. Međutim, svi su ti indeksi komplicirani i zahtijevaju dosta vremena, pa je njihova uporaba vezana uglavnom za klinička istraživanja. Unatoč postojanju različitih indeksa aktivnosti, još uvijek u literaturi ne postoji dogovor koji bi od njih bio najbolji. U svakodnevnoj se praksi većina gastroenterologa oslanja na svoju opću kliničku prosudbu, što je manje reproducibilno, ali puno jednostavnije za donošenje odluka u vođenju bolesnika. Zadatak ovoga rada je dati pregled indeksa aktivnosti bolesti (s naglaskom na one koji su u najčešćoj uporabi), uz analizu njihove primjenjivosti, značenja i ograničenja.

Ključne riječi: upalne bolesti crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, indeksi aktivnosti

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Miroslava Katičić, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju
Klinička bolnica "Merkur"
Zajčeva 19
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: mkaticic@mef.hr

1. ULCEROZNI KOLITIS

Ulcerozni kolitis (UC) karakteriziran je kroničnom negranulomatoznom upalom sluznice kolona. Bolest zahvaća rektum i širi se u kontinuitetu proksimalno. S obzirom da je klinička slika izrazito varijabilna s razdobljima relapsa i remisije bolesti, vrlo je važno definirati aktivnost bolesti, posebno zato jer o tome uvelike ovisi terapijski pristup.

1.1. Procjena proširenosti bolesti

Prije same definicije aktivnosti, potrebno je ustanoviti proširenost bolesti. Montrealskom se klasifikacijom iz 2005. godine (1), koju je podržalo i Europsko društvo za Crohnovu bolest i kolitis (ECCO *European evidence-based Consensus*) (2) ulcerozni kolitis prema makroskopskom izgledu sluznice tijekom kolonoskopskog pregleda može definirati kao proktitis, lijevostrani i prošireni kolitis (tablica 1.). Populacijske skandinavske studije su pokazale da u vrijeme postavljanja dijagnoze 40 % bolesnika s UC ima bolest ogra-

ničenu samo na rektum (ulcerozni proktitis, distalni ulcerozni kolitis), 30-40 % ima zahvaćenu sluznicu sve do lijenalne fleksure (ulcerozni proktosigmoiditis, lijevostrani kolitis), a u 20-30 % bolest je aktivna i proksimalnije od lijenalne fleksure odnosno zahvaća cijeli kolon (prošireni UC, pankolitis) (3,4).

Tablica 1.

Proširenost ulceroznog kolitisa (Montrealski konsensus)

Oznaka	Proširenost	Opis
E1	Proktitis	UC zahvaća samo rektum (proksimalna granica bolesti niže je od rektosigmoidalnog prijelaza)
E2	Lijevostrani kolitis	UC proširen na kolon distalnije od lijenalne fleksure (analogno 'distalnom' kolitisu)
E3	Prošireni (ekstenzivni) kolitis	UC proširen i proksimalnije od lijenalne fleksure, uključujući i pankolitis

Proširenost kolitisa ima značajan utjecaj na odluku o načinu liječenja bolesnika (ECCO Statement 2A); temeljem proširenosti određuje se ne samo treba li bolesnik sistemsku ili/i topičku terapiju [EL1b, RG B], već i način i potrebu za daljnjim kliničkim praćenjem bolesti [EL2, RG B]. Primjerice, topička terapija je prvi izbor za bolest lokaliziranu na rektum (supozitorije) i sigmoidu, odnosno lijevi kolon (klizme), dok se sistemski (oralna ili parenteralna) terapija dodaje (uz topičku) pri proširenosti bolesti proksimalnije od lijevalne fleksure odnosno u slučaju ekstenzivnog kolitisa (prije nazvanog pankolitisa) [EL1b, RG B]. Populacijske studije dugotrajnog praćenja bolesnika s UC pokazale su da o proširenosti bolesti ovisi i rizik razvoja karcinoma kolona. Rizik je neznatan ili ga nema u slučaju bolesti lokalizirane samo na rektum, a raste s proširenosti bolesti na 2,8 (95 %CI 1,6-4,4) kod lijevostranog kolitisa i na 14,8 (95 %CI 11,4-18,9) u slučaju ekstenzivnog kolitisa. Stoga se savjetuje da se bolesnici s lijevostranim i proširenim kolitisom podvrgavaju kontrolnim kolonoskopijama u razmacima ne manjim od 8 do 10 godina.

1.2. Mjerenja aktivnosti bolesti u UC

Većina indeksa aktivnosti bolesti u UC kreirana je tijekom različitih kliničkih terapijskih pokusa. Često su temeljeni na nedovoljno definiranim kriterijima, poseb-

no ako uzimaju u obzir kliničke podatke poput broja pražnjenja stolica, "nelagode" ili boli u trbuhu, "općeg" stanja bolesnika ili slično s obzirom da su "normalni" nalazi za te kriterije nedovoljno definirani i ovisni o subjektivnoj procjeni bolesnika ili liječnika. Zbog toga sve radne skupine naglašavaju da se u budućnosti treba razmatrati pokušaj ocjene aktivnosti bolesti temeljen na čvršćim i strogo definiranim kriterijima.

1.2.1. Indeksi aktivnosti bolesti temeljeni na kliničkim i biokemijskim parametrima

1.2.1.1. Trueloveov i Wittsov indeks aktivnosti bolesti

Truelove i Witts su 1955. godine (5), ocjenjujući rezultate liječenja aktivnog UC oralnim kortikosteroidom, bolest podijelili u tri kategorije: blagu, umjereno tešku i tešku. Podjela je bazirana na 6 varijabli: broju stolica na dan, pojavi krvi u stolici, temperaturi, pulsu, hemoglobinu i sedimentaciji eritrocita (tablica 2). Autori su definirali "kliničku remisiju" kao 1-2 stolice na dan, bez primjesa krvi, bez sistemskih simptoma kao što su povišena temperatura i tahikardija, uz "normalni" hemoglobin i sedimentaciju. Mada ovaj indeks može biti uspješan, uz endoskopski nalaz kao dokaz mukozne aktivnosti, u odabiru bolesnika za kliničko-terapijske pokuse, glavni mu je nedostatak mali broj (samo tri) razine težine bolesti i niska senzitivnost zbog loše definiranih kliničkih kriterija i nemogućnosti kreiranja kvantitativnog zbroja ("score") potrebnog za ocjenu aktivnosti kod praćenja bolesti i uspjeha terapije.

Tablica 2.

Indeks aktivnosti bolesti u UC, prema Truelove and Wittsu

	Blaga	Umjereno teška	Teška
Krvave stolice/dan	<4	4 ili više, ako je	≥6 uz to
Puls	<90/min	≤90/min	>90/min ili
Temperatura	<37.5 °C	≤37.8 °C	>37.8 °C ili
Hemoglobin	>11.5 g/dL	≥10.5 g/dL	<10.5 g/dL ili
SE	<20 mm/h	≤30 mm/h	>30 mm/h ili
ili CRP	Normalan	≤30 mg/L	>30 mg/L

1.2.1.2. Montrealska klasifikacija aktivnosti bolesti

Ova je klasifikacija bazirana gotovo u potpunosti na Trueloveovim i Wittsovim kriterijima, ali je modificirana prema sadašnjim kliničkim potrebama (tablica 3) (6). Naglašena je potreba odvajanja blagog od umjereno aktivnog kolitisa s obzirom da mogu postojati razlike u djelotvornosti liječenja. Jednostavni klinički test za postavljanje razlike između blagog i umjereno ak-

Tablica 3.

Montrealska klasifikacija aktivnosti bolesti u UC

	S0	S1	S2	S3
	Remisija	Blagi	Umjereni	Teški
Broj stolice/dan	Bez simptoma bolesti	≤4	>4	≥6
Krv u stolici		Može biti prisutna	Prisutna	Prisutna
Puls		Sve normalno	Nedostaju ili su minimalni znaci sistemske toksičnosti	>90/min ili
Temperatura				>37.5 °C ili
Hemoglobin				<10.5 g/dL ili
SE				>30 mm/h ili
ili CRP				>30 mg/L

ktivnog UC je pozitivan test sluzničke vulnerabilnosti (engl. "mucosal friability"). Test je pozitivan ako se tijekom rekto-sigmoido-kolonoskopije izazove krvarenje laganim pritiskom sluznice crijeva zatvorenim bioptičkim kliještima.

1.2.1.3. Powell-Tuckov indeks aktivnosti (St. Mark's Index)

Powell-Tuck su 1978. godine (7), ocjenjujući rezultate kontrolirane oralne primjene prednisolona, opisali mjerenje aktivnosti bolesti (kasnije nazvanim Powell-Tuckovim indeksom) temeljeno na 10 kliničkih varijabli (tablica 4.). Raspon bodova bio je 0 do 20. Dodatno je uvrštena i 11. varijabla - nalaz sigmoidoskopije, koja je povećala broj mogućih bodova na 22. Remisija je definirana sa 0 bodova, a poboljšanje smanjenjem početnog zbroja za 2 boda. Međutim, ni Powell-Tuckov indeks, niti definicija remisije ili poboljšanja nije prošla provjeru valjanosti (engl. *validation*).

1.2.1.4. Ostali indeksi aktivnosti bolesti temeljeni na kliničkim i biokemijskim pokazateljima

U literaturi se može naći veliki broj različitih indeksa aktivnosti u UC, uglavnom vezanih za ocjenjivanje djelotvornosti pojedinih terapijskih protokola, od kojih su samo neki prošli provjeru valjanosti.

1.2.1.4.1. Indeks kliničke aktivnosti (Clinical Activity Index – CAI, Rachmilewicz indeks)

Rachmilewitz i sur. su 1988. godine (8) za ocjenu rezultata liječenja mesalazinom koristili 7 kliničkih varijabli: broj stolica, krv u stolici, opći utisak istraživača o stanju simptoma (engl. *investigator's global assessment of symptomatic state*), bol ili grčevi u trbuhu, povišenu temperaturu ovisnu o kolitisu, ekstraintestinalne manifestacije i laboratorijske nalaze. Broj bodova varirao je od 0 do 29. Veći broj bodova označavao je i teži oblik bolesti, a značajnost je provjerena na jednoj studiji u kojoj je klinička remisija definirana sa ≤ 4 bodova (9).

1.2.1.4.2. Indeks aktivnosti (Activity Index AI - Seo indeks)

Seo i suradnici su 1992. godine (10) opisali indeks aktivnosti testiran na 18 kliničkih, laboratorijskih i endoskopskih varijabli od kojih je 5 varijabli prošlo multivarijatnu regresijsku analizu. AI su računali iz sljedeće formule: $AI = 60 \times \text{krvave stolice} + 13 \times \text{broj stolica} + 0.5 \times \text{sedimentacija eritrocita} - 4 \times \text{hemoglobin} - 15 \times \text{albumin} + 200$.

Tablica 4.

Powell-Tuckov indeks aktivnosti – bodovni sistem

Simptomi i nalazi		Bodovi
Simptomi		
Broj stolica	3-6	1
	>6	2
Konzistencija stolice	Formirana	0
	Poluformirana (kašasta)	1
	Tekuća	2
Bol u trbuhu	Prije/iza pražnjenja stolice	1
	Dugotrajna	2
Anoreksija		1
Mučnina/povraćanje		1
Opće stanje	Normalno	0
	Lagano poremećeno	1
	Smanjene aktivnosti	2
	Nemogućnost rada	3
Ekstrakoloničke manifestacije (oko, usta, zglobovi, koža)	Jedna/lagane	1
	Više od jedne/teške	2
Nalazi		
Osjetljivost trbuha na palpaciju	Lagana	1
	Značajna	2
	Brani stijenku	3
Tjelesna temperatura (°C)	<37,1	0
	37,1–38	1
	>38	2
Krv u stolici	Tragovi	1
	Više od tragova	2
Sigmoidoskopija	Bez krvarenja	0
	Vulnerabilnost	1
	Spontano krvarenje	2

Zbroj mogućih bodova kreće se od 50 do 250. Broj bodova <150, 150-200 i >200 dobro je korelirao s blagim, umjerenom teškim i teškim oblikom kolitisa prema Trueloveovom i Wittsovom indeksu aktivnosti. U daljnjim studijama liječenja bolesnika s teškim UC, AI broj bodova <180 nakon dvotjedne i.v. kortikosteroidne terapije pretpostavlja remisiju, a broj >200 označava potrebu za kolektomijom (11). AI indeks značajno je korelirao s endoskopskim nalazima i drugim indeksima (12) kao i s kliničkom remisijom ili potrebom za kolektomiju pri terapiji s infliksimabom (13).

1.2.1.4.3. Lichtigerov indeks (Modified Truelove and Witts Severity Index - MTWSI)

Lichtiger i sur. su 1990. godine (14) u pilot-studiji ocjene djelotvornosti intravenske primjene ciklosporina koristili modificirani Trueloveov i Wittsov indeks. Uz originalne varijable dodali su: noćna pražnjenja, fekal-

nu inkontinenciju, opće stanje, osjetljivost trbuha i potrebu za antidijaroičima.

1.2.1.4.4. Jednostavan klinički indeks aktivnosti kolitisa (Simple Clinical Colitis Activity Index – SCCAI)

Walmsley i sur. su 1998. godine (15) opisali novu modifikaciju Powell-Tuckovog indeksa. Originalnih 10 varijanti nadopunili su sa sigmoidoskopskim nalazom, noćnim pražnjenjem i potrebom za urgentnim defekacijama. Multivarijatnom regresijskom analizom razvili su formulu koju je činilo 6 varijabli: broj stolica (danju), broj stolica (noću), urgentno pražnjenje, krv u stolici, opće stanje i ekstrakoloničke manifestacije, a koja je dobro korelirala u ocjeni postizanja remisije i poboljšanja s drugim indeksima i smanjivala potrebu za kontrolnim endoskopskim pregledima.

1.2.1.4.5. Physician's Global Assessment – PGA, Investigators Global Evaluation, Improvement Based On Individual Symptom Scores, Ulcerative Colitis Clinical Score – UCCS i Patient-defined remission – PDR

U navedenih 5 indeksa aktivnosti, autori su više pozornosti obratili subjektivnim ocjenama istraživača i/ili bolesnika u evaluaciji rezultata liječenja pojedinim metodama. Hanauer i sur. su 1993. godine (16) uspjeh djelovanja mesalazina mjerili poboljšanjem ili pogoršanjem niza kliničkih parametara uključujući i individualnu ocjenu istraživača, slično kao i 1998. godine (17), kada su na sličan način kreirali novi indeks ocjenjujući djelovanje budesonidskih klizmi. Levin i suradnici su 2002. godine (18) pri ispitivanju djelovanja balsalazida, u mjerenje poboljšanja bolesti, uz uobičajeno bodovanje za broj stolica, krv u stolici, bol u trbuhu i si-

gmoidoskopski nalaz, uveli i ocjenu stanja samog bolesnika, slično kao i Feagen 2005. godine (19) u mjerenju aktivnosti bolesti nakon uporabe anti- $\alpha 4\beta 7$ integrinskog protutijela (MLN-02). U 2005. godini Higgins i sur. (20) su objavili ocjenu aktivnosti bolesti temeljenu samo na subjektivnom osjećaju bolesnika. Bolesnici su tijekom svakog posjeta liječnicima uspoređivali svoje stanje s onim prilikom prethodne kontrole i bodovali ga kao: 1-značajno bolje, 2-nešto bolje, 3-neznatno bolje, 4-nepromijenjeno, 5-neznatno lošije, 5-nešto lošije i 7-znatno lošije. Bolesnici koji su svoje stanje ocijenili kao znatno bolje i nešto bolje definirani su kao poboljšani, dok su ostali smatrani nepromijenjeni. Ocjena remisije ovim načinom imala je osjetljivost od 86 % i specifičnost od 76 %.

1.2.2. Indeksi aktivnosti bolesti temeljeni samo na procjeni endoskopske aktivnosti

U pregledu literature može se naći niz studija koje pokušavaju procijeniti djelotvornost terapijskih postupaka temeljem procjene endoskopske aktivnosti UC. Najpoznatiji indeksi aktivnosti, poput Truelove-Wittsovog i Powell-Tuckovog indeksa, imaju i dodatnu sigmoidoskopsku procjenu. Od studije do studije se za ocjenu endoskopske aktivnosti rabe različiti kriteriji (tablica 5.), poput stupnja hiperemije, nodulariteta, nalaza krvnih žila, vulnerabilnosti sluznice, stupnja krvarenja ili oštećenja sluznice (nalaza eksudata, erozija, ulkusa, pseudopolipa ili sl.). Međutim, naglašeno je da nedostaci preciznih definicija endoskopskih opisa mogu dovesti do značajnih razlika u procjenama između različitih istraživača (*interobserver variability*), zbog čega procjene aktivnosti bolesti temeljene samo na endoskopskim nalazima uglavnom nisu prošle ozbiljne provjere valjanosti (19,21,22).

Tablica 5.
 Endoskopski indeksi aktivnosti bolesti

Indeks	0	1	2	3
Baron JH	Normalni nalaz: mat sluznica, krvožilni splet dobro vidljiv, bez spontanog krvarenja ili krvarenja na lagani dodir.	Patološki nalaz, ali bez krvarenja: između 0 i 2	Umjereno krvarenje: bez spontanog krvarenja, ali krvarenje na lagani dodir	Ozbiljno krvarenje: spontano krvarenje vidljivo ispred instrumenta i nakon laganog dodira
Schroeder KW	Normalni nalaz – inaktivna bolest.	Blaga aktivnost (eritem, smanjen krvožilni crtež, blaga vulnerabilnost)	Umjerena (značajni eritem, eodostatak krvožilnog crteža, vulnerabilnost, erozije)	Teški oblik: (spontano krvarenje, ulceracije)
Feagan i sur.	Normalna glatka i sjajna sluznica, vidljive krvne žile, bez vulnerabilnosti	Granulirana sluznica bez vidljivih krvnih žila, hiperemija, bez vulnerabilnosti	Kao 1, postoji vulnerabilnost, ali nema spontanog krvarenja	Kao 2, postoji spontano krvarenje

Tablica 6.
Mayo indeks (zbroj)

Mayo indeks	0	1	2	3
Broj stolica	Normalan	1–2/dnevno >od normale	3–4/dnevno >od normale	5/dnevno >od normale
Krv u stolici	Nema	Tragovi	Povremeno	Uglavnom
Sluznica crijeva	Normalan nalaz	Blaga vulnerabilnost	Srednje izražena vulnerabilnost	Spontano krvarenje
Procjena općeg stanja	Normalno	Blago poremećeno	Srednje poremećeno	Teško poremećeno

1.2.3. Indeksi aktivnosti bolesti temeljeni na zajedničkoj procjeni aktivnosti bolesti: kliničkoj i endoskopskoj

Mnoge procjene aktivnosti bolesti inkorporiraju obje vrste parametara, kliničke i endoskopske, u jedan zajednički indeks aktivnosti. Međutim, zanimljive su komparacije između posve kliničkih procjena aktivnosti i onih kojima su dodani endoskopski parametri. Najčešće autori ovih studija zaključuju da “invazivnost” (uključenje endoskopskih parametara) ne doprinosi značajno kvaliteti procjene aktivnosti bolesti u usporedbi s onom temeljenom samo na kliničkim parametrima.

1.2.3.1. Mayo Clinic indeks (Mayo Clinic Score, Disease Activity Index – DAI)

Schroeder i sur. su 1987. Godine (22) publicirali rezultate kliničke studije djelotvornosti sporo otpuštajućeg mesalazina (Asacol-a) u liječenju UC. Pri tome su aktivnost bolesti prije i nakon liječenja mjerili novim indeksom koji je uključivao 4 parametra: broj stolica, krv u stolici, endoskopski nalaz sluznice i ocjenu istraživača o općem stanju bolesnika, u koju je bila uključena i bolesnikova procjena svog stanja (tablica 5). Broj mogućih bodova iznosio je od 0 do 12. Kompletna remisija je definirana kao normalizacija broja stolica bez primjese krvi, uz uredan endoskopski nalaz sluznice kolona i dobro opće stanje bolesnika. Djelomično poboljšanje zahtijeva poboljšanje (minimalno 1 bod) u ocjeni općeg stanja, poboljšanje barem jednog, s izostankom pogoršanja ostalih parametara. Međutim, ni Mayo indeks, niti definicije potpune remisije i djelomičnog poboljšanja nisu formalno prošli provjeru valjanosti (23).

Unatoč tome, njihova je klinička valjanost pokazana i na kliničkim studijama djelotvornosti infliksimaba, jer su se obje definicije poboljšanja značajno podudarale s drugim indeksima poboljšanja kvalitete života bolesnika (24).

1.2.3.2. Sutherlandov indeks (Disease Activity Index – DAI, UC Disease Activity Index - UCDAI)

Sutherland i sur. (25) su 1987. godine koristili vrlo sličan indeks za procjenu djelotvornosti mesalazinskih klizmi u aktivnom distalnom UC. Jednako kao u Mayo Clinic indeksu bodovali su 4 parametra: broj stolica, rektalno krvarenje, nalaz sluznice crijeva i liječnikovu procjenu aktivnosti bolesti. Poboljšanje nakon liječenja definirano je statistički značajnim smanjenjem zbroja početnih bodova. Iako ni ovaj indeks nije prošao formalnu procjenu vrijednosti, pokazao je dobru korelaciju s naprijed navedenim indeksom “Patient-Defined-Remission” indeksom.

Zbirni prikaz najvažnijih indeksa aktivnosti temeljenih na kliničkim i biokemijskim parametrima prikazan je na tablici 7 (26).

Tablica 7.

Najčešće korišteni indeksi aktivnosti bolesti kod ulceroznog kolitisa

	Powell-Tuck	Sutherland	Rachmilewitz	Mayo
Učestalost stolica	X	X	X	X
Krv u stolici	X	X	X	X
Opće osjećanje	X	X		
Bol u trbuhu	X		X	
Konzistencija stolice	X			
Mučnina	X			
Gubitak težine	X			
Ekstraintestinalne manifestacije	X		X	
Temperatura	X			
Sedimentacija			X	
Opća ocjena liječnika				X
Sigmoidoskopija	X	X	X	X

1.2.4. Metode mjerenja kvalitete življenja bolesnika s UC

Aktivnost bolesti ima direktan utjecaj na kvalitetu življenja bolesnika. Stoga se uvid u kvalitetu življenja bolesnika može shvatiti kao jednu od metoda procjene aktivnosti bolesti. U tu se svrhu može koristiti, jednako kao i u bolesnika s Crohnovom bolešću, Upitnik za upalne bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ*) (27). Njegovih 32 pitanja pokrivaju 4 područja (funkciju crijeva, emocionalno stanje, opće simptome i socijalni status). Broj bodova dobiven ovim indeksom kreće se od 32 do 224; veći zbroj ukazuje na bolju kvalitetu življenja.

1.2.5. Metode mjerenja histološke aktivnosti bolesti

S obzirom da je u bolesnika s UC bolešću uglavnom zahvaćen rektum, a upalni proces difuzno prožima mukozu koja je lako dostupna uzimanju histoloških uzoraka, rektalna biopsija može biti korisna metoda evaluacije aktivnosti bolesti (28). U obzir se uzima intenzitet polimorfonuklearne i mononuklearne infiltracije, formiranje kriptalnih apscesa i ulceracija, kao i strukturne abnormalnosti površine i kripta. Broj uzoraka potrebnih za analizu nije definiran. Reproducibilnost histološke upalne aktivnosti nije puno proučavan; ograničeni broj rezultata pokazuje dobru podudarnost nalaza različitih patohistologa (29). Korelacija između histološke upalne aktivnosti i ostalih indeksa aktivnosti bolesti, naročito endoskopske, je zadovoljavajuća, posebno ako su uzorci sluznice uzeti u fazi aktivne bolesti. Međutim, mikroskopski nalaz aktivnosti može perzistirati i pri inaktivnom makroskopskom nalazu. Trenutno ni jedan histološki indeks nije optimalni izbor, ali postoji opća preporuka da se i histološka analiza uključi u procjenu aktivnosti bolesti i odgovora na različite terapijske pokušaje. U primjeni su najčešće dva indeksa histološke aktivnosti. Geboesov indeks (30) obuhvaća 6 parametara: strukturne promjene, kronični upalni infiltrat, neutrofilnu i eozinofilnu infiltraciju lamine proprije, neutrofilnu infiltraciju epitela, destrukciju kripta i erozije i ulceracije sluznice. Broj bodova se kreće između 0 i 5,4, a što je zbroj veći to je teža histološka upala. Rileyev indeks (31) analizira također 6 parametara: polimorfonuklearnu infiltraciju lamine proprije, mononuklearnu infiltraciju lamine proprije, kriptalne apscese, depleciju sluzi, integritet sluzničke površine i neregularnost kriptalne arhitekture. Oba su indeksa prošla procjenu valjanosti i posjeduju dobru reproducibilnost.

1.2.6. Zaključak

Iako je u posljednjih pedesetak godina predložen veliki broj različitih indeksa aktivnosti bolesti (32), dosada nijedan nije prošao postupak adekvatnog vrednovanja. Posljednji ECCO konsenzus iz 2008. godine prepoznao je potrebu određivanja stupnja aktivnosti bolesti (ECCO *Statement 2B*) s obzirom da je ona preduvjet donošenja pravilne odluke o načinu liječenja bolesnika [EL1b, RG B]. O aktivnosti bolesti ovisi odluka treba li uopće bolesnik liječenje, odnosno, ako treba, koju razinu: peroralnu, intravensku ili biološku medikamentnu terapiju ili kirurški zahvat. Iz sistematskih je pregleda literature vidljivo da se u dnevnoj praksi najčešće koristi neka od modifikacija Trueloveovog and Wittsovog indeksa, a u kliničkim studijama originalni ili modificirani Mayo Clinic indeks (zbroj). Za sve bolesnike koji ispunjavaju kriterije za teški oblik kolitisa prema Truelove i Wittsu, potrebna je hitna hospitalizacija kako bi se izbjeglo prekasno donošenje važnih odluka i smanjio perioperativni morbiditet i mortalitet [EL4, RGD]. ECCO konsenzus pokazuje da će kombinacija kliničkih, laboratorijskih i endoskopskih parametara s histologijom crijevne sluznice najbolje pomoći kliničarima u odlukama o praćenju i liječenju bolesnika s UC [EL 2, RG B], ali naglašava potrebu boljeg definiranja i vrednovanja kliničkih i endoskopskih indeksa aktivnosti bolesti u UC (ECCO *statement 3K*).

2. CROHNOVA BOLEST

Crohnova je bolest kronična, izrazito heterogena, granulomatozna upala probavnoga trakta. Može zauzeti bilo koji dio probavnog trakta, od usta do anusa, ali su najčešća sjela terminalni dio tankoga crijeva, proksimalni kolon i rektum. Upala uzrokuje dugotrajne i neugodne tegobe i može dovesti do ozbiljnih oštećenja probavnoga trakta. Zbog vrlo različitih kliničkih manifestacija i endoskopske ekspresije, dijagnostika i terapija ove bolesti uglavnom uvijek zahtjeva individualni pristup.

2.1. Procjena proširenosti bolesti

Prvi pokušaji klasifikacije Crohnove bolesti iz 1975. godine (33) bili su temeljeni na anatomske lokalizaciji bolesti, primarno zbog odluke o načinu liječenja, indikacijama za kirurško liječenje i riziku recidiva bolesti. Uz to je primijećeno da su pojedine lokalizacije povezane sa određenim serološkim i genetskim biljezima, primjerice s antineutrofilnim protutijelima. Nešto kasnije, Greenstein (34) dijeli bolesnike s Crohnovom bolesti u dvije različite kliničke skupine, one s perforacijom (fistula, apsces ili slobodna perforacija) ili bez

perforacije (opstrukcija, stalna upalna aktivnost, krvarenje, toksična dilatacija). Navodi da bolesnici s nalazom perforacije nakon kirurškog zahvata brže razvijaju potrebu za reoperacijom nego bolesnici bez perforacije. Tu mogućnost da se pomoću navedenih preoperativnih značajki bolesti predvidi opasnost od postoperativnog recidiva potvrdile su i druge studije (35). Opisane fenotipske značajke su kasnije ugrađene u tzv. "Rimsku klasifikaciju" Crohnove bolesti temeljenu na anatomskoj distribuciji (želudac/dvanaesnik, jejunum, ileum, kolon, rektum, perianalna regija), proširenosti (lokalizirana ili difuzna bolest), potrebi za operacijom (primarni ili rekurentni oblik) i kliničkoj prezentaciji (upalni, fistulirajući ili stenozirajući oblik) (36).

S obzirom da se i ta klasifikacija pokazala nepraktičnom za kliničku uporabu, radne su skupine nastavile s radom. Između 1996. i 1998. godine, na još 5 internacionalnih sastanaka tražila se klasifikacija koja bi bila lakše primjenjiva u rutinskom kliničkom praćenju. Uz naprijed navedene "konstantne" parametre, kao novi se parametri razmatraju: klinički odgovor na kortikosteroidnu terapiju ("Washington draft"), ili pojava ekstraintestinalnih manifestacija bolesti ("Paris draft" i "New York draft"). I dalje prevelik broj subtipova dobivenih predloženim klasifikacijama nužno je tražio daljnje evaluacije. Tijekom svjetskog kongresa u Beču, predložena je nova, jednostavnija klasifikacija, nazvana "Bečka klasifikacija". Ona je uključivala: dob bolesnika kod postavljanja dijagnoze bolesti (A – age: A1 – manje od 40 god. i A2 – jednako ili više od 40 god.), lokalizaciju bolesti (L- location: terminalni ileum - L1, kolon - L2, ileum/kolon - L3 i gornji GI trakt - L4) i kliničku fenotipsku dominantnu prezentaciju (B – behaviour: nestrikturirajući, nepenetrirajući – B1, strikturirajući - B2, penetrirajući – B3) (37). Međutim, nedovoljno definirana fenotipska klasifikacija dovela je i dalje do prevelikih individualnih razlika u procjenama, što je uvelike ograničavalo kliničku primjenu i ove klasifikacije.

Zbog toga su radne skupine ponovo nastavile radom. Tzv. "Montrealska revizija" Bečke klasifikacije (tablica 8.) prezentirana na Svjetskom gastroenterološkom kongresu u Montrealu 2005. godine danas se smatra internacionalnim standardom fenotipske klasifikacije Crohnove bolesti (1). I dalje su ostala tri osnovna kriterija: dob kod postavljanja dijagnoze, lokalizacija bolesti i dominantni fenotip, ali su unutar njih učinjene neke izmjene. Uz dosadašnje lokalizacije: L1 – terminalni ileum, L2 – kolon, L3 – ileum i kolon, dodana je još jedna lokalizacija: L4 – gornji GI trakt. Drugo, i dalje su ostale nepromijenjene dominantne fenotipske prezentacije: B1 – nestrikturirajuća nepenetrirajuća i B2 – strikturirajuća. Međutim, B3 – penetrirajući fenotip obuhvaća samo intra-abdominalne fistule i apscese, dok su perianalne fistule i perianalni apscesi iz-

Tablica 8.

Bečka i Montrealska klasifikacija Crohnove bolesti

	klasifikacija	
	Bečka	Montrealska
Dob kod dijagnoze	A1 ispod 40 god.	A1 ispod 16 god.
	A2 iznad 40 god.	A2 između 17 i 40 god.
		A3 iznad 40 god.
Lokalizacija	L1 ileum	L1 ileum
	L2 kolon	L2 kolon
	L3 ileum i kolon	L3 ileum i kolon
	L4 gornji GI trakt	L4 samo gornji GI trakt*
Dominantni fenotip	B1 nestrikturirajući, nepenetrirajući	B1 nestrikturirajući, nepenetrirajući
	B2 strikturirajući	B2 strikturirajući
	B3 penetrirajući	B3 penetrirajući
		p perianalna bolest promjenjena†

*L4 je modificiran i može biti dodan lokalizaciji L1–L3 ako je uz nju postoji i bolest gornjeg probavnog sustava.

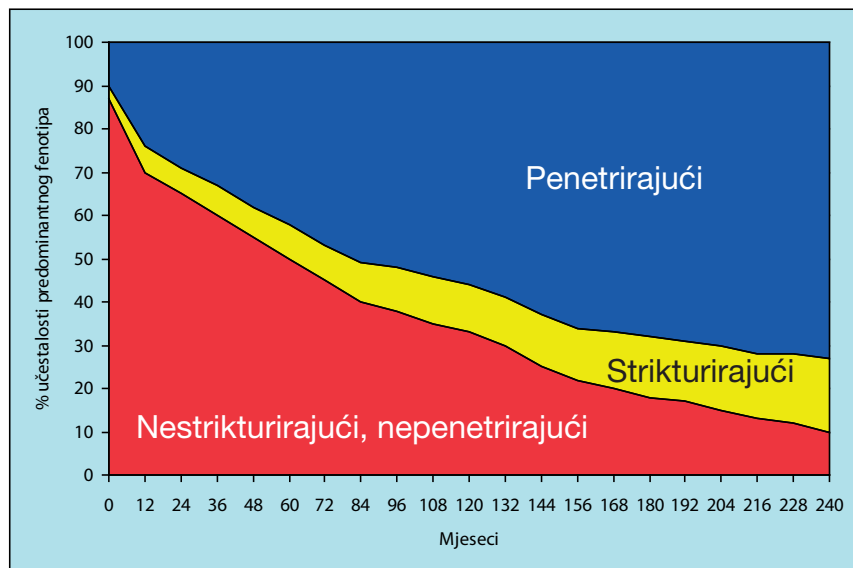
†"p" se dodaje fenotipu B1–B3 ako uz njega postoji i pridružena perianalna bolest.

dvojeni kao "p" (*perianal*) oznaka, koja se, ako postoji, dodaje fenotipovima B1, B2 i B3 (38).

Iskustvo je pokazalo da u odraslih ljudi lokalizacija bolesti nakon postavljanja dijagnoze najčešće ostaje stabilna tijekom praćenja, ali se dominantna fenotipska prezentacija kontinuirano mijenja - uz porast broja bolesnika koji iz nestrikturirajućeg i nepenetrirajućeg oblika razvijaju tijekom vremena strikturirajući ili penetrirajući oblik - sl. 1 (39).

Prema rezultatima radne skupine 4, 69,9 % bolesnika je u vrijeme postavljanja dijagnoze Crohnove bolesti bilo mlađe od 40 god (skupina A1), a samo je 30,1 % bilo starije (skupina A2). Bolest je u terminalnom ileumu imalo 26,1 % bolesnika (L1), u kolonu 35,8 % (L2), 23,3 % u ileumu i kolonu (L3), a 14,7 % u gornjem probavnom traktu (L4). B1 fenotip (nestrikturirajući, nepenetrirajući) nađen je u 52,4 %; B2 (strikturirajući) u 21,7 %, a B3 (penetrirajući) u 25,9 % bolesnika. Endoskopijska i radiologija su se pokazale komplementarnim dijagnostičkim metodama za definiranje lokaliteta i proširenosti bolesti.

Montrealsku klasifikaciju Crohnove bolesti podržava i Europsko društvo za Crohnovu bolest i kolitis (ECCO *European evidence-based Consensus*) - ECCO *statement 4A* (40). Zaključuje se da prednost "Montrealske" pred "Bečkom" klasifikacijom leži u boljoj mogućnosti detekcije onih ranih promjena dominantnog fenotipa koje su udružene s kasnijom potrebom ozbilj-



Sl. 1. Promjene fenotipske slike Crohnove bolesti tijekom dugotrajnog praćenja

njih kirurških intervencija (41). Ova mogućnost predviđanja tijeka Crohnove bolesti uz pomoć određenih kliničkih parametara već u vrijeme postavljanja dijagnoze može pomoći pri donošenju odluke o vrsti inicijalne terapijske strategije (ECCO statement 4B - EL2b RG C).

2.2. Ocjena aktivnosti Crohnove bolesti

Jednako kao i kod ulceroznog kolitisa, zbog potrebe terapijskih kliničkih pokusa, godinama se traži klinički indeks kojim bi se sa sigurnošću mogla odrediti težina Crohnove bolesti i stupanj upalne aktivnosti. Najstariji pokušaji ocjene aktivnosti bolesti bazirani su, uz procjenu proširenosti bolesti, na kliničkim i biokemijskim parametrima, potom na odgovoru na pojedine vrste terapije, kao i na morfološkim (endoskopskim, histološkim ili radiološkim) nalazima. U zadnje se vrijeme intenzivno traže i različiti genetski ili serološki parametri kojima bi se mogli u budućnosti izgraditi novi, kompleksniji i sigurniji prediktivni indeksi.

2.2.1. Indeksi aktivnosti bolesti bazirani na kliničkim i biokemijskim parametrima

2.2.1.1. CDAI - The Crohn's disease activity indeks

Prije 1979. god. malo je kliničkih, placebo kontroliranih studija liječenja Crohnove bolesti uopće provedeno. Te su studije provedene na malom broju bolesnika, uz nedovoljno definirane kriterije aktivnosti bolesti, koji uz to nisu prošli ozbiljnije provjere valjanosti.

The National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS) pokrenuo je provjeru djelotvornosti prednisolona, sulfasalazina i azatioprina u liječenju Crohnove bolesti i u tu je svrhu, prije početka placebo kontrolirane studije, razvio i proveo vrednovanje novog instrumenta za mjerenje aktivnosti bolesti, nazvanog CDAI - "The Crohn Disease Activity Index" (42). Iz 18 potencijalnih prediktorskih varijabli istraživači su odredili 8 varijabli kojima definiraju CDAI zbroj ("score") (tablica 9.). Zbrojem od 0 do približno 600 bodova pokušava se odrediti stupanj aktivnosti bolesti. Prema broju bodova definirane su 3 kategorije aktivnosti: blaga bolest - od 150 do 220 bodova, umjereno aktivna - od 220 do 450 bodova i teška - više od 450 bodova (tablica 10).

Postoji više kritika tog sustava. Prvo, pri pokušaju bodovanja pojedinih slučajeva bolesti ustanovljene su značajne razlike između pojedinih istraživača (engl. "interobserver variability"), koje su se ipak smanjile nakon rasprava i bolje edukacije. Drugo, rubrike: opće stanje i intenzitet boli izrazito su ovisne o subjektivnoj procjeni bolesnika i teško ih je objektivno ocijeniti. Treće, sve tri prve kategorije se odnose na 7 dana prije ocjenjivanja što znači da se često podaci unose retrogradno, prema sjećanju bolesnika. Zbog toga su autori sugerirali da se ti podaci unesu iz dnevnika koji bolesnik bilježi tijekom 7 dana. Još su dva nedostatka primijećena kod CAID kalkulacije: CDAI nije pogodan za ocjenu aktivnosti u bolesnika s fistulama ili jačom stenozom, u bolesnika s perianalnom bolesti kao i u bolesnika nakon učinjenih opsežnijih kirurških resekcija. CDAI je kompleksni indeks aktivnosti i relativno ga je teško izračunavati u dnevnoj praksi. Zbog toga se nastavilo tražiti jednostavnije indekse pogodne za rutinsku uporabu.

Tablica 9.
CDAI - kliničke ili laboratorijske varijable

	Faktor težine
Broj tekućih ili mekanih stolica svaki dan tijekom 7 dana	x 2
Bol u trbuhu (graduira po jačini od 0 do 3) svaki dan tijekom 7 dana	x 5
Opće osjećanje, subjektivna procjena od 0 (dobro stanje) do 4 (izrazito loše stanje) svaki dan tijekom 7 dana	x 7
- Postojanje komplikacija - artritis ili artralgijska - iritis ili uveitis - Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum, Aphthous stomatitis - analna fisura, fistula ili perirektalni apsces - druge crijevne fistule - febrilitet (groznica) preko 100 stupnjeva Fr tijekom proteklih tjedan dana	x 20
Uzimanje Lomitila ili opijata zbog proljeva	x 30
Nalaz rezistencije u trbuhu (0 ako nema, 2 pri sumnji, 5 siguran nalaz)	x 10
Odstupanje vrijednosti hematokrita 47% za muškarce i 42% za žene	x 6
Postotak odstupanja od standardne težine	x 1

2.2.1.2. Harvey Bradshawov indeks (Jednostavni indeks, engl. "Simple Index")

Harvey-Bradshawov indeks publiciran je 1980. godine kao jednostavnija verzija CDAI, pogodnija za rutinsku primjenu (43). On uključuje u obračun aktivnosti samo 5 kliničkih varijabli od CDAI (tablica 11.). Lakši je za izračunavanje, ali ima nedostatke kao i CDAI, a to je problem objektivnog vrednovanja općih kliničkih varijabli.

2.2.1.3. The Therapeutic Goals Score, The Cape Town Index, OMGE Index

Za ocjenu aktivnosti Crohnove bolesti tijekom različitih kliničkih studija, u vremenskom razdoblju između 1980. i 1985. godine, publicirano je još nekoliko kliničkih indeksa, koji su, uz različite kliničke parametre, rabili i neke laboratorijske parametre. Neki od njih ocjenjuju aktivnost bolesti temeljeno samo na kliničkim parametrima slično kao i CDAI, poput *The Therapeutic Goals Score* (44), međutim, on nije prošao provjeru valjanosti i zbog toga je rijetko primjenjivan u kliničkim studijama. Drugi indeksi aktivnosti, kao što su: *The Cape Town Index* (45) ili Indeks Svjetskog gastroenterološkog društva (*OMGE Index*) (46) koreliraju također dobro s CDAI i pogodni su za ocjenu simptoma tijekom različitih kliničkih terapijskih studija.

Tablica 10.
CDAI - stupnjevi aktivnosti bolesti

Blaga bolesti	Umjereno aktivna bolest	Teška bolest
CDAI 150 – 220	CDAI 220 – 450	CDAI > 450
Ambulantna obrada, jelo i piće - < 10% gubitka težine - Bez nalaza opstrukcije, povišene temperature, rezistencije u trbuhu ili napinjanja stjenke, - CRP najčešće povišen iznad donje granice	- Intermitentno povraćanje - Gubitak težine > 10% - Nedjelotvorno liječenje za blagu bolest - Nema znakova opstrukcije - CRP najčešće povišen iznad donje granice	- Kaheksija, BMI<18kg/m ² ili nalaz opstrukcije ili apscesa - Perzistiranje tegoba unatoč intenzivnom liječenju - Povišen CRP
Upozorenje: simptomi opstrukcije nisu uvijek vezani uz upalnu aktivnost i trebaju biti vrednovani kao dodatni parameter		

Tablica 11.

Znakovi i simptomi za izračunavanje Harvey & Bradshawov indeksa

Br. parametra	Klinički nalaz	Harvey & Bradshaw index
1	Opće stanje	
	Dobro	0
	Srednje	1
	Loše	2
	Vrlo loše	3
2	Izrazito loše	4
	Bol u trbuhu	
	Nema	0
	Blaga	1
	Umjerena	2
3	Ozbiljna	3
	Palpatorna rezistencija	
	Nema	0
	Nesiguran nalaz	1
	Siguran nalaz	2
4	Siguran nalaz uz bolnost	3
	Broj stolica na dan	
	Svaka stolica	1
5	Komplikacije	
	artralgijska, uveitis, eritema nodosum, afte, pioderma gangrenozum, analne fistule, nove fistule, apscesi	
	Svaka komplikacija	1
	HBI zbroj (score)	

2.2.1.4. Van Hees indeks ili Nizozemski indeks

Zbog relativno slabe objektivnosti indeksa temeljenih samo na tegobama koje navodi bolesnik, razvijen je još jedan indeks kojim se aktivnost bolesti računa samo objektivnim parametrima – tzv. Van Heesov ili Nizozemski indeks (47) – tablica 12. Van Heesov indeks ne korelira dobro s naprijed spomenutim indeksima, uključujući i CDAI. On je, prema sadašnjim istraživanjima, dobar za ona klinička ispitivanja kod kojih se aktivnost bolesti mjeri i korelira s upalnim parametrima kao što su citokini.

Zbirni prikaz najvažnijih indeksa aktivnosti temeljenih na kliničkim i biokemijskim parametrima prikazan je na tablici 13.

2.2.2. Indeksi aktivnosti bolesti temeljeni na postojanju fistula

Bolesnici kojima je vodeći simptom sekrecija iz enterokutanih fistula obično imaju nizak CDAI zbroj, s obzirom da prisustvo aktivnih fistula donosi samo 20 CDAI bodova. Zbog toga CDAI, kao i ostali indeksi ak-

Tablica 12.
Van Heesov indeks (VHI)

Serumski albumin g/l	- x -5,48	----
Sedimentacija eritrocita mm/h	- x 0,29	----
BMI		
Težina = Visina ²	- x -0,22	----
Rezistenca u abdomenu 1 = 0 2 = upitan nalaz 3 = < 6 cm 4 = 6 – 12 cm 5 = > 12 cm	- x 7,83	----
Spol 1 = muškarac 2 = žena	- x -12,3	----
Temperatura 0C	- x 16,4	----
Konzistencija stolice 1 = normalna 2 = kašasta 3 = tekuća	- x 8,46	----
Resekcija 1 = nema 2 = ima	- x -9,17	----
Ekstraintestinalne manifestacije 1 = nema 2 = ima	- x 10,7	----
	Ukupno	----
Oduzeti		-209
VHI	Ukupno	----

Tablica 13.

Indeksi aktivnosti bolesti kod Crohnove bolesti

	CDAI	Harvey&Bradshaw	VHI	Oxford	Cape Town
Bol u trbuhu	X	X		X	X
Pražnjenje stolice	X	X	X	X	X
Perianalne komplikacije				X	X
Ostale komplikacije	X	X	X	X	X
Rezistenca u trbuhu	X	X	X	X	X
Tjelesna težina	X			X	X
Hemoglobin	X			X	X
Opće osjećanje	X	X			X
Antidijaroici	X				
BMI			X		
Temperatura			X	X	X
Serumski albumin			X		
Sedimentacija			X		
Spol			X		
Resekcija crijeva			X		
Napetost trbuha				X	X
Fistule				X	

ktivnosti temeljeni na kliničkim simptomima nisu pogodni za mjerenje aktivnosti sekrecije iz abdominalnih ili perianalnih enterokutanih fistula. Istraživači su stoga predložili nove indekse aktivnosti.

Još 1980. godine Present i Korelitz (45) su u već spomenutom *The therapeutic goals score*, mjerili zatvaranje fistula pod 6-merkaptopurinomskom terapijom. Iako je indeks bio relativno jednostavan za primjenu nije prošao provjeru valjanosti, zbog čega je vrlo rijetko korišten u drugim studijama.

2.2.2.1. The perianal disease activity Index (PDAI)

Godine 1995. Irvin je publicirao novi instrument za mjerenje aktivnosti perianalne Crohnove bolesti nazvan *The Perianal Disease Activity Index* (PDAI) – tablica 14 (48). Sastoji se od 5 kategorija i 5 stupnjeva u svakoj kategoriji: sekrecija iz fistule, bol s ograničenjem aktivnosti, ograničenje seksualne aktivnosti, vrsta perianalne bolesti i stupanj perianalne induracije. Viši zbroj bodova označava teži oblik bolesti. PDAI je korišten kao sekundarna završna točka (engl. “secondary endpoint”) u placebom kontroliranoj kliničkoj studiji

Tablica 14.

Perianalni indeks aktivnosti Crohnove bolesti
(The Perianal Crohn's Disease Activity Index)

Kategorije ovisne o fistulama	Zbroj
Sekrecija	0
- Bez sekrecije	0
- Minimalna sluzava sekrecija	1
- Umjerena sluzava ili purulentna sekrecija	2
- Obilna sekrecija	3
- Obilna fekalna sekrecija	
Bol / ograničenje aktivnosti	
- Bez ograničenja	0
- Nelagoda, bez ograničenja	1
- Umjerena nelagoda, neka ograničenja	2
- Značajna nelagoda, značajno ograničenje	3
- Jaka bol, jako ograničenje	4
Ograničenja seksualne aktivnosti	
- Bez ograničenja	0
- Blago ograničenje	1
- Umjereno ograničenje	2
- Značajno ograničenje	3
- Nemogućnost obavljanja	4
Vrsta perianalne bolesti	
- Bez perianalne bolesti	0
- Analne fisure	1
- < 3 perianalne fistule	2
- > 3 perianalne fistule	3
- Ulceracije ili fistule analnog sfinktera	4
Stupanj perianalne induracije	
- Bez induracije	0
- Minimalna induracija	1
- Umjerena induracija	2
- Jaka induracija	3
- Jaka fluktuacija, apscesi	4

uporabe infliksimaba za zatvaranje perianalnih fistula (49). Međutim, pri provjeri valjanosti ovog indeksa ustanovljeno je više problema; sve fistule nisu perianalne, a nije postignut ni konsenzus o aktivnosti fistula, o vremenu potrebnom da se fistule zatvore, kao niti o broju (postotku) fistula koje trebaju biti inaktivne.

2.2.2.2. Fistula Drainage Assessment

Fistula drainage assessment nudi novi jednostavniji način za klasificiranje enterokutanih ili perianalnih fistula koje su ili otvorene i aktualno secerniraju, ili su zatvorene (tablica 15). Fistula se smatra otvorenom ako se na blagi pritisak prstima okoline fistuloznog kanala dobije istjecanje purulentnog sadržaja. Ovaj se instrument koristio kao primarna završna točka (engl. "primary endpoint") u već spomenutoj kliničkoj studiji djelovanja infliksimaba za zatvaranje perianalnih fistu-

Tablica 15.

Praćenje sekrecije iz fistula

Rezultat	Definicija
Poboljšanje	Zatvaranje pojedinih fistula definirano kao: bez sekrecije iz fistule i nakon blagog pritiska prstima. Poboljšanje je definirano kao smanjenje broja secernirajućih fistula barem za 50 % tijekom zadnja 2 posjeta liječniku (najmanje 4 tjedna)
Remisija	Zatvaranje svih fistula definirano kao: bez sekrecije iz fistule i nakon blagog pritiska prstima. Remisija definirana kao zatvaranje svih fistula koje su secernirale na početku, tijekom zadnja 2 posjeta liječniku (najmanje 4 tjedna)

la, a temeljem rezultata kojima je infliksimab odobren i registriran u Europi i Americi. I u drugoj placebo-kontroliranoj studiji zatvaranja fistula s infliksimabom, tacrolimusom ili humaniziranim anti-tumor nekrotizirajućim protutijelom (CDP571) kao primarna je mjera ishoda korišten *Fistula drainage assessment*.

Za odluku koji će od tih dvaju instrumenata, PDAI ili *Fistula drainage assessment* u budućnosti postati standard za mjerenje zatvaranja fistula u Crohnovoj bolesti potrebne su daljnje studije. Smatra se da su oba indeksa pogodna za ocjenu aktivnosti bolesti samo za one bolesnike s Crohnovom bolesti čiji su glavni simptomi primarno vezani za aktivnu sekreciju iz enterokutanih ili perianalnih fistula.

2.2.3. Indeksi aktivnosti bolesti temeljeni samo na procjeni endoskopske aktivnosti

Između 1987. i 1990. godine publicirana su 4 indeksa aktivnosti temeljena na endoskopskom nalazu kolona. Od njih su dva prošla provjeru valjanosti za klinička ispitivanja (50,51), dok preostala dva nisu (52,53), te se ne preporučuje njihova primjena.

2.2.3.1. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)

Ovaj je indeks korišten, kao sekundarna mjera ishoda, za ocjenu endoskopskog izliječenja nakon terapije s kortikosteroidima i infliksimabom (tablica 16. i 17.). Viši zbroj bodova ukazivao je na teži oblik bolesti. Zasad još nije određena ona promjena u broju bodova koja bi sa sigurnošću definirala remisiju.

Tablica 16.

Endoskopski indeks aktivnosti Crohnove bolesti (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS))

Varijabla	Opis varijable	Čimbenik težine	Zbroj
1	Broj rektokoloničkih segmenata (rektum, sigma i lijevi kolon, transversum, desni kolon, ileum) sa vidljivim dubokim ulceracijama, podijeljen s brojem pregledanih segmenata	12	
2	Broj rektokoloničkih segmenata (rektum, sigma i lijevi kolon, transversum, desni kolon, ileum) sa vidljivim površnim ulceracijama, podijeljen s brojem pregledanih segmenata	6	
3	Površina segmenata zauzetih bolešću. Stupanj bolesti na svakom se segmentu određuje prema prisutstvu 9 lezija (pseudopolipi, izlječene ulceracije, eritem, edem sluznice, afte, površni ulkusi, duboki ulkusi, neulcerirane stenoze, ulcerirane stenoze) i izračuna broj cm sluznice s prisutnom 1 ili više lezija u reprezentativnih 10 cm svakog segmenta. Srednja segmentalna zahvaćenost sluznice izračunava se dijeljenjem zbroja zahvaćenosti površine pojedinih segmenata s brojem pregledanih segmenata	1	
4	Površina segmenata zauzetih ulceracijama. Stupanj ulceracija na svakom se segmentu određuje prema prisutstvu ulceracija (afta, površnih ulkusa, dubokih ulkusa, ulcerirane stenoze) i izračuna broj cm sluznice s prisutnom ulceracija u reprezentativnih 10 cm svakog segmenta. Srednja segmentalna zahvaćenost sluznice ulceracijama izračunava se dijeljenjem zbroja ulkusima zahvaćene površine pojedinih segmenata s brojem pregledanih segmenata	1	
5	Nalaz neulcerirane stenoze na svakom pregledanom dijelu crijeva	3	
6	Nalaz ulcerirane stenoze na svakom pregledanom dijelu crijeva	3	
Ukupno CDEIS			

Tablica 17.

Način izračunavanja CDEIS indeksa

	Rektum	Sigma i L kolon	Transverzum	D-kolon	Ileum	Zbroj
Duboke ulceracije (12 ako ih ima)						Suma 1.
Površne ulceracije (12 ako ih ima)						Suma 2.
Površina sluznice zauzeta bolešću (cm)						Suma 3.
Površina sluznice zauzeta ulceracijama (cm)						Suma 4.
					Suma 1 + suma 2 + suma 3 + suma 4	Suma A
					Broj segmenata kompletno ili djelomično pregledan	n
					Suma A/n	Suma B
					Ako postoji ulcerirana stenoza na bilo kojem mjestu dodaj 3	C
					Ako postoji neulcerirana stenoza na bilo kojem mjestu dodaj 3	D
					Zbroj B + C + D	CDEIS

2.2.3.2. Endoscopic scoring system for postoperative recurrence (Rutgeerts score)

Drugi indeks, tzv. Rutgeertsov score (52) uporabljen je za bolesnike s ilealnom ili ileokoličnom lokalizacijom Crohnove bolesti koji su podvrgnuti kirurškoj resekciji s ileokoloničkom anastomozom, za mjerenje opasnosti od postoperativnog recidiva bolesti na neoterminalnom ileumu (tablica 18). Rutgeerts score 3 i 4 bili su povezani s velikom vjerojatnošću recidiva bolesti. Ovaj je indeks korišten kao sekundarna mjera ishoda terapije s metronidazolom, budesonidom, mesalazinom i 6-merkaptopurinom za prevenciju recidiva bolesti nakon resekcije.

Tablica 18.

Endoskopski bodovni sistem za postoperativni relaps bolesti (Rutgeerts score)

Stupanj	Endoskopski nalaz
0	Bez lezija u distalnom ileumu
1	≤ 5 aftoidnih lezija
2	> 5 aftoidnih lezija s normalnom sluznicom između njih, ili mjestimična područja s većim lezijama ili lezije povezane s ileokoloničnom anastomozom
3	Difuzni aftoidni ileitis s difuzno inflamiranom mukozom
4	Difuzna inflamacija s većim ulkusima, nodularitetom ili suženjima

Tablica 19.

Jednostavni endoskopski bodovni system za Crohnovu bolest (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD))

Varijable	SES-CD score			
	0	1	2	3
Prisustvo ulkusa	Nema	Aftozni ulkusi (Ø 0,1–0,5 cm)	Veliki ulkusi (Ø 0,5–2 cm)	Vrlo veliki ulkusi (Ø > 2 cm)
Ulcerirana površina	Nema	< 10%	10–30%	> 30%
Zahvaćena površina	Nezahvaćena Površina	< 50%	50–75%	> 75%
Prisustvo stenoza	Nema	Jedna, može se proći	Više, mogu se proći	Nemoguć prolaz
Broj zahvaćenih segmenata	Sve varijable = 0	Barem 1 varijabla ≥ 1		

2.2.3.3. SES-CD

Među zadnjim endoskopskim indeksima predložen je SES-CD indeks (54) da pojednostavni vrlo komplicirani zbroj CDEIS. SES-CD je temeljen na 4 endoskopske varijable sa zbrojem 0–3 u 5 ileokoloničkih segmenata predloženim u CDEIS (tablica 19.). Slaganje među istraživačima (engl. "interobserver agreement") bilo je ocijenjeno kao dobro do odlično, reproducibilnost je bila ista, ako ne i bolja od CDEIS.

Dugo je vrijeme bilo prihvaćeno mišljenje radnih skupina da endoskopski indeksi aktivnosti bolesti moraju proći daljnje prospektivne kliničke studije za provjeru njihove prognostičke valjanosti. Za kliničke studije koje prate endoskopsku aktivnost bolesti preporučala se uporaba indeksa CDEIS, a za one koje prate stanje nakon resekcije – *Rutgeerts score*. Međutim, čini se da je SES-CD mogući odgovor na probleme s endoskopskim indeksima. Jednostavniji je i brži nego CDEIS, a rezultati su reproducibilni i dobro koreliraju s danas priznatim standardima za klinička istraživanja.

2.2.3.4. Endoskopska kapsula za pregled tankog i debelog crijeva

Iako pregled endoskopskom kapsulom nije zasa da uključen ni u jedan indeks ocjene aktivnosti bolesti, ima visoku osjetljivost i specifičnost u dijagnosticiranju aktivnosti Crohnove bolesti u tankom crijevu. ECCO konsensusom iz 2010. godine zaključuje se da je endoskopska kapsula indicirana za bolesnike kod kojih postoji jaka sumnja na postojanje Crohnove bolesti tankog crijeva, a ileo-kolonoskopija i radiološki pregledi crijeva su uredni (EL2, RG B).

2.2.3.5. Potpuno izliječenje sluznice (engl. *Mucosal healing*)

Iako je uloga endoskopskih indeksa u svakodnevnoj praksi još uvijek upitna, endoskopski potvrđeno pot-

Tablica 20.

Razlozi nastojanja da se postigne potpuno izliječenje sluznice

Hipoteza	Korist od sluzničkog izliječenja?
Sluzničke lezije su povezane s kliničkim simptomima	Poboljšanje simptoma
Ulceracije su prijeteća fistula i translokacije bakterija (toksični megakolon, perforacije)	Smanjenje učestalosti komplikacija i potrebe za kirurgijom
Perzistentna upala uzrokuje relaps/rekurenciju bolesti	Smanjuje relaps/rekurenciju bolesti
Upala potiče rizik razvoja karcinoma	Smanjuje incidenciju razvoja karcinoma, a time i pridruženi mortalitet

puno izliječenje sluznice (engl. *endoscopic mucosal healing*) postaje sve češći cilj terapije Crohnove bolesti. Razlozi su navedeni u tablici 20 (56).

S novim saznanjima, posebno nakon kliničkih iskustava s infliksimabom i drugim sličnim i sve dostupnijim lijekovima koji mogu dostići taj novi cilj – potpuno izliječenje sluznice, vjerojatno će doći do promjena i u postavljanju glavnih ciljeva kliničkih ispitivanja; umjesto smanjenja simptoma bolesti - smanjenje progresije bolesti. Da bi se to postiglo, važno je i vrijeme uključivanja terapije kojom se može postići taj novi cilj. Stoga je u bolesnika s visokim rizikom razvoja ozbiljnih komplikacija, za promjenu prirodnog tijeka bolesti rano a neophodno uvođenje imunomodulatora i bioloških lijekova.

2.2.4. Indeksi aktivnosti bolesti temeljeni na procjeni histološke aktivnosti

The scoring system for histologic abnormalities in Crohn's disease mucosal biopsy specimens (tablica 21) (56) korišten je za ocjenu histološkog poboljšanja u pacijentima liječenih azatioprinom i infliksimabom. Međutim,

Tablica 21.

Bodovni sistem za praćenje histoloških abnormalnosti u biopsijskim uzorcima kod Crohnove bolesti

Histološki nalaz	Zbroj bodova
Oštećenja površine	0 – normalno 1 – fokalna patološki nalaz 2 – ekstenzivni patološki nalaz
Promjene u arhitekturi	0 – normalno 1 – umjereno poremećena (< 50 %) 2 – teško poremećena (> 50 %)
Infiltracija mononukleara u lamini propriji	0 – normalno 1 – umjereno povećana 2 – izrazito povećana
Infiltracija polimorfonukleara u lamini propriji	0 – normalno 1 – umjereno povećana 2 – izrazito povećana
Polimorfonukleari u epitelu	1 – na površini epitela 2 – u kriptama 3 – kriptalni apscesi
Prisustvo erozija i/ili ulkusa	0 – nema 1 – ima
Prisustvo granuloma	0 – nema 1 – ima
Broj zahvaćenih biopsijskih uzoraka	0 – nijedan (0 od 6) 1 – ≤33 % (1 ili 2 od 6) 2 – 33-66 % (3 ili 4 od 6) 3 – ≥ 60 % (5 ili 6 od 6)
Ukupno	

korelacija između histološke aktivnosti i ostalih pokazatelja aktivnosti bolesti bila je vrlo loša. Stoga autori ne preporučuju da se mjerenjem histološke aktivnosti bolesti uopće ocjenjuje ishod liječenja Crohnove bolesti. Čak i ECCO statement 3K iz 2010. godine ukazuje na problem histološke ocjene aktivnosti bolesti; patohistološko izvješće treba dati ocjenu aktivnosti bolesti, mada niska histološka aktivnost, ne reflektira uvijek i nisku kliničku aktivnost bolesti (EL5, RG D)

2.2.5. Biokemijski, serološki i genetski biljezi aktivnosti Crohnove bolesti

Još 1986. godine Brignola i sur (57) ukazivali su novi laboratorijski biokemijski indeks za predviđanje relapsa Crohnove bolesti u asimptomatskih bolesnika. U svojoj su studiji aktivnost bolesti pratili s CDAI i mjerenjem sedimentacije eritrocita, broja leukocita, razine hemoglobina, albumina, a2-globulina, serumskog željeza, C-reaktivnog proteina (CRP), a1-glikoproteina i a2-antitripsina. Patološki nalaz sedimentacije eritrocita, a1-glikoproteina i a2-globulina na početku praćenja bili su značajno povezani s povećanom incidencijom relapsa bolesti.

Biokemijski biljezi CRP, fekalni kalprotektin i intestinalni permeabilitet danas su tzv. sub-klinički biljezi aktivnosti bolesti, često korišteni i u kliničkoj praksi, i u kliničkim istraživanjima. CRP je uobičajeno povišen u bolesnika s aktivnom bolesti i značajno korelira s CDAI vrijednosti (58). Praćenje CRP nalaza tijekom remisije bolesti ima i prognostičko značenje – porastom vrijednosti može se predvidjeti relaps bolesti (59). Prognostička vrijednost CRP-a još je izraženija u djece s Crohnovom bolesti. ECCO konsenzus iz 2010. godine (56) potvrđuje vrijednost CRP-a kao biokemijskog biljega aktivnosti Crohnove bolesti (EL2a, RG B) koji može rano ukazati na rizik od recidiva (EL2b, RG B). Najnovije studije ukazuju da je visoko osjetljivi CRP (engl. *high-sensitivity CRP*) još značajniji biljeg aktivnosti upale od standardnog CRP (60), ali ti SE podaci moraju prije provjeriti novim studijama, nego što se visoko osjetljivi CRP uvede u rutinsku uporabu.

Fekalna koncentracija kalprotektina i laktoferina ukazuje na migraciju neutrofila iz inflamiranog crijeva u mukozu i direktno ukazuje na aktivno sluzničko oštećenje. Lako ih je izmjeriti u stolici komercijalnim ELISA testovima. Pokazalo se da povišene vrijednosti kalprotektina i laktoferina u stolici imaju 90 % pozitivnu prediktivnu vrijednost za endoskopski aktivnu bolest (EL2b, RG B) (61), a vrijednosti iznad 50 mg/L tijekom remisije upućuju na vjerojatan relaps bolesti unutar godinu dana (62).

Intestinalni permeabilitet, mjeren s 51Cr-EDTA ili selektivnim šećernim testom permeabilnosti, pomoćni je biljeg intestinalne upale. Pokazalo se da je intestinalni permeabilitet povećan u aktivnoj Crohnovoj bolesti, a značajno pada 4 tjedna iza terapije infliksimabom do granica nađenih kod zdravih dobrovoljaca (63,64).

Posljednjih godina ekstenzivno se proučavaju genetski i serološki biljezi koji bi mogli biti odgovorni za nastanak i fenotipsku prezentaciju Crohnove bolesti. Mada određeni radovi ukazuju na genotipsko – fenotipsku korelaciju (65), rutinsku uporabu ovih biljega ECCO konsensus (ECCO *statement* 2B; EL5, RG D) nije preporučio.

Iako su široko proučavani, niti jedan laboratorijski biljeg se nije pokazao idealnim niti boljim od uobičajene dijagnostičke obrade. Međutim, oni su korisni i trebaju biti integrirani u kontrolu i praćenje IBD bolesnika (66,67).

2.2.6. Radiološki i ultrazvučni biljezi aktivnosti Crohnove bolesti

Iako je endoskopski pregled probavnoga sustava s ciljanim uzimanjem biopsijskih uzoraka sluznice osnovna

metoda za dijagnosticiranje i praćenje Crohnove bolesti i sastavni dio svih indeksa aktivnosti koji uključuju i morfološke nalaze crijeva, radiološke metode imaju također određeno mjesto. Klasični radiološki pregled barijevim kontrastom ima relativno nisku osjetljivost u ocjeni aktivnosti bolesti, ali CT i MR enterografija ili enterokliza ocijenjene su od ECCO konsensusa kao morfološka metoda najviše sigurnosti za dijagnostiku i ocjenu aktivnosti intestinalne upale kod penetrantnih lezija (EL1b, RGA) (68).

Transabdominalni ultrazvuk može također poslužiti u ocjeni aktivnosti Crohnove bolesti, primarno kada se radi o lokalizaciji u terminalnom ileumu, ali mu je dijagnostička sigurnost niska (EL2b, RG B). Dodatnim doplerskim snimanjem povećava se osjetljivost i specifičnost u ocjeni aktivnosti Crohnove bolesti.

2.2.7. Metode mjerenja kvalitete življenja u Crohnovoj bolesti (IBDQ)

Slično kao i u bolesnika s ulceroznim kolitisom, aktivnost Crohnove bolesti ima direktni utjecaj na kvalitetu življenja bolesnika. Stoga se i u Crohnovoj bolesti uvid u kvalitetu življenja bolesnika može shvatiti kao jedna od metoda procjene aktivnosti bolesti. U tu se svrhu može koristiti, jednako kao i u bolesnika s UC, Upitnik za upalne bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* – IBDQ). Studije koje su proučavale kvalitetu življenja bolesnika s Crohnovom bolesti naglašavale su da ponekad bolesnikovo funkcionalno stanje, kako on to doživljava, može bolje ukazivati na aktivnost bolesti, nego stav liječnika koji bolesnika prati. Broj bodova dobiven ovim indeksom kreće se od 32 do 224, s time da bolesnici u remisiji Crohnove bolesti obično imaju IBDQ 170-190 bodova (69).

Praćenje kvalitete življenja danas je sastavni i, obično, jedan od obvezatnih sekundarnih ciljeva kliničkih istraživanja.

2.2.8. Zaključak

Još od 1976. godine kada je predstavljen, CDAI je postao "zlatni" standard za određivanje aktivnosti Crohnove bolesti s kojim se uspoređuju svi ostali kasniji indeksi aktivnosti. Iako je CDAI prošao široke provjere valjanosti, ipak nije primjenjiv za sve skupine bolesnika s Crohnovom bolesti (npr. za djecu, za perianalnu bolest). Isto tako, korelacija CDAI s biljezima sluzničke inflamacije nije uvijek konzistentna, što može dovesti i do određenih problema u praćenju bolesnika. Nakon CDAI, publicirano je još dosta različitih indeksa aktivnosti, uglavnom pokušavajući pojednostaviti donoše-

nje odluka o liječenju i praćenju bolesnika s Crohnovom bolesti.

Zbog sadašnjih saznanja o dobrobiti rane agresivne imunomodulatorske ili biološke terapije, traže se novi prognostički biljezi aktivnosti s kojima bi se već pri postavljanju dijagnoze moglo identificirati bolesnike koji će najvjerojatnije imati tešku i kompliciranu bolest. Smatra se da upravo ta skupina bolesnika može imati korist od rane primjene imunomodulatora ili bioloških lijekova.

LITERATURA

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T i sur. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19(Suppl A): 5-36.
2. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S i sur. European consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2008; 2: 1-23.
3. Ekblom A, Helmick C, Zack M i sur. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology*. 1991; 100: 350-8.
4. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1247-56.
5. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 2: 1041-8.
6. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
7. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol*. 1978; 13: 833-7.
8. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298: 82-6.
9. Rutgeerts P. Comparative efficacy of coated, oral 5-aminosalicylic acid (Claversal) and sulphasalazine for maintaining remission of ulcerative colitis. *International Study Group. Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3: 183-91.
10. Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 971-6.
11. Seo M, Okada M, Yao T, Mataka H, Maeda K. Evaluation of the clinical course of acute attacks in patients with ulcerative colitis through the use of an activity index. *J Gastroenterol* 2002; 37: 29-34.
12. Seo M, Okada M, Maeda K, Oh K. Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2124-9.

13. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I i sur. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
14. Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis (comment). *Lancet* 1990; 336: 16-19.
15. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998; 43: 29-32.
16. Hanauer S, Schwartz J, Robinson M i sur. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1188-97.
17. Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R i sur. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. US Budesonide Enema Study Group. *Gastroenterology* 1998; 115: 525-32.
18. Levine DS, Riff DS, Pruitt R i sur. A randomized, double-blind, dose-response comparison of balsalazide (6.75 g), balsalazide (2.25 g), and mesalamine (2.4 g) in the treatment of active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1398-1407.
19. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G i sur. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin. *N Engl J Med* 2005; 352: 2499-2507.
20. Higgins PDR, Schwartz M, Mapili J, Krokos I, Leung J, Zimmerman EM. Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54: 782-8.
21. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *BMJ* 1964; 1: 89-92.
22. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-9.
23. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A i sur. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: The ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2478-85.
24. Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W i sur. Response and remission are associated with improved quality of life in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54(Suppl VII): A58.
25. Sutherland LR, Martin F, Greer S i sur. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 894-8.
26. Naber AHJ, de Jong DJ. Assessment of disease activity in inflammatory bowel disease; relevance for clinical trials. *Ned J Med* 2003; 61: 105-10.
27. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ i sur. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 804-10.
28. Truelove SC, Richards WCD. Biopsy studies in ulcerative colitis. *BMJ* 1956; 4979: 1315-18.
29. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S i sur. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol* 1997; 50: 93-105.
30. Geboes K, Riddell R, Ost A, Jensfelt B, Persson T, Lofberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis (comment). *Gut* 2000; 47: 404-09.
31. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991; 32: 174-8.
32. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG i sur. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-86.
33. Farmer RG, Hawk WA, Tumbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease. A statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 70: 369-70.
34. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB i sur. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence of two clinical forms. *Gut* 1988; 29: 588-92.
35. Aeberhard P, Berchtold W, Riedtmann HJ, Stadelmann G. Surgical recurrence of perforating and nonperforating Crohn's disease: a study of 101 surgically treated patients. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 30-7.
36. Sachar DB, Andrews HA, Farmer RG i sur. Proposed classification of patient subgroups in Crohn's disease. *Gastroenterol Int* 1992; 5: 141-54.
37. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J i sur. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 8-15.
38. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
39. Cosnes J, Cattan S, Blain A i sur. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244-50.
40. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S i sur. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55: i1-i15.
41. Chow DK, Leong RW, Lai LH i sur. Changes in Crohn's disease phenotype over time in the Chinese population: validation of the Montreal classification system. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 536-41.
42. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976; 70: 439-44.
43. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
44. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn disease with 6 mercaptopurine. A long-term randomized double-blind study. *N Engl J Med* 1980; 302: 981-7.
45. Wright JB, Marks IN, Parfitt A. A simple clinical index of Crohn's disease activity - The Cape town index. *S Afr Med J* 1985; 68: 902-3.
46. Myren J, Bouchier IA, Watkinson G, Softley A, Clamp SE, Dombal FT de. The O.M.G.E. Multinational Inflammatory Survey 1976-1982. A further report on 2657 cases. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1984; 95: 1-27.

47. van Hees PA, van Elteren PH, van Lier HJ, van Tongeren JH. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut* 1980; 21: 279-86.
48. 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.
49. 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: 1398-1405.
50. 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: 983-9.
51. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-63.
52. Olaison G, Sjodahl R, Tagesson C. Glucocorticoid treatment in ileal Crohn's disease: relief of symptoms but not of endoscopically viewed inflammation. *Gut* 1990; 31: 325-8.
53. Reproducibility of colonoscopic findings in Crohn's disease: a prospective multicenter study of interobserver variation. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Dig Dis Sci* 1987; 32: 1370-9.
54. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G i sur. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endoscopy* 2004; 60: 505-12.
55. Van Assche G, Dignass A, Panes J i sur. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 7-27
56. Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998; 114: 262-7.
57. Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G, Farruggia P, Tragnone A, Lanfranchi GA. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1986; 91: 1490-4.
58. Vucelić B, Krznarić Z, Sentić M i sur. Value of C-reactive protein in the evaluation of activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Lijec Vjesn* 1990; 112: 281-4.
59. Karoui S, Ouediane S, Serghini M i sur. Correlation between levels of C-reactive protein and clinical activity in Crohn's disease. *Digest Liver Dis* 2007; 39: 1006-10.
60. Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R i sur. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1218-24.
61. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 40-6.
62. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15-22.
63. Suenart P, Bulteel V, Lemmens L i sur. Anti-tumor necrosis factor treatment restores the gut barrier in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1867-8.
64. D'Inca R, Di Leo V, Corrao G i sur. Intestinal permeability test as a predictor of clinical course in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2956-60.
65. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L i sur. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1105-11.
66. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 247-55.
67. Horsthuis K, Stokkers PC, Stoker J. Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities. *Abdom Imaging* 2008; 33: 407-16.
68. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: metaanalysis of prospective studies. *Radiology* 2008; 247: 64-79.
69. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J i sur. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* 1994; 106: 287-96.

S U M M A R Y

ACTIVITY INDICES IN IBD

M. KATIČIĆ

Merkur University Hospital, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Inflammatory bowel disease (IBD) encompasses two medical conditions, Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). These are chronic idiopathic conditions, marked by recurrent episodes of inflammation of the gastrointestinal tract, interspersed with periods of remission. An important feature of both disorders is that patients vary significantly in their clinical, endoscopic, biochemical and histologic features. The heterogeneity in disease activity makes objective assessment of disease activity a prerequisite for rationale choice of therapy. At present, a number of activity indices are available for both conditions. These indices may be distinguished in more subjective (clinical), more objective (endoscopic-histological, biochemical) or a combination of the two. All these indices are rather complex and time-consuming; therefore their use is limited to clinical trials.

Despite the different indices available, there is no consensus in the literature as to which is the most valid. In everyday clinical practice most gastroenterologists rely on their global clinical judgement, which is less reproducible, but simpler for decision-making in patients treatment.

The aim of this article is to provide an overview of the disease activity indices (with a focus on the most frequently used), with analysis of their utilities, strengths and limitations.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, activity indices

KLASIČNI LIJEKOVI KOJI SE UPOTREBLJAVAJU U LIJEČENJU UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

MARKO DUVNJAK, ANTE BILIĆ¹, NEVEN BARŠIĆ, VEDRAN TOMAŠIĆ i SANJA STOJSAVLJEVIĆ

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" i ¹Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska

Liječenje upalnih bolesti crijeva je kompleksno i zahtijeva individualan pristup svakom pojedinom bolesniku. Aminosalicilati su dugo vremena bili lijek prvog izbora u liječenju tih bolesnika. Uloga aminosalicilata u liječenju Crohnove bolesti je danas prilično minorizirana, lijek su prvoga izbora za liječenje blagih do srednje teških oblika ulceroznog kolitisa. Kortikosteroidi su terapija izbora u liječenju Crohnove bolesti, te u postizanju remisije srednje do teško aktivnog ulceroznog kolitisa. Azatioprin i 6-merkaptopurin imaju primarnu ulogu u liječenju bolesti ovisne ili refraktorne na kortikosteroide, te u održavanju postignute remisije. Sve se više predlaže rano uvođenje tih lijekova u terapiju s ciljem povećanja postotka bolesnika koji ostaju u remisiji. Metotreksat se koristi za liječenje aktivne i relapsirajuće Crohnove bolesti te je alternativa kod bolesnika koji ne podnose ili ne reagiraju na terapiju azatioprinom ili 6-merkaptopurinom. Ciklosporin se koristi u liječenju steroid-refraktornog teškog oblika ulceroznog kolitisa, te kod nekih bolesnika može odgoditi potrebu za kolektomijom. Antibiotici nemaju dokazani učinak na tijek upalnih bolesti crijeva, a primarna im je uloga u rješavanju septičkih komplikacija bolesti. Klasični lijekovi i danas su standard terapije upalnih bolesti crijeva, a kombinacija navedenih klasičnih lijekova često ima bolji učinak za tijek bolesti od izoliranih preparata i predmet je daljnjih istraživanja.

Ključne riječi: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, aminosalicilati, kortikosteroidi, azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat, ciklosporin, antibiotska terapija

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Marko Duvnjak, dr. med.
KBC "Sestre milosrdnice"
Vinogradska cesta 29
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01/3787178; mob: +385989838930
E-pošta: marko.duvnjak1@gmail.com

UVOD

S obzirom da je Crohnova bolest prema definiciji sustavna upalna bolest nepoznate etiologije koja može zahvatiti bilo koji dio probavnoga trakta od usta do perianalne regije, kao i druge organe i organske sustave, te da se može manifestirati vrlo različitim kliničkim slikama, pristup liječenju ove skupine bolesnika mora biti strogo individualan. Aktivnost bolesti, lokalizacija i proširenost bolesti, kao i tip bolesti, osnovne su karakteristike koje nam određuju terapijski plan. Neka od drugih obilježja bolesti kao što su prethodni odgovor na terapiju, potencijalne nuspojave liječenja, prisutnost komplikacija ili pak ekstraintestinalnih manifestacija same bolesti treba također uzeti u obzir pri odabiru adekvatne terapije. Prije započinjanja terapije svaka-

ko treba isključiti druge potencijalne uzroke simptoma u bolesnika kao što su crijevne infekcije, sindrom bakterijskog prerastanja crijeva ili malapsorpcija žučnih soli kao mogući uzrok proljeva, intraabdominalne kolekcije (apscesi) kao uzrok bolova ili febriliteta, odnosno sideropenična anemija kao uzrok umora ili slabosti. Laboratorijska obrada s određivanjem parametara sustavnog upalnog odgovora (SE, CRP, fibrinogen, broj trombocita) i endoskopska evaluacija probavnog trakta obvezatne su prije inicijacije terapije (1). U pravilu je donedavno pristup liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva uključivao postupno uvođenje lijekova od onih niske potencije i niskog stupnja nuspojava (za blagu i lokaliziranu bolest) prema sve potentnijim, a time i toksičnijim (za tešku, refraktornu i proširenu bolest). Međutim, neki se autori u posljednje

vrijeme zalažu za agresivniji pristup u samome početku liječenja Crohnove bolesti. Liječenje se tako započinje imunomodulatornom ili biološkom terapijom i time izbjegava izlaganje bolesnika potencijalnim komplikacijama kortikosteroidne terapije (takozvani "top-down" pristup). Inicijalni rezultati liječenja takvim pristupom su obećavajući no dodatne studije su potrebne prije nego se donesu jasne preporuke (2). S druge strane, prema rezultatima kohortnih studija, oko trećine bolesnika s Crohnovom bolesti imaju blagi oblik bolesti bez potrebe za kortikosteroidnom, imunomodulatornom ili biološkom terapijom nakon desetogodišnjeg praćenja (3,4). Ne treba zaboraviti ni činjenicu da dio bolesnika s blagom aktivnošću bolesti može postići remisiju i bez aktivne terapije – prema rezultatima jedne meta-analize 18 % bolesnika je ušlo u remisiju koristeći placebo (5). No, kod većine tih bolesnika s obzirom na prisutne simptome bolesti ipak je potrebno započeti medikamentno liječenje.

Ulcerozni kolitis je upalna bolest nepoznate etiologije koja zahvaća sluznicu debeloga crijeva. Kao i kod Crohnove bolesti potrebno je definirati neke osnovne karakteristike kao što su aktivnost bolesti, proširenost bolesti (proktitis, proktosigmoiditis, lijevostrani kolitis, ekstenzivni kolitis, pankolitis) i dosadašnji tijek bolesti (frekvencija relapsa, odgovor na prethodnu terapiju, ekstraintestinalne manifestacije), koje usmjeravaju individualni terapijski pristup bolesniku. Prije početka terapije treba svakako isključiti i druge potencijalne uzroke tegoba bolesnika kao što su infekcije, Crohnova bolest debeloga crijeva ili rektuma, hemeroidi, neoplazme i slično. Za razliku od Crohnove bolesti medikamentna terapija je praktički obvezatna u ovoj skupini bolesnika s obzirom na izražene tegobe u obliku krvarenja iz debeloga crijeva odnosno urgentnih pražnjenja stolice i tenezama.

1. AMINOSALICILATI

Sulfasalazin je azo-spoj sulfapiridina i 5-aminosalicilne kiseline (5-ASA). Loše se resorbira u gornjem dijelu probavnog trakta, a u kolonu se djelovanjem bakterijskih azoreduktaza na azo-spoj oslobađaju sulfapiridin i 5-ASA (6). Sulfapiridin, molekula nosač za 5-ASA, brzo se resorbira, metabolizira u jetri i izlučuje urinom. 5-ASA se većim dijelom izlučuje fecesom, a 25 % se apsorbira u kolonu i pojavljuje u krvi kao N-acetil 5-ASA. Do acetilacije dolazi manjim dijelom u lumen crijeva djelovanjem bakterijske acetyl-transferaze a većinom u citosolu epitelnih stanica kolona. Acetilirana i neacetilirana 5-ASA izlučuje se urinom (6). 5-ASA je primarno odgovoran za učinkovitost sulfasalazina, dok je sulfapiridin odgovoran za mnoge popratne nuspojave. Dakle, 5-ASA spojevi su razvijeni sa sličnom

učinkovitošću kao sulfasalazin, ali s manje nuspojava. Meta-analiza je pokazala sličnu učinkovitost mesalazina u usporedbi sa sulfasalazinom u indukciji i održavanju remisije ulceroznog kolitisa i potvrdile da se mesalazin bolje tolerira (7).

Oralnom ingestijom 5-ASA se brzo apsorbira u jejunumu te stoga ima ograničenu djelotvornost u bolesnika s distalnom bolešću tankog i debelog crijeva. Kao rezultat toga, razvijene su dvije vrste pripravaka sa zadržkom oslobađanja kako bi se prevladalo taj nedostatak. Iako su ti lijekovi razvijeni u nadi da će se poboljšati odgovor na 5-ASA, malo je dokaza o njihovoj kliničkoj učinkovitosti.

Mesalazini s odgodom oslobađanja i kontroliranim oslobađanjem (uključujući Asacol[®], Pentasu[®] i Salofalk[®]) imaju ili premaz s akrilnim smolama ili se radi o inkapsulaciji u etilcelulozne mikrogranule. Akrilna baza (eudragit) se otapa kod pH većim od 7 što dovodi do prijenosa lijekova do distalnog dijela tankog i debelog crijevo. Etilceluloza služi kao polupropusna membrana omogućavajući oslobađanje 5-ASA također u pH-ovisnom mediju (8). Jednodnevna formulacija mesalazina (*Multi-matrix System* - MMX, u SAD-u Lialda[™]) je namijenjena za otpuštanje mesalazina u debelom crijevu. MMX tehnologija sadrži mesalazin u lipofilnom omotaču unutar hidrofilnog omotača koji je otporan na otpuštanje pri nižim pH vrijednostima (<7) što odgađa otpuštanje prolaskom kroz debelo crijevo. MMX-mesalazin dokazano postiže i održava remisiju u bolesnika s blagim do umjereno aktivnim oblikom ulceroznog kolitisa (9-11). Očekivana je bolja suradljivost bolesnika kod jednodnevnog uzimanja u odnosu na višednevno uzimanje u usporedbi s drugim mesalazinskim preparatima.

1.1. Način djelovanja

Iako precizni mehanizmi odgovorni za kliničku učinkovitost 5-ASA spojeva nisu poznati, misli se da djeluju lokalno. Istraživanja *in vitro* su identificirala mnoga protuupalna i imunosupresivna svojstva 5-ASA, ukazujući na multifaktorsku osnovu terapijskog djelovanja (8). Ta svojstva su:

- Inhibicija sinteze prostaglandina i leukotriena
- Deionizacija slobodnih radikala
- Imunosupresivna aktivnost
- Smanjenje adhezije i funkcije leukocita
- Inhibicija sinteze citokina
- Aktivacija peroksikomom aktivne proliferacije gama receptora (PPAR-gama).

1.2. Indikacije

1.2.1. Ulcerozni kolitis

1.2.1.1. Aktivna bolest

Sulfasalazin i 5-ASA spojevi su korisni u liječenju blagog do umjerenog oblika ulceroznog kolitisa, kao i za održavanje remisije. Sulfasalazin, mesalazini (Asacol®, Pentasa® i Lialda™) i balsalazid odobreni su od strane FDA za bolesnike s ulceroznim kolitisom, dok je olsalazin (Dipentum®) tek odobren za terapiju održavanja kod bolesnika koji su alergični na sulfasalazin. Inkapsulirane mesalazin granule (Apriso®) FDA je odobrila za održavanje remisije u SAD.

Učinkovitost sulfasalazina u liječenju aktivnog ulceroznog kolitisa dokazana je u brojnim istraživanjima. Učinkovita doza, od 2 do 6 g/dan, dovodi do remisije u 50 do 80 posto bolesnika. (12-14). Ostali aminosalicilati dovode do kliničkog odgovora u 50 do 71 posto bolesnika kod olsalazina /Dipentum/ (2 do 3 g/dan), Asacol® (2,4-4,8 g/dan), Pentasa® (2 do 4 g/dan), ili Lialda™ (2,4-4,8 g/dan) (10,11,16,18,29-31). Kao opće pravilo, lijekovi djeluju u roku od dva do četiri tjedna. Oralni 5-ASA spojevi, uključujući i olsalazin (Dipentum®) i mesalazine (Pentasa®, Asacol® i Lialda™) učinkoviti su u postizanju remisije kod aktivnog ulceroznog kolitisa (10,11,15-17). Nasuprot tome, mesalazin nije djelotvoran u liječenju teškog ulceroznog kolitisa. Neke studije ukazuju na povezanost učinka s većom dozom 5-ASA (18,19).

Jedna kontrolirana studija je utvrdila da je doza od 4,8 g/dan mesalazina značajno učinkovitija od 2,4 g/dan na postizanje ukupnog poboljšanja u šest tjedana (72 naspram 59 posto) u bolesnika s umjereno aktivnim ulceroznim kolitisom (19). Noviji rezultati potvrđuju učinkovitost Pentaze kod blagog do umjereno aktivnog kolitisa lijevog kolona (32). Jedan rad ukazuje da balsalazid može biti učinkovitiji od mesalazina u bolesnika s akutnim ulceroznim kolitisom (33).

1.2.1.2. Održavanje remisije

Sulfasalazin i 5-ASA (mesalazin) imaju sličnu učinkovitost u održavanju remisije (15,16). Sulfasalazin je učinkovit u održavanju remisije kod bolesnika s ulceroznim kolitisom (20,21,17). Rizik pojave relapsa smanjuje se povećanjem doze sulfasalazina. Jedna studija je utvrdila da je dnevna doza od 4 g bila učinkovitija nego 2 g, a ova je opet bila bolja nego dnevna doza od 1 g za održavanje remisije (21). Međutim, i nuspojave su bile češće pri većim dozama, što je dovelo istražitelje do zaključka da bi terapiju održavanja trebalo započeti sa 2 g/dan i može je se povećati samo ako nije

postignut dobar učinak. Vjerojatnost relapsa u roku od godine smanjena je s dozom od 2 g/dan s oko 70 posto na 30 posto.

Jedna studija o održavanju remisije ulceroznog kolitisa s mesalazin granulama (Pentasa®) pokazala je da oni koji uzimaju mesalazin jednom dnevno (2 g/dan) imaju bolju stopu remisije (70 naspram 59 posto) tijekom 12 mjeseci u usporedbi s bolesnicima koje su uzimali mesalazin dva puta dnevno (1g dva puta dnevno) (34).

1.2.1.3. *Topičko liječenje* (klizma, supozitorije, pjena) smatra se terapijom izbora u liječenju bolesnika s blagim do umjerenim oblikom distalnog kolitisa, jer ono ima brzi učinak i obično zahtijeva manje učestalu uporabu nego oralni pripravci (22, 17). Stopa remisije je 93 posto s dozom od 4 g/dan, a remisija je održana kod 75 posto tih bolesnika (35,36). Kombinacija oralne i topičke 5-ASA terapije je učinkovitija od samostalno primijenjene terapije (ili oralne ili topičke) u bolesnika s blagim do umjerenim ulceroznim kolitisom (17).

1.2.1.4. Učinak u prevenciji karcinoma debelog crijeva

Studije procjene rizika karcinoma i displazije kod bolesnika s ulceroznim kolitisom su predložile moguću zaštitni učinak 5-ASA lijekova. Meta-analize devet opservacijskih studija procjenjuju da je rizik karcinoma debelog crijeva smanjen za oko 50 posto uz terapiju održavanja s 5-ASA (23).

1.2.2. Crohnova bolest

Iako se 5-ASA lijekovi obično koriste za liječenje blagog do umjereno aktivnog oblika Crohnove bolesti i za održavanje remisije, njihova učinkovitost nije potvrđena ni za jednu ili drugu ulogu. Najuvjerljiviji dokazi za dobrobit korištenja sulfasalazina su u liječenju aktivne Crohnove bolesti debelog crijeva (24-27). Nasuprot tome, dobrobit učinka sulfasalazina ili drugih 5-ASA lijekova za održavanje remisije bolesti nije dokazana (28). Kao rezultat toga neki autoriteti preporučuju da se 5-ASA lijekovi ne koriste u liječenju Crohnove bolesti, bilo za postizanje ili održavanje remisije, ali da sulfasalazin (3 do 6 g/dan tijekom 16 tjedana) može biti opcija kod bolesnika s blagim do umjerenim lijevostranim Crohnovim kolitisom (24-26).

1.3. Nuspojave

Nuspojave se mogu pojaviti i pri uzimanju sulfasalazina i mesalamina, iako su češće kod uzimanja sulfasalazina (37).

1.3.1. Sulfasalazin

Nuspojave sulfasalazina su česte i pojavljuju se u 20 % bolesnika. Lijek je potrebno davati s posebnim oprezom bolesnicima s oštećenom jetrenom i bubrežnom funkcijom, bronhalnom astmom, alergijskom dijatezom te deficitom enzima G-6-PDH. Potreban je oprez u osoba koje sporo razgrađuju sulfapiridin, jer je poznato da su 86 % bolesnika s nuspojavama spori acetalatori sulfapiridina i da se nuspojave pojavljuju kada koncentracija sulfapiridina u plazmi prijeđe 50 mg/mL, odnosno kada je dnevna doza sulfasalazina veća od 4 grama. Stoga je određivanje acetalatorskog statusa važno pri planiranju dugotrajne terapije

Najčešće nuspojave su mučnina, glavobolja, groznica, osip i muška neplodnost. Nuspojave su povezane s dozom i sa serumskom razinom sulfapiridina. Dozu od 2 g do 4 g/dan većina bolesnika podnosi bez glavobolje i mučnine. Manji dio tolerira do 6 g/dan i postiže daljnju kliničku korist. Polagano povećanje doze čini se da poboljšava toleranciju. Budući da sulfasalazin može utjecati na metabolizam folata, preporučuje se dodatak folne kiseline od 2 mg/dan (17). Agranulocitoza je jedna od najtežih, ali na sreću rijetka nuspojava na sulfasalazin (38,39). To se obično događa u prvih dva mjeseca terapije, a gotovo je uvijek praćena povišenom temperaturom i osipom. Agranulocitoza može biti smrtonosna, ali oporavak koštane srži javlja se u većine bolesnika unutar jednog do dva tjedna od prekida uzimanja lijeka.

1.3.2. Mesalazin

Mesalazinski spojevi se općenito bolje podnose nego sulfasalazin. Glavobolja i gastrointestinalni poremećaji (mučnina, bol u trbuhu) su uobičajene nuspojave mesalazina (40). Iako većina bolesnika koji su netolerantni prema sulfasalazinu toleriraju 5-ASA, oko 10 posto bolesnika će imati sličan odgovor na mesalazin. Agranulocitoza općenito nije problem pri uzimanju mesalamina (39). Proljev se može pojaviti kod svih oblika 5-ASA lijekova. Proljev je češći u početku liječenja i obično prolazi za četiri do osam tjedna. Osim toga, oko 3 posto bolesnika ima paradoksalno pogoršanje simptoma kolitisa. U tom bi se slučaju bolesnici trebali smatrati alergičnima na 5-ASA koji se više ne bi trebao koristiti u njihovom liječenju.

Reakcije preosjetljivosti na sulfasalazin i aminosalicilate ponekad mogu dovesti do pankreatitisa i pneumonitisa. Ove se nuspojave često ponavljaju i kod takvih bi bolesnika trebalo prestati koristiti navedene lijekove.

Akutni intersticijski nefritis je sve više prepoznatljiva, ali srećom rijetka nuspojava 5-ASA (41). Učestalost

ove komplikacije je manja od 1 na 500 slučajeva (42). Nefrotoksičnost je iznimno rijetka (0,26 posto godišnje po pacijentu) (8,41). Kontinuirano praćenje koncentracije kreatinina u plazmi i urinu, pogotovo tijekom prvih nekoliko mjeseci terapije, pomaže u ranom otkrivanju nuspojave. Te bi lijekove trebalo koristiti oprezno kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

Pripravci klizme s kalijevim metabisulfitom ne preporučuje se u bolesnika s bronhalnom astmom jer mogu izazvati reakciju preosjetljivosti

1.4. Trudnoća

Sulfasalazin se može nastaviti davati sigurno tijekom trudnoće i dojenja. Incidencija smanjene porođajne težine, prijevremenog poroda, spontanijeh pobačaja, mrtvorođene djece, slična je kod djece rođene od majki koje su uzimale sulfasalazin i opće populacije (43). Sulfasalazin i sulfapiridin nisu povezani s nastankom kernikterusa (8, 44). Korištenje sulfasalazina kod trudnica ili dojilja s upalnom bolesti crijeva je isto kao i kod netrudnica (45,46).

2. KORTIKOSTEROIDI

Djelovanje kortikosteroida posredovano je specifičnim citoplazmatskim glukokortikosteroidnim receptorima, pri čemu kompleks lijeka i receptora ulazi u jezgru i veže se za GRE (engl. *Glucocorticoid Response Elements*) DNK u regiji specifičnih gena. Vezivanje inducira transkripciju gena i sintezu proteina lipokortina koji uzrokuje smanjenu aktivnost fosfolipaze A2 te reducira otpuštanje arahidonske kiseline i inhibira sintezu leukotriena, prostaglandina i faktora aktivacije trombocita (PAF - *Platelet Activating Factor*), pri čemu inhibicija tih medijatora upale dovodi do snažnog protuupalnog učinka. Budući da većina stanica ima glukokortikoidne receptore, oni djeluju na mnoge tipove stanica pa i na upalne stanice važne u patogenezi IBD-a. Kortikosteroidi suprimiraju rane faze upale (otpuštanje posrednika upale, vazodilatacija, povećana vaskularna permeabilnost, leukocitna infiltracija) i kasne faze upale (aktivacija fibroblasta s deponiranjem kolagena, vaskularna proliferacija), stabiliziraju membrane leukocitnih lizosoma sprječavanjem otpuštanja hidrolaza iz leukocita, suprimiraju imune reakcije (supresija odgovora na antigen, supresija pomoćničkih stanica T1), dovode do neutrofilije uz limfopeniju i eozinopeniju te povećavaju katabolizam bjelancevina i glukoneogenezu. Važna posljedica njihove primjene jest supresija hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine (47).

U usporedbi s ostalim kortikosteroidima budesonid ima veliki afinitet vezivanja za steroidne receptore (60 puta veći u usporedbi s prednizolonom) (48).

2.1. Indikacije i doze

2.1.1. Ulcerozni kolitis

Prema literaturnim podacima, kod proktitisa kombinacija topičkog mesalazina s oralnim mesalazinom ili topičkim steroidom može biti učinkovitija u endoskopskom i kliničkom poboljšanju nego svaki od njih posebno (49). Topički steroid treba biti rezerviran za drugu liniju terapije za pacijente koji su intolerantni na topički mesalazin (50). Isti se preporuča kod blagog i umjerenog kolitisa distalne lokalizacije (rektum i sigma), i to jedna dnevna aplikacija koja u sebi sadrži 2 mg budesonida (pjena) tijekom 6-8 tjedana (51). Aktivni ulcerozni kolitis blage i umjerene težine lijevog kolona treba inicijalno tretirati topičkim aminosalicilatima kombiniranim s oralnim mesalazinom >2g/dan. Topički steroidi i mesalazini sami su također učinkoviti ali manje nego primijenjeni zajedno. Sistemski kortikosteroidi se preporučuju ako se simptomi aktivnog kolitisa ne smanje na mesalazin. Teški kolitis lijevog kolona je uobičajena indikacija za hospitalno liječenje i intenzivni tretman sa sistemskom terapijom (17).

Kortikosteroidi koji se otpuštaju u kolonu i imaju nisku sistemsku bioraspoloživost (beklometazon dipropionat 5 mg/dan ili budesonid) imaju sličan učinak kao i 2,4 g mesalazina ali bez nuspojava karakterističnih za sistemske kortikosteroide (53).

Prošireni ulcerozni kolitis blage do umjerene aktivnosti treba inicijalno tretirati mesalazinom >2 g/dan kombiniranim s topičnim mesalazinom. Sistemski kortikosteroidi se preporučuju ako se simptomi aktivnog kolitisa brzo ne smire na mesalazin (unutar dva tjedna) ili kod onih koji su već uzimali terapiju održavanja. Preporuča se prednisolon i to 40 mg/dan 1 tjedan zatim 30 mg/dan 1 tjedan, a tada 20 mg/dan 1 mjesec prije smanjivanja doze po 5 mg/dan/tjedno (17). Terapija sistemskim kortikosteroidom kraća od 3 tjedna udružena je s ranim relapsom, a doze prednizolona <15 mg/dan su neučinkovite u aktivnoj bolesti (54). Teški prošireni kolitis je uobičajena indikacija za hospitalizaciju i intenzivni tretman. Isto tako bolesnike s teškim aktivnim ulceroznim kolitisom sa znacima sistemske toksičnosti (Trueloveovi i Wittsovi kriteriji) treba hospitalizirati i tretirati intravenskim steroidima (npr. 60 mg metilprednizolona ili 400 mg hidrokortizona dnevno) (17). Bolus injekcija jednako je učinkovita kao i kontinuirana infuzija (55). Terapija intravenskim kortikosteroidom obično traje oko 5 dana (56). Odgovor na

intravenske steroide najbolje se može objektivizirati (broj stolica, CRP, nativna slika abdomena) treći dan.

Kortikosteroidi nisu učinkoviti u održavanju inducirane remisije kod ulceroznog kolitisa.

2.1.2. Morbus Crohn

Kod blage i umjerene aktivnosti Crohnove bolesti lokalizirane ileocekalno preporuča se budesonid u dozi od 9 mg/dan (u tri dnevne doze) za indukciju remisije (17,27,57-63). Budesonid se uzima 8 tjedana u dozi od 9 mg/dan, a zatim se postepeno smanjuje (9. tjedan: 6 mg/dan, 10. tjedan: 3 mg/dan). Rad iz 2006. godine ukazuje da je kod aktivnosti CDAI<300 učinak mesalazina i budesonida podjednak na indukciju remisije (63).

Kada je u pitanju umjereno aktivna Crohnova bolest lokalizirana ileocekalno, bolesnika treba liječiti inicijalno sa 9 mg budesonida/dan ili sistemskim kortikosteroidom (27,64). Prednisolon je učinkovitiji u usporedbi s budesonidom, ali očekivano s više nuspojava (57). Neki radovi ukazuju da i visoke doze 5 ASA imaju sličan učinak na indukciju remisije kao i kortikosteroidi (65).

Teški oblik Crohnove bolesti lokalizirane ileocekalno zahtijeva inicijalno sistemski kortikosteroid (prednisolon ili i.v. hidrokortizon) (27). Doza sistemskog kortikosteroida je 40-60 mg/dan (0,75-1 mg/kg TT), a kada nastupi značajno poboljšanje dozu treba polako smanjivati (5-10 mg/tjedan inicijalno do doze od 20 mg/dan, a tada 2,5-5 mg/tjedan). Nema dokaza da nastavak pune doze kortikosteroida duže od 1-3 tjedna utječe na postotak remisije.

Blaga Crohnova bolest kolona može se tretirati sulfasalazinom ili sistemskim kortikosteroidom (24,66). Ako je u pitanju izolirana bolest lijevog kolona može se koristiti i topički mesalazin (27).

Crohnova bolest tankog crijeva treba biti tretirana sistemskim kortikosteroidom.

Kortikosteroidi nisu učinkoviti u održavanju remisije Crohnove bolesti.

2.2. Nuspojave

Postoje tri skupine nuspojava povezanih sa kortikosteroidima. Oko 50 % pacijenata ima nuspojave na prednizolon a oni koji uzimaju budesonid očekivano imaju manji broj nuspojava, oko 33 % (59,61). Sljedeće su skupine nuspojava (27):

I. skupina: Rane nuspojave (unutar prva dva tjedna): kozmetičke promjene (akne, izgled lica "punog mjeseca", strije), pospanost, promjena raspoloženja, dispepsija, povišen tlak i intolerancija glukoze.

II. skupina: Nuspojave uzrokovane dužim uzimanjem kortikosteroida (uobičajeno dulje od 12 tjedana, ali katkad i kraće). To su posteriorna subkapsularna katarakta, osteoporoza, osteonekroza glave femura, miopatija i osjetljivost/prijemčljivost infekciji.

III. skupina: Nuspojave nakon izostavljanja kortikosteroida: akutna adrenalna insuficijencija, sindrom lažnog reumatizma (mialgija, artralgiya) ili porast intrakranijskog tlaka.

2.3. Trudnoća

Kortikosteroidi se smatraju sigurnim lijekovima u trudnoći. Za vrijeme dojenja preporuča se da majka ne doji četiri sata nakon što je popila kortikosteroid (27).

3. AZATIOPRIN I 6-MERKAPTOPURIN

Azatioprin i 6-merkaptopurin pripadaju skupini tiopurina, a uz metotreksat i ciklosporin se ubrajaju u imunomodulatorne lijekove, koji u upalnim bolestima crijeva primarno imaju ulogu u liječenju bolesti ovisne o kortikosteroidima ili refraktorne na kortikosteroide te u održavanju remisije.

Azatioprin (AZA) je pro-lijek koji se nakon apsorpcije neenzimskim putem konvertira u 6-merkaptopurin, koji se zatim metabolizira u jetri i crijevima putem 3 enzima. Tiopurin-S-metiltransferaza (TPMT) i ksantins-oksidaza kataliziraju pretvorbu u inaktivne metabolite, dok hipoksantins-gvanin-fosforiboziltransferaza pretvara 6-merkaptopurin u aktivne metabolite, 6-tiogvanin nukleotide. Oni inhibicijom sinteze purina ostvaruju citotoksične učinke, uključujući inhibiciju proliferacije T i B limfocita, a pokazano je da induciraju i apoptozu T-limfocita (67).

3.1. Crohnova bolest

U Crohnovoj bolesti AZA ima dokazan učinak u postizanju remisije kod aktivne bolesti refraktorne na kortikosteroide, u smanjenju potrebe za kortikosteroidima kod bolesnika ovisnih o kortikosteroidima, u zatvaranju fistula, te u održavanju remisije. Učinkovitost AZA u aktivnoj Crohnovoj bolesti demonstrirana je u Cochrane meta-analizi 8 studija u kojoj je terapija s AZA ili 6-merkaptopurinom bila učinkovitija

u postizanju remisije u odnosu na placebo (OR 2,43 (95 % CI 1,62 do 3,64, *Number Needed to Treat* NNT =5) (68). Nadalje, rano uvođenje AZA u terapiju (kod prve manifestacije bolesti) može povećati postotak bolesnika koji ostaju u remisiji u odnosu na klasični pristup primjene tek kod relapsa bolesti, te je stoga rano uvođenje AZA u kombinaciji s kortikosteroidima jedan od mogućih inicijalnih pristupa kod lokalizirane ileocekalne bolesti umjerene aktivnosti (27,69,70). Uvođenje AZA pri inicijalnoj manifestaciji bolesti preporuča se i kod bolesnika s ekstenzivnom zahvaćenošću tankog crijeva. Kod relapsa lokalizirane ileocekalne bolesti teške aktivnosti ili bolesti kolona umjerene ili teške aktivnosti preporuča se uvođenje anti-TNF terapije s imunomodulatornom terapijom ili bez nje, ali kod nekih bolesnika s rijetkim relapsima moguća je i ponovna terapija kortikosteroidima uz uvođenje AZA. U studiji SONIC pokazano je i da dodatak AZA prilikom uvođenja anti-TNF terapije u bolesnika naivnih za imunosupresivnu terapiju povećava učinkovitost terapije, bilo u indukciji remisije, održavanju remisije do 1 godine, ili cijeljenju sluznice (1). Cochrane meta-analiza 7 studija učinkovitosti AZA u održavanju remisije Crohnove bolesti u odnosu na placebo pokazala je ukupnu stopu remisije od 71 % za AZA i 52 % za placebo (OR 2,32; 95 % CI 1,55-3,49, NNT 6), a učinak na smanjenje potrebe za kortikosteroidima (ispitivan u 2 od 7 studija) bio je prisutan u 87 % bolesnika liječenih AZA i 53 % bolesnika koji su dobivali placebo (OR 5,22; CI 1,06-25,68) (71). U 3 novije studije u kojima je AZA korišten kao komparator u procjeni učinkovitosti infliksimaba ili everolimusa u održavanju remisije bez kortikosteroida, stope uspjeha u skupinama liječenim s AZA kretale su se od 29 % do 38 % nakon 6-7 mjeseci, što je znatno niže u odnosu na podatke iz ranijih studija, moguće zbog strožih kriterija za uspjeh terapije i odabira bolesnika s uznapredovalijim oblicima bolesti (1,72,73). Primjena AZA široko se preporuča u smanjenju rizika postoperativnog recidiva bolesti nakon kirurškog liječenja, iako su rezultati provedenih studija uglavnom nekonzistentni i u većini slučajeva pokazuju samo skroman učinak. Nedavno je objavljena i meta-analiza 4 studije koja je u ukupnoj analizi pokazala da su AZA i 6-merkaptopurin učinkovitiji od kontrolne terapije u prevenciji kliničkog postoperativnog relapsa nakon godinu dana (prosječna razlika 8 %; 95 % CI 1-15 %, $p=0,021$, NNT 13) i nakon 2 godine (prosječna razlika 13 %; 95%CI 2-24 %, $p=0,018$, NNT=8) (74). AZA u kombinaciji s antibioticima i kirurškom terapijom preporuča se kao prva linija terapije kod kompleksne perianalne Crohnove bolesti, iako zasad ne postoje studije s AZA u kojima je zatvaranje perianalnih fistula bilo ispitivano kao primarni cilj studije (27). Podaci o učinkovitosti AZA dostupni su iz manjih nekontroliranih studija i iz meta-analize 5 studija u kojoj je zatvaranje perianalnih fistula bilo ispitivano kao jedan od sekundarnih ciljeva (75).

3.2. Ulcerozni kolitis

Glavna uloga AZA u ulceroznom kolitisu je, kao i kod Crohnove bolesti, u smanjenju potrebe za kortikosteroidima te u održavanju postignute remisije. Uvođenje AZA preporuča se kod ranog relapsa (<3 mjeseca) ili učestalih relapsa (2 ili više epizoda koje su zahtijevale primjenu kortikosteroida u 12 mjeseci) uz optimalnu terapiju s 5-ASA, kod bolesti ovisne o kortikosteroidima, kod aktivne bolesti refraktorne na steroide, kod bolesnika koji su odgovorili na ciklosporin u indukciji remisije, te ev. kod bolesnika koji su odgovorili na intenzivno liječenje iv. kortikosteroidima (17).

Dokazi o učinkovitosti AZA u aktivnom ulceroznom kolitisu dolaze iz 4 heterogene studije starijeg datuma i iz relativno nedavne studije Ardizzonea i sur. na 72 bolesnika s aktivnom bolesti ovisnom o kortikosteroidima u kojoj je klinička i endoskopska remisija neovisna o kortikosteroidima nakon 6 mjeseci postignuta kod 53 % bolesnika liječenih s AZA u odnosu na 21 % bolesnika koji su primali peroralni mesalazin (OR 4,78, 95 % CI 1,57-14,5) (76). Učinkovitost AZA u održavanju remisije kod ulceroznog kolitisa analizirana je u Cochrane meta-analizi koja je uzela u obzir 6 prethodno objavljenih randomiziranih studija (77). Kvaliteta studija ocijenjena je općenito slabom, a analizom 4 studije s barem 12 mjeseci praćenja AZA se pokazao učinkovitijim u odnosu na placebo, s OR 0,41 za neuspjeh u održanju remisije (95 % CI 0,24-0,70). Zaključak druge meta-analize također je bio da je AZA učinkovitiji od placeba u prevenciji relapsa kod ulceroznog kolitisa, s redukcijom apsolutnog rizika od 23% i NNT 5 (78). Osim randomiziranih studija valja izdvojiti i retrospektivnu studiju Fräsera i sur. na 30-godišnjoj kohorti bolesnika s ulceroznim kolitisom, u kojoj je postotak bolesnika u remisiji nakon 5 godina terapije s AZA iznosio 62 %, odnosno 81 %, ako su uključeni i bolesnici s jednim kratkotrajnim relapsom (79). Medijan vremena do relapsa nakon ukidanja terapije bio je 18 mjeseci. Učinkovitost AZA u smanjenju rizika kolektomije nakon indukcije remisije ciklosporinom pokazana je u više manjih retrospektivnih studija (80-82). Međutim, studije s dugotrajnim praćenjem pokazale su kod svih bolesnika s odgovorom na ciklosporin visok stupanj relapsa (do 90 % nakon 3 godine) i kolektomije (do 60% nakon 7 godina) (83). U seriji iz Leuvena od 118 bolesnika, stopa kolektomije bila je znatno viša kod bolesnika koji su od ranije bili na terapiji s AZA u odnosu na bolesnike kod kojih je AZA uveden zajedno s ciklosporinom (59 % vs. 31 %, p<0,05) (84).

3.3. Doziranje, trajanje terapije i nuspojave

Liječenje s AZA započinje se obično u dozi od 50 mg/dan, koja se postupno tijekom nekoliko mjeseci povi-

suje do optimalne doze od 2 do 2,5 mg/kg. Vrijeme do postizanja potpunog učinka terapije iznosi oko 3 mjeseca, a ponekad i do 6 mjeseci od uvođenja lijeka. Dvije randomizirane studije bolesnika u remisiji Crohnove bolesti u kojima je ispitivan utjecaj prekidanja dugotrajne terapije AZA na relaps bolesti pokazale su značajno veću učestalost relapsa u skupinama kod kojih je terapija ukinuta (85,86). Pokazano je i da ukupna dužina terapije AZA kod Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa ne utječe na učestalost relapsa nakon prekida liječenja (87,88). Dosad nije ispitano smanjuje li spora redukcija doze (svakih 6-12 mjeseci) do prekida rizik kasnijeg relapsa, kao ni smanjuje li djelomična redukcija doze nakon nekoliko godina liječenja učestalost nuspojava. Općenito, i kod Crohnove bolesti i kod ulceroznog kolitisa preporuča se nastaviti terapiju bolesnika koji su postigli remisiju sve dok bolesnik terapiju dobro tolerira. Glavne nuspojave primjene azatioprina su alergijske reakcije, supresija koštane srži, pankreatitis, povišenje transaminaza, oportunističke infekcije, kolestaza, te povišen rizik razvoja limfoma.

3.3.1. Monitoring tijekom terapije, TPMT genotipizacija i fenotipizacija

Kontrola krvne slike, aminotransferaza i amilaza treba se provoditi jednom tjedno tijekom prvog mjeseca terapije, zatim jednom mjesečno do svakih 2 mjeseca cijelim tijekom trajanja terapije. Oko 11 % populacije su heterozigoti, a 0,3 % homozigoti za mutacije gena za TPMT koje su povezane sa sniženom (kod heterozigota) ili zanemarivom (kod homozigota) aktivnosti enzima. U tih je bolesnika povišena konverzija 6-MP u aktivne 6-tiogvanin nukleotide što dovodi do izražene supresije koštane srži u odnosu na osobe s normalnom aktivnosti enzima. Genotipizacija i fenotipizacija TPMT dostupne su komercijalno i omogućavaju predviđanje toksičnosti terapije u bolesnika koji su heterozigoti ili homozigoti. Ipak, mišljenja oko preporuka za široko korištenje tih testova su podijeljena. Činjenica je da većina bolesnika koji razviju mijelosupresiju tijekom terapije s AZA nemaju detektabilne mutacije TPMT gena, a aktivnost TPMT ovisi o više čimbenika i može se mijenjati tijekom terapije. U konačnici, primjena tih metoda ne mijenja bitno standardni pristup redovitog kontroliranja navedenih laboratorijskih parametara. Autori ovog teksta ipak u praksi redovito provode genotipizaciju TPMT prije uvođenja AZA u terapiju.

4. METOTREKSAT

Metotreksat svoje imunosupresivno djelovanje temelji na inhibiciji metabolizma folne kiseline te ima široki spektar indikacija za primjenu.

4.1. Crohnova bolest

Metotreksat se pokazao korisnim u liječenju Crohnove bolesti. Rezerviran je za liječenje aktivne i relapsirajuće Crohnove bolesti te je alternativa za bolesnike koji ne podnose ili ne reagiraju na terapiju azatioprinom/6-merkaptopurinom. Kod bolesnika koji u kliničkoj slici imaju i artropatiju čak se smatra i boljim izborom liječenja. Studije su nedvojbeno dokazale njegovu uspješnost u odnosu na placebo u postizanju remisije neovisne o steroidima (89,90). U liječenju Crohnove bolesti doze manje od 15 mg tjedno dokazano su neučinkovite. Bioraspoloživost lijeka ovisi o načinu njegove primjene: studije su potvrdile da je pri oralnoj primjeni varijabilnost u apsorpciji lijeka puno veća nego kod parenteralne administracije (intramuskularnom primjenom bioraspoloživost je gotovo 76 %) (91,92). Većina prospektivnih studija koje su ocjenjivale uspješnost terapije metotreksatom u Crohnoj bolesti također su koristile parenteralan put administracije (93,94). S obzirom na jednostavnost i preferenciju bolesnika prema peroralnoj primjeni, liječenje se započinje parenteralnim putem, a kada postane vidljiv odgovor na terapiju (obično je potrebno oko 3 mjeseca) preporuka je postupno prijeći na peroralnu primjenu, iako uspješnost takvog način kombinirane primjene lijeka nije do sada evaluirana u studijama. Učinkovitost metotreksata u terapiji održavanja Crohnove bolesti potvrđena je u više studija, ali u nekim studijama postavljeno je pitanje umanjivanja učinkovitosti s dužim trajanjem terapije (84-97). Prema ECCO smjernicama metotreksat može naći svoje mjesto u liječenju u kombinaciji s kortikosteroidnom terapijom u umjerno aktivnoj bolesti ileocekalne lokalizacije, zatim kod opsežne zahvaćenosti tankog crijeva, kod zahvaćenosti gornjeg GI trakta, te u bolesnika koji od početka imaju prediktore slabije dugoročne prognoze (27). Bolesnike refraktorne na kortikosteroidnu terapiju treba nastaviti liječiti biološkim lijekovima kao monoterapijom ili u kombinaciji s metotreksatom ili tiopurinima. Učinkovitost samog metotreksata u odnosu na infliksimab je dvojbena (98).

4.2. Ulcerozni kolitis

Primjena metotreksata u liječenju ulceroznog kolitisa ispitivana je u malom broju studija, različitim dozama, načinima primjene i konačnim rezultatima (84-86). Jedina randomizirana studija s placebom, koja je koristila doze od 12,5 mg/tjedan metotreksata peroralno nije pokazala učinkovitost terapije, moguće i zbog male korištene doze lijeka (99). Dok više studija ne potvrdi korisnost primjene metotreksata u odnosu na tiopurine u liječenju ulceroznog kolitisa rezistentnog na kortikosteroide, općenito se ne preporuča njegovo korištenje u toj indikaciji. Podaci o učinkovitosti metotreksa-

ta u održavanju remisije također su oskudni. Rezultati prospektivne studije koja je uspoređivala liječenje merkaptopurinom, metotreksatom i 5-ASA nisu bili konkluzivni (100). Također postoji nekoliko retrospektivnih studija koje su postavile isto pitanje, no uključile su relativno mali broj bolesnika, korištene su različite doze metotreksata, a rezultati su bili heterogeni (101-104). U zaključku, trenutno ne postoji dovoljno dokaza koji bi ukazivali u prilog primjeni metotreksata u liječenju ulceroznog kolitisa; međutim u tijeku je jedna veća europska multicentrična studija čiji su inicijalni rezultati obećavajući.

4.3. Nuspojave terapije metotreksatom

Rana toksičnost metotreksata očituje se gastrointestinalnim simptomima: mučninom, povraćanjem, proljevom i stomatitisom, dok se pri većim kumulativnim dozama može javiti hepatotoksičnost ili pneumonitis. Nuspojave rane toksičnosti mogu se prevenirati konkomitantnom primjenom folne kiseline u dozi od 1 do 5 mg/dan (105,106). U 10-18 % bolesnika liječenje se zbog navedenih nuspojava mora prekinuti (105). Iako se prije smatralo da bi zbog hepatotoksičnosti metotreksata trebalo raditi nadzornu biopsiju jetre, pogotovo kod bolesnika koji su primili kumulativnu dozu između 1000 i 1500 mg, uzevši u obzir sve dostupne podatke zaključeno je da je incidencija hepatotoksičnosti kod primjene metotreksata mala i da ne opravdava korištenje biopsije jetre kao metode provjere statusa jetre (107). U praćenju bolesnika preporuča se kontrola krvne slike i hepatograma prije i 4 mjeseca nakon početka terapije te zatim jednom mjesečno tijekom trajanja terapije.

5. CIKLOSPORIN

Ciklosporin, koji svoje djelovanje zasniva na preveniranju početka transkripcije citokina u T-stanicama, nema veliko značenje u terapiji Crohnove bolesti. Podaci u literaturi su kontradiktorni, tako da 3 placebom kontrolirane studije nisu potvrdile učinkovitost peroralne primjene ciklosporina, dok je samo jedna pokazala stanovitu učinkovitost (108-111). Do sada nije provedena niti jedna randomizirana studija koja je ocjenjivala učinkovitost parenteralne primjene ciklosporina. Tri male nekontrolirane studije pokazale su uspješnost intravenske terapije ciklosporinom u dozi 4-5 mg/kg/dan u liječenju fistulirajuće Crohnove bolesti, pa primjena ciklosporina u ovoj indikaciji ostaje otvorenim pitanjem (112-114).

Za razliku od Crohnove bolesti, ciklosporin je svoju primjenu našao u liječenju teškog ulceroznog kolitisa.

Ciklosporin se najčešće primjenjuje bolesnicima koji ne pokazuju odgovor nakon 3 dana terapije iv. kortikosteroidima, što kod određenog postotka bolesnika odgodi ili izbjegne nužnost kolektomije (115, 116). Nažalost, prema podacima iz studija s dugim praćenjem, čini se da ipak samo manjina bolesnika na terapiji ciklosporinom na kraju izbjegne kolektomiju (83,84). Broj bolesnika u do sada provedenim kontroliranim studijama vrlo je mali te trenutno ne postoje jasni dokazi o tome bi li ciklosporin kod teškog ulceroznog kolitisa kao monoterapija bio učinkovitiji od standardne terapije (117). Nakon indukcije remisije ciklosporin se zbog nefrotoksičnosti ne koristi dulje od 6 mjeseci, već predstavlja most do uspostave djelovanja istodobno započete terapije tiopurinima. Čim se parenteralnom primjenom ciklosporina postigne terapijski odgovor prelazi se na peroralnu terapiju. Opravdanje za korištenje takvog pristupa su retrospektivne studije koje su pokazale da tiopurini reduciraju rizik kolektomije nakon indukcijskog razdoblja s ciklosporinima (118,119).

5.1. Nuspojave terapije ciklosporinom

Česte opisane nuspojave terapije ciklosporinom su arterijska hipertenzija, neurotoksičnost (parestezije, tremor i glavobolje), dispepsija, akutno pogoršanje renalne funkcije i metabolički poremećaji kao što su intolerancija glukoze i hipomagnezemija. Kao i kod ostalih imunosupresiva, povišen je rizik oportunističkih infekcija i razvoja malignoma. Prije uvođenja terapije potrebno je odrediti serumske vrijednosti magnezija i kolesterola, a tijekom terapije potrebno je praćenje vrijednosti krvne slike, elektrolita i kreatinina te razine ciklosporina u serumu. Potrebna je i profilaksa *Pneumocystis* pneumonije.

6. ANTIBIOTICI

Na temelju objavljenih rezultata studija i meta-analiza antibiotska terapija (najčešće kombinacija ciprofloksacina 2x500 mg/dan i metronidazola 10-20 mg/kg/dan) ne može se preporučiti kao terapija izbora za postizanje remisije Crohnove bolesti. Smatra se da joj je primarno mjesto u zbrinjavanju septičkih komplikacija (apscesi, mikroperforacije), komplikacija same bolesti ili kirurškog tretmana (sindrom bakterijskog prerastanja), odnosno perianalne bolesti (27). Također nema dokaza da se antibiotska terapija može koristiti za održavanje remisije *Crohnove bolesti* postignute lijekovima (27). No s druge strane antibiotska se terapija učestalo koristi u ovoj skupini bolesnika zbog činjenice da dosta dokaza ukazuje na važnost crijevnih bakterija u patogenezi same bolesti. Također neki antibiotici

imaju i manji imunomodulatorni učinak, a neki ciljaju mikobakterije koje se povezuje uz razvoj Crohnove bolesti. Ipak na većinu pitanja vezanih uz antibiotsku terapiju Crohnove bolesti još uvijek nema odgovora, primjerice na pitanja trajanja terapije, optimalne doze lijekova ili njihovih potencijalnih nuspojava. Metronidazol s ciklosporinom ili bez njega često se preporuča kao terapija prve linije u liječenju nekompliranih perianalnih fistula, dok se za kompliciranu ili refraktornu bolest propisuju u kombinaciji s imunomodulatorima, biološkom terapijom i/ili kirurškim zbrinjavanjem (120-122). Kako je postavljena sumnja da intraluminalne bakterije imaju ulogu i u razvoju postoperativnog recidiva Crohnove bolesti, provedeno je nekoliko studija koje su evaluirale ulogu metronidazola u njegovom sprječavanju (123,124). Iako je utvrđen umjereni učinak antibiotske terapije u prevenciji postoperativnog recidiva bolesti, njeno mjesto danas još uvijek nije jasno definirano.

Mjesto antibiotske terapije u liječenju aktivnog *ulceroznog kolitisa* i dalje je primarno rezervirano za prevenciju potencijalnih životno ugrožavajućih septičkih komplikacija fulminantnog kolitisa (17). Učinak na postizanje i održavanje remisije bolesti je minimalan i dvojben te je mjesto adjuvantne terapije antibioticima još uvijek predmet interesa istraživanja. S druge strane i metronidazol i ciprofloksacin imaju dokazani učinak u liječenju akutnih epizoda *pouchitis*-a, makar im je učinak kod kronične bolesti znatno manji (125).

6.1. Nuspojave antibiotske terapije

Kako je za postizanje i eventualno održavanje remisije bolesti potrebna najčešće višemjesečna terapija, potencijalne nuspojave su povezane s duljinom liječenja. Antibiotici dovode do prolaznog smanjenja broja intraluminalnih bakterija, proliferacije rezistentnih sojeva (*Clostridium difficile*), fotosenzitivnosti, tendinitisa i rupture tetiva pri korištenju ciprofloksacina, kao i periferne neuropatije povezane s metronidazolom.

ZAKLJUČAK

Iako se danas u doba biološke terapije lako može pomisliti da su sve činjenice povezane s tzv. konvencionalnom terapijom Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa poznate, na mnoga pitanja još nema odgovora. I dalje se u svrhu boljeg i bržeg postizanja i održavanja remisije bolesti traže različite kombinacije lijekova čiji bi učinak bio bolji u odnosu na dosadašnje terapijske sheme s prihvatljivijim ili po mogućnosti i manjim štetnim nuspojavama. Pitanja optimizacije doze lijekova, ciljane dostave na lokalizaciju same bolesti, trajanja,

cijene i dostupnosti terapije i dalje su predmeti istraživanja. Konvencionalna terapija i dalje je prva linija i osnova terapije upalnih bolesti crijeva svih lokalizacija i aktivnosti, a razvoj biološke terapije nam je omogućio daljnje terapijske pomake i što je najvažnije bolji uspjeh u liječenju bolesnika. Stoga su moguće opravdana nastojanja zagovornika stava da je potreban agresivniji i što raniji pristup liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva imunomodulatornom odnosno biološkom terapijom radi poboljšanja učinkovitosti terapije i zaobilaznja potencijalnih nuspojava primarno kortikosteroidne terapije.

LITERATURA

1. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W i sur. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008; 57(Supl. 2): A1
2. D'Haens G, Baert F, van Assche G i sur. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-7.
3. Tung J, Loftus Jr EV, Freese DK i sur. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1093-100.
4. Bokemeyer B, Katalinic A, Klugmann T i sur. Predictive factors for a mild course of Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2009; 3: S82.
5. Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1257-69.
6. Peppercorn, MA, Goldman, P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 181:555-62.
7. Sutherland, L, Macdonald, JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000543.
8. Cheifetz AS, Rutgeerts P, Ginsburg CH. Sulfasalazine and 5-aminosalicylates in the treatment of inflammatory bowel disease. www.uptodate.com.
9. D'Haens G, Hommes D, Engels L i sur. Once daily MMX mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: a phase II, dose-ranging study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1087-97.
10. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P i sur. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 95-102.
11. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M i sur. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 66-75.
12. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE, Jones FA. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet* 1962; 1: 1094-6.
13. Dick AP, Grayson MJ, Carpenter RG, Petrie A. Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1964; 50: 437-42.
14. Riley SA, Mani V, Goodman MJ i sur. Comparison of delayed release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulphasalazine in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis relapse. *Gut* 1988; 29: 669-74.
15. Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000544.
16. Hanauer SB, Lichtenstein GR, Kamm MA, i sur. MMX Mesalamine for induction and maintenance therapy in mild-to-moderate ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 494-500.
17. Travis SPL, Stange EF, Lemann M i sur. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn's Colitis* 2008; 2: 24-62.
18. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-.
19. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A i sur. Delayed-Release Oral Mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the Treatment of Moderately Active Ulcerative Colitis: The ASCEND II Trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2478-85.
20. Dissanayake AS, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphasalazine (Salazopyrin). *Gut* 1973; 14: 923.
21. Mulder CJ, Tytgat GN, Weterman IT i sur. Double-blind comparison of slow-release 5-aminosalicylate and sulfasalazine in remission maintenance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1449-53.
22. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1371-85.
23. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1345-53.
24. Summers RW, Switz DM, Sessions JT i sur. National cooperative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-69.
25. Van Hees PA, Van Lier HJ, Van Eleteren PH i sur. Effect of sulphasalazine in patients with active Crohn's disease: A controlled double-blind study. *Gut* 1981; 22: 404-9.
26. Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 987-1003.
27. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO i sur. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis* 2010, 4: 28-62.

28. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD003715..
29. Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F i sur. Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderately active ulcerative colitis. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 350-5.
30. Meyers S, Sachar DB, Present DH, Janowitz HD. Olsalazine sodium in the treatment of ulcerative colitis among patients intolerant of sulfasalazine. A prospective randomized placebo-controlled double-blind dose-ranging clinical trial. *Gastroenterology* 1987; 93: 1255-62.
31. Zinberg J, Molinas S, Das KM. Double-blind-placebo-controlled study of olsalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 562-6.
32. Vermeire i sur.. Efficacy of Once-Daily Versus Twice-Daily Mesalazine (PENTASA): Sub-analysis of the Left-Sided Colitis Population in the Randomised PODIUM Trial. Abstract P153 (ECCO 2010, Prag)
33. Green JR, Lobo AJ, Holdsworth CD i sur. Balsalazide is more effective and better tolerated than mesalamine in the treatment of acute ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 15-22.
34. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H i sur. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 762-9.
35. Campieri M, Lanfranchi GA, Bazzochi G i sur. Treatment of ulcerative colitis with high dose 5-aminosalicylic acid enemas. *Lancet* 1981; 2: 270-1.
36. Marshall JK, Irvine JK. Rectal aminosalicylate therapy in distal ulcerative colitis: A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 293-300.
37. Loftus EV Jr, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 179-89.
38. Jacobson IM, Kelsey PB, Blyden GT, Demirjian ZN, Isselbacher KJ.. Sulfasalazine-induced agranulocytosis. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 118-21.
39. Jick H, Myers MW, Dean AD. The risk of sulfasalazine and mesalazine- associated blood disorders. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 176-81.
40. Rao SS, Cann PA, Holdsworth CD. Clinical experience of the tolerance of mesalazine and Olsalazine in patients intolerant of sulphasalazine. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 322-6.
41. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 629-38.
42. World MJ, Stevens PE, Ashton MA, Rainford DJ. Mesalazine-associated interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 614-21.
43. Mogadam M, Dobbins WO 3rd, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: Effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80: 72-6.
44. Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA. Inflammatory bowel disease: A controlled study of late pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 998-1001.
45. Manolas EG, Hung D, Dowling JT, Luxton M, Vohra JK, Sloman G. Collapse after oral disopyramide. *BMJ* 1979; 2: 1553-4.
46. Berlin CM, Yaffe SJ. Disposition of salicylazosulapyridine (Azulfidine) and metabolites in human breast milk. *Dev Pharmacol Ther* 1980; 1: 31-9.
47. Vucelić B. Upalne bolesti crijeva. U: Vucelić B. i sur, ur. *Gastroenterologija i hepatologija* 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2002; 723-25.
48. Hochhaus G, Derendorf H, Mollmann HW, Barath J, Hochhaus R. Pharmacodynamic aspects of glucocorticoid action. U: Mollmann HW, May B, ur. *Glucocorticoid Therapy in Chronic Inflammatory Bowel Disease-From Basic Principles to Rational Therapy*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 1996, 61-79.
49. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3mg) vs 5-aminosalicylic acid (2gr) vs the combination of both (3mg/2gr) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 549-53.
50. Regueiro M, Loftus Jr EV, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 979-94.
51. Hammond A, Andus T, Gierend M. i sur. Controlled, open, randomized multicenter trial comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide foam and betamethasone enemas in patients with active distal ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1345-9.
52. Campieri M, Adamo S, Valpiani D i sur. Oral beclomethasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1471-80.
53. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF. Outpatient treatment of ulcerative colitis: comparison between tree doses of oral prednisone. *BMJ* 1962; 2: 441-3.
54. Bossa F, Fiorella S, Caruso N i sur. Continuous infusion vs bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 601-8.
55. Turner D, Walsh C, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature to a meta -regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 103-10.
56. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, (3): CD000296
57. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F i sur. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 836-41.
58. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H i sur. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 842-5.
59. Gross V, Andus T, Caesar I i sur. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 905-9.
60. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut* 1997; 41: 209-14.

62. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, i sur. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1998; 115: 835-40.
63. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: k935-9.
64. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, Tremaine W, Hofer T, Feagan BG. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1509-17.
65. Benchimol EL, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD006792.
66. Malchow H, Ewe K, Brandes JW i sur. European co-operative Crohn's disease study(ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-66.
67. Tiede I, Fritz G, Strand S i sur. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003; 111: 1133-45.
68. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD000545.
69. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895-902.
70. D'Haens G, Baert F, van Assche G i sur. Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-7.
71. Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD000067.
72. Reinisch W, Panés J, Lémann M i sur. A multicenter, randomized, double-blind trial of everolimus versus azathioprine and placebo to maintain steroid-induced remission in patients with moderate-to-severe active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2284-92.
73. Lémann M, Mary JY, Duclos B i sur. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1054-61.
74. Peyrin-Biroulet L, Deltrenre P, Ardizzone S i sur. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2089-96.
75. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 132-42.
76. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47-53.
77. Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD000478.
78. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Mate J, Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 126-37.
79. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-9.
80. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis: a five year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1587-92.
81. Fernandez-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M i sur. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2498-9.
82. Actis GC, Bresso F, Astegiano M i sur. Safety and efficacy of azathioprine in the maintenance of cyclosporin-induced remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1307-11.
83. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporine use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 79-84.
84. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B i sur. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 760-5.
85. Lemann M, Mary JY, Colombel JF i sur. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812-8.
86. Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, Nørregaard P, Grønbaek K, Fallingborg J. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1147-52.
87. George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin PH. The longterm outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1711-4.
88. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-9.
89. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN i sur. Methotrexate in the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-7.
90. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD003459.
91. Kurnik D, Loebstein R, Fishbein E i sur. Bioavailability of oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 57-63.
92. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular dosing may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 86-90.
93. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN i sur. International Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission (ENCORE) Trial Group. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672-83.
94. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ i sur. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1627-32.

95. Arora S, Katkov W, Cooley J i sur. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1724-9.
96. Lémann M, Zenjari T, Bouhnik Y i sur. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1730-4.
97. Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis SPL, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 693-7.
98. Feagan B, MacDonald JWD, Panaccione R i sur. A randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of infliximab in combination with methotrexate for the long-term treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008; 134 (Supl. 1): Abstract 682C.
99. Oren R, Arber N, Odes S i sur. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996; 110: 1416-21.
100. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1227-33.
101. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989; 110: 353-6.
102. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A i sur. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1751-9.
103. Sivek JT, Folwaczny C. Methotrexate in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17: 479-80.
104. Cummings JR, Herrlinger KR, Travis SP, Gorard DA, McIntyre AS, Jewell DP. Oral methotrexate in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 385-389.
105. Fraser AG. Methotrexate: first or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 225-231.
106. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 267-271.
107. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3150-6.
108. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN i sur. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 845-850.
109. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J i sur. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med* 1994; 330: 1846-1851.
110. Jewell DP, Lennard-Jones RE, Lowes J i sur. Oral cyclosporine for chronic active Crohn's disease: a multi-centre controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 499-505.
111. Stange EF, Modigliani R, Pena AS, Wood AJ, Feutren G, Smith PR. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology* 1995; 109: 774-782.
112. Hermida-Rodriguez C, Cantero Perona J, Garcia-Valriberas R, Pajares Garcia JM, Mate-Jimenez J. High-dose intravenous cyclosporine in steroid refractory attacks of inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2265-8.
113. Santos JV, Baudet JA, Casellas FJ, Guarner LA, Vilaseca JM, Malagelada JR. Intravenous cyclosporine for steroid-refractory attacks of Crohn's disease. Short- and long-term results. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 207-10.
114. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 442-8.
115. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A i sur. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-5.
116. Hawthorne AB, Travis SPL, the BSG IBD Clinical Trials Network. Outcome of inpatient management of severe ulcerative colitis: a BSG IBD Clinical Trials Network survey. *Gut* 2002; 50: A16.
117. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 1: CD004277.
118. Marion JF, Present DH. 6-MP maintains cyclosporine induced response in patients with severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 94: A356.
119. Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal I i sur. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2061-5.
120. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG i sur. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 17-24.
121. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE i sur. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1329-36.
122. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Miehsler W, Vogelsang H, Reinisch W. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1113-20.
123. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998; 114: 262-7.
124. D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G i sur. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 1123-9.
125. Navaneethan U, Shen B. Pros and cons of antibiotic therapy for pouchitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3:547-59.

S U M M A R Y

CLASSICAL MEDICATIONS IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

M. DUVNJAK, A. BILIĆ¹, N. BARŠIĆ, V. TOMAŠIĆ and S. STOJSAVLJEVIĆ

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Sestre milosrdnice Clinical Hospital Centre and ¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, 'Sveti Duh Clinical Hospital, Zagreb, Croatia

The treatment of inflammatory bowel diseases is complex and requires individual approach to every single patient. Traditionally, the approach is based on introduction of so called "classical" medication into the treatment regimen, from ones less potent and with fewer side effects to the ones more toxic but also therapeutically more effective.

Aminosalicylates were the first choice of treatment for a long time. However, the role of aminosalicylates is becoming more and more diminished, although they are still the drug of choice in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis. Corticosteroids are the therapy of choice in treatment of active IBD for achieving remission in moderate to severe disease. Azathioprine and 6-mercaptopurine belong to a group of thiopurines with an immunomodulatory effect which, in Crohn's disease as well as in ulcerative colitis, primarily have a role in a steroid dependant or steroid refractory type of disease and in maintenance of remission. Lately, early introduction of these medications is proposed to enhance the number of patients that remain in remission. Methotrexate is used for the therapy of active and relapsing Crohn's disease and represents an alternative in patients who do not tolerate or do not respond to azathioprine or 6-mercaptopurine therapy. Cyclosporine is used in treating steroid refractory ulcerative colitis and in some patients can postpone the need for colectomy. Antibiotics do not have a proven effect on the course of inflammatory bowel diseases and their primary role is to treat septic complications.

Classic medications today represent a standard in the management of inflammatory bowel diseases, and the combination of the previously mentioned drugs often has a more potent effect on the course of the disease than any medication on its own and their combination is still an object of investigations and clinical studies.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, aminosalicylates, azathioprine, corticosteroids, 6-mercaptopurine, methotrexate, cyclosporine, antibiotics

FARMAKOLOGIJA BIOLOŠKIH LIJEKOVA

MARINKO MARUŠIĆ i SILVIO MIHALJEVIĆ¹

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb i ²Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

Unutar skupine upalnih bolesti crijeva dva su najpoznatija entiteta - Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. Razumijevanje njihove patofiziologije te slijeda inflamatorne kaskade dovelo je do otkrića lijekova koji mogu selektivno djelovati na određenu molekulu ili signalni put te ispraviti neravnotežu proinflamatornih i antiinflamatornih medijatora. Prvi su razvijeni antagonisti TNF- α ; solubilni receptori poput etanercepta te monoklonalna antitijela. Infliksimab je širom svijeta odobren za liječenje umjerenog do teškog te fistulizirajućeg oblika aktivne Crohnove bolesti te teškog oblika ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika koji ne reagiraju na punu i adekvatnu terapiju nekim kortikosteroidom i/ili imunosupresivom, odnosno u onih koji ne podnose ili u kojih postoje medicinske kontraindikacije za takvu terapiju te za liječenje teškog oblika aktivne bolesti kod djece. Razvoj antitijela na infliksimab koji dovede do gubitka djelotvornosti lijeka i alergijskih reakcija otvorile su mjesto primjeni adalimumaba. Na osnovi dostupnih podataka iz pretkliničkih i ranih faza kliničkog ispitivanja još jedan TNF- α antagonist (certolizumab), inhibitori Th 1 polarizacije (fontolizumab, ustekinumab) te inhibitor selektivnih adhezijskih molekula (natalizumab) potencijalno kandidiraju za nove biološke lijekove u liječenju upalnih bolesti crijeva.

Ključne riječi: biološki lijekovi, upalne bolesti crijeva, TNF- α antagonisti

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Marinko Marušić
Klinička bolnica "Sveti Duh"
Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska,
E-pošta: marinko.marusic1@zg.t-com.hr

UVOD

Razumijevanje patofiziologije upalnih bolesti crijeva doprinosi stalnom razvoju bioloških lijekova. Oni mogu selektivno djelovati na određenu molekulu ili signalni put te ispraviti neravnotežu proinflamatornih i antiinflamatornih medijatora. Antagonisti čimbenika nekroze tumora (anti-TNF- α) prvi su razvijeni i značajno su poboljšali liječenje. U toj skupini postoje dvije podskupine lijekova; solubilni receptori poput etanercepta, onercepta, pegsunercepta i monoklonalna TNF- α antitijela poput infliksimaba i adalimumaba. Zbog antitijela na spomenuta monoklonalna protutijela i mogućeg povećanja učinkovitosti liječenja razvijaju se i drugi lijekovi; inhibitori receptora proinflamatornih citokina, blokatori selektivnih adhezijskih molekula i inhibitori Th1 polarizacije. Učinkovitost i sigurnost tih lijekova još se istražuje. U ovom radu donosimo farmakologiju bioloških lijekova, pri čemu je bitno napomenuti da su u Hrvatskoj registrirana dva

biološka lijeka za liječenje upalnih bolesti crijeva – infliksimab (Remicade®) i adalimumab (Humira®) te se nalaze na listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

ANTI-TNF- α LIJEKOVI

TNF- α je homotrimerični proupalni citokin koji gotovo isključivo ili najvećim dijelom izlučuju upalne stanice, u prvom redu monociti-makrofagi i T limfociti. Zamijećeno je da TNF- α ima čitav niz imunomodulacijskih učinaka, npr. povećava izražaj molekula MHC II (osobito na endotelnim stanicama kapilara) i receptora za IL-2 na limfocitima, inducira citotoksične limfocite, aktivira neutrofilne leukocite i pojačava sekreciju drugih citokina pa je teško odrediti koji je osnovni mehanizam djelovanja TNF- α . Povišene razine TNF- α uzrokuju nedostatak u apoptozi limfocita T što za po-

sljedicu ima njihovo nekontrolirano širenje u lamini propriji te pridonosi kroničnoj upali i disfunkciji mukozne barijere crijeva.

Etanercept (Enbrel®)

Etanercept je humani dimerični protein nastao fuzijom dviju topljivih domena p75 TNF receptora i Fc' dijela IgG1 (1). Veže se na membranozni i solubilni oblik TNF- α , ali i na LT- α , inhibirajući biološke učinke oba medijatora (1,2). Proizveden je rekombinantnom DNK tehnologijom u stanicama jajnika kineskog hrčka, a sastoji se od 934 aminokiseline prosječne molekularne težine od oko 150 kDa (2,3). Smatra se da su molekule nastale fuzijom TNF i Fc' dijela ograničene, kao rezultat steričkih prepreka te sprječavaju unakrsno povezivanje više TNF- α trimera (4). Potencijal formiranja niza imunoloških kompleksa povećava vjerojatnost formiranja relativno velikog imunog kompleksa koji se mogu vrlo brzo očistiti iz tijela. Afinitet je snaga reverzibilne, monovalentne povezanosti protutijela i antigena. Izražava se u jedinicama molara kao konstanta disocijacije (KD) antigena, gdje manje vrijednosti KD odražavaju veći afinitet. Budući da je afinitet primarna odrednica koncentracije antitijela potrebni da veže određeni dio antigena važna je odrednica u određivanju terapijske doze. Za etanercept ona iznosi $1,15 \times 10^9$ M (5). Etanercept je pokazao da ima nisku stopu imunogenosti kada je primjenjivan u bolesnika s psorijazom, reumatoidnim artritismom i kongestivnim srčanim zatajenjem. Incidencija anti-etanercept protutijela zabilježena je u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s reumatoidnim artritismom i kroničnim srčanim zatajenjem te iznosi 2 %, odnosno 0,6 % (6,7). Etanercept se aplicira supkutano i apsorbira polako. Iako se apsorbira sporije, supkutana primjena lijekova može dovesti do veće koncentracije u jedinstvenom vremenskom profilu, pogotovo ako se lijek eliminira polako i ima umjerenu dozu održavanja. Za etanercept postoji više načina doziranja. Zbog svoje molekularne težine uglavnom se apsorbira u limfnim žilama, a kako se limfna tekućina drenira u vaskularni sustav, apsorpcija lijeka traje satima. Maksimalna koncentracija etanercepta u serumu bolesnika s psorijazom koji su dvotjednom shemom primali 50 mg iznosila je $4,90 \pm 2,5$ mg/L, 69 ± 48 h do primjene iduće doze (8). Nakon oralne administracije, uopće ne djeluje terapijski, zapažena je niska sustavna bioraspoloživost zbog proteolitičkog djelovanja enzima probavnog trakta i degradacije koja se odvija u kiselom okruženju želuca (9). Etanercept ima najveći volumen raspodjele u stacionarnom stanju s vrijednošću od 12 ± 6 litara (10). Za opseg ekstravaskularne distribucije etanercepta očekuje se da će biti malen (11). Klirens od 160 ± 80 mL/h i poluvrijeme života od $4,25 \pm 1,25$ dana zabilježene su za etanercept (1). Fc' ulomak IgG1 stabilizira etanercept i tri puta povećava

va vrijeme poluživota. Unatoč prisutnosti Fc' ulomka komponente IgG1 koje može inducirati komplement, etanercept u *in vitro* uvjetima nema učinak na lizu stanice posredovanu komplementom. Dimerna struktura etanercepta omogućuje vezanje dvije molekule TNF- α afinitetom 50-1 000 puta većim nego za p75 prirodnog topljivog receptora što daje veće inhibitorno djelovanje etanercept (1,12). Etanercept se veže na LT- α i sprječava interakciju LT- α s odgovarajućim receptorima čime dodatno prigušuje upalni odgovor (1). S farmakološkog stajališta, sposobnost da se etanercept veže za LT- α čini ključnu razliku u odnosu na antitijela poput infliksimaba i adalimumaba.

Onercept

Onercept je rekombinirani oblik solubilnog p55 TNF receptora koji veže transmembranski i solubilni TNF- α (13). Publicirane su tri studije na zdravim dobrovoljcima kako bi se ispitala njegova farmakokinetika, farmakodinamika i sigurnost. Ispitanici su dobivali onercept prema nekoliko shema primjene; jednokratnu intravenoznu dozu od 5, 10, 15, 50 i 150 mg, jednokratnu supkutano dozu od 150 mg i šest ponavljanih supkutanih doza od 50 mg. Lijek je pokazao linearnu farmakokinetiku koja bi se najbolje mogla objasniti trieksponencijalnim modelom. Spora apsorpcija onercepta nakon supkutane i intramuskularne primjene ukazuje da je apsorpcija ograničavajući proces (14). Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 15 h, što je bilo produljeno na 21 h nakon primjene šest ponavljanih supkutanih doza. Ukupni klirens je procijenjen na 4 L/h, a volumeni distribucije početnog i stabilnog stanja iznose 4 litre, odnosno 10 litara. Bubrežni klirens je minimalan, predstavlja 2,5 % sveukupnog klirensa te nakon povećanja doze ostaje isti. Lijek se najviše istražuje za primjenu u liječenju srednje teških do teških oblika psorijaze, iako je idealan kandidat za antagoniziranje TNF- α i u drugim upalnim bolestima (15).

Infliksimab (Remicade®)

Infliksimab je bio prvi anti-TNF- α lijek kojem je dokazana učinkovitost u liječenju Crohnove bolesti pa je za tu indikaciju dobio odobrenje Europske agencije za ocjenu medicinskih proizvoda i Američke agencije za hranu i lijekove. Infliksimab je kimerično IgG1 κ monoklonalno antitijelo koje neutralizira aktivnost TNF- α vežući se na solubilni i transmembranozni oblik TNF- α i na taj način inhibira vezanje TNF- α na njegove receptore (16). Ima molekularnu masu od 149,1 kDa i proizvodi se rekombinantnom tehnologijom (17). Kao rezultat trimerične strukture TNF- α i bivalentne prirode antitijela kao što je infliksimab mogu se formirati razni imuni kompleksi (4). Scallon i sur.

smatraju da infliksimab ima KD $4,5 \times 10^{10}$ M u usporedbi s $1,15 \times 10^9$ M za etanercept (5). Veći afinitet za TNF- α pokazuje infliksimab što ima za posljedicu veću stabilnost TNF- α /infliksimab kompleksa. Smith i sur. iznijeli su oprečne rezultate, KD vrijednosti od $2,35 \times 10^{11}$ M za etanercept i $1,17 \times 10^{10}$ M za infliksimab (18). Daljnja istraživanja koja ispituju obvezujuće karakteristike obih lijekova moći će konačno utvrditi vrijednosti KD. U studijama se izvještava o različitoj učestalosti stvaranja protutijela u rasponu od 8-68 % bolesnika koji su primali infliksimab (6,19). Istodobna terapija metotreksatom povezana je sa smanjenom pojavnosću protutijela. Infliksimab se aplicira intravenozno u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine u intervalima 6-8 tjedana u bolničkim uvjetima. Ne može se aplicirati oralno, jer probavni sustav neutralizira djelovanje lijeka. Infliksimab ima obujam raspodjele 3-5 litara (20). Volumen raspodjele u stacionarnom stanju je ponajprije unutar vaskularnog prostora i distribuira se malo izvan vaskularnog prostora u upaljena tkiva. Metabolizam lijeka ovisi o vrijednostima albumina u serumu. Što su više vrijednosti albumina u serumu veća je koncentracija lijeka, sporije je izlučivanje i na taj način produženo je poluvrijeme izlučivanja lijeka. Farmakokinetika lijeka ne korelira s promjenama u vrijednostima transaminaza i klirensa kreatinina (21). Moglo bi se očekivati da se infliksimab unatoč mišjoj promjenjivoj regiji metabolizira i eliminira na sličan način kao većina imunoglobulina, s recikliranjem aminokiselina i eliminacijom putem žuči i urina. Pretpostavlja se da se imunoglobulini metaboliziraju ponajprije u mjestima koja su u brzom ravnoteži s plazmom, međutim, točne anatomske lokacije katabolizma antitijela tek treba identificirati (22). Iako se infliksimab dobro podnosi u većini slučajeva, mogu se razviti teške nuspojave, uključujući i teške infekcije, lupoidni sindrom, akutnu infuzijsku reakciju, odgođenu preosjetljivost, demijelinizirajuće bolesti, zatajenje srca, povećani rizik za limfom te smrt (23-25).

Adalimumab (Humira®)

Adalimumab je rekombinantno IgG1 monoklonalno antitijelo koje se sastoji od dva κ laka lanca i dva IgG1 teška lanca. Proizveden je rekombinantnom DNK tehnologijom u stanicama jajnika kineskog hrčka i pročišćen procesima koji uključuje virusnu inaktivaciju i korake odstranjivanja (26). Lijek se specifično veže za TNF- α i neutralizira biološku funkciju TNF- α blokirajući njegovu interakciju sa staničnim TNF- α receptorima p55 i p75. Također modificira biološke reakcije koje inducira i regulira TNF- α , uključujući promjene u razinama adhezijskih molekula koje su odgovorne za migraciju leukocita (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1). Iako se lijek vezuje za solubilni i membranozni oblik TNF- α , ne veže se i ne neutralizira LT- α (27). Adali-

mumab se sastoji od 1330 aminokiselina i ima molekularnu težinu od oko 148 kDa (27). Adalimumab ima relativno visoku sklonost vezanju s TNF- α , studije su izvijestile o rasponu konstante disocijacije (KD) u rasponu od $7,05 \times 10^{11}$ M do $1,0 \times 10^{10}$ M (28). Adalimumab formira niz imunoloških kompleksa različite težine što će na kraju dovesti do formiranja termički stabilne molekule koja se sastoji od kružnog lanca tri izmjenična adalimumaba i TNF- α koji teži otprilike 598 kDa. Za imuni kompleks takve težine se očekuje da se očisti iz tijela vrlo brzo, što adalimumab čini vrlo učinkovitom molekulom za vezanje i uklanjanje TNF- α iz cirkulacije (29). Kao rezultat svoje strukturne sličnosti s ljudskim IgG1 i zato što nije kimerično antitijelo, adalimumab ima smanjenu imunogenost u odnosu na infliksimab ili etanercept te samim time ne zahtijeva paralelnu primjenu imunosupresiva (azatioprina ili metotreksata) (30). Adalimumab se može primjenjivati u obliku supkutanih injekcija različitim terapijskim shemama (20). Nakon supkutane primjene jednokratne doze od 40 mg adalimumab se sporo apsorbira i raspodjeljuje po tkivima, a vršne koncentracije u serumu postižu 5 dana nakon primjene. Prosječna apsolutna bioraspoloživost adalimumaba nakon primjene jednokratne subkutane doze bila je 64% (31). Nakon primjene doze od 0,5 mg/kg adalimumab se izlučuje brzinom 11-15 ml/h, a volumen raspodjele iznosi 4,7-6 litara (31). Srednje vrijeme polovičnog izlučivanja u terminalnoj fazi približno je dva tjedna. Nakon supkutane primjene adalimumaba u početnoj dozi od 80 mg, a zatim svaka dva tjedna u dozi od 40 mg minimalne stabilne koncentracije u serumu bile su 5 μ g/mL (31). Povećana stopa klirensa adalimumaba zabilježene su u bolesnika koji su razvili antitijela na adalimumab, a smanjena stopa klirensa zabilježena je u starijih bolesnika (31).

Certolizumab (Cimzia®)

Certolizumab je treći lijek iz skupine TNF- α inhibitora odobren od Američke agencije za hranu i lijekove za liječenje Crohnove bolesti. To je jedini TNF inhibitor kod kojeg je korištena tehnologija pegilacije. U Švicarskoj je lijek u rujnu 2007. godine dobio odobrenje za liječenje Crohnove bolesti. Europska agencija za lijekove ima negativno mišljenje o certolizumabu za liječenje Crohnove bolesti i odbila je dati odobrenje u svibnju 2008. godine zbog nedostatka dokaza o učinkovitosti (preniska da bi bila relevantna) i kratkog trajanja istraživanja (32). Certolizumab je humanizirano antitijelo s Fab' ulomkom koji je specifičan za TNF- α . Fab' ulomak je proizveden rekombinantnom tehnologijom u *E. coli* i konjugiran s molekulom polietilenglikola teškom 40 kDa. Tom konjugacijom je povećana hidratacija i pokretljivost u otopini te postignuta zaštita od enzimskih degradacija i sporija bubrežna filtraci-

ja koja omogućuje certolizumabu dulji poluvijek života i manji broj primjena. Teorijski, postoji manji rizik od alergijskih reakcija i razvoja protutijela jer je certolizumab humanizirano pegilirano protutijelo (33). Za razliku od ostalih TNF- α inhibitora certolizumab ne sadrži Fc' ulomak antitijela koji aktivira komplement i lizu stanice, što bi trebalo povećati sigurnost njegove primjene (33). Metabolizam lijeka nije proučavan kod ljudi. Eliminacija lijeka se događa putem urina, što je potvrđeno samo na animalnom modelu. Poluvijek života lijeka iznosi 14 dana. Volumen distribucije u stacionarnom stanju iznosi 6,4 litara. Preporučeno doziranje za certolizumab kod liječenja Crohnove bolesti je 400 mg (dano kao dvije supkutane injekcije od 200 mg) inicijalno te 2 i 4 tjedna nakon inicijalne primjene u istoj dozi supkutanim apliciranjem. Pacijenti s kliničkim odgovorom mogu primiti preporučenu dozu održavanja 400 mg supkutano svaka 4 tjedna (34). Antitijela na certolizumab razvila su se u 8 % ispitanika, što odgovara podacima drugih TNF- α inhibitora (35). Zbog ozbiljnih nuspojava, male učinkovitosti i nedostatka potvrde dugoročne sigurnosti uzimanja lijeka, potrebna su istraživanja s većim brojem ispitanika.

TERAPIJA TEMELJENA NA INHIBICIJI TH1 POLARIZACIJE

Za inhibiciju Th1 polarizacije mogu se koristiti monoklonalna antitijela protiv IL-12, interferona- γ , IL-18 te receptora IL-10.

Fontolizumab (HuZAF)

Fontolizumab je humanizirani oblik mišjeg IFN- γ antitijela, dimerne strukture, proizveden pomoću rekombinantne tehnologije, prosječne molekularne težine 150 kDa (37). Pokazao je dobru sigurnost i podnošljivost u fazi I/II, dvostrukog slijepog istraživanja kontroliranog sa skupinom koja je dobivala placebo, a bile su primijenjene jedna ili više doza te postupno povećanje doze u bolesnika s umjerenim do teškim oblikom Crohnove bolesti (38). Farmakokinetika se najbolje opisuje bieksponencijalnim padom s početno brzom fazom distribucije nakon koje slijedi spora faza eliminacije. U skladu s ranijim nalazima, fontolizumab ima nizak klirens (0,16-0,18 mL/h/kg) i dug poluvijek života (17 dana). Zamijećen je nizak početni volumen distribucije, 45 i 55 mL/kg za doze 4 mg/kg, odnosno 10 mg/kg, malen volumen raspodjele u stabilnom stanju, 83 i 94 mL/kg

za doze 4 mg/kg, odnosno 10 mg/kg skupine. Očekuje se umjerena akumulacija lijeka u stabilnom stanju primjenom mjesečnih intravenskih infuzija. Ovi glavni farmakokinetički parametri ukazuju na kinetiku neovisnu o dozi. Varijacije u farmakokinetičkim vrijednostima između bolesnika bile su manje od 33 % (39). Statistički značajno smanjenje koncentracije C-reaktivnog proteina u ispitanika koji su primali fontolizumab ukazuje na biološki učinak. Potrebna su daljnja istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se procijenila učinkovitost i opravdanost primjene (40).

Ustekinumab (Stelara®)

Ustekinumab je ljudsko IgG1 κ monoklonalno protutijelo sa zajedničkim p40 jedinicom IL-12 i IL-23. Odobren je u Njemačkoj za liječenje psorijaze, a smatra se da ima učinka i u liječenju Crohnove bolesti (41,42).

TERAPIJA TEMELJENA NA INHIBICIJI STANIČNE ADHEZIJE

Novačenje i migracija limfocita bitan je korak za inicijaciju te podržavanje upale u upalnim bolestima crijeva. Selektivna blokada adhezijskih molekula pomoću monoklonalnih protutijela usmjerenih protiv integrina i antisense oligonukleotida trenutno se najviše istražuju.

Natalizumab (Tysabri®)

Natalizumab je kimerično rekombinantno humano IgG4 antitijelo protiv $\alpha 4$ integrina. Nakon dokazivanja učinkovitosti i sigurnosti u prekliničkim i fazi II kliničkih studija (16,43) treća faza kliničkih studija (ENACT-1, ENACT-2) donijela je zaključke da je natalizumab lijek za postizanje kliničke remisije u pacijenata koji ne reagiraju na drugu biološku terapiju (44). Nakon izvješća o tri slučaja progresivne multifokalne leukoencefalopatije, dva u pacijenata s multiplom sklerozom i jednog u pacijenta s Crohnovom bolešću, pojavila se određena zadržka u upotrebi natalizumaba (45). U siječnju 2008. godine Američka agencija za lijekove i hranu odobrila je natalizumab za indukciju remisije i održavanje remisije za umjerene do teške oblike Crohnove bolesti. U zemljama Europske unije nije dobio odobrenje zbog zabrinutosti oko omjera koristi i rizika.

LITERATURA

1. ENBREL®(etanercept). Product monograph. Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, 2003.
2. Gudbrandsdottir S, Bliddal H, Petri A i sur. Plasma TNF binding capacity profiles during treatment with etanercept in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 385-8.
3. Goffe B, Cather JC. Etanercept: An overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (Suppl 2.): 105-11.
4. Kohno T, Stevens SR, Louie JS. Adalimumab and infliximab bind to Fc-receptor and C1q and generate immunoprecipitation – A different mechanism from etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 400.
5. Scallon B, Cai A, Solowski N i sur. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 418-26.
6. Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: Clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 19-22.
7. Foerder C, Rogge M. Immunogenicity of Enbrel: clinical trial observations. Annual European Congress of Rheumatology, 2002.
8. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: How do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 12-8.
9. Tang L, Persky AM, Hochhaus G, Meibohm B. Pharmacokinetic aspects of biotechnology products. *J Pharm Sci* 2004; 93: 2184-204.
10. Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, Simcoe DK, Lebsack ME. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 161-4.
11. Rowland M, Tozer TN, ur. Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1995.
12. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 2005; 7: 251-9.
13. Rutgeets P, Lemmens L, Van Assche G i sur. Treatment of active Crohn's disease with oncept (recombinant human soluble p55 tumor necrosis factor receptor): results of a randomized, open-labeled, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 185-92.
14. Glatt S, Fuseau E, Buraglio M, Nguyen QT. Population pharmacokinetics of oncept in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1295-304.
15. Trinchard-Lugan I, Ho-Nguyen Q, Bilham WM, Buraglio M, Ythier A, Munafo A. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human tumour necrosis factor-binding protein-1 (Oncept) injected by intravenous, intramuscular and subcutaneous routes into healthy volunteers. *Eur Cytokine Netw.* 2001; 12: 391-8.
16. Sandborn WJ, Faubion WA. Biologics in inflammatory bowel disease: how much progress have we made? *Gut* 2004; 54: 1366-73.
17. REMICADE®(infliximab) product monograph. Malvern: Centocor, Inc., 2001.
18. Smith TD, Friend D, Smith CA. Comparative TNF Binding Characteristics of Etanercept (Enbrel) and Infliximab (Remicade). European Congress of Rheumatology, 2002.
19. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 917-24.
20. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol* 2005; (Supl 74.): 13-8.
21. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olon A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 297-308.
22. Waldmann TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. *Prog Allergy* 1969; 13: 1-110.
23. Hanauer SB, Feagen BG, Lichtenstein GR i sur. Maintenance infliximab for Chron's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
24. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN i sur. Infliximab maintenance for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
25. Colombel JF, Loftus EV, Tremain JW i sur. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31.
26. Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Supl. 2.): 70-3.
27. Sandborn WJ. New concepts in anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2005; 5: 10-8.
28. Santora LC, Kaymakcalan Z, Sakorafas P, Krull IS, Grant K. Characterization of noncovalent complexes of recombinant human monoclonal antibody and antigen using cation exchange, size exclusion chromatography, and BIAcore. *Anal Biochem* 2001; 299: 119-29.
29. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature* 1986; 319: 516-8.
30. Sorbera LA, Rabasseda X, Castaner RM. Adalimumab: antiarthritic treatment of IBD. *Drugs Future* 2001; 26: 639-46.
31. HUMIRA®(adalimumab) product monograph. North Chicago: Abbott Laboratories, 2005.
32. FDA Center for Drug Evaluation and Research Application Number: BLA 235160. Division Director Review – BLA/STN 125160 Cimzia (certolizumab pegol). Drugs@FDA.gov. Pristupljeno na FDA: <http://www.accessdata.fda.gov> 9. rujna 2009.
33. Barnes T, Moots R. Targeting Nanomedicines in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on certolizumab. *Int J Nanomed* 2007; 2: 3-7.
34. UCB, Inc. Cimzia® product information. Smyrna, 2009.

35. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, i sur. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 807-18.
36. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC i sur. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 239-50.
37. Statement on a nonproprietary name adopted by the Usan Council - Fontolizumab, American Medical Association
38. Rutgeerts P, Reinisch W, Colombel J-F i sur. Preliminary results of a phase I/II study of HuZAF, an anti-IFN-gamma monoclonal antibody, in patients with moderate to severe active Crohn's disease. American Gastroenterological Association from Digestive Disease Week, May 19-22, 2002, abstract 505.
39. Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S i sur. Fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 1131-7.
40. Reinisch W, de Villiers W, Bene L. Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16: 233-42.
41. Scherl EJ, Kumar S, Warren RU. Review of the safety and efficacy of ustekinumab. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 321-8.
42. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL i sur. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b study of ustekinumab, a human monoclonal antibody to IL-12/23p40, in patients with moderately to severely active Crohn's disease: results through week 22 from the Certifi trial (abstract). *Gastroenterology* 2011; 140: 109.
43. Lim WCh, Hanauer SB. Emerging biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disorders* 2004; 4: 66-84.
44. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al.; International Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy (ENACT-1) Trial Group; Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912-25.
45. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R i sur. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005; 353: 362-8.

SUMMARY

PHARMACOLOGY OF BIOLOGIC MEDICATIONS

M. MARUŠIĆ and S. MIHALJEVIĆ¹

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Sveti Duh Clinical Hospital, Zagreb and ¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Osijek Clinical Hospital Centre, Faculty of Medicine, Josip Juraj Strossmayer University, Osijek, Croatia

Two major types of inflammatory bowel diseases (IBD) are Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Insights into their pathophysiology and inflammatory cascade have led to the discovery of medications that can have a selective effect on a particular molecule or signal pathway and correct an imbalance in pro- and anti-inflammatory mediators. The first to be developed were the TNF- α antagonists, soluble receptors like etanercept and monoclonal antibodies. Infliximab has been approved worldwide for treatment of moderate to severe and active fistulizing forms of Crohn's disease, as well as for severe forms of ulcerative colitis in adults who do not react to full and adequate corticosteroid and/or immunosuppressive therapy, i.e. for patients who have problems with or medical contraindications to such therapy and for treatments of severe forms of active disease in children. Adalimumab can be applied in cases when antibodies develop as a reaction to infliximab, leading to reduced drug efficacy and allergic reactions. According to the available data from preclinical tests and earlier phases of clinical tests, potential candidates for new biological medications in treating IBDs are another TNF- α antagonist (certolizumab), inhibitors of Th1 polarisation (fontolizumab, ustekinumab) and selective adhesion-molecule inhibitors (natalizumab).

Key words: biologics, inflammatory bowel diseases, TNF- α antagonists

NUSPOJAVE I KONTRAINDIKACIJE ZA BIOLOŠKU TERAPIJU U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

BRANKO TROSKOT i MIROSLAV ŠIMUNIĆ

*Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti,
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb i ¹Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju,
Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska*

Nuspojave blokatora TNF- α variraju po učestalosti i težini, a uglavnom se odnose na imunogenost (sposobnost izazivanja imunološke reakcije), infekcije, maligne bolesti, srčanu insuficijenciju, demijelinizirajuće bolesti i dr. Blokatori TNF- α se ne smiju primijeniti u bolesnika koji su imali ozbiljne reakcije preosjetljivosti, jer mogu izazvati stvaranja antitijela i razvoj sindroma sličnog lupusu. Urtikarija, dispneja, anafilaktička reakcija i hipotenzija također se mogu pojaviti nakon primjene TNF- α blokatora. Uz to je povećan rizik razvoja ozbiljnih infekcija (tuberkuloza, invazivne gljivične, bakterijske i virusne infekcije te infekcije izazvane oportunističkim patogenima). Stoga svim pacijentima treba napraviti probir na sistemske ili lokalizirane infekcije prije početka terapije i najprije izliječiti infekciju. Blokatori TNF- α mogu biti povezani s limfomima ili drugim malignomima posebno ako se kombiniraju s drugim imunosupresivnim lijekovima, pa je u bolesnika koji u osobnoj anamnezi navode malignu bolest potreban oprez. Kontraindicirani su u bolesnika s umjerenim do teškim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA klasa III / IV). TNF- α inhibitori mogu reaktivirati virus hepatitisa B (HBV) u bolesnika koji su kronični nositelji. Serološki negativne bolesnike treba cijepiti, a pacijente koji su pozitivni treba pažljivo pratiti tijekom i nakon prestanka terapije. Oštećenje jetre uzrokovano ovim lijekovima može se manifestirati akutnim zatajenjem jetre, žuticom, hepatitisom i kolestazom. Blokatori TNF- α su povezani s CNS manifestacijama sustavnog vaskulitisa i nastankom ili pogoršanjem poremećaja CNS-a i perifernih demijelinizirajućih poremećaja.

Ključne riječi: blokatori TNF- α , nuspojave, kontraindikacije, probir

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Branko Troskot, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice"
Vinogradska c. 29
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: btroskot@gmail.com

1. UVOD

Brojni štetni učinci liječenja inhibitorima alfa faktora tumorske nekroze (anti-TNF alfa lijekovima) su prepoznati tijekom predkliničkih i kliničkih studija ili tijekom redovnog postmarketinškog praćenja nuspojava u bolesnika u kojih je takvo ciljano liječenje indicirano. Nuspojave koje se razvijaju mogu biti opasne čak i do te mjere da postaju kontraindikacija za primjenu. Ipak, rizik neželjenih učinaka treba uvijek promatrati u kontekstu koristi za bolesnika, ali i u kontekstu štetnih učinaka koji se i inače javljaju tijekom liječenja imunoloških bolesti konvencionalnom terapijom (glukokortikosteroidi, metotreksat, tiopurini, ciklosporin). Nuspojave te potonje terapije su također značajne, a nerijetko i teže od uočenih nuspojava u liječenju anti-TNF alfa lijekovima. Zbog toga odluka o propisivanju

bilo kojeg poznatog inhibitora alfa faktora tumorske nekroze mora biti strogo individualizirana, vodeći računa kako o indikaciji i farmakološkim svojstvima lijeka, tako i rizičnom profilu pojedinog bolesnika. Nuspojave variraju po učestalosti i težini, a uglavnom se odnose na: imunogenost (sposobnost izazivanja imunološke reakcije), infekcije, maligne bolesti, srčanu insuficijenciju, demijelinizirajuće bolesti i dr.

2. IMUNOGENOST

Imunogenost anti-TNF alfa lijekova se predočava stvaranjem neutralizirajućih antitijela s posljedičnim smanjenjem kliničke učinkovitosti i alergijskim manifestacijama te nastankom autoantitijela i autoimunih bolesti.

2.1. *Neutralizirajuća antitijela* su značajan problem u liječenju infliksimabom, a nastaju zbog kimeričke strukture lijeka u kojoj se humana antitijela stvaraju na mišju komponentu. Humana antihimerična antitijela (HACA) se javljaju u bolesnika liječenih infliksimabom u vrlo visokom postotku (od 40 % do 75 %, ovisno o istodobnom uzimanju imunomodulatora) i uz alergijske nuspojave izravno utječu na smanjeni terapijski odgovor na lijek i njegovo skraćeno djelovanje. To dovodi do potrebe medikamentnog predtretmana prije infuzije infliksimaba, skraćena vremena između infuzija i/ili povećanja doze. Razumije se da to ima svoje medicinske, etičke i ekonomske implikacije. Zbog toga se preporuča, u cilju smanjenja stvaranja HACA, neprekidna terapijska shema za infliksimab, konkomitantna upotreba imunomodulatora (nema razlike je li to azatioprin, 6-merkaptopurin ili metotreksat) i predtretman s kortikosteroidima (1,2). Uspješnost takvih preventivnih mjera može se uz kliničke pokazatelje dokazati i laboratorijski određivanjem serumske koncentracije infliksimaba i antitijela na infliksimab, čiji rezultati mogu biti od prediktivne važnosti za razvoj alergijskih reakcija, kakvoću terapijskog odgovora i dužinu djelovanja infliksimaba. Stvaranje antitijela nije povezano sa spolom, mjestom bolesti, pušačkim statusom ili upotrebom mesalazina ili kortikosteroida (3).

Što se adalimumaba tiče, stvaranje humanih antihumanih antitijela (HAHA) je puno manje izraženo (2,8 %), a klinički učinak se nije razlikovao kada je adalimumab bio ordiniran kao monoterapija ili kada je bio propisan zajedno s imunomodulatorom (4). U radu Barteldsa i sur. HAHA su dokazana u 17 % ispitanika, i u njih je učinak liječenja bio slabiji tako da pitanje opravdanosti monoterapije adalimumabom ostaje otvoreno (5).

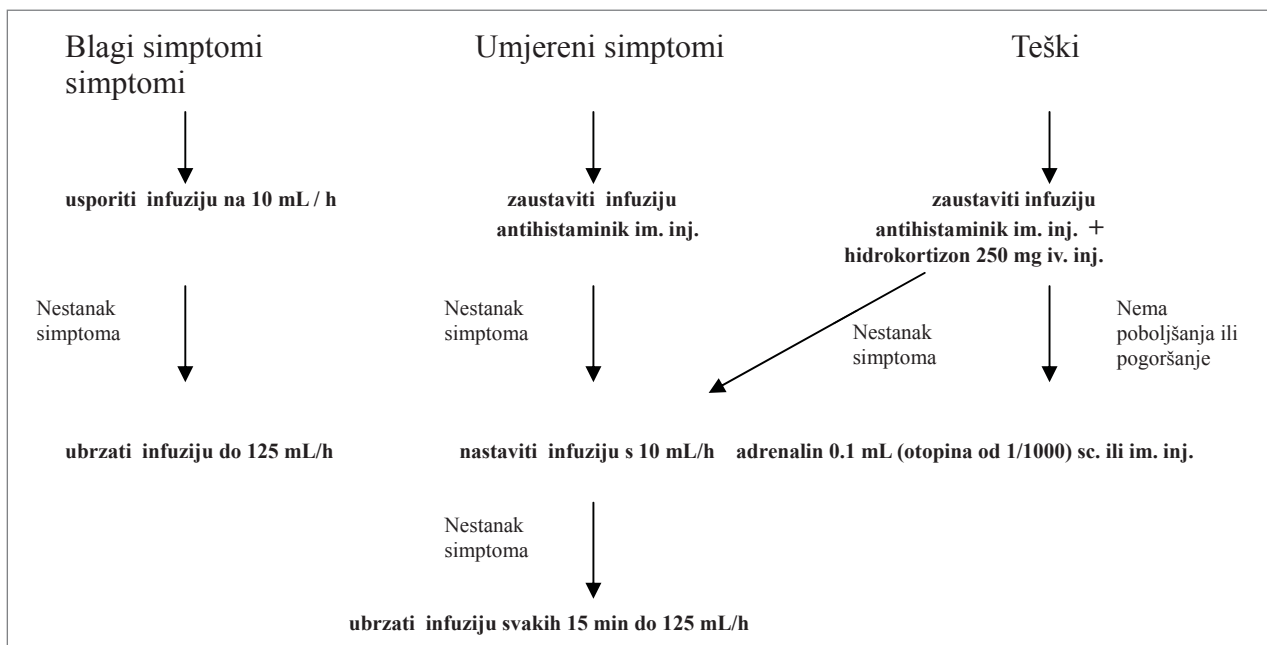
2.2. *Reakcije na mjestu injiciranja* su česte, ali i ne teške kožne nuspojave (eritem i/ili osjetljivost u području mjesta aplikacije lijeka) koje se javljaju u supkutanoj primjeni lijekova (etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol). Češće se javljaju u prvom mjesecu liječenja, traju tri do pet dana, i u pravilu, ne zahtijevaju prekid terapije. Kumulativna incidencija u šest-mjesečnoj studiji iznosila je za etanercept 37 % (6).

2.3. *Infuzijske reakcije* pri primjeni infliksimaba se dijele na akutne (u 90 % slučajeva) i odgođene, a po težini se dijele na blage, umjerene i teške. *Akutne* se javljaju za vrijeme ili unutar 2 sata od infuzije i uglavnom su karakterizirane nespecifičnim simptomima (mučnina, glavobolja, temperatura) koji nisu posredovani s IgE, te se smatraju anafilaktoidnim (nealergijskim) reakcijama. Suprotno tome, ponekad se javljaju prave anafilaktične reakcije posredovane s IgE (tip I) pri čemu se

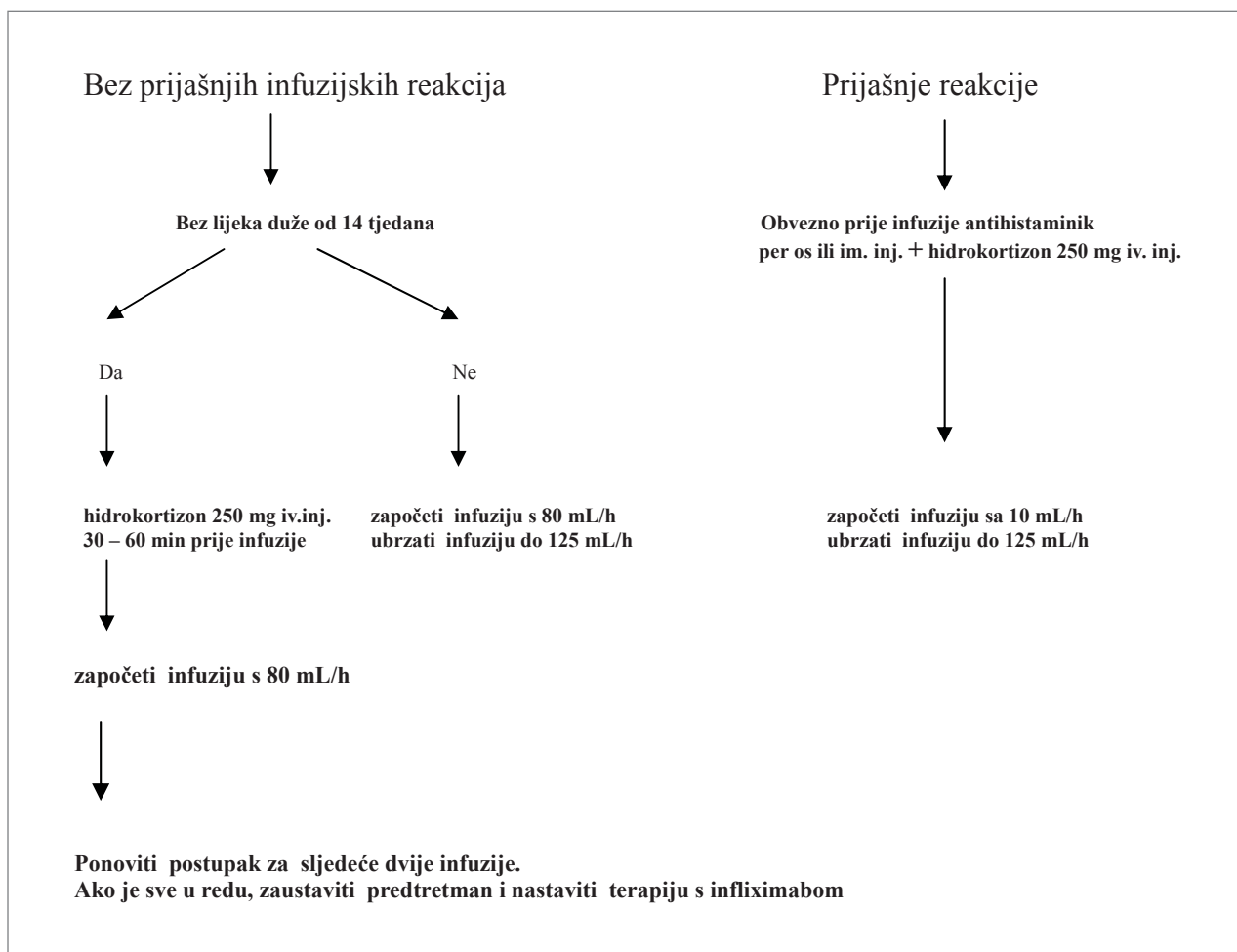
javlja bol u prsima, hipotenzija, bronhospazam i urtikarija (7). Akutne infuzijske reakcije se prema podacima iz studije ACCENT 1 javljaju u 23 % bolesnika, a 3,8 % klasificirano je u teške oblike. *Odgođene infuzijske reakcije* se javljaju unutar 14 dana, a najčešće između petog i sedmog dana nakon reinfuzije i u pravilu traju tri do pet dana. Po kliničkoj slici podsjećaju na serumsku bolest (kožni osip, artralgijske, mialgijske, slabost i temperatura), te mogu biti blaga reakcija tipa III posredovana imunim kompleksima. Prevalencija odgođene hipersenzitivne infuzijske reakcije na infliksimab je prema studiji ACCENT 1 2,3 % (2).

Liječenje i profilaksa, kako akutnih tako i odgođenih infuzijskih reakcija, predstavljaju značajnu sastavnicu u liječenju infliksimabom, jer je oko 20 % liječenih infliksimabom imalo infuzijsku reakciju (8). Upravo zbog sigurnosti bolesnika, u uvjetima postojanja adalimumaba i certolizumab pegola na tržištu, postoji tendencija preusmjerenja bolesnika na te lijekove zbog njihove dokazano smanjene imunogenosti. Kao što je istaknuto, većina akutnih infuzijskih reakcija je blaga i povlači se na usporavanje infuzije i/ili davanje acetaminofena (Paracetamol®). U slučaju umjerenih teških reakcija ili ako simptomi perzistiraju, infuzija mora biti obustavljena, treba dati antihistaminik (9). U obzir dolazi i iv. davanje hidrokortizona (250 mg) ili metilprednizolona (125 mg), unatoč njihovom odgođenom učinku, jer skraćuju trajanje nuspojava i prevenciraju ponovno javljanje simptoma. Nakon prestanka simptoma infuzija se može nastaviti, ali u niskoj dozi od 10 mL/h, s postupnim povišenjem svakih 15 minuta uz pomno praćenje vitalnih znakova u bolesnika. Ponovna pojava simptoma znači da infuziju treba obustaviti. U teškoj reakciji s kardiopulmonalnim simptomima (bol u prsima, dispneja, hipotenzija) infuzija infliksimaba se prekida, provode se resuscitacijske mjere u potrebnom obujmu (infundira se fiziološka otopina, osigurava se oksigenacija, medikamentna terapija). Antihistaminik se daje im. zajedno s hidrokortizonom iv. U slučaju da se simptomi ne stišaju na provedene mjere, ili su prisutni i alergijski simptomi, treba dati adrenalin polagano sc. ili im. u dozi od 0,1 do 0,5 mL 1/1000 otopine (1 mg/mL), uz nadziranje vitalnih znakova. Po potrebi, postupak s adrenalinom se može ponavljati svakih 5 minuta (sl. 1.) (8).

U bolesnika s anamnestičkim podatkom o infuzijskoj reakciji treba provesti profilaksu, predtretman s antihistaminikom (oralno ili intramuskularno) ili hidrokortizonom iv. pola sata prije infuzije s infliksimabom (koju treba dati u reduciranoj dozi od 10 mL/h ili 4 kapi u minuti). Monitoriranjem sveukupne situacije doza infliksimaba se može postupno povišivati svakih 15 minuta (sl. 2.) (8).



Sl. 1. Liječenje akutne infuzijske reakcije (preuzeto iz lit. cit. 8)



Sl. 2. Profilaksa infuzijskih reakcija (preuzeto iz lit. cit. 8)

Odgodene infuzijske reakcije treba kontrolirati samo s visokim dozama glukokortikosteroida intravenski ili oralno u razdoblju od pet do sedam dana, a to vrijedi i za svaku buduću programiranu terapijsku infuziju infliksimaba.

2.4. Autoantitijela. Bolesnici na anti-TNF- α terapiji, poglavito se to odnosi na infliksimab, razvijaju antinuklearna antitijela (ANA) i antitijela na dvostruku uzvojnici DNA (anti-dsDNA). U studiji ATTRACT, u liječenju infliksimabom bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA), ANA su se razvila u 62 % u komparaciji sa 27 % u ispitanika koji su primali placebo, a anti-dsDNA u 15 % u komparaciji sa 0 % tretiranih placebom. U nekih se bolesnika na terapiji adalimumabom razvio sindrom sličan lupusu, a simptomi su nestali nakon obustave adalimumaba (10). Za sada nema pokazatelja koji bi podržali rutinsko određivanje ANA i anti-dsDNA u kliničkoj praksi.

2.5. Autoimune bolesti. Potvrda razvoja autoimunih bolesti u vezi s anti-TNF- α terapijom se očituje u vremenskoj podudarnosti razvoja autoimune bolesti i liječenja biologicima, nestankom simptoma s obustavom terapije, opetovanim pojavljivanjem i pogoršanjem simptoma pri pokušaju ponovnog uvođenja terapije s anti-TNF- α lijekom i, u nekoliko slučajeva, pojavom leukocitoklastičkog vaskulitisa na mjestu injiciranja etanercepta. Do prosinca 2006. god. u medicinskoj literaturi je objavljeno 113 slučajeva vaskulitisa, 92 slučaja lupusa i 24 slučaja intersticijske plućne bolesti (10).

Vaskulitis. Većina vaskulitisa (do 90 %) se manifestiralo na koži, preko 50 % je imalo purpuričnu sliku i preko 60 % su leukocitoklastični. Na obustavu TNF blokatora kožne promjene se povlače u 90 % slučajeva, ali se s ponovljenim davanjem lijeka vraćaju u 75 % oboljelih (10).

Sistemni lupus eritematodes. U preko 70 % oboljelih bila su pozitivna ANA i anti-dsDNA, klinički su bile izražene kutane promjene i artritis, a klinička slika se povlači s obustavom biologika (10).

Intersticijska plućna bolest se vrlo rijetko javlja u bolesnika pod terapijom s anti-TNF alfa lijekovima, a karakterizira je teži tijek. Osnovna bolest je najčešće RA, pa se postavlja pitanje etiološkog faktora (10).

Uveitis je s opisanih 43 slučaja u osam godina praćenja (do siječnja 2006. god.) također vrlo rijetka komplikacija primjene TNF blokatora koja se uglavnom javlja na primjenu etanercepta, a znatno rjeđe nakon infliksimaba i adalimumaba. Autor zaključuje da se u slučaju pojave uveitisa u bolesnika na terapiji s etanerceptom, ako nema neku bolest uz koju se javlja i uveitis,

može nastaviti liječenje adalimumabom ili infliksimabom (11).

Psorijaza. US FDA je nedavno revidirala 69 slučajeva novonastale psorijaze, uključujući i pustulozne i palmoplantarne oblike koji su se javili u gotovo polovine bolesnika. Svi su bili liječeni s TNF alfa blokatorima za uobičajene indikacije osim psorijaze i psorijatičnog artritisa (12). Sherlock i sur. (13) su opisali novonastalu psorijazu u 13 od 118 djece liječene infliksimabom, a ta je tema paradoksalne nuspojave potakla raspravu o mogućim mehanizmima nastanka. Prekidom TNF alfa blokade došlo je u većine bolesnika do poboljšanja (14).

3. INFEKCIJE

Uvođenjem biološke terapije kao novog oružja u liječenju IBD, mnogi su istraživači kliničari preporučivali kombiniranje imunosupresivnih lijekova s biologicima u namjeri da se smanji stvaranje anti-bioloških antitijela, te time, a i rezonom udruženog učinka, poboljša rezultat liječenja. Glede terapijskog učinka, pitanje opravdanosti kombinirane terapije još je predmet pozivanja na rezultate raznih studija, a neki generalni stavovi će uvijek morati biti prilagođeni situaciji i potrebama svakog bolesnika osobno. Međutim, postalo je nedvojbeno jasno da je kombinirana terapija opteretila tijek liječenja brojnim, lakšim ili težim nuspojavama, a pred ordinarijusa, ali i bolesnika, stavila dileme o procjeni odnosa korist vs. rizici liječenja. U sjeni kombinirane terapije, dobar dio nuspojava se pripisuje biološkoj terapiji, najčešće neopravdano.

3.1. Bakterijske infekcije. Infekcije u općoj IBD populaciji nemaju povećanu stopu incidencije, pa postoji konsenzus među ekspertima da IBD bolesnici nisu sistemski imunokompromitirani, osim u uvjetima imunosupresivne terapije ili malnutricije (15). Fiziološki, TNF-alfa igra značajnu ulogu u odgovoru imunog sustava na razne infektivne agense, pa liječenje anti-TNF-alfa lijekovima može biti odgovorno za teške infekcije koje uzrokuju produženu hospitalizaciju, a mogu završiti čak i fatalnim ishodom (16). U imunokompromitiranih IBD bolesnika postoji rizik od bakterijskih, virusnih, parazitaranih i gljivičnih infekcija, a posebni problem su oportunističke infekcije koje su, po definiciji, uzrokovane organizmima koji inače, u imunokompetentnog domaćina, ne uzrokuju ili uzrokuju blagu upalnu reakciju. Međutim, u uvjetima suprimiranog imunološkog odgovora takvi uzročnici mogu biti odgovorni za značajni poboljšanje, teške kliničke slike, čak i smrtnost, jer je liječenje nerijetko slabo učinkovito. Zato bolesnike treba upozoriti na značenje simptoma i znakova infekcije, posebice febriliteta, ukazati

im na važnost ponovnog, hitnog kontakta s liječnikom koji će neodložno poduzeti dijagnostičke i terapijske mjere. U populaciji bolesnika liječenih s anti-TNF alfa lijekovima, za sve prihvaćene indikacije, infekcije se najčešće javljaju kratko nakon uvođenja terapije - prvih 6 mjeseci (17,18). Postmarketinško praćenje i opservacijske studije (češće na reumatološkim nego li na IBD bolesnicima) dale su prve pokazatelje povećanog rizika za teške infekcije, naročito pneumonije, prave septicemije stanjima (19, 20), što nije uvijek u suglasju s rezultatima individualnih randomiziranih studija (21). U ranim retrospektivnim studijama, pa i u recentnim studijama, stopa incidencije težih/teških infekcija se kreće do 10 % (22,23). Istodobno, suprotna su opažanja relevantne studije na IBD bolesnicima i bolesnicima s reumatoidnim artritisom (*7th Periodic Safety Update Report - PSUR7*) koja nisu potvrdila povećanu stopu infekcije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (6,2 % vs. 6,8 %). U drugoj su velikoj populacijskoj studiji na 10662 IBD bolesnika uspoređivani bolesnici koji su bili liječeni infliksimabom s bolesnicima liječenim kortikosteroidima, tiopurinima i metotreksatom, u kojih nije ustanovljena značajna razlika u incidenciji infekcije (24). S druge strane, rezultati velike prospektivne, multicentrične studije (registar TREAT sa 6290 bolesnika od Crohnove bolesti) pokazali su da su u većine infektivnih incidenata bolesnici bili liječeni istodobno s drugim imunosupresivima, ali i da je stopa teških infekcija, iako signifikantno viša nego u infliksimab naivnih bolesnika (RR = 1,77, 95% CI 1,27-2,46) znatno niža od prijave navedenih 10 % (25).

3.1.1. Tuberkuloza. Među bakterijskim infekcijama tuberkuloza (češće latentna, a rjeđe aktivna) ima vodeće mjesto. Razlog tomu jest, u najmanju ruku, trojak. Prvo, procjenjuje se da jedna trećina svjetske populacije boluje od latentne tuberkulozne infekcije, drugo, raste upotreba anti-TNF alfa terapije i u zemljama s visokom prevalencijom tuberkuloze, i treće, TNF alfa ima specifično mjesto u zaštiti protiv nekoliko vrsta tuberkuloznih i netuberkuloznih mikobakterija: *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. bovis* i *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) jer je, među inim, odgovoran za održavanje strukture granuloma (26). Naime, mikobakteriji ne bivaju uništeni od obrambenih mehanizama domaćina, nego budu izdvojeni unutar granuloma, gdje mogu godinama preživjeti u latentnom stanju (27). Upravo se umanjenoj funkciji održavanja integriteta granuloma može pripisati češća ekstrapulmonalna lokalizacija bolesti i teže kliničke slike u bolesnika liječenih anti-TNF alfa lijekovima (28). S kliničke strane treba naglasiti da u prirodnom tijeku bolesti TNF alfa pridonosi još i ubijanju bacila, uzrokuje vrućicu, noćno znojenje i mršavljenje, te da upotreba anti-TNF alfa lijekova može maskirati kliničke znakove i atipično prezentirati bolest. I povećana pojavnost ostalih granulomatoznih bakterijskih infekcija vezanih uz listeriju, nokardiju i

netuberkulozne mikobakterije također je povezana s upotrebom anti-TNF alfa terapije (infliksimab) (29).

Više studija je pokazalo 5-30 puta povećan rizik pojave tuberkulozne infekcije u bolesnika liječenih s anti-TNF alfa lijekovima, u usporedbi s općom populacijom, a pri tome je rizik reaktivacije tuberkuloze pri primjeni infliksimaba i adalimumaba veći nego pri primjeni etanercepta (30). Tuberkuloza se tipično pojavljuje nakon 11-12 tjedana od započinjanja terapijskog protokola za infliksimab, nakon 30 tjedana terapije s adalimumabom i 18 do 79 tjedana nakon terapije s etanerceptom (16) što se može objasniti različitim farmakokinetičkim i farmakodinamskim svojstvima pojedinih anti-TNF alfa lijekova (31, 32). Dodatni rizični čimbenici za razvoj tuberkulozne infekcije, a koji značajno doprinose toj statistici, su istodobna primjena i druge imunosupresivne terapije, anamneza o tuberkuloznoj infekciji (latentnoj ili akutnoj), rođenje ili dugi boravak endemijskom području tuberkuloze, određena zanimanja (33).

Strategija smanjenja rizika od tuberkuloze, vezana uz liječenje s TNF alfa blokatorima naglašava potrebu za otkrivanjem i liječenjem latentne ili akutne infekcije. Ta zadaća je otežana jer nema zlatnog dijagnostičkog standarda. U praksi je od koristi dobro ispitana anamneza, fizikalni pregled, rentgenogram pluća s ciljem otkrivanja promjena plućnog parenhima i hilarne limfadenopatije, tuberkulinski kutani test (PPD), a rjeđe IGRA test (*Interferon-Gamma Release Assay*). Tuberkulinski kutani test može biti lažno pozitivan (smanjena specifičnost) jer ne razlikuje infekciju od imunološke memorije koja je posljedica eradikacije bakterije imunološkim odgovorom domaćina, ali i lažno negativan zbog osnovne bolesti (imunokompromitirani bolesnici) i/ili imunosupresivne terapije koja je nerijetko u tijeku (prije testiranja imunosupresivi trebaju biti obustavljeni nekoliko tjedana) (34). Fiziološka uloga interferona-gama ključna je u poticanju mikrobicidne aktivnosti makrofaga i smatra se izrazito važnim citokinom u odgovoru na tuberkuloznu infekciju. Test IGRA se temelji na određivanju količine oslobođenog IFN- γ iz senzibiliziranih T limfocita ispitanika inkubiranih s pročišćenim proteinima *Mycobacterium tuberculosis*. Na rezultat testiranja ne utječe BCG cijepljenje i imunokompetencija bolesnika te se smatra superiornijim tuberkulinskom kutanom testu (35,36) i preporuča se kao probirni test za latentnu tuberkulozu prije uvođenja anti-TNF alfa lijekova (37). Latentna tuberkuloza i njena reaktivacija su glavno izvorište aktivne tuberkuloze u bolesnika na imunosupresivnoj i anti-TNF alfa terapiji, dok je incidencija novooboljelih znatno niža (38). Zbog toga je latentna tuberkuloza kontraindikacija za anti-TNF alfa liječenje, a istodobno indikacija za kemoprofilaksu izonijazidom. Prethodno treba procijeniti jetrenu funkciju i isključiti aktivnu tu-

berkulozu. Prema preporukama iz SAD-a kemoprofilaksa se preporuča u svih bolesnika s latentnom tuberkuloznom infekcijom u kojih je planirana biološka terapija, ako na tuberkulinskom kutanom testu imaju indurat ≥ 5 mm ili pozitivan IGRA test. Prema istim preporukama kemoprofilaksu valja dati i bolesnicima s negativnim tuberkulinskim kutanim testom (PPD) (indurat <5 mm) ili testom IGRA, ako imaju znakove prijašnje tuberkulozne infekcije na rentgenogramu pluća (regionalna fibroza s hilarnom limfadenopatijom ili bez nje) ili epidemiološki podaci ukazuju da je bolesnik prije imao izloženost tuberkulozi (bliski kontakt sa zaraženom osobom ili boravak u sredini s visokom incidencijom tuberkuloze) (39). Kemoprofilaksu s izonijazidom u dozi od 300 mg/dan treba provoditi tijekom devet mjeseci, a ako aktivnost IBD zahtijeva uvođenje anti-TNF alfa lijekova, treba ih uključiti najranije (iznimno!) nakon mjesec dana profilakse s izonijazidom. Opcija je i četveromjesečno liječenje sa 600 mg rifampicina kao monoterapija ili u kombinaciji s izonijazidom (39,40).

Takve mjere probira i liječenja donose značajno smanjenje stopa tuberkulozne infekcije u svijetu, čak i u sredinama s različitim prevalencijama tuberkuloze, te je, primjerice, u Španjolskom registru pacijenata s reumatskim bolestima na terapiji s TNF alfa inhibitorima, BIOBADASER, zabilježeno smanjenje stope tuberkuloze za 74 % u bolesnika s reumatoidnim artritismom na terapiji s infliksimabom. Međutim, preostali rizik je još uvijek viši nego u općoj populaciji (41).

Ako se u pacijenata na terapiji s anti-TNF alfa lijekovima dijagnosticira aktivna tuberkuloza, terapija TNF alfa inhibitorima mora se obustaviti bez odgađanja, barem privremeno i započeti liječenje aktivne tuberkuloze. Za sada nema suglasja o optimalnom vremenu ponovnog uvođenja terapije s TNF alfa blokatorima (42), a postupnik ECCO preporuča ponovo uvođenje anti-TNF alfa lijekova nakon dva mjeseca (15).

3.2. Virusne infekcije. Premda su virusne infekcije u ljudi uglavnom samoizlječive, neki virusi uzrokuju kronične infekcije (npr. hepatitis B virus-HBV, hepatitis C virus-HCV, virus humane imunodeficijencije-HIV), neki egzistiraju u latentnom obliku, spremni na reaktivaciju pogodovanu slabljenjem imunog statusa domaćina (npr. članovi obitelji herpes virusa), a neki su povezani s povećanim rizikom nastanka karcinoma (npr. Epstein-Barrov virus - EBV, humani papiloma virus - HPV, humani herpes virus (HHV-8)). Takve virusne infekcije trebaju biti poznate prije uvođenja terapije anti-TNF lijekovima, a bolesnici praćeni tijekom i nakon imunosupresivne terapije.

3.2.1. Hepatitis B virusna infekcija. Reaktivacija HBV infekcije je poznata u imunosupresivnim okolnostima

karcinomske kemoterapije ili imunosupresije u vezi s transplantacijskom medicinom i javlja se u do 50 % bolesnika koji nisu istodobno liječeni antivirusnom terapijom (43). U uvjetima anti-TNF alfa terapije potencijalna opasnost u HBV inficiranih bolesnika proizlazi iz pomanjkanja nadzora HBV replikacije ili smanjenog anti-HBV T-staničnog odgovora (stvaranja interferona). Upotreba anti-TNF lijekova u 28 HBV inficiranih s Crohnovom bolesti ili reumatskim bolestima pokazala je različite ishode: od virusnog klirensa do fatalnog hepatitisa (44). U većine tretiranih (infliksimab, adalimumab, etanercept) koji nisu dobivali konkomitantnu protuvirusnu terapiju, porasla je viremija, a bili su prisutni kako klinički tako i laboratorijski znakovi poremećene jetrene funkcije. Znakovi reaktivacije HBV su se javili različito od započinjanja biološke terapije; u nekih već nakon prve doze, a u nekih tek nakon produžene terapije održavanja, a uspješna je bila profilaktička upotreba lamivudina. Slijedom takvih saznanja je u postupniku ECCO preporučeno u HBsAg pozitivnih, neovisno o stupnju viremije, prije imunosupresivne terapije dati protuvirusnu terapiju u cilju sprječavanja reaktivacije upale. Prije uvođenja anti-TNF terapije obavezno je testiranje na HBV infekciju da se dobije potpuni uvid u stanje infekcije, a sve seronegativne treba cijepiti (15, 45). Antivirusnu terapiju treba započeti barem nekoliko dana prije, a završiti do šest mjeseci nakon obustave anti-TNF terapije (46). Virusnoj rezistenciji koja se često javlja u dugotrajnijoj upotrebi lamivudina može se doskočiti upotrebom drugih nukleozida/nukleotida s nužnim praćenjem bubrene funkcije (potencijalna nefrotoksičnost adefovira i tenofovira) (44).

Iz navedenog proizlazi da je akutna HBV infekcija apsolutna kontraindikacija za anti-TNF terapiju. U bolesnika s kronično aktivnom HBV infekcijom nužna je individualna procjena koristi i opasnosti te profilaktička upotreba antivirusnih lijekova uz pomno kliničko i laboratorijsko praćenje.

3.2.2. Hepatitis C virusna infekcija. Suprotno svojoj ulozi u HBV infekciji, TNF alfa u HCV infekciji potiče hepatocitnu apoptozu i podržava jetrenu upalu, a interferonska terapija je manje učinkovita u oboljelih s povišenim vrijednostima TNF alfa (47). U HCV bolesnika se i akutne komplikacije u vezi s kemoterapijom i konvencionalnim imunosupresivima javljaju rijetko (48). Iz navedenog se dalo naslutiti da bi anti-TNF terapija u HCV bolesnika trebala biti sigurnija nego u HBV oboljelih što se je i potvrdilo u izvješćima preko 110 HCV inficiranih (44). U opisanih je bolesnika viremija varirala; od rijetkih sa značajnim porastom do onih sa značajnim padom, čak i klirensom virusa. Ti su rezultati potvrđeni u placebom kontroliranom pokusu s etanerceptom kao dodatnim terapijskim agensom, uz interferon -alfa i ribavirin, u liječenju HCV, pri

čemu nije bilo štetnih učinaka, a virološki odgovor bio poboljšán s podvostručenjem slučajeva klirensa virusa (49). Međutim, slični rezultati su bili i s upotrebom infliksimaba i adalimumaba (44). Ipak, pozitivni zaključci se odnose na kratkoročne učinke, a i donose se na osnovi parametara viremije i jetrenih funkcionalnih laboratorijskih vrijednosti, što ne zadovoljava potpuno, jer nema studija o jetrenoj fibrozi, cirozi ili razvoju hepatocelularnog karcinoma. Zaključno, prema današnjim spoznajama, ako su postojeće indikacije za anti-virusnu HCV terapiju ispunjene, a isto je tako i za primjenu anti-TNF alfa u IBD bolesnika, obje se terapije mogu propisati. Pri tome treba držati na umu da interferonska terapija za HCV može biti povezana s egzacerbacijom IBD (50).

3.2.3. *Virus humane imunodeficijencije (HIV)*. Uloga TNF alfa u HIV infekciji doprinosi patogenezi i potiče virusnu replikaciju (51), pa se moglo očekivati sigurnu primjenu anti-TNF terapije. Međutim, činjenica da se anti-TNF terapijom dodatno blokira imunološki odgovor u već imunokompromitiranih bolesnika, koji su ionako skloni oportunističkim infekcijama, budila je oprez koji se je pokazao opravdan, pri primjeni etanercepta u psorijatičnih bolesnika s niskim CD4+ (<200/mm³) koji su dobili rekurentne polimikrobne infekcije (52). Kasniji brojni izvještaji o primjeni infliksimaba, adalimumaba i etanercepta pokazali su neškodljiv učinak, čak i u uvjetima prolongiranog uzimanja do 4 godine (44). Zaključno, u HIV pozitivnih bolesnika s odgovarajućom CD4+ T populacijom limfocita (>500/μL), u kojih postoji opravdana indikacija za primjenu anti-TNF alfa terapije temeljem osnovne upalne bolesti, takva se terapija može provesti uz timski rad s anti HIV stručnjakom. Međutim, nekontrolirana HIV infekcija je kontraindikacija za biološku terapiju (53).

3.2.4. *Varicella zoster virus*. Latentna infekcija ovim virusom je dokazana u živčanim stanicama, a reaktivacija u bolesnika na anti-TNF terapiji je dobro dokumentirana u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Točna procjena rizika je maskirana čestim konkomitantnim uzimanjem kortikosteroida, dobro poznatim rizičnim faktorom za simptomatsku aktivaciju zostera. Prema analizi Njemačkog registra bolesnika s reumatoidnim artritisom u kojoj je obuhvaćeno 5040 pacijenata s RA liječenih raznim antireumatskim lijekovima uključujući i infliksimab, adalimumab i etanercept, a nakon prilagodbe za konkomitantnu terapiju kortikosteroidom, TNF alfa inhibitori su povezani s umjerenim porastom rizika za herpes zoster s incidencijom od 11/1000 bolesnika na godinu (54). U 5 % tih bolesnika reaktivacija je uslijedila više puta. Unatoč umjerenom porastu incidencije, klinička slika zoster infekcije je teža, pa u 18 % oboljelih zahvaća više dermatoma, a u 13% je nužna hospitalizacija (55). Liječenje konvencionalnom antivirusnom terapijom je uspješno, a anti-TNF alfa te-

rapiju treba privremeno obustaviti i ponovno uključiti nakon nestanka vezikula (56).

Posebnu pozornost treba obratiti na bolesnike na anti-TNF alfa terapiji koji razvijaju tešku, čak i fatalnu, sliku primarne varičela infekcije, iako su je u mladosti već preboljeli (57,58). Kako je vakcinacija živom vakcinom u bolesnika na anti-TNF terapiji kontraindicirana, potrebno je prije uvođenja biološke terapije utvrditi serološki status bolesnika, te mu objasniti potencijalne rizike i predložiti imunizaciju, ako je indicirana.

3.2.5. *Citomegalovirus (CMV)*. Infekcije i reaktivacije infekcije s CMV su česti klinički problem u imunokompromitiranih bolesnika na terapiji anti-TNF alfa lijekovima u kojih izazivaju hepatitis, retinitis i diseminirane infekcije (44). CMV kolitis dokazan tkivnim PCR ili imunohistokemijski, je apsolutna kontraindikacija za biološku terapiju (4,59). S kliničkim opažanjem nisu suglasni rezultati prospektivne studije na bolesnicima od Crohnove bolesti, koji su na terapiji infliksimabom, u kojih CMV-PCR tehnikom nije dokazana značajna replikacija virusa (60).

3.2.6. *Herpes simplex virusna reaktivacija* u blažem obliku se često bilježi uz terapiju infliksimabom i adalimumabom, uz rijetke teže nuspojave. Primjenom antivirusne terapije, simptomi se povlače (44).

3.2.7. *Epstein-Barr virus (EBV)*. U manjini odraslih bolesnika, infliksimab uzrokuje prolaznu elevaciju viremije koja ne doseže rizične vrijednosti odgovorne za limfoproliferativne bolesti. U djece to se dešava u 28 %, a vrijednosti viremije su više nego u odraslih (44). Unatoč tome, slučajevi limfoproliferativnih bolesti se povezuju s anti-TNF terapijom, često nakon relativno kratkog intervala od inicijalne doze (61), a u nekih je bolesnika nakon obustave anti-TNF terapije došlo do regresije limfoma (62). Točna procjena direktne uloge anti-TNF lijekova u nastanku limfoproliferativnih bolesti nije moguća zbog čestog terapijskog preklapanja s drugim imunosupresivima i samim odgovornima za nastanak limfoma.

3.2.8. *Humani papiloma virus (HPV)*. Točni učinci anti-TNF terapije na cervikalne i anogenitalne bolesti vezane uz HPV nisu poznati, a rijetki slučajevi upućuju na mogući povećani rizik. I opisi bolesnika s žestokim anogenitalnim kondilomima nakon biološke terapije upućuju na uzročno posljedičnu povezanost (63).

3.3. *Gljivične infekcije*. Ključna uloga TNF alfa u formiranju granuloma i doprinos u imunološkom odgovoru svrstavaju granulomatozne infekcije, uključujući i one gljivičnog podrijetla, u predvidive komplikacije anti-TNF alfa terapije. Mehanizmi kojima anti TNF lijekovi povećavaju osjetljivost prema gljivičnim organizmima

uključuju inhibiciju stvaranja interferona-gama, smanjeno receptorsko prepoznavanje i leukocitnu apoptozu (14). Opisani su slučajevi lokalne i sistemne kandidoze, histoplazmoze, aspergiloze, kokcidiomikoze, kriptokokoze, blastomikoze, pneumocistoze carini (jirovecii) i dr. tijekom liječenja infliksimabom i drugim biološkim lijekovima. Gljivične infekcije se mogu javiti kao novonastale ili kao reaktivacija latentnih infekcija, neke su vezane za endemijska područja, pa su anamnestički podaci o boravcima, putovanjima i zanimanju ponekad od neizmjerne važnosti jer mogu pobuditi sumnju na invazivne gljivične infekcije. Tipični klinički znaci invazivnih gljivičnih infekcija su temperatura, slabost, gubitak tjelesne mase, znojenje, kašalj, dispneja, znakovi sistemne bolesti do razvoja šoka. Tijekom bolesti može biti vrlo težak, a iako je pneumonija najčešća prezentacija, infekcija se može proširiti sistemno, a stopa smrtnosti u teškim infekcijama je vrlo visoka i seže od 10 % do 30 % (64,65). U studiji Tsiodrasa i sur. (64) obrađen je 281 bolesnik zbog gljivičnih infekcija. Ti su bolesnici inače liječeni anti-TNF lijekovima, a u 98 % konkomitantno i sa sistemnim kortikosteroidima. Najčešća je bila infekcija s histoplazmozom (30%), kandidozom (23 %) i aspergilozom (23 %), pneumonija je bila najčešći oblik infekcije. U 90 bolesnika s poznatim ishodom infekcije smrtnost je iznosila 32 %.

Zaključno, unatoč kliničkoj upotrebi anti-TNF alfa terapije preko 10 godina, pravi opseg povećanja rizika za teške infektivne bolesti nije sagledan. Iako je teško konsolidirati rezultate radova i studija zbog njihove heterogenosti, ipak se nameće spoznaja da zasebno propisana biološka terapija nema veću stopu infekcija od klasične imunosupresivne terapije ili ponavljane upotrebe kortikosteroida, a kombinirana terapija je nedvojbeni rizik za razvoj infektivnih bolesti. Nedvojbeno je i da biološka terapija povećava rizik za granulomatozne infekcije, posebno tuberkulozu. Vrlo su važni podaci o preboljenim ozbiljnim infekcijama u zadnjih 12 mjeseci, jer je moguća pojava novonastalih ili pogoršanja latentnih infekcija. Prije započinjanja terapije blokatorom TNF potreban je osnovni probir na infekcije u svih bolesnika i dodatne pretrage za one bolesnike koje žive ili putuju u trope. Apsces je apsolutna kontraindikacija za aplikaciju anti-TNF alfa i u slučaju sumnje treba ga isključiti (NMR) (66). Kod svakog relapsa kolitisa na terapiji potrebno je isključiti i superinfekciju, npr. *Clostridium difficile* ili CMV, jer je daljnja primjena biološke terapije kontraindicirana (4,59).

4. MALIGNE BOLESTI

Od uvođenja anti-TNF terapije postoji svijest o mogućem povećanom riziku razvoja malignih bolesti zbog

fiziološke, posredne, uloge TNF u tumorskoj eliminaciji koja se odvija preko NK stanica i CD8+ stanica. Zabrinutost je postala opravdanom nakon postmarketingovog izvješća upućenog od US FDA o 26 slučajeva uglavnom non-Hodgkinova limfoma (NHL) koji su se razvili tijekom terapije reumatoidnog artritisa (RA) ili Crohnove bolesti (CD) s etanerceptom i/ili infliksimabom (67). U vezi s tim, nakon pojave 48 novih slučajeva limfoma, leukemija i drugih karcinoma u djece i u odraslih bolesnika na anti-TNF terapiji u razdoblju od 1998. do 2008. god., FDA je u kolovozu 2009. god. zatražila snažnija, pisana, eksplicitna upozorenja o mogućoj pojavi malignih bolesti na ambalaži anti-TNF lijekova (12). U kandidata za biološku terapiju važno je detektirati preboljele maligne bolesti unazad 10 godina (68), a nakon pojave maligne bolesti teško je odvagati ulogu biološke terapije, jer veliki broj bolesnika uzima ili je uzimao i druge imunosupresive (69,70).

4.1. Limfomi. Prema podacima Američkog registra za rak (*Surveillance, epidemiology, and end results*, SEER) incidencija non-Hodgkinova limfoma se u bolesnika na terapiji infliksimabom (kontrolirani klinički pokušaji za sve priznate indikacije) povećava peterostruko, ali je porast vrlo vjerojatno uvjetovan i osnovnom bolesti, njenim trajanjem i aktivnosti kao i ostalom, konkomitantnom, imunosupresivnom terapijom (71). U bolesnika s RA, prema Švedskom registru, značajno je povećan rizik od razvoja limfoma na račun osnovne bolesti, sa standardiziranom incidencijskom stopom (*Standardized Incidence Ratio*, SIR) od 2,0 (95 % CI 1,8 - 2,2) (72), ali taj rizik se više ne povećava uzimanjem anti-TNF terapije (usporedna skupina su bili bolesnici koji te lijekove nisu dobivali) (61,73). Tome su u prilog i rezultati studije u kojoj se od 10 815 bolesnika liječenih s anti-TNF alfa terapijom u 43 razvio limfom nakon prosječnog praćenja od 3,4 godine. Statistički nije bilo razlike u riziku od limfoma u anti-TNF alfa tretiranih u usporedbi s onima koji to nisu bili (61).

Što se tiče IBD oboljelih, a za razliku od RA oboljelih, nije dokazan *sveukupno* povećan rizik razvoja limfoma. Najveća švedska populacijska IBD studija u kojoj je u trajanju do 40 godina praćeno više od 47 000 anti-TNF alfa naivnih bolesnika (74), nije pokazala povećani rizik limfoma u bolesnika s ulceroznim kolitisom (SIR = 1,0 95 % CI 0,8 - 1,3, n= 27.559), a u bolesnika s Crohnovom bolesti, iako povećan, taj je rizik marginalan sa SIR od 1,3 (95 % CI 1,0 - 1,6 n=20 120) i tek je nešto veći u muškaraca (SIR = 1,5) unutar prvih pet godina praćenja (SIR = 1,6). Ti su rezultati sukladni, kako za UC tako i za CD, s rezultatima populacijske studije iz Ujedinjenog Kraljevstva na 16.996 IBD bolesnika koji su praćeni 4 godine (75). Velika francuska populacijska studija, CESAME, ukazuje na dvostruki rizik za razvoj limfoma u IBD bolesnika od kojih je većina bila na imunosupresivnoj terapiji (76). Naime, već je otpri-

je bilo poznato da IBD bolesnici liječeni tiopurinima (azatioprin i 6-merkaptopurin) imaju četverostruko povećan rizik razvoja limfoma u usporedbi s bolesnicima koji nisu dobivali takvu terapiju (77). Budući da oko 2/3 anti-TNF alfa tretiranih bolesnika uzima istodobno i drugu imunosupresivnu terapiju nema točnog odgovora na pitanje o sigurnosti tih lijekova. Prema recentnoj meta-analizi rezultata 26 studija na 8905 bolesnika s Crohnovom bolesti liječenih s anti-TNF alfa, rizik nastanka non-Hodgkin limfoma je u odnosu na opću populaciju povećan preko tri puta (SIR= 3,2, 95 % CI 1,5 - 6,9) (69), ali je identičan incidenciji NHL u bolesnika koji su uzimali imunosupresive (77). S druge strane, podaci o liječenju IBD s infliksimabom, adalimumabom i certolizumabom pegol te iscrpni podaci TREAT registra za infliksimab u Crohnovoj bolesti nisu pokazali povećani rizik nastanka NHL usporedbi s infliksimab naivnim bolesnicima od Crohnove bolesti (78), niti u usporedbi s podacima iz karcinomskog registra SEER (71).

Posebnu pozornost privlače, inače vrlo rijetki, *hepatosplenični T-stanični limfom (HSTCL)* kojeg karakterizira vrlo agresivni tijek bolesti i smrtni ishod. Do 2008. god. prijavljeno je 18 slučajeva u mladim IBD bolesnika na anti-TNF alfa terapiji (infliksimab) u kombinaciji s AZA ili 6-MP (79). Međutim, dodatno je izvješćeno o 10 novih slučajeva HSTCL u IBD bolesnika koji su bili na dugotrajnoj terapiji s tiopurinima pa je uloga infliksimaba prijeporna (80). Danas se još ne može sa sigurnošću odgovoriti koji od tih lijekova ima ključnu ulogu u nastanku HSTCL ili je to njihova kombinacija. U svakom slučaju pojava hepatosplenomegalije, temperature, klonulosti, anemije, leukopenije i porasta aminotransferaza, ako se isključi neka infektivna bolest, treba pobuditi sumnju da se u mladim IBD bolesnika radi o HSTCL.

Zaključno, upotreba anti-TNF lijekova s imunomodulatorima povezana je s povećanim rizikom nastanka NHL u bolesnika s Crohnovom bolesti. Gledano kroz apsolutne brojeve, rizik se ne čini velik i treba ga odvagati s koristi koju takvo liječenje donosi. Odluka je pred bolesnicima, roditeljima bolesnika i liječnicima.

4.2. Ostali malignomi. Dokazivanje povezanosti liječenja biologicima s razvojem malignih bolesti je teško, jer povećana sklonost za razvoj raka može biti sadržana u osnovnoj bolesti (npr. bolesnici s RA imaju 10-15 % povećanu sklonost za razvoj limfoma i raka pluća u odnosu na opću populaciju (81). U bolesnika s UC rak debeloga crijeva se nalazi u 3,7 %, u bolesnika s IBD četverostruko je povećan rizik za kolangiocelularni karcinom, a u CD bolesnika 16-18 puta za adenokarcinom tankoga crijeva (14). Druga otežavajuća okolnost jest da bolesnici s imunološkim bolestima uz biologike vrlo često konkomitantno uzimaju druge

konvencionalne imunosupresive koji, sami po sebi, povećavaju rizik maligne bolesti. Primjerice, metotreksat koji se često daje s anti TNF lijekovima u liječenju RA, sam nosi povišen rizik nastanka limfoma (82); slično vrijedi i za AZA, ciklofosamid, klorambucil i dr. I treće, kratkoročni, ponekad neadekvatno dizajnirani pokusi, ne mogu naslutiti dugoročne rizike za razvoj raka.

Podaci o riziku razvoja raka solidnih organa kao komplikaciji uzimanja TNF blokatora nisu ujednačeni. Moguća povezanost infliksimaba i adalimumaba u liječenju bolesnika s RA i njihova povezanost s razvojem solidnih malignih tumora pokazana je rezultatima meta-analize randomiziranih kontroliranih studija na ukupno 5.788 ispitanika, od kojih je kontrolna skupina dobivala placebo. Rezultati su pokazali povećani rizik za maligne bolesti uključujući i limfome i nemelanomske kožne karcinome; zbirni OR je bio 2,4 (95% CI 1,2 - 4,8, n= 5788) (66). Suprotno tome, zaključci švedskog istraživanja o riziku nastanka malignoma solidnih organa među bolesnicima s reumatskim bolestima (preko 60 000 ispitanika od kojih 4 160 liječenih TNF blokatorima), ukazuju da nema povećanog rizika, nego da rizik odgovara osnovnoj bolesti (SIR= 0,9; 95 % CI 0,7 - 1,2) (83). U studijama s monoterapijom inhibitorima TNF alfa nije dokazan veći rizik za karcinome, ali se ipak preporučuje oprez (84).

Najčešće spominjani malignomi uz terapiju infliksimabom i adalimumabom uz limfome (podjednaka zastupljenost Hodgkinovog i non-Hodgkinovog limfoma) i kutane nemelanomske karcinome su karcinom dojke, kolorektalni karcinom, maligni melanom, karcinom prostate i pluća, a utjecaj biološke terapije na razvoj predmalignih i malignih lezija cerviksa uterusa još je uvijek nekonkluzivan (14). Preporuke ECCO konsenzusa su da je u liječenju CD bolesnika s malignom bolesti u anamnezi najbolje izbjeći davanje infliksimaba, a u već liječenih s biologicima treba striktno pratiti mogući razvoj predmalignih lezija u kolonu, mokraćnom mjehuru i u vratu maternice (85).

5. OSTALE NUSPOJAVE I MJERE OPREZA

5.1. Demijelinizirajuće bolesti. Ove se bolesti opisuju uz primjenu TNF blokatora, a češće se javljaju u bolesnika koji se liječe od IBD (86). Osim demijelinizacije u središnjem živčanom sustavu, ona se događa i na perifernim živcima, te uz optički neuritis te bolesti su indikacija za obustavu TNF blokatora. Preporuča se izbjegavanje započinjanja anti TNF terapije u bolesnika koji ima neku demijelinizirajuću bolest, npr. multiplu skleroza, pa čak i u bolesnika s familijarnom anamnezom za takve bolesti.

5.2. *Srčano popuštanje*. Paradoksalno, etanercept i infliksimab su trebali liječiti bolesnike sa srčanim popuštanjem, pa su u kliničke studije (RENAISSANCE, RECOVER, RENEWAL i ATTACH) uvršteni bolesnici s NYHA stadijima II-IV, i s ejskcijskom frakcijom ispod 31 % odnosno 35 %. TNF blokatori nisu pokazali uspjeh u liječenju srčane dekompenzacije, ali su u nekih bolesnika pogoršali stanje, a i stopa smrtnosti je za više doze infliksimaba bila povećana (87). US FDA je publicirala 47 bolesnika sa srčanim popuštanjem od kojih je 38 dobilo prvu dekompenzaciju, a u preostalih osam je bila egzacerbacija dekompenzacije (88). Od tada su publicirani rijetki izvještaji o bolesnicima na terapiji infliksimabom, koji su razvili novonastalu kardijalnu dekompenzaciju i bez predpostojće kardijalne bolesti. Neki su bili mlađi od 50 godina. Zbog toga je upotreba anti-TNF alfa lijekova u kardijalnom popuštanju NYHA stadij III i IV kontraindicirana (89).

5.3. *Hepatotoksičnost* u bolesnika s IBD i RA koji su liječeni s infliksimabom i adalimumabom se može prezentirati porastom aminotransferaza (do 5x) u 1-4 % liječenih (90), ili rjeđe, hepatitisom i jetrenom dekompenzacijom (91).

5.4. *Citopenija*. Izvješća o pancitopeniji i aplastičnoj anemiji vezano uz anti-TNF alfa terapiju su rijetka. Ipak se preporuča kontrola KKS svakih nekoliko mjeseci, naročito ako se istodobno uzimaju za koštanu srž potencijalno toksični lijekovi (79).

5.5. *Trudnoća i dojenje*. Premda do sada nisu opisani teratogeni ili drugi neželjeni učinci anti-TNF terapije tijekom trudnoće i dojenja, još uvijek je njihova primjena kontraindicirana, a fertilnim ženama se preporuča sigurna kontracepcija tijekom i šest mjeseci nakon terapije (92,93).

L I T E R A T U R A

1. Vermeire S, Noman M, Van Assche G i sur. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 1226-31.
2. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT i sur. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 917-24.
3. Baert F, Noman M, Vermeire S i sur. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-8.
4. 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.

5. Bartelds GM, Wolbink GJ, Stapel S i sur. High levels of human anti-human antibodies to adalimumab in a patient not responding to adalimumab treatment. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1249-50.

6. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH i sur. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337: 141-7.

7. Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med* 2005; 72: 50-6.

8. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Serum sickness, encephalitis and other complications of anti-cytokine therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 101-12.

9. Baert F, De Vos M, Louis E, Vermeire S; Belgian IBD Research Group. Immunogenicity of infliximab: how to handle the problem? *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70:163-70.

10. Ramos-Casals, M, Brito-Zeron, P, Munoz S i sur. Auto-immune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 242-51.

11. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3248-52.

12. FDA. Information for Healthcare Professionals: tumor necrosis factor (TNF) blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm>; 2009.

13. Sherlock ME, Walters TD, Zachos M i sur. Infliximab-induced psoriasis in pediatric Crohn disease; experience of this paradoxical skin manifestation at a tertiary centre and a potential association with a variation in the IL-23r gene. *DDW*; 2009: Poster Abstract W1133.

14. Stallmach A, Hagel S, Bruns T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 167-82.

15. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y i sur. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2009; 3: 47-91.

16. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-7.

17. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL; British Society for Rheumatology, Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2896-904.

18. Curtis JR, Xi J, Patkar N, Xie A, Saag KG, Martin C. Drug-specific and time-dependent risks of bacterial infection among patients with rheumatoid arthritis who were exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 4226-7.

19. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 617-21.
20. Listing J, Strangfeld A, Kary S i sur. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3403-12.
21. Solomon DH, Lunt M, Schneeweiss S. The risk of infection associated with tumor necrosis factor alpha antagonists: making sense of epidemiologic evidence. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 919-28.
22. Colombel J, Loftus EV, Tremaine WJ i sur. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126:19-31.
23. Lees CW, Ali AI, Thompson AI i sur. The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 286-97.
24. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH i sur. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 253-64.
25. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD i sur. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-30.
26. Randhawa PS. Lymphocyte subsets in granulomas of human tuberculosis: an in situ immunofluorescence study using monoclonal antibodies. *Pathology* 1990; 22: 153-5.
27. Algood HM, Lin PL, Flynn JL. Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 3: S189-93.
28. Saliu OY, Sofer C, Stein DS, Schwander SK, Wallis RS. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis* 2006; 194: 486-92.
29. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1261-5.
30. Tubach F, Salmon D, Ravaud P i sur. Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1884-94.
31. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34(Suppl 1): 12-8.
32. Ringheanu M, Daum F, Markowitz J i sur. Effects of infliximab on apoptosis and reverse signaling of monocytes from healthy individuals and patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:801-10.
33. Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 147: 699-702.
34. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA i sur. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:309-13.
35. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S i sur. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2799-806.
36. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149: 177-84.
37. Aberra FN. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1453-5.
38. Arend SM, Leyten EM, Franken WP, Huisman EM, van Dissel JT. A patient with de novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1470-5.
39. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R i sur. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-55.
40. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B i sur. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 Suppl 3: iii2-25.
41. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V i sur. BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1766-72.
42. Matsumoto T, Tanaka T, Kawase I. Infliximab for rheumatoid arthritis in a patient with tuberculosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 740-1.
43. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1076-81.
44. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, Kaplan GG, Panacione R, Ghosh S. Review article: chronic viral infection in the anti-tumor necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 20-34.
45. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363-5.
46. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
47. Fukuda R, Ishihara S, Chowdhury A i sur. Intrahepatic expression of proinflammatory cytokine mRNAs and interferon efficacy in chronic hepatitis C. *Liver* 1996; 16: 390-9.
48. Kliem V, Hoff U, Brunkhorst R i sur. The long-term course of HCV after kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1417-21.

49. Zein NN; Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005; 42: 315-22.
50. Scherzer TM, Stauffer K, Novacek G i sur. Efficacy and safety of antiviral therapy in patients with Crohn's disease and chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 742-8.
51. Ito M, Baba M, Sato A i sur. Tumor necrosis factor enhances replication of human immunodeficiency virus (HIV) in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158: 307-12.
52. Aboulafia DM, Bundow D, Wilske K, Ochs UI. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1093-8.
53. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008; 57: 549-58.
54. Strangfeld A, Listing J, Herzer P i sur. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009; 301: 737-44.
55. Kinder A, Stephens S, Mortimer N, Sheldon P. Severe herpes zoster after infliximab infusion. *Postgrad Med J* 2004; 80: 26.
56. Wendling D, Streit G, Toussiot E, Prati C. Herpes zoster in patients taking TNFalpha antagonists for chronic inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 540-3.
57. Balato N, Gaudiello F, Balato A, Ayala F. Development of primary varicella infection during infliximab treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 709-10.
58. Leung VS, Nguyen MT, Bush TM. Disseminated primary varicella after initiation of infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2503-4.
59. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Safety issues with biological therapies for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 370-6.
60. Lavagna A, Bergallo M, Daperno M i sur. Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 896-902.
61. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and antitumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1433-9.
62. Komatsuda A, Wakui H, Nimura T, Sawada K. Reversible infliximab-related lymphoproliferative disorder associated with Epstein-Barr virus in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 315-8.
63. Somasekar A, Alcolado R. Genital condylomata in a patient receiving infliximab for Crohn's disease. *Postgrad Med J* 2004; 80: 358-9.
64. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT i sur. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 181-94.
65. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK i sur. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2565-70.
66. Bongartz T, Matteson EL, Montori VM i sur. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis-reply. November 8, 2006. *JAMA* 2006; 296: 2203-4.
67. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, i sur. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3151-8.
68. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG i sur. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
69. Siegel CA, Marden SM, Persing SM i sur. Risk of lymphoma associated with combination anti-TNF and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 874-81.
70. Jones JL, Loftus EV Jr. Lymphoma risk in inflammatory bowel disease: is it the disease or its treatment? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1299-307.
71. SEER. Surveillance, epidemiology, and end results database. Available at <http://seer.cancer.gov/>.
72. Ekström K, Hjalgrim H, Brandt L i sur. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 963-70.
73. Askling J, Baecklund E, Granath F i sur. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 648-53.
74. Askling J, Brandt L, Lapidus A i sur. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2005; 54: 617-22.
75. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C i sur. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 1080-7.
76. Beaugerie L, Carrat F, Bouvier A-M i sur. Excess risk of lymphoproliferative disorders (LPD) in inflammatory bowel diseases (IBD): interim results of the CESAME cohort. *Gastroenterology* 2008; 134 (Suppl 1): A116-7.
77. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI i sur. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-5.
78. Lichtenstein GR, Cohen RD, Feagan BG. Safety of infliximab and other Crohn's disease therapies-treat (TM) registry data with nearly 20,000 patient-years of follow-up. *Gastroenterology* 2007; 132: A178.
79. Mackey AC, Green L, Leptak C i sur. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 386-8.
80. Kotlyar D, Blonski W, Porter DL i sur. Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL) and inflammatory bowel disease (IBD): a rare complication after long-term thiopurine exposure: case report and systematic review of the literature. *DDW*; 2009. Poster Abstract S1133.
81. Gridley G, McLaughlin, JK, Ekbohm, A i sur. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 307-11.
82. Symmons D. Excess mortality in rheumatoid arthritis - Is it the disease or the drugs? *J Rheumatol* 1995; 22: 2200-1.

83. Asking J, Fored CM, Brandt L i sur. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1421-6.
84. Beaugerie L, Sokol H, Seksik P. Noncolorectal malignancies in inflammatory bowel disease: more than meets the eye. *Dig Dis* 2009; 27: 375-81.
85. Travis SPL, Stange EF, Lémann M i sur. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55(Suppl. 1): i 16-35.
86. Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 819-26.
87. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002; 86: 123-30.
88. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS i sur. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807-11.
89. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and heart failure: what have we learned and where do we go from here? *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1040-50.
90. REMICADE (infliximab) for IV injection. Prescribing information. Malvern, PA: Centocor. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/103772s5234lbl.pdf; 2009.
91. Tobon GJ, Cañas C, Jaller J i sur. Serious liver disease induced by infliximab. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 578-81.
92. Papa A, Mocci G, Bonizzi M i sur. Use of infliximab in particular clinical settings: management based on current evidence. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1575-86.
93. Mahadevan U, Kane S. Use of Infliximab in Pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 219-20.

SUMMARY

SIDE EFFECTS AND CONTRAINDICATIONS FOR BIOLOGICAL THERAPY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

B. TROSKOT and M. ŠIMUNIĆ¹

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Sestre milosrdnice University Hospital, Zagreb and ¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Split University Hospital, Split, Croatia

TNF- α blockers side effects vary according to the frequency and severity and mainly include immunogenicity (ability to cause immune reactions), infections, malignancies, heart failure, demyelinating disease and others. Treatment with TNF- α blockers may result in the formation of autoantibodies and, rarely, in the development of a lupus-like syndrome. They should not be administered to patients who have experienced a severe hypersensitivity reaction. Urticaria, dyspnea and hypotension can occur after TNF- α inhibitors administration.

Serious infusion reactions including anaphylaxis are infrequent. Patients treated with TNF- α blockers are at increased risk for developing serious infections (active tuberculosis, including reactivation of latent TB, invasive fungal infections, bacterial, viral, and also infections due to opportunistic pathogens). Therefore, all patients should be screened for systemic or localized infection before starting therapy. Patients with a positive screening for TB should be treated with isoniazid for at least 4 weeks, before starting TNF- α blocker therapy. TNF- α blockers may be associated with non-Hodgkin lymphoma or other cancers especially if combined with other immunosuppressive drugs. Monotherapy showed no such effect in patients, who cited a personal history of malignant disease, therefore caution is needed. TNF- α blockers are contraindicated in patients with moderate to severe congestive heart failure (NYHA Class III/IV). TNF- α blockers have been associated with reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in patients who are chronic carriers. Patients should be tested for HBV infection before treatment. Patients who test positive should be monitored closely for reactivation of HBV infection during and following termination of therapy. Patients with negative serology should be vaccinated. Severe hepatic reactions, including acute liver failure, jaundice, hepatitis, and cholestasis have been reported. Patients with symptoms or signs of liver dysfunction should be evaluated for evidence of liver injury. Cases of leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and pancytopenia have been reported. TNF- α blockers have been associated in rare cases with CNS manifestation of systemic vasculitis, new onset or exacerbation of CNS and peripheral demyelinating disorders, including multiple sclerosis and Guillain-Barré syndrome.

Key words: TNF- α blockers, side effects, contraindications, screening

MJESTO BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU UPALNIH BOLESTI CRIJEVA I PROCJENA NJENE DJELOTVORNOSTI

ŽELJKO KRZNARIĆ^{1,3}, DAVOR ŠTIMAC², NEVEN FRANJIĆ², ANA KUNOVIĆ³ i DINA LJUBAS KELEČIĆ³

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, ²Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka i ³Klinička jedinica za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Biološka terapija (infliksimumab i adalimumab) u upalnim bolestima crijeva temelji se na IgG1 anti-TNF monoklinalnim antitijelima sa snažnim protuupalnim učincima u podlozi kojih je apoptoza upalnih stanica. Neupitno je, a to proizlazi iz većine dosadašnjih studija i meta-analiza, da se radi o učinkovitoj terapiji u prvom redu za liječenje Crohnove bolesti (CB), ali i ulceroznog kolitisa u različitim kliničkim situacijama. Za sada postoji najviše podataka o učinkovitosti infliksimumaba (IFX), ali istraživanja su pokazala kako i drugi anti-TNF lijekovi, prije svega adalimumab i certolizumab imaju slične učinke. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila uloga certolizumab pegola u CB i adalimumaba u ulceroznom kolitisu. Važnu ulogu u primjeni biološke terapije ima procjena njene djelotvornosti te odnosa koristi-štetnosti koji se procjenjuju na osnovi redovitih pregleda. U slučaju izostanka odgovora (primarna i sekundarna nereaktivnost) preostaje povećanje doze, skraćivanje intervala davanja lijeka te zamjena drugim biološkim lijekom.

Ključne riječi: upalna bolest crijeva, Crohnova bolest, ulcerozni colitis, biološka terapija, infliksimumab, adalimumab, certolizumab pegol

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatičeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +385-1-23-67-766
E-pošta: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr

UVOD

Infliksimumab (Remicade®) i adalimumab (Humira®) su IgG1 anti-TNF monoklinalna antitijela sa snažnim protuupalnim učincima, u podlozi kojih je apoptoza upalnih stanica. Certolizumab Pegol (Cimzia®) je pegilirano anti-TNF Fab-antitijelo dokazanog kliničkog učinka ali bez stimulacije apoptoze upalnih stanica. Propisivanje mjesta i uloge anti-TNF lijekova u liječenju upalnih bolesti crijeva unatoč značajnom broju provedenih studija i publiciranim ECCO (*European Crohn and Colitis Organisation*) smjernicama i nadalje je veliki izazov u svakodnevnom radu (1-3).

Neupitno je, a to proizlazi iz većine dosadašnjih studija i meta-analiza, da se radi o učinkovitoj terapiji u prvom redu za liječenje CB u različitim kliničkim situacijama. IFX je pozicioniran i u liječenju ulceroznog

kolitisa, a mjesto moguće primjene adalimumaba u toj indikaciji se još propituje.

Čini se da sva tri, trenutno u Europi dostupna anti-TNF lijeka (IFX, adalimumab, certolizumab-pegol), imaju približno istu učinkovitost i ne razlikuju se značajno u spektru i učestalosti nuspojava (4). U situacijama kada dolazi do gubitka učinka ili intolerancije na jedan ili dva ranije primijenjena anti-TNF lijeka moguća je primjena trećeg s još uvijek zadovoljavajućim učinkom (adalimumab ili certolizumab pegol) (5). IFX se primjenjuje intravenskim putem, a certolizumab pegol i adalimumab supkutanom aplikacijom. Izbor lijeka u prvom redu ovisi o dostupnosti na tržištu, načinu primjene (vremenski intervali, intravenska ili supkutana primjena), cijeni i dostupnim terapijskim smjernicama. Pri odabiru terapijske opcije nije zanemarivo naglasiti ulogu bolesnika.

1. INFLIKSIMAB

1.1. Crohnova bolest

Targan i sur. objavili su 1997. godine rezultate multicentrične, dvostruko slijepo kliničke studije koja je trajala 12 tjedana, a uključila je 108 bolesnika s umjereno teškom do teškom CB (CDAI - *Crohn's disease activity index*) od 220 do 400). Svi bolesnici uključeni u studiju bili su refraktorni na do tada primijenjenu terapiju sa 5-ASA, steroidima i/ili imunomodulatorima. Sukladno protokolu u jednom navratu primijenjena je jedna od tri doze IFX; 5 mg/kg (27 bolesnika), 10 mg/kg (28 bolesnika) i 20 mg/kg (28 bolesnika) ili placebo (25 bolesnika). Primarni cilj ("end point") bio je postizanje zadovoljavajućeg kliničkog odgovora, što je mjereno sniženjem vrijednosti CDAI za 70 ili više bodova. Nakon četiri tjedna 81 % bolesnika koji su primili IFX u dozi 5 mg/kg imalo je dobar klinički odgovor, 50 % bolesnika koji su primili IFX 10 mg/kg te 64 % bolesnika koji su primili IFX 20 mg/kg naspram samo 17 % poboljšanja nakon primjene placeba ($p < 0,0001$). Ukupno je nakon primijenjene terapije IFX neovisno o dozi dobar klinički odgovor nastupio u 65 % bolesnika. U remisiju (CDAI < 150) je nakon 4 tjedna od primjene IFX ušlo 33 % bolesnika te samo 4 % bolesnika na placebo ($p < 0,005$). Trajanje učinka je variralo, ali 48 % ispitanika koji su primili IFX u dozi 5 mg/kg imalo je zadovoljavajući klinički odgovor nakon 12 tjedana. Učinak primijenjenog lijeka nije bio ovisan o dozi te se već tada ističe kao najučinkovitija doza od 5 mg/kg IFX/dan (6). Ovoj studiji prethodilo je nekoliko manjih studija koje su ukazale na snažan potencijal primjene anti-TNF lijekova (7,8).

Primjena IFX u ranoj fazi bolesti (tzv. "top-down" pristup) uspoređivana je sa standardnim terapijskim pristupom koji uključuje primjenu steroida i imunomodulatora kao inicijalne terapije (tzv. "step-up" terapijski pristup) (9). U ovu randomiziranu, ali "open label" studiju uključeno je 133 bolesnika sa CB koji do tada nikad nisu liječeni steroidima, antimetabolitima ili IFX. Ukupno je 67 bolesnika primilo po tri infuzije IFX (5 mg/kg) standardnim protokolom 0, 2 i 6 tjedana uz dodatnu AZA. Šezdeset i šest bolesnika dobilo je standardnu terapiju steroidima, koju je slijedila terapija AZA i po potrebi IFX. Primarni ciljevi bili su održanje remisije bez primjene steroida i odlaganje moguće resekcije crijeva mjereno u 26. i 52. tjednu. U 26. tjednu 39 (60,0 %) bolesnika u "top-down" skupini bilo je u remisiji bez steroida i bez kirurške resekcije naspram 23 (35,9 %) bolesnika u kontrolnoj skupini (95 % CI 7,3-40,8, $p < 0,0062$). U 52. tjednu studije 40/65 (61,5 %) u prvoj skupini bolesnika bilo je u remisiji kao i 27/64 (42,2 %) bolesnika u kontrolnoj skupini (95 % CI 2,4-36,3, $p = 0,0278$). Smjelo je zaključeno je da rana, kombinirana imunosupresija uz primjenu IFX ima veću učin-

kovitost naspram "standardnog" terapijskog pristupa u indukciji remisije i smanjenju upotrebe steroida u bolesnika s novo dijagnosticiranom Crohnovom bolešću.

U dvostruko slijepoj studiji SONIC ("Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease") randomizirano je 508 bolesnika "head-to-head" glede usporedbe primjene IFX sa ili bez AZA naspram primjeni monoterapije azatioprinom. IFX 5 mg/kg primijenjen standardnim protokolom 0, 2 i 6 tjedana te potom svakih 8 tjedana uz AZA (2,5 mg/kg) bio je učinkovitiji u usporedbi s monoterapijom IFX u indukciji remisije nakon 26 tjedana (57 % vs. 45 %, $p < 0,05$). Monoterapija AZA bila je najmanje učinkovita (30 % "steroid free" remisije) nakon 26 tjedana ($p < 0,01$). Cijeljenje sluznice (definirano odsustvom ulceracija) bilo je učestalije u bolesnika na terapiji IFX i AZA u usporedbi s preostale dvije skupine (10,11).

Nasuprot tome preliminarni rezultati Kanadske COMMIT (Combination Of Maintenance Methotrexate-Infliximab Trial) studije pokazuju da dodavanje MTX kao imunosupresiva uz steroide i IFX nema značajnijeg učinka na indukciju remisije (12). U randomiziranu, multicentričnu, dvostruko-slijepu, placebo kontroliranu studiju primjene IFX u liječenju fistula u bolesnika sa CB uključeno su 94 bolesnika (31 na placebo, 31 na 5 mg/kg IFX te 32 na 10 mg/kg IFX). Primarni cilj bilo je smanjenje broja aktivnih fistula za 50 %, a sekundarni zatvaranje svih fistula. Primarni cilj postignut je u 68 % bolesnika na dozi od 5 mg/kg IFX, 56 % na dozi od 10 mg/kg IFX te 26 % bolesnika na placebo ($p < 0,002$). U značajnih 55 % bolesnika dozi od 5 mg/kg IFX došlo je do zatvaranja svih fistula, naspram 13 % bolesnika na placebo ($p < 0,001$) (13).

Studija poznatija kao ACCENT II potvrdila je navedene spoznaje (zatvaranje fistula u 69% bolesnika koji su primali IFX 5 mg/kg, odnosno u 195/306 tijekom 14 tjedana) (14, 15).

U afirmiranju primjene IFX za terapiju održavanja remisije CB značajnu je ulogu odigrala studija ACCENT I. U studiju je uključeno 335 bolesnika koji su imali dobar odgovor na jednokratnu primjenu IFX u dozi od 5 mg/kg nakon razdoblja od 2 tjedna. Bolesnici na terapiji IFX (5 mg/kg ili 10 mg/kg) svakih 8 tjedana do 46 tjedana trajanja studije u većem su postotku bili u remisiji u 30. i 54. tjednu u odnosu na placebo ($p < 0,003$ i $p < 0,0002$) (16).

U velikoj kohortnoj studiji (University of Leuven, Belgija) na 614 bolesnika s medijanom praćenja od 55 mjeseci (27 - 83) 10,9 % bolesnika nije odgovorilo na primjenu IFX ("primary non-responders"). Od preostalih 547 bolesnika čak 347 (63,4 %) pokazalo je dugotrajn povoljan klinički odgovor na kontinuiranu pri-

mjenu lijeka. Manje neplaniranih hospitalizacija, ali i raniji prekid terapije steroidima bio je češći u bolesnika koji su IFX primali prema protokolu (svakih 8 tjedana) nego u onih koji su ga primali na zahtjev ili epizodno (17).

Ista skupina autora pokazala je pozitivnu svezu kontinuirane terapije IFX, cijeljenja sluznice ("mucosal healing") te smanjenja potrebe za velikim kirurškim zahvatom u bolesnika sa CB (18).

Primjena IFX nakon kirurških zahvata u CB, a glede moguće prevencije povrata bolesti dugo je bilo otvoreno pitanje, ali su studije Yamamota i Regueiroa ukazale na moguće povoljne učinke u održanju postoperativne remisije (19-21).

u 26 bolesnika koji su postoperativno primali mesalazin (3 g/dan) s ciljem prevencije povrata bolesti, endoskopski su verificirane upalne promjene nakon 6 mjeseci od kirurškog liječenja. Bolesnici su potom stratificirani u tri terapijske skupine; mesalazin, AZA i IFX. Nakon sljedećih 6 mjeseci 0/8 (0 %) bolesnika na terapiji IFX, 3/8 (38 %) bolesnika na AZA i 7/10 (70 %) na mesalazinu pokazivalo je endoskopske znakove upale. Zaključak ove studije je kako je primjena IFX dovela do poboljšanja u 75 % bolesnika nakon uvođenja IFX, samo u 38 % bolesnika na terapiji AZA te ni u jednog na terapiji mesalazinom ($P = 0,006$) (19).

U studiju Rugeira i sur. uključena su 24 bolesnika sa CB koji su imali indikaciju za resekciju ileocekalnog segmenta crijeva. Jedanaest bolesnika randomizirano je na terapiju IFX (5 mg/kg) 4 tjedna nakon kirurškog zahvata uz nastavak primjene IFX do godine dana. U placebo skupini bilo je 13 bolesnika. Primarni cilj studije bio je utvrđivanje broja bolesnika s endoskopskim povratom bolesti nakon godine dana, a sekundarni ciljevi bili su aktivnost bolesti i histološka slika povrata bolesti. Nakon godine dana endoskopski povrat bolesti u bolesnika koji su bili na terapiji IFX registriran je u jednog bolesnika (9,1 %) naspram 11/13 (84,6 %) bolesnika na placebo ($p < 0,0006$). Stopa kliničke remisije bolesti nije se razlikovala unutar ispitivanih skupina, za razliku od histoloških promjena koje su bile značajno češće u bolesnika na placebo (17,3 % vs. 84,6 %, $p < 0,01$) (20).

Nedavno objavljeni rezultati dvogodišnjeg praćenja ovih bolesnika potvrdili su povoljne učinke primjene IFX u prevenciji povrata bolesti nakon kirurškog liječenja (21).

1.2. Ulcerozni kolitis

Prekretnicu čini rad skandinavskih autora iz 2005. godine. U studiju je uključeno 45 bolesnika s teškim UC koji nisu reagirali na standardnu primjenu intravenjskih kortikosteroida te su time zadovoljili kriterije za fulminantni oblik UC. U 24 bolesnika primijenjena je jednokratna infuzija IFX, a u 21 placebo uz nastavak kontinuirane primjene intravenjskih kortikosteroida. Rezultati su pokazali da je primjena IFX bila je značajno učinkovitija od placeba u smanjenju indikacija za žurnu kolektomiju u prvih 90 dana nakon infuzije (RR 0,44, 95 % CI 0,22-0,87). Naime, 7/24 bolesnika u skupini na terapiji IFX i 14/21 u placebo skupini kolektomirano je unutar 3 mjeseca od provedene terapije ($p = 0,017$; OR 4,9, 95 % CI 1,4-17) (22). Nekoliko manjih ranih studija nije potvrdilo ove povoljne učinke primjene IFX u fulminantnom obliku UC (23-25).

Cohranova meta-analiza primjene IFX u liječenju bolesnika s umjereno teškim i teškim ulceroznim kolitisom refraktornim na primjenu steroida i/ili imunosupresiva potvrdila je učinkovitost primjene IFX u indukciji kliničkog odgovora, remisije, cijeljenja sluznice i smanjenja stope kirurškog liječenja, kolektomije u kraćem razdoblju (26).

Rezultati sedam randomiziranih kliničkih studija pokazali su da je primjena IFX (tri intravenjske infuzije 0, 2. i 6. tjedan) bila učinkovitija od placeba u indukciji remisije (RR 3,22, 95 % CI 2,18-4,76). Istodobno primjena IFX bila je učinkovitija od placeba u indukciji endoskopske remisije (RR 1,88, 95 % CI 1,54-2,28) i kliničkog odgovora (RR 1,99, 95 % CI 1,65-2,41) u 8 tjednu (23, 27-30).

Studije ACT 1 i ACT 2 (Active Ulcerative Colitis Trial 1 i 2) su ključne za pozicioniranje IFX kao terapijske opcije u liječenju ulceroznog kolitisa (27).

Rezultati ovih studija pokazuju dvostruko veću učestalost remisije UC uz terapiju IFX u odnosu na placebo. U studiji ACT 1 uključena su 364 bolesnika s umjereno teškim ulceroznim kolitisom refraktornim na primjenu peroralnih kortikosteroida i/ili tiopurina. Primjenjene su doze IFX od 5 mg/kg, 10 mg/kg ili placebo po standardnom protokolu 0, 2 i 6 tjedana te potom svakih 8 tjedana tijekom godine dana. Primarni cilj bio je klinički odgovor na terapiju nakon 8 tjedana (sniženje u indeksu Mayo aktivnosti UC za tri 3 boda i stvarnim prestankom rektalnog krvarenja). Rezultati odnosno učinci studije su bili: 37,2 % (placebo), 69,4 % (5 mg/kg) i 61,5 % (10 mg/kg), ($p < 0,001$). Sekundarni ciljevi bili su remisija (14,9 %, 38,8 % i 32,0 %) te cijeljenje sluznice (33,9 %, 62,0 % i 59,0 %). Održanje remisije nakon 30-tog tjedna bilo je statistički značajno (15,7 %, 33,9 % i 36,9 %, $p < 0,001$). Slične rezultate donosi i

ACT 2, na gotovo istom broju bolesnika (364). Klinički odgovor, ali i remisija nakon 8 tjedana bili su 29,3 % (5,7 %, placebo), 64,5 % (33,9 %, 5 mg/kg) i 69,2 % (27,5 %, 10 mg/kg, $p < 0,001$). Unatoč povoljnim učincima inicijalne terapije problem se javlja kod održavanja postignutog povoljnog učinka. Na primjenu IFX 5 mg/kg svakih 8 tjedana, samo 21 % (nakon 7 mjeseci) i 26 % (nakon 12 mjeseci) postiže remisiju neovisnu o primjeni steroida. To ima značajne implikacije glede pozicioniranja IFX u preporukama (27).

Objektive studije (ACT 1 i 2) pokazuju povezanost s nižim rizicima kolektomije (0,57, 95 % CI 0,37-0,89) tijekom istraživanja, ali je ovaj učinak nejasan u duljem razdoblju (31).

U zaključku je nužno istaknuti da se hospitalizirani bolesnici s teškim i fulminantnim UC značajno razlikuju od populacije bolesnika koji su uključeni u studije ACT 1 i ACT 2. Pregledom literature nalazi se visoka stopa kolektomije u bolesnika unutar nekoliko mjeseci nakon primjene IFX u steroid rezistentnoj bolesti koja se kreće od 20 %, 33 %, 57 % i 75 % (32-35).

2. ADALIMUMAB

2.1. Crohnova bolest

U studiju CLASSIC I. (*Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease*) uključeno je 299 bolesnika s aktivnom CB koji do tada nisu primali biološku terapiju te je uvedena terapija adalimumabom (40 mg/20 mg, 80 mg/40 mg i 160 mg/80 mg) uz skupinu bolesnika na placebo. Protokolom studije adalimumab je primijenjen supkutanom aplikacijom u vremenu 0 i nakon 2 tjedna. Statistički značajnu stopu remisije postigla je skupina bolesnika koja je adalimumab primala u dozi od 160 mg/80 mg ($p < 0,001$) što se i danas smatra optimalnom induksijskom dozom (36).

Studija CLASSIC II. uključila je inicijalno 276 bolesnika iz studije CLASSIC I., a nakon randomizacije u 4. tjednu u studiju koja je trajala 56 tjedna ušlo je 55 bolesnika koji su bili u remisiji u 0. i 4. tjednu studije. Nakon 56 tjedana u remisiji je bilo 79 % bolesnika koji su adalimumab primali svaki drugi tjedan, 83 % koji su lijek primali svaki tjedan te 44 % u skupini na placebo ($p < 0,05$). Rezultati su pokazali da je adalimumab učinkovitiji od placeba u održanju remisije (RR 1,82; 95 % CI 1,06-3,13). Nije bilo statistički značajne razlike primijenjenih doza adalimumaba (40 mg tjedno ili 40 mg svaki drugi tjedan) što je ušlo u terapijske protokole (37).

U studiji CHARM (*Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance*) pokazana je učinkovitost primjene adalimumaba na održanje remisije na većem broju ispitanika (854/778) nego li u studijama CLASSIC I. i II. Bolesnici su randomizirani na placebo, adalimumab 40 mg svaki tjedan i 40 mg svaki drugi tjedan. Ukupno je studiju koja je trajala 56 tjedana završilo 505 bolesnika (59 % od uključenih u studiju). Rezultati su potvrdili učinkovitost primjene adalimumaba u održanju remisije CB neovisno o dozi u usporedbi s placebo (12 %, 36 %, i 41 % $p < 0,001$) (38). Podaci dobiveni analizom rezultata iz studije CHARM nakon 56-tog tjedna pokazuju da je statistički značajno veći postotak bolesnika koji su bili na kontinuiranoj terapiji adalimumabom (51 % 40 mg svaki drugi tjedan i 49 % tjedno) bio u remisiji u odnosu na skupinu bolesnika koji su nakon induksijske terapije adalimumabom dobivali lijek na zahtjev ili intermitentno sukladno promjenama kliničke slike CB (38 %, $P < 0,05$) (39). Studija CHARM je pokazala smanjenje učestalosti hospitalizacija (48 % i 64 % smanjenje hospitalizacija zbog CB u razdoblju od 12 mjeseci) kao i kirurških zahvata u bolesnika koji su bili na aktivnoj terapiji adalimumabom (0,6 zahvata u bolesnika na terapiji adalimumabom te 3,8 kirurških zahvata u bolesnika na placebo na 100 bolesnika; $P < 0,05$) (40).

Analiza rezultata iz studije CHARM i njenog nastavka kao otvorene studije (ADHERE) uključila je bolesnike liječene adalimumabom do 116 tjedna i prva, je prospektivna, multicentrična analiza dvogodišnje učinkovitosti i sigurnosnog profila biološke terapije u liječenju CB. Značajno je istaknuti da su stopa remisije kao i poboljšanje HRQOL koja su dosegnuta u bolesnika liječenih adalimumabom do 26. tjedna studije CHARM održana na istoj razini dvije godine uz terapiju adalimumabom (41).

Studija GAIN (*Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders*) procjenjivala je učinkovitost primjene adalimumaba kao druge linije anti-TNF terapije u bolesnika s aktivnom CB koji nisu podnosili IFX ili gubitak učinka na prethodno primijenjenu terapiju IFX. Uključeno je 325 bolesnika koji su primali adalimumab 160/80 mg ili placebo u razmaku od 2 tjedna. Nakon 4 tjedna 21 % bolesnika na terapiji adalimumabom bilo je u kliničkoj remisiji naspram samo 7 % onih koji su dobivali placebo ($p < 0,001$) (42). Udio bolesnika u remisiji bio je niži nego u studijama CLASSIC I. i II. što se moglo djelomično objasniti mogućim razvojem rezistencije na čitavu skupinu anti-TNF pripravaka u bolesnika koji su razvili gubitak učinka na terapiju IFX. Naknadnim analizama rezultata studije GAIN došlo se do zaključka da istodobna primjena kortikosteroida povećava učestalost remisije nakon 4 tjedna od početka studije.

Nedavno su objavljeni rezultati studije EXTEND (*Efficacy of Adalimumab Through Endoscopic Healing*), placebom kontrolirane studije, koja nakon indukcije adalimumabom randomizira bolesnike na aktivnu terapiju adalimumabom ili placebom. Primarni cilj studije je procjena učinkovitosti adalimumaba u postizanju endoskopski vidljivog cijeljenja sluznice i/ili doseganja dugotrajne remisije. Nakon 12 tjedana potpuno cijeljenje sluznice potvrđeno je u 28 % bolesnika na kontinuiranoj terapiji adalimumabom u usporedbi sa 13 % u bolesnika koji su primili samo indukcijsku terapiju ($p=0,056$). Nakon 52 tjedna u 24 % bolesnika održan je dosegnuti status cijeljenja sluznice, dok u indukcijskoj skupini nije bilo bolesnika s održanim integritetom sluznice (*"mucosal healing"*) ($P<0,001$). Osim toga, klinička remisija (procijenjena na temelju CDAI) postignuta je u većeg broja bolesnika koji su primali kontinuiranu terapiju adalimumabom u odnosu na bolesnike koji su primali placebo tijekom 12 tjedana (47 % vs 28 %; $P=,021$), odnosno 52 tjedna (33 % vs 9 %; $P=,001$) (43).

Rezultati studije EXTEND ukazuju i na mogućnost doseganja duboke/trajne remisije kod kontinuirane primjene adalimumaba (44).

Colombel i sur. iznose rezultate primjene adalimumaba u liječenju fistula u CB. Od 117 bolesnika koji su imali aktivne fistule pri ulasku u studiju, 70 ih je randomizirano na terapiju adalimumabom, a 47 na placebo. Terapija adalimumabom bila je znatno učinkovitija u indukciji cijeljenja fistula ($p<0,05$) (45).

Nedavno objavljena multicentrična studija CARE bavila se procjenom kliničke učinkovitosti, utjecaja na ekstraintestinalne manifestacije i sigurnosti primjene adalimumaba u bolesnika sa srednje teškom ili teškom Crohnovom bolesti. U studiju je bilo uključeno 945 bolesnika koji su primali adalimumab (160/80 mg 0/2 tjedan, zatim 40 mg svaki drugi tjedan). Dvadeseti tjedan terapije adalimumabom 52 % bolesnika postiglo je remisiju (*Harvey Bradshaw* *pv Indeks* <5). Rezultati su pokazali da je veći broj bolesnika postignuo remisiju u skupini bolesnika koji nikada prije nisu uzimali infliksimab u odnosu na bolesnike koji su prethodno primali infliksimab (62 % vs. 42 %, $P<0,001$). Od 497 bolesnika koji su prije početka terapije adalimumabom imali ekstraintestinalne manifestacije, u 51 % u 20. tjednu terapije nije više bilo simptoma i znakova ekstraintestinalnih manifestacija. U 5 % bolesnika zabilježene su ozbiljne nuspojave, dok su kod manje od 1 % bolesnika zabilježene oportunističke infekcije ili maligna bolest (46).

2.2. Ulcerozni kolitis

Pozicioniranje adalimumaba kao moguće terapije u ulceroznom kolitisu aktualno je pitanje. U studiji Giesa i sur. uspoređivana je terapija IFX i adalimumabom u bolesnika s UC u indukciji kliničkog odgovora kao i terapije održavanja postignutog učinka. U skupini bolesnika na IFX klinički odgovor postignut je 96,4 % (27/28), a za adalimumab u 80 % (20/25) bolesnika ($P=0,0889$). Učestalost zadovoljavajućeg kliničkog odgovora na terapiju održavanja IFX (77,8 % (14/18) i adalimumabom (70,0 % (14/20) nije pokazala statistički značajnu razliku ($p=0,7190$) (47).

Adalimumab bi mogao biti učinkovita terapija u bolesnika s UC, uključujući i one koji su izgubili odgovor na IFX ili ne toleriraju terapiju IFX. Ovo su zaključci male studije na 20 bolesnika s UC, od kojih je 13 prethodno bilo i na terapiji IFX. Klinički odgovor na terapiju adalimumabom bio je 25 % nakon 8 tjedana i 50 % nakon 24 tjedna. Učestalost remisije bila je 5% u 8. tjednu i 20 % u 24. tjednu terapije (48).

Rezultati najnovije kontrolirane, randomizirane, dvostruko-slijepa studije Sandborna i sur., provedene na 494 bolesnika sa srednje teškim do teškim ulceroznim kolitisom, pokazali su da je adalimumab učinkovitiji od placeba u indukciji i održavanju kliničke remisije kod bolesnika kod kojih nije postignut zadovoljavajući klinički odgovor na konvencionalnu terapiju kortikosteroidima i imunosupresivima. Nakon 8 tjedana 16,5 % bolesnika koji su primali adalimumab (u dozi 160 mg/80 mg 0/2 tjedan, 40 mg svaki drugi tjedan) i 9,3 % bolesnika koji su primali placebo ($P=0,019$) postiglo je kliničku remisiju. Nakon 52 tjedna te vrijednosti su iznosile 17,3 % i 8,5 % ($P=0,004$) u korist bolesnika koji su primali adalimumab. Među bolesnicima koji do početka studije nikada prije nisu primali anti-TNF lijekove, nakon 8 tjedana 21,3 % bolesnika iz skupine koja je primala adalimumab, odnosno 11 % bolesnika koji su primali placebo ($P=0,017$) postiglo je remisiju, a nakon 52 tjedna 22 %, odnosno 12,4 % ($P=0,029$). Bolesnici koji su prije početka studije već primali anti-TNF lijekove imali su nižu stopu remisije (nakon 8 tjedana 9,2 % bolesnika koji su primali adalimumab, 6,9 % bolesnika koji su primali placebo ($P=0,559$); nakon 52 tjedna 10,2 % i 3 % ($P=0,039$)) (49).

3. CERTOLIZUMAB PEGOL

3.1. Crohnova bolest

Certolizumab pegol (certolizumab) je pegilirano anti-TNF antitijelo koje se primjenjuje supkutanom aplikacijom u dozi od 200 ili 400 mg. Studija Schreiber i sur.

provedena je na 292 bolesnika s umjereno teškom do teškom CB s ciljem potvrde učinkovitosti i mogućeg definiranja doze lijeka. Bolesnici su randomizirani na placebo, certolizumab 100 mg, 200 mg ili 400 mg po shemi 0, 4 i 8 tjedana. Primarni cilj studije bio je utvrditi postotak bolesnika s kliničkim odgovorom u 12-tom tjednu (sniženje CDAI za >100 bodova) ili ulazak u remisiju (CDAI <150). Nakon 12 tjedana povoljan klinički odgovor na terapiju certolizumabom od 400 mg postignut je u 44,4 % bolesnika, te visokih 35,6 % u bolesnika na placebo (p<0,278). Detaljnijim uvidom u studiju pokazan je statistički značajan učinak primjene lijeka nakon 10 tjedana, u 52 % bolesnika na aktivnoj terapiji postignut je zadovoljavajući klinički učinak, naspram 30,1 % bolesnika na placebo (p<0,006). Klinički odgovor na terapiju certolizumabom bio je bolji u bolesnika koji su u studiju ušli sa CRP≥10 mg/L. Nasuprot tome opažena je visoka stopa kliničkog odgovora u bolesnika na placebo s nižim vrijednostima CRP-a. Zaključak studije naznačio je mogućnost povoljnog učinka primjene certolizumaba u terapiji CB (50).

Dvije studije poznate kao Precise-1 i Precise-2 (*Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease Safety and Efficacy*) dizajnirane su u svrhu pojašnjenja uloge certolizumaba u liječenju bolesnika sa CB, a u svjetlu rezultata Schreiberove studije. U studiju Precise-1 uključena su 662 bolesnika s umjereno teškom do teškom CB koji su randomizirani na certolizumab 400 mg ili placebo po shemi 0, 2 i 4 te potom svakih 4 tjedna do 24. Primarni cilj bio je stopa indukcija kliničkog odgovora u 6. tjednu i održanje kliničkog odgovora u 6. i 26. tjednu. U bolesnika koji su imali vrijednost CRP-a najmanje 10 mg/L klinički odgovor nakon 6 tjedana imalo je 37 % na certolizumabu i 26 % bolesnika na placebo (p<0,04). Rezultati su bili slični i za ukupnu populaciju uključenu u studiju, neovisno o vrijednostima CRP-a, u 6. tjednu klinički odgovor imalo je 35 % bolesnika na certolizumabu te 27 % bolesnika na placebo (p<0,02). Slični su rezultati bili i u 26. tjednu, 23 % bolesnika na certolizumabu te 16 % na placebo imalo je klinički odgovor (p<0,02). Učestalost remisije nije se razlikovala unutar ispitivane populacije neovisno o terapiji (p<0,17). Zaključeno je da primjena certolizumaba kao indukcijske terapije i terapije održavanja unutar ispitivane populacije pokazuje skromne učinke u dosezanju i održanju kliničkog odgovora, a nema učinka na postizanje remisije (51).

U studiji Precise-2 ispitivan je certolizumab u terapiji održavanja u odraslih bolesnika sa CB koji su nakon indukcijske terapije certolizumabom 400 mg po shemi 0, 2 i 4 pokazali klinički odgovor (sniženje CDAI za više od 100 bodova). U 6. tjednu randomizirani su prema vrijednostima CRP-a na certolizumab 400 mg ili placebo svaka 4 tjedna do 24 tjedna studije uz praćenje i evaluaciju u 26. tjednu. U bolesnika koji su odgo-

vorili na uvodnu terapiju te potom uključeni u studiju, nakon 26 tjedana u remisiji je bilo 48 % bolesnika na certolizumabu te 29 % bolesnika na placebo (p<0,001). Rezultati su potvrdili učinkovitost primjene certolizumaba u održavanju dosegnutog kliničkog učinka i remisije nakon 26 tjedna kontinuirane terapije. Zaključeno je da ulazna vrijednost CRP-a ne diskriminira bolesnike glede učinka certolizumaba (52). U studiji Precise-2 održanje postignutog kliničkog odgovora uz certolizumab pegol bilo je 89,5 % u bolesnika kod kojih je dijagnoza CB postavljena unutar godinu dana (P<0,01 vs. placebo), u usporedbi sa 57,3 % bolesnika kod kojih je bolest trajala dulje od 5 godine (P<0,001 vs. placebo) (53).

Analizom subpopulacije bolesnika iz studije Precise-2, u kojih se javio gubitak učinka prethodne terapije IFX ili intolerancija na IFX uočeno je da oko 50 % bolesnika u kojih je IFX kao terapija kompromitiran ima koristi od primjene certolizumaba kao druge linije terapije (54).

Sandborn i sur. su u studiji poznatijoj po akronimu WELCOME ispitivali učinkovitost primjene certolizumaba u bolesnika koji su izgubili odgovor na terapiju IFX ili su razvili intoleranciju na IFX. Primarni cilj studije bio je dosezanje kliničkog odgovora nakon 6 tjedana, a sekundarni ciljevi bili su postizanje remisije nakon 6 tjedana te klinički odgovor i remisija nakon 26 tjedana. U otvorenom uvodnom dijelu studije 539 bolesnika primilo je certolizumab pegol po shemi 0, 2 i 4 tjedna. Nakon 6 tjedana klinički odgovor dosegnut je u 334 bolesnika (62%), a 212 od 539 (39,3 %) doseglo je kliničku remisiju (CDAI<150), 329 bolesnika randomizirano je na certolizumab 400 mg svaka dva ili četiri tjedna u razdoblju od 24 tjedna. Nakon 26 tjedana u remisiji je bilo 29,2 % i 30,4 % bolesnika (P=0,81). Iako su dizajnom studije svi bolesnici bili na aktivnoj terapiji ipak se može zaključiti da je certolizumab pegol učinkovit u liječenju podskupine bolesnika u kojih je daljnja primjena IFX kompromitirana (55,56).

4. PROCJENA UČINKOVITOSTI ANTI-TNF LIJEKOVA

Procjena učinkovitosti anti-TNF lijekova svodi se na nekoliko ključnih pitanja:

3.1. Kada učiniti procjenu i što ona uključuje?

Iako procjena učinkovitosti lijeka počinje njegovom primjenom i traje i nakon prestanka uzimanja lijeka, potrebno je procijeniti stanje bolesnika prije početka uzimanja lijeka. U početnoj obradi ispitujemo nekoli-

ko skupina parametara. Ponajprije je važno kvalitetno ispitati anamnezu i učiniti fizikalni pregled. U sklopu laboratorijskih parametara, a s obzirom na etiopatogenezu bolesti, bitno mjesto kao biljeg akutne faze upale ima CRP. Kao eventualna, ali slabija zamjena može se koristiti sedimentacija eritrocita. Kompletna krvna slika kao i jetrene transaminaze važan su pokazatelj s obzirom na nuspojave anti-TNF lijekova. U početnoj procjeni služimo se i endoskopskim metodama (kolonoskopija) koja u tom stadiju ima ponajprije evaluacijsku ulogu. U slučaju zahvaćenosti tankog crijeva odnosno komplikacija osnovne bolesti (fistule, stenoze,...) koristimo slikovne metode (CT/MR enterokliza/enterografija). Početnu procjenu zaokružujemo izračunavanjem bodovnih sustava (CDAI za Crohnovu bolest, odnosno CAI za ulcerozni kolitis) (3,57).

Učestalost kontrolnih pregleda dosadašnje su studije definirale poprilično uniformno, s većom potrebom kontrola prilikom uvođenja terapije (razdoblje indukcije) te rjeđim kontrolama u nastavku trajanja terapije. Tako su u studiji ACCENT I početne kontrole bile u 2., 6. i 10. tjednu, dok su u daljnjoj fazi studije kontrole bile svakih 8 tjedana, paralelno s primjenom terapije (1,16). U sklopu studije ACCENT II učinjene su kontrole periodično svaka 4 tjedna (2,14). Sveukupno gledajući, kompromis između sigurnosti i racionalnosti postiže se dvotjednim intervalnim praćenjem u prvih 6 tjedana te naknadnim praćenjem paralelno s uzimanjem lijeka, dakle svakih 8 tjedana (4, 58).

Kada govorimo o sadržaju procjene, tada opet govorimo o kompromisu racionalnosti i sigurnosti. Pritom redovne procjene trebaju sadržavati kompletnu krvnu sliku, CRP, jetrene transaminaze te kliničke simptome (broj stolica dnevno, razinu trbušne boli, ekstraintestinalne simptome, vrućicu, učestalost korištenja kortikosteroida) odnosno izračun CDAI/CAI bodovnog sustava (3,57).

Ključni trenutak u početnoj procjeni učinkovitosti terapije je vrijeme završetka razdoblja indukcije. Premda u različitim studijama procjena učinkovitosti varira od 2 tjedna (1,16), preko 4 (5,6,38) i 6 tjedana (2,14) do 14 tjedana (8,59), kompromisni je dogovor da su primarni nereaktivni oni pacijenti u kojih nema zadovoljavajućeg kliničkog odgovora u razdoblju od 8 do 12 tjedana od početka primjene terapije (9,60). Stoga je potonje razdoblje (8-12 tjedana od početka primjene terapije) najlogičniji izbor za primarnu procjenu učinkovitosti terapije. Dodatnu težinu procjeni učinkovitosti inducijske terapije, naročito kod graničnih slučajeva, može dati kolonoskopski pregled, odnosno nalaz cijeljenja sluznice (ukazuje na pozitivan odgovor na terapiju).

U pogledu daljnje procjene učinkovitosti terapije, nema veće diskrepancije; prije svakog sljedećeg ciklu-

sa procjenjuje se učinkovitost dominantno na temelju simptoma, CRP-a, odnosno vrijednosti CDAI/CAI (u pravilu svakih 8 tjedana) (10, 61).

3.2. Kada promijeniti dozu, a kada zamijeniti anti-TNF lijek?

Odgovore na postavljena pitanja teško je naći među postojećim studijama (11,62). Međutim, prema smjernicama ECCO-a objavljenim ove godine, pravilan pristup kod gubitka odgovora na terapiju anti-TNF u aktivnoj bolesti uključuje smanjenje intervala između doza ili povećanje doze biološkog lijeka prije zamjene drugim biološkim lijekom. Zamjena lijeka je učinkovit način kompenziranja nedostatka odgovora, međutim, taj pristup ograničava buduće terapijske opcije. Ako je prisutna intolerancija na primarni biološki lijek, naročito ako je ona značajna, tada je razumno primarni zamijeniti drugim biološkim lijekom. Primarni izostanak odgovora može se odrediti unutar 12 tjedana od početka terapije te dotični lijek zamijeniti alternativnim anti-TNF lijekom (3,12). Primjer toga je studija gdje je kod troje pacijenata (zbog perzistirajućeg lošeg nalaza CDAI-a i CRP-a) interval davanja infliksimaba skraćen sa 8 na 6 tjedana (8,59). U studiji, nažalost, osim osnovnih podataka nisu napisani kriteriji po kojima se pristupilo skraćenju intervala. Ako tijekom terapije dođe do gubitka odgovora i relapsa bolesti moguće je rješenje da se učestalost davanja infliksimaba smanji sa 8 na 6, odnosno adalimumaba sa 2 na 1 tjedan. Ako nakon perioda od 6 tjedana i dalje nema pozitivnog odgovora, tada se primijenjena doza povećava na dvostruku vrijednost (IFX s 5 na 10 mg/kg, odnosno ADA s 40 na 80 mg). Ako nakon daljnjih 6 tjedana nema reakcije, lijek se mijenja alternativnim anti-TNF lijekom. Potonji slučaj obrađivala je studija GAIN u kojoj se istraživalo učinkovitost adalimumaba kod sekundarne nereaktivnosti odnosno sekundarne intolerancije infliksimaba (13, 42). Učinak terapije je bio statistički značajniji u odnosu na placebo, međutim, rezultati su bili skromniji u odnosu na rezultate dobivene kod pacijenata koji nisu ranije primali infliksimab.

Kada se radi o primarnoj nereaktivnosti, tada pristup ponovno može biti različit. U velikom broju studija kod nereaktivnih pacijenata se biološka terapija prekidala. Racionalniji pristup uključio bi prijašnji algoritam. Ako nakon 6 tjedana ne bi bilo pozitivnog odgovora, tada bi se povećala doza biološkog lijeka. Ako i nakon daljnjih 6 tjedana ne bi bilo odgovora, tada bi se lijek prekidao i uvodio drugi biološki lijek (9, 60). Bez odgovarajućih randomiziranih slijepih placebo-kontroliranih prospektivnih kliničkih studija nemoguće je donijeti nedvosmisleni odluku.

Tablica 1.

Algoritam procjene učinkovitosti anti-TNF terapije

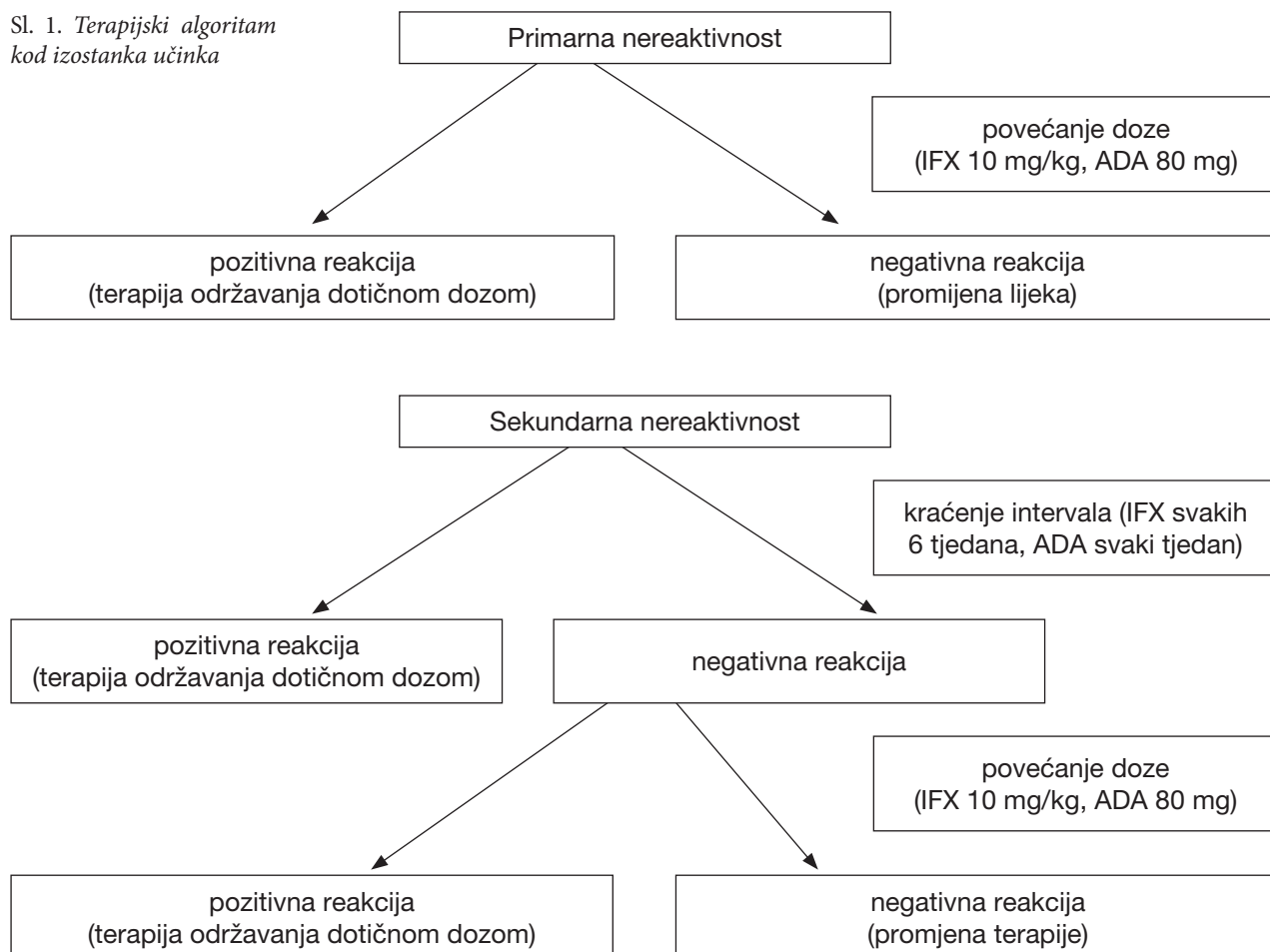
0. tjedan	početna provjera - anamneza, fizikalni pregled - CRP, KKS, jetrene aminotransferaze - CDAI / CAI - kolonoskopija - potencijalno CT / MR
2., 4., 6. tjedan	redovita provjera - učestalost simptoma - CRP, KKS, jetrene aminotransferaze - CDAI / CAI
10. tjedan	primarna provjera (primarna nereaktivnost) - potencijalno kolonoskopija (cijeljenje sluznice)
14. tjedan nadalje (svakih 8 tjedana)	redovite provjere

5. ZAKLJUČAK

Pristup upalnoj bolesti crijeva neovisan je o tipu upalne bolesti (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, nespecificirana upalna bolest crijeva), budući da su doze lijekova i način primjene identični za pojedine podskupine bolesti. Razlika je utoliko što u Crohnovoj bolesti postoji mogućnost zahvaćanja proksimalnih dijelova probavnog sustava (uloga ezofagogastroduodenoskopije) odnosno što se za te dvije bolesti koriste dva različita bodovna sustava (CDAI za Crohnovu bolest, odnosno CAI za ulcerozni kolitis). Također, primjena samih lijekova slična je za oba lijeka (infliksimab, adalimumab). Postoji razlika u indukciji (infliksimab 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu odnosno adalimumab 160 mg u 0., 80 mg u 2. i 40 mg u 4. tjednu) te vremenu ponavljanja doze (8 tjedana za infliksimab, 2 ili 4 tjedna za adalimumab) i načinu primjene (infliksimab intravenski, adalimumab supkutano), ali temeljne su ideje za oba lijeka identične.

Skraćen prikaz potencijalnih mjera za procjenu učinkovitosti anti-TNF terapije prikazan je u tablici 1 i na sl. 1.

Sl. 1. Terapijski algoritam kod izostanka učinka



L I T E R A T U R A

1. Travis SP, Stange EF, Lémann M i sur. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (Suppl 1): i16-35.
2. Travis SP, Stange EF, Lémann M i sur. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 24-62.
3. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO i sur. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28-62.
4. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 644-53.
5. Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N i sur. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 92-101.
6. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ i sur. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
7. Stack WA, Mann SD, Roy AJ i sur. Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor-alpha in Crohn's disease. *Lancet* 1997; 349: 521-4.
8. McCabe RP, Woody J, van Deventer S i sur. A multicenter trial of cA2 anti-TNF chimeric monoclonal antibody in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110: A962.
9. D'Haens G, Baert F, van Assche G i sur. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-7.
10. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W i sur. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008; 57(Suppl 2): A1.
11. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W i sur. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-95.
12. Feagan B, MacDonald JWD, Panaccione R i sur. A randomized trial of methotrexate in combination with infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 294-5.
13. 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.
14. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN i sur. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
15. 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.
16. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR i sur. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
17. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M i sur. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58: 492-500.
18. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M i sur. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1295-301.
19. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1460-6.
20. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L i sur. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009; 136: 441-50.
21. Regueiro M, Schraut WH, Baidoo L i sur. Two year follow-up of patients enrolled in the randomized controlled trial (RCT) of infliximab (IFX) for prevention of recurrent Crohn's disease (CD). *Gastroenterology* 2009; 136(Suppl 1): A-522.
22. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I i sur. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
23. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ i sur. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 83-8.
24. Kaser A, Mairinger T, Vogel W, Tilg H. Infliximab in severe steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 930-3.
25. Kohn A, Prantera C, Pera A i sur. Anti-tumour necrosis factor alpha (infliximab) in the treatment of severe ulcerative colitis: result of an open study on 13 patients. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 626-30.
26. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005112.
27. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B i sur. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
28. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S i sur. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52: 998-1002.
29. Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A i sur. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8: 231-3.
30. Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1167-71.
31. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG i sur. Infliximab reduces colectomy in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: colectomy analysis from ACT1 and ACT 2. *Gut* 2007; 56(Suppl III): A26.
32. Regueiro M, Curtis J, Plevy S. Infliximab for hospitalized patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40: 476-81.

33. Jakobovits S, Jewell DP, Travis SPL. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1055-60.
34. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH i sur. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 123-8.
35. Lees CW, Heys D, Ho G i sur. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 411-9.
36. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P i sur. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.
37. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P i sur. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 232-9.
38. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts i sur. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
39. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P i sur. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1170-9.
40. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ i sur. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1493-9.
41. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ i sur. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1296-309.
42. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R i sur. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-38.
43. Rutgeerts P, D'Haens G, Van Assche G i sur. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with moderate to severe Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012; 142: 1102-11.
44. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ i sur. Adalimumab Treatment Results in Deep Remission for Patients With Moderate to Severe Ileocolonic Crohn's Disease: Results From EXTEND. *Gastroenterology* 2010; 138: S518.
45. 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.
46. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W i sur. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1-9.
47. Gies N, Kroeker KI, Wong K, Fedorak RN. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 522-8.
48. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB i sur. Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1302-7.
49. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W i sur. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.
50. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN i sur. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 807-18.
51. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S i sur. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228-38.
52. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC i sur. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 239-50.
53. Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R i sur. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECISE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1574-82.
54. Hanauer SB, Panes J, Colombel JF, Bloomfield R, Schreiber S, Sandborn WJ. Clinical trial: impact of prior infliximab therapy on the clinical response to certolizumab pegol maintenance therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 384-93.
55. Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G i sur. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 688-95.
56. Sandborn WJ, Vermeire S, D'Haens G i sur. Welcome: a randomized, double-blind, controlled trial comparing certolizumab pegol 400 mg every 2 weeks with every 4 weeks for maintenance of response and remission in patients with moderate to severe Crohn's Disease with secondary failure to infliximab. *Gastroenterology* 2009; 136(S1): A47.
57. Pache I, Rogler G, Felley C. TNF-alpha blockers in inflammatory bowel diseases: practical consensus recommendations and a user's guide. *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 278-87.
58. Pearce CB, Lawrance IC. Careful patient selection may improve response rates to infliximab in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1671-7.
59. Caviglia R, Ribolsi M, Rizzi M i sur. Maintenance of remission with infliximab in inflammatory bowel disease: efficacy and safety long-term follow-up. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5238-44.
60. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD i sur. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199-212.
61. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S i sur. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 761-9.
62. Youdim A, Vasiliauskas EA, Targan SR i sur. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 333-8.

S U M M A R Y

PLACE OF BIOLOGIC THERAPY IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES AND ASSESSMENT OF ITS EFFICACY

Ž. KRZNARIĆ^{1,3}, D. ŠTIMAC², N. FRANJIĆ², A. KUNOVIĆ³ and D. LJUBAS KELEČIĆ³

¹University of Zagreb Medical School, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Clinical Hospital Center Zagreb, ²Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Clinical Hospital Center Rijeka, University of Rijeka Medical School, and ³Nutritional Unit, Department of Medicine, Clinical Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia

Biological therapy (infliximab and adalimumab) in inflammatory bowel diseases is based on the IgG1 anti-TNF monoclonal antibodies with potent anti-inflammatory effects whose main mechanism of action is thought to be the induction of inflammatory cell apoptosis. Unquestionably, which arises from the most recent studies and meta-analysis, anti-TNF agents are an effective therapy primarily for the treatment of Crohn's disease, but also ulcerative colitis, in different clinical situations. Infliximab has the most extensive clinical trial data, but other biological agents, such as adalimumab and certolizumab pegol appear to have similar benefits. In terms of future research, more long-term data are needed for both certolizumab pegol in Crohn's disease and adalimumab in ulcerative colitis. Important role in the application of biological therapy is assessing its effectiveness and cost-benefit relationships that are estimated by regular follow-up. In the absence of response (primary and secondary) therapeutical options are dose increase, giving the drug in shorter intervals and substitution with other biological drug.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, biological therapy, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol

PRIMJENA ANTI-TNF LIJEKOVA U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA TIJEKOM TRUDNOĆE I DOJENJA

MLADEN PERŠIĆ

Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

S obzirom na početak javljanja upalne bolesti crijeva u mlađih osoba sve je češće pitanje uloge trudnoće na tijek bolesti, te utjecaj različitih lijekova na trudnoću, razvoj fetusa i sigurnost dojenja. Biološka je terapija sve češće u upotrebi te su ta pitanja upravo ovdje od velikog interesa. Niz ispitivanja ukazuje da je mogućnost začeća u oboljelih od IBD-a ista kao i u zdravih, iako postoji povišeni rizik za dijete u smislu prematuriteta ili niske porođajne mase. Trudnoću u oboljelih treba shvatiti kao visoko rizičnu. Većina lijekova koji se upotrebljavaju u postizanju ili održavanju remisije bolesti su glede trudnoće i dojenja sigurni. Iznimke su metotreksat i talidomid koji su apsolutno kontraindicirani. Anti TNF lijekovi su sigurni, ali se preporuča nakon 30-32 tjedna trudnoće prekinuti liječenje s obzirom da postoji mogućnost placentnog prijenosa lijeka. Infliksimab se izlučuje u majčino mlijeko u minimalnim količinama te se pretpostavlja da je dojenje sigurno. Trudnoću bi u oboljelih trebalo planirati kako bi se na vrijeme ukinuli lijekovi koji su kontraindicirani, te pažljivim praćenjem trudnoće prevenirale moguće komplikacije. Neophodne su prospektivne studije praćenja tijeka trudnoće te kratkoročne i dugoročne prognoze razvoja djece majki koje su u vrijeme trudnoće bolovala od upalne bolesti crijeva

Ključne riječi: upalna bolest crijeva, anti TNF lijekovi, trudnoća, dojenje

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Mladen Peršić, dr. med.
Klinički bolnički centar Rijeka
Klinika za dječje bolesti
Istarska 41
51000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: mpersic@medri.hr

1. UVOD

Upalne bolesti crijeva (*Inflammatory Bowel Diseases* – IBD) najčešće se javljaju u mlađoj životnoj dobi. Za uredan rast i razvoj u djece i adolescenata kao i adekvatnu reproduktivnu fazu života od posebne je važnosti terapija kojom se postiže i održava remisija bolesti. Obitelji u kojima jedan ili oba partnera boluju od IBD-a imaju manji broj djece i češće se odlučuju da nemaju djece što nije posljedica većeg postotka neplodnosti u tih obitelji već straha od trudnoće, mogućih komplikacija bilo da se radi o neželjenim utjecajima lijekova ili pojave komplikacija osnovne bolesti. Realna mogućnost da lijekovi mogu imati posljedice na dijete bilo u razdoblju trudnoće ili u vrijeme dojenja dodatni je razlog da se osobe oboljele od IBD teže odlučuju na trudnoću (1). Nedovoljno poznavanje ovih problema uz nerijetko neadekvatne savjete liječnika razlogom su manjeg broja trudnoća, odnosno manjeg broja djece u porodicama gdje jedan ili oba roditelja boluju od IBD.

Novija saznanja odnosno poznavanje utjecaja bolesti i lijekova na trudnoću i dojenje djece oboljelih od IBD potvrđuju da je sigurnost i trudnoće i dojenja u tih bolesnica visoka, a posljedice djelovanja lijekova na dijete su male te se uz adekvatno multidisciplinarno praćenje takvih bolesnica ishod trudnoće ne razlikuje od one očekivane u općoj populaciji (2,3).

2. FERTILITET

U oboljelih od IBD-a javlja se isti postotak neplodnosti kao i u zdravih parova (8-10%) (1). Žene s ulceroznim kolitisom (UC) imaju normalni fertilitet osim nakon kirurških zahvata u području male zdjelice gdje je rizik od komplikacija u trudnoći veći (4,5). U bolesnica s Crohnovom bolesti (*Morbus Crohn* – MC) koje su u remisiji također ne postoji smanjena plodnost u odnosu na zdravu populaciju. Aktivna faza MC može imati

utjecaja na smanjenje fertiliteta što se objašnjava putem više mehanizama, između ostalih upalnim procesom koji može zahvatiti tube ili ovarije te perianalnom bolesti koja može dovesti do dispareunije (6). U tih se bolesnica postizanjem remisije bolesti normalizira i rizik neplodnosti. Isto tako smanjenje plodnosti može se očekivati u bolesnica koje su podvrgnute kirurškom zahvatu kod MC, odnosno kolektomije s ileoanalnom anastomozom kod UC. U tih se bolesnica neplodnost javlja u 26-48 % što je značajno veće od 12-15 % u bolesnica s IBD-om u kojih nije rađen kirurški zahvat (7,8).

2.1. Utjecaj lijekova na fertilitet u oboljelih od IBD-a

Ne postoje podaci koji bi ukazivali da lijekovi koji se upotrebljavaju za indukciju remisije IBD-a ili nježno održavanje djeluju na fertilitet u žena. Međutim, u muškaraca može doći do prolaznih poremećaja spermatogeneze u slučaju da se u terapiji koristi sulfasalazin koji dovodi do reverzibilnog smanjenja motiliteta spermija u više od 60 % bolesnika (9). Dva mjeseca nakon prestanka terapije dolazi do potpunog oporavka. Metotreksat može dovesti do prolazne oligospermije (10), a kod davanja infliksimaba također može doći do prolaznog poremećaja motiliteta spermija, ali dolazi i do povišenja koncentracije sperme nakon infuzije lijeka (11,12)

3. TRUDNOĆA I POROD

3.1. Utjecaj trudnoće na aktivnost IBD-a

Više studija ukazuje da tijekom trudnoće ne dolazi do značajnijeg povećanja recidiva, odnosno pogoršanja bolesti. Dapače, ukazuje se na manji broj stenoza i resekcija crijeva u narednih 10-tak godina u oboljelih od MC. Tijek bolesti (IBD općenito) tijekom trudnoće najvjerojatnije se ne mijenja. Otprilike trećina žena s aktivnom CD u vrijeme začeća ima aktivnu bolest i tijekom cijele trudnoće (1,13). U postpartalnom razdoblju, uz adekvatno liječenje, također ne postoji rizik pogoršanja osnovne bolesti (14).

3.2. Utjecaj IBD-a na trudnoću

Meta-analiza utjecaja IBD-a na trudnoću koja obuhvaća 12 studija (11 retrospektivnih i 1 prospektivnu uključujući 3907 bolesnica s IBD-om u odnosu na 320531 kontrole) pokazala je povišenu incidenciju djece niže porođajne težine (više od dvostruko) i prematurusa (1,87 puta), dok incidencija kongenitalnih anomalija nije povišena u djece majki koje imaju IBD u odnosu

na kontrolnu zdravu skupinu (8). U studiji Norgarda i sur. koja ispituje utjecaj aktivnosti bolesti na trudnoću i porod u majki koje boluju od IBD-a uočeno je također povećanje rizika za prematuritet koji je proporcionalan težini bolesti, dok nije uočeno povećanje broja novorođenčadi niske porođajne težine odnosno kongenitalnih anomalija (15). Aktivnost bolesti kod začeća povezuje se osim s prematuritetom i sa češćim pobačajima (16), dok je aktivnost bolesti u tijeku trudnoće povezana s češćom pojavom prematuriteta i novorođenčadi s malom porođajnom težinom (17).

U oboljelih od IBD značajno je veći broj poroda dovršenih carskim rezom u odnosu na zdravu populaciju. Odabir carskog reza od liječnika ili pacijentice nema jasnog ginekološkog razloga, posebice u žena kod kojih nije do tada učinjena bilo kakva operacija zbog komplikacija bolesti. To se posebice odnosi na oboljele od MC, dok u onih s UC ne postoji statistička razlika u odnosu na zdravu populaciju (8). Preporuka za dovršenjem poroda carskim rezom je u slučaju aktivne perinealne bolesti ili u bolesnica s ileoanalnim *pouchom*, s jasnom naznakom da je način poroda diskrecijsko pravo opstetričara.

U zaključku se može reći da žene koje boluju od IBD-a imaju u pravilu urednu trudnoću i porod. Moguće komplikacije povezane su s aktivnošću bolesti, posebice ako se ona poveća u prvom trimestru i tada se može češće očekivati prijevremeni porod, odnosno rođenje novorođenčeta s manjom porođajnom težinom. Češća pojava kongenitalnih anomalija u djece majki koje boluju od IBD-a nije zamjećena.

Iako treba naglasiti da postoji optimističan stav glede sigurnosti trudnoće i poroda u majki koje boluju od IBD-a potreban je dodatni oprez uz obavezno planiranje trudnoće pri čemu bi se trebalo težiti da trudnoća započne u fazi remisije čime bi se moguće komplikacije kako za trudnoću tako i za porod te novorođenčeve svele na minimum. Na taj se način ishod trudnoće ne bi razlikovao u majki oboljelih od IBD u odnosu na zdravu populaciju (18). Neophodno je multidisciplinarno praćenje trudnoće, poroda i postpartalnog razdoblja majke i djeteta, od strane ginekologa, internista i pedijatra.

3.3. Utjecaj lijekova na tijek trudnoće, poroda i novorođenčeve

Unatoč malom broju studija općenito se može reći da lijekovi koji se upotrebljavaju za liječenje IBD-a imaju nizak rizik glede začeća, trudnoće i laktacije. Iznimke su metotreksat i talidomid koji su apsolutno kontraindicirani.

Preporuke za lijekove koje upotrebljavamo u liječenju oboljelih od IBD-a u tijeku trudnoće i dojenja (13,19) prikazane su u tablicama 1. i 2.

Unatoč tome što je većina lijekova koja se upotrebljavaju u liječenju IBD-a tijekom trudnoće sigurna, velik broj bolesnica i njihovih obiteljskih liječnika odlučuje se na prestanak terapije što je najveća pogreška jer je aktivnost bolesti veći rizik za tijek trudnoće odnosno nastanka komplikacija za dijete povezanih s aktivnošću bolesti, nego utjecaj lijekova.

5-ASA i sulfasalazin su sigurni lijekovi tijekom trudnoće i nisu povezani s povišenim rizikom za trudnoću, porod ili dijete. Interesantan je rad u kojem se uočava da neuzimanje 5-ASA u drugom i trećem trimestru povećava rizik komplikacija što ukazuje na njihovu protektivnu ulogu (18).

Upotreba antibiotika u oboljelih od IBD-a u tijeku trudnoće uglavnom se smatra sigurnom. Glede metronidazola više meta-analize i prospektivnih studija nisu

pokazale bilo kakve anomalije u novorođenčadi majki liječenih tim lijekom.

Glukokortikosteroidi mogu proći kroz placentu pri čemu se kratkodjelujući prednizon, prednizolon i metilprednizolon učinkovito metaboliziraju prolazom kroz placentu te je njihova razina u serumu djeteta značajno niža, a samim time i njihovo djelovanje, u odnosu na dugodjelujuće poput deksametazona i betametazona. Niz radova ispitujući djelovanje kortikosteroida koje uzimaju trudnice na mogućnost nastanka komplikacija u fetusa odnosno novorođenčeta nisu pokazale značajnu razliku u odnosu na kontrolnu skupinu, izuzev minimalnog povišenja kongenitalnih malformacija, uglavnom u obliku palatoshize (20).

Imunomodulatori – azatioprin i 6-MP - vrlo su potentni lijekovi za održavanje remisije u bolesnika s IBD-om. Zbog toga su često u upotrebi za održavanje remisije u trudnica i dojilja. Na osnovi nekoliko studija spadaju u skupinu vjerojatno sigurnih lijekova u tijeku trudnoće. Danska nacionalna studija utjecaja aza-

Tablica 1.

Sigurnost upotrebe lijekova za liječenje IBD-a tijekom trudnoće

Smatraju se sigurnim (niski rizik)	Vjerojatno sigurni (ograničeni podaci)	Ne preporučuju se	Ne smiju se davati (kontraindicirani)
Mesalazin (oralni i topički) Sulfasalazin Kortikosteroidi Metronidazol ¹ Ampicilin, amoksicilin Cefalosporini Loperamid	Ciprofloksacin ¹ Budezonid Olsalazin ² Infliksimumab ² Adalimumab ² Certolizumab ² Azatioprin ³ 6-MP ³ Ciklosporin Takrolimus	Tetraciklin Sulfonamidi	Metotreksat Talidomid

¹ u drugom ili trećem trimestru

² ograničeni podaci

³ novi podaci ukazuju na moguću manju sigurnost azatioprina i 6.merkaptopurina nego što je općenito prihvaćeno (Modificirano prema: Mahadeven U. Gastroenterology, 2006, Mottet C. Digestion, 2007, Stengel JZ. World J Gastroenterol 2008)

Tablica 2.

Sigurnost upotrebe lijekova za liječenje IBD-a za vrijeme dojenja

Smatraju se sigurnim (niski rizik)	Vjerojatno sigurni (ograničeni podaci)	Ne preporučuju se	Ne smiju se davati (kontraindicirani)
Oralni mesalamin Topički mesalamin Sulfasalazin Kortikosteroidi	Budezonid Azatioprin 6-MP Infliksimumab Ciprofloksacin Amoksicilin/klavulonska kiselina	Tetraciklin Sulfonamidi Loperamid Ciprofloksacin	Metotreksat Ciklosporin Metronidazol

¹ Razmotriti, ako je moguće, pratiti razinu lijeka u dojenčeta.

(Modificirano prema: Mahadeven U. Gastroenterology, 2006; Mottet C. Digestion, 2007; Stengel JZ, World J Gastroenterol, 2008)

tioprina i merkaptopurina davanih tijekom trudnoće u oboljelih od IBD-a. ukazuje na viši rizik za prijevremeni porod (prematurnitet), nisku porođajnu težinu i kongenitalnih anomalija u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu, međutim nema statističkih razlika u odnosu na bolesnice s IBD-om iste težine aktivnosti bolesti koje nisu dobivale ove lijekove. To upućuje da je aktivnost bolesti ipak najveći rizični faktor za komplikacije koje nastaju tijekom trudnoće, odnosno za moguće posljedice na dijete (21).

Zaključak je većine studija da se upotreba ovih lijekova u trudnoći mora provoditi s oprezom s obzirom da su radovi u kojima se razmatra o sigurnosti liječenja u pravilu retrospektivni, uzorci su većinom maleni, manjkaju adekvatne kontrolne skupine i najčešće nema informacija o aktivnosti bolesti i komorbiditetu (13).

3.4. Primjena anti-TNF lijekova u tijeku trudnoće

Dobro je poznata uloga TNF alfa tijekom trudnoće i poroda. TNF-alfa kontrolira proizvodnju produkata metabolizma arahidonske kiseline preko ciklooksigenaznog puta. Njegova je koncentracija najniža u početku trudnoće da bi se u drugom i trećem trimestru povisivala i bila najviših vrijednosti u vrijeme poroda. On ima važnu ulogu u indukciji poroda djelujući na kontrakciju uterusa. Uloga anti TNF lijekova u tijeku trudnoće ispitivana je u bolesnica s reumatoidnim artritisom, a sve češći su radovi o utjecaju tog lijeka na trudnoću, porod i fetus u oboljelih od IBD-a.

Primjena anti-TNF lijekova u eksperimentalnih miševa nije dovela do embriotoksičnosti odnosno teratogenosti. Međutim, anti-TNF alfa antitijela su specijes specifična i do sada ne postoji jasan stav o njihovom djelovanju tijekom trudnoće u ljudi.

Teorijski, kimerična struktura molekule infliksimaba koja sadrži konstantnu regiju humanog imunoglobulina G1, omogućava mali placentni transfer molekula tijekom prvog trimestra trudnoće. Međutim, IgG subklase prolaze do fetusa tijekom drugog i trećeg trimestra što dodatno postavlja pitanje sigurnosti davanja tih lijekova nakon 3 mjeseca trudnoće (22). Poput ostalih antitijela dobivenih od majke poluvrijeme života infliksimaba može u novorođenčeta biti produženo na što treba obratiti pozornost kod davanja tih lijekova tijekom trudnoće.

Niz je studija koje ispituju utjecaj anti-TNF lijekova u tijeku trudnoće oboljelih od IBD-a. Nažalost, većina studija je retrospektivna, najčešće se radi o ispitivanjima s manjim brojem ispitanica što onemogućava adekvatnije zaključke. Unatoč tome danas se smatra da je

kako započinjanje terapije tako i održavanje remisije bolesti i za trudnice i za dijete sigurno i bez većih posljedica. Ispituju se moguće kongenitalne malformacije, prematurnitet, mala porođajna težina te intrauterini zastoj rasta. Anti-TNF lijekovi svrstani su prema FDA glede trudnoće u klasu B lijekova (nije dokumentirana toksičnost u ljudi).

Prva ispitivanja datiraju tek od 2004 – 2005. godine (23-25). Rezultati tih ispitivanja upućuju da je učinak i vrijednost infliksimaba u postizanju i održavanju remisije bolesti značajnija od mogućeg djelovanja lijeka na dijete. Glede sigurnosti infliksimaba u tijeku trudnoće najvažnija je analiza dvaju velikih registara: TREAT (*Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool Registry*) (23) i INF Safety Database (25). TREAT obuhvaća 6200 bolesnika s MC od čega je 117 trudnica koje su pod terapijom TNF. Nije nađena statistička razlika u postotku pobačaja (10 % u odnosu na 6,7 %), neonatalnih komplikacija (6,9 % u odnosu na 10 %) između oboljelih na terapiji infliksimabom i u onih koji su bili na drugoj terapiji IBD-a (23). Drugi registar uključuje 96 trudnoća liječenih infliksimabom (82 MC, 2 UC i 10 s reumatoidnim artritisom) pri čemu je uočeno da nije bilo nikakvih poremećaja tijekom trudnoće, kao i karakteristikama novorođenčadi koje bi se razlikovale od uobičajenih (25).

Značajan je podatak da placentni transfer u drugom i trećem trimestru trudnoće uvjetuje prisutnost infliksimaba u serumu djeteta i 6 mjeseci nakon poroda, odnosno da je razina infliksimaba u novorođenčeta majke koja je primala infliksimab svakih 4 tjedana značajno visoka. Sve to ukazuje na oprez prilikom davanja infliksimaba u posljednjem trimestru trudnoće što je rezultiralo preporukom o izbjegavanju davanja infliksimaba, ako je to ikako moguće, nakon 30-og tjedna trudnoće (26). Objašnjenje te pojave je u pretpostavci da je retikuloendotelni sustav djeteta (novorođenčeta i dojenčeta) nedovoljno razvijen da bi "očistio" antitijela kao što je to slučaj u odraslih (14). Utjecaj infliksimaba na razvoj imunološkog sustava u djeteta u najranijoj dječjoj dobi je nepoznat, ali treba znati da poremećeni imunološki razvoj može voditi češćim infekcijama, autoimunim i malignim bolestima, a to je u ovom slučaju teorijski moguće. Tako su prikazana tri slučaja malignih bolesti u djece koja su bila izložena djelovanju infliksimaba tijekom trudnoće (in utero): sakrokocigealni teratom u 3 tjedna starog muškog dojenčeta, neuroblastom jetre, bubrega i želuca u 2-mjesečnog ženskog dojenčeta i jedna leukemija u 4-godišnjeg djeteta (14). Ova se stanja mogu javiti i u populaciji djece koja nisu izložena intrauterino infliksimabu ali su neophodne veće studije koje bi isključile ovu povezanost.

Kao što je već napomenuto, od važnosti je vrijeme trudnoće kod davanja bioloških lijekova. Na osnovi

niza ispitivanja, biološki bi se lijekovi mogli davati u vrijeme začeća te u prva dva trimestra trudnoće. Ako je pacijentica u remisiji preporuča se zadnju dozu dati oko 30. tjedna trudnoće i tada odmah nakon rođenja djeteta. Rizici u majki su pojava recidiva bolesti prije poroda i razvoj antitijela na anti-TNF lijek, što bi u slučaju infliksimaba bila mala mogućnost, jer bi odgođa davanja lijeka bila svega 2-4 tjedna, dok je u slučaju adalimumaba taj rizik vrlo izvjestan. U slučaju pojave recidiva može se ponovno dati infliksimab odnosno liječiti recidiv steroidima do poroda. Preporuka je da se suzdrži od davanja infliksimaba nakon 39. tjedna trudnoće. Davanje živih cjepiva dojenčadi čije su majke dobivale infliksimab moguće je nakon što se u njihovom serumu ne pokaže prisutnost infliksimaba (14).

Zaključak je tih studija da se postotak pobačaja, kao ni neonatalnih komplikacija ne razlikuje između onih koji su liječeni infliksimabom i onih koji nisu liječeni. Međutim, u "The European Panel on the Appropriateness of Crohn's Disease Therapy (EPACT)", studiji u kojoj je ispitivana sigurnost lijekova za IBD tijekom trudnoće i dojenja zaključuje se da su neophodne prospektivne kontrolirane randomizirane studije da bi se dao adekvatniji odgovor na pitanje sigurnosti liječenja biološkim lijekovima trudnica i dojilja koje boluju od IBD-a (18).

Glede drugih bioloških lijekova, pretpostavlja se da bi adalimumab mogao biti siguran lijek u trudnica. Međutim, ne postoje radovi o njegovoj sigurnosti u trudnica osim prikaza pojedinih bolesnika koji ukazuju na pozitivnu ulogu lijeka na aktivnost bolesti, a bez komplikacija na tijek trudnoće i poroda kao ni na novorođenče (27).

Nema podataka o utjecaju certolizumaba na tijek trudnoće, poroda i djelovanja na fetus. Zbog minimalnog placentnog prijelaza, certolizumab se može davati do kraja trudnoće i trebao bi u budućnosti biti biološki lijek izbora u trudnica oboljelih od IBD-a.

3.5. Lijekovi i dojenje

Dojenje je bez sumnje najadekvatniji način prehrane dojenčadi. Međutim, dobro je poznato da niz lijekova koje uzima majka prolaze putem majčinog mlijeka do djeteta s mogućim djelovanjem na dijete. Iz tog razloga treba biti posebno oprezan kod preporuka smije li se u tijeku bilo kakve terapije majke dijete dojit. Ovaj se problem sve češće nameće u majki koje boluju od kroničnih bolesti i na kontinuiranom su liječenju.

Preporuke o upotrebi lijekova koji se koriste u liječenju IBD-a i sigurnosti za dijete u vrijeme dojenja, ako majka uzima takve lijekove, više su posljedica ispitiva-

nja mogućnosti prijelaska lijeka na dijete putem majčinog mlijeka i teorijskih postavki o njihovom učinku na dijete nego što su posljedica sustavnih ispitivanja (13). Naime, malo je radova koji ispituju utjecaj lijekova za liječenje IBD-a na dojenče majki koje dobivaju te lijekove i doje. Iz tog razloga većina se majki ipak odlučuje na prekid dojenja te je značajno manji broj dojene djece u odnosu na opću populaciju (44 % majki s IBD, odnosno 29 % s MC doje u odnosu na 60 % opće populacije) (28). Utjecaj dojenja na aktivnost bolesti u majki zbog mogućeg djelovanja prolaktina koji ima određenu proupalnu aktivnost između ostalog i na up-regulaciju TNF-a, nije uočena u bolesnica s IBD-om (28). Klement i sur ukazuju i na moguću protektivnu ulogu dojenja na aktivnost bolesti (29).

U tablici 2 prikazani su lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju IBD-a i njihova sigurnost u odnosu na dijete u vrijeme dojenja. Iz tablice se vidi da se većina lijekova kao i u tijeku trudnoće može s velikom sigurnošću davati i tijekom dojenja. Dugoročne posljedice na tako dojenju djecu nisu ispitivane pa su takve studije neophodne (13).

Glede pojedinih lijekova aminosalicilati imaju nizak rizik za moguće nuspojave, od kojih se spominje rijetka pojava proljeva. Koncentracija sulfasalazina u majčinom mlijeku dojilja koje su na toj terapiji, te u serumu tako dojene dojenčadi izrazito je nizak te se ovaj lijek smatra u potpunosti sigurnim. Isto se odnosi i na 5-ASA. Slično se odnosi i na kortikosteroide koji se mogu davati majkama koje doje, dok je sigurnost budesonida zbog malo podataka upitna, iako studije na malom broju ispitanica ukazuju na vjerojatni mali rizik za dojenče. S obzirom da se prednison i prednisonol u malim količinama izlučuju putem mlijeka, preporuča se 4-satni odmak od dojenja nakon oralnog uzimanja tih lijekova (13).

Antibiotici koji se najčešće upotrebljavaju u liječenju bolesnika s IBD-om uglavnom se smatraju sigurnim za dijete što je prikazano i u tablici 2. Činjenica da se metronidazol i ciprofloksacin izlučuju preko mlijeka ukazuje na poseban oprez kod njihove upotrebe u tijeku dojenja, te se proglašavaju najvjerojatnije sigurnim i kompatibilnim s dojenjem (13).

Nažalost, zbog malog broja studija pretpostavlja se da azatioprin, koji se izlučuje mlijekom, iako nema adekvatnih studija o neželjenim posljedicama za dijete, nije uputno davati. U onih majki dojilja koje dobivaju azatioprin preporuča se 4-satno razdoblje od uzimanja lijeka do dojenja. (14). Neophodne su daljnje studije.

Dojenje je kontraindicirano za pacijentice koji dobivaju metotreksat, talidomid i ciklosporin koji se izlu-

čuje u majčinom mlijeku u velikim koncentracijama i mogu dovesti do neželjenih smetnji u djeteta (30).

Infliximab i dojenje

S obzirom na relativno kratko razdoblje od početka upotrebe anti-TNF lijekova u trudnoći i dojenju, postoje samo preliminarne informacije o sigurnosti lijeka na dojenče, kao i o mogućim dugoročnim posljedicama na dijete (26).

Utjecaj infliksimaba na dijete dojeno u vrijeme majčinog liječenja anti-TNF lijekovima spada u nedovoljno istraženo područje. Niz radova, najčešće u obliku prikaza bolesnika, ukazuje da davanje lijeka dojiljama nije povezano s bilo kakvim smetnjama u djeteta. Teorijski, razina anti-TNF lijeka prisutna je u majčinom mlijeku u vrlo malim količinama koje nemaju nikakvog utjecaja na zdravlje djeteta (31). U radu Stengela i sur. anti-TNF protutijela nisu nađena ni u jednom uzorku majčinog mlijeka tijekom 30 dana nakon infuzije infliksimaba (10 mg/kg) mjereno svakog dana, a nakon 27 mjeseci nije došlo do bilo kakvog poremećaja u djeteta (32).

Što se tiče druge biološke terapije podaci su izuzetno skromni te se pretpostavlja da bi u dojilja adalimumab mogao biti siguran lijek.

4. OSNOVNE SMJERNICE KOD BOLESNICA OBOLJELIH OD IBD-A U TRUDNOĆI I DOJENJU

- Mogućnost začeća – fertilitet – plodnost u žena koje boluju od IBD-a isti je kao u općoj populaciji osim u onih u kojih je bilo operacija u području male zdjelice, te u oboljelih od CD u aktivnoj fazi
- Žene s IBD-om imaju viši rizik patološkog poroda u odnosu na opću populaciju, čak i ako su u remisiji (povišena učestalost poroda carskim rezom, prematuritet, niska porođajna težina)
- Svaku trudnoću u osoba oboljelih od IBD treba shvatiti kao visoko rizičnu
- Ne postoji povećani rizik od recidiva bolesti tijekom trudnoće ili nakon poroda
- Većina lijekova za IBD su niskog rizika za trudnoću i dojenje s iznimkom metotreksata i talidomida koji su apsolutno kontraindicirani
- Neophodno je nastaviti terapijom osnovne bolesti tijekom trudnoće, jer prekid terapije vrlo vjerojatno vodi recidivu bolesti koji je visoki rizik za daljnji tijek trudnoće
- Metotreksat je neophodno prekinuti 6 mjeseci prije začeća

- Infliksimab i adalimumab nose niski rizik za trudnoću i kod dojenja, međutim zbog njihovog placentnog transfera prema fetusu preporuka je prestati terapiju nakon 30-32 tjedna trudnoće
- Biološka se terapija može dati u tijeku trudnoće i bolesnicima koji do tada nisu bili pod tom terapijom
- Certolizumab ima minimalni placentni prijenos i zapravo je izbor za biološku terapiju u osoba s IBD-om koje planiraju trudnoću
- Dojenje ne utječe na aktivnost bolesti u majke
- Terapija s 5-ASA ili kortikosteroidima u majke, sigurna je za dijete
- Infliksimab se izlučuje u majčinom mlijeku u minimalnim količinama te se pretpostavlja da je dojenje sigurno
- Neophodne su prospektivne studije praćenja tijekom trudnoće te kratkoročne i dugoročne prognoze razvoja djece majki koje su u vrijeme trudnoće bolevala od IBDa.

L I T E R A T U R A

1. Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut* 2003; 52: 159-61.
2. Bernstein CN. Anti-tumor necrosis factor therapy in Crohn's disease: More information and more questions about the long term. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 856-8.
3. Sauk J, Kane S. The use of medications for inflammatory bowel disease during pregnancy and nursing. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1833-9.
4. Hudson M, Flett S, Sinclair TS i sur. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 47: 1119-26.
5. Olsen KO, S Juul, Berndsson I i sur. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease and after surgery compared to a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122: 15-9.
6. Ording OK, Juul S, Berndsson I i sur. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122: 15-9.
7. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1575-80.
8. Cornish J, Tan E, Teare J i sur. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56: 830-7.
9. Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G. Incidence of sulpasalazine-induced male infertility. *Gut* 1981; 22: 452-5.
10. Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol* 1980; 116: 215-7.
11. Mahadevan U, Terdimas JB, Aron JA, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 395-9.

12. Tiainen J, Matikainen M, Hiltunen KM. Ileal J-pouch-anal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 185-8.
13. Mottet C, Juillerat P, Pittet V i sur. Pregnancy and breast feeding in patients with Crohn's disease. *Digestion* 2007; 76: 149-60.
14. Kwan LY, Mahadevan U. Inflammatory bowel disease and pregnancy: an update. *Exp Rev Clin Immunol* 2010; 6: 643-57.
15. Norgard B, Hundborg HH, Jacobsen BA, Nielelsen GL, Fonager K. Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007; 94: 3274-8.
16. Morales M, Berney T, Jenny A, Morel P, Extermann P. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. *HepatoGastroenterology* 2000; 47: 1595-8.
17. Bush MC, Patel S, Lapinski RH, Stone JL. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15: 237-41.
18. Habal FM, V Kapila: Inflammatory bowel disease and pregnancy: evidence, uncertainty and patient decision-making. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 49-53.
19. Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute medical position statement on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131: 278-82.
20. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A i sur. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385-92.
21. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Norgard B, Sorensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine and mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Therap* 2007; 25: 73-81.
22. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003; 21: 3365-9.
23. Lichtenstein G, Cohen RD, Feagan BG i sur. Safety of Infliximab in Crohn's disease: data from 5000-patie3nt TREAT registry. *Gastroenterology* 2004; 126: A54.
24. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ i sur. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 733-8.
25. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004, 99: 2385-92.
26. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: Evidence for Transplacental Transfer of Maternally Administered Infliximab to the Newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1255-8.
27. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 2005; 54: 890.
28. Kane S, Lemieux N. The role of breastfeeding in postpartum disease activity through pregnancy in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 102-5.
29. Klement E, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 486.
30. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 16: 881-95.
31. Peltier M., James D, Ford J i sur. Infliximab levels in breast-milk of a nursing Crohn's patient. *Am Coll Gastroenterol* 2001; 96: P258.
32. Stengel JZ, HL Arnold: Is infliximab safe to use while breastfeeding?. *World J Gastroenterol* 2008 ;21: 3085-7.

S U M M A R Y

ANTI –TNF THERAPY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES DURING PREGNANCY AND BREAST-FEEDING

M. PERŠIĆ

Kantrida Children's Hospital, Rijeka Clinical Hospital Centre, University of Rijeka Medical School, Rijeka, Croatia

Since the early occurrence of inflammatory bowel diseases in young people, the role of pregnancy on disease course, and the influence of different therapies on pregnancy, fetal development and the safety of breastfeeding have been one of the important questions. Biological therapy has been increasingly used and all the above mentioned questions seem to be of a great interest. The majority of research indicate that the possibility of conception in patients with IBD are the same as in a healthy population, although there is an increased risk for the child in terms of prematurity or low birth weight. Pregnancy in IBD patient should be considered as a high risk. Most medications used to achieve or maintain remission are safe in pregnancy and breastfeeding. Exceptions are thalidomide and methotrexate that are absolutely contraindicated. Anti-TNF drugs are safe but it is advised to stop the treatment after 30-32 weeks of pregnancy due to the possibility of placental transfer of medications. Infliximab is excreted into breast milk in small quantities and breastfeeding is assumed to be safe. Pregnancy in IBD patients should be planned in advance so that the medications that are contraindicated could be excluded on time and further possible complication could be prevented by constant monitoring of pregnancy. Prospective studies of monitoring throughout pregnancy and short-term and long-term forecasts of development of children whose mothers were pregnant when suffered from inflammatory bowel disease are necessary.

Key words: inflammatory bowel disease, anti TNF therapy, pregnancy, breast-feeding

PROBIR NA OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE I CIJEPLJENJE PRIJE POČETKA BIOLOŠKE TERAPIJE

BRANKICA MIJANDRUŠIĆ SINČIĆ i ADRIANA VINCE¹

Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka i ¹Klinika za infektivne bolesti "Dr Fran Mihaljević", Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Bolesnici koji primaju anti-TNF- α lijekove imaju povišeni rizik za oportunističke infekcije. Prije uvođenja terapije potreban je probir na: viruse hepatitisa, HIV, EBV, HPV, tuberkulozu, bakterijske i gljivične infekcije te parazite. Probir se sastoji od anamnestičkih podataka za ranije infektivne bolesti, ranija cijepljenja i putovanja u krajeve s endemskim bolestima. Klasični klinički pregled je potrebno nadopuniti stomatološkim i ginekološkim pregledom. Laboratorijski nalazi uključuju leukogram, aminotransferaze, C-reaktivni protein, analizu urina i urinokulturu, serologiju na hepatitis B i C, HIV te EBV. Serologija za varicella zoster virus (VZV) ovisi o anamnestičkim podacima. U slučaju boravka u tropima potrebna je analiza stolice i serologija na strongiloidijazu. Od ostalih pregleda obavezan je radiogram pluća, PPD i serološka dijagnoza tuberkuloze testom IGRA (od engl. *Interferon Gamma Release test*). Kod sumnje na intraabdominalni apsces preporučuje se magnetska rezonancija abdomena. Prisustvo apscesa te pogoršanje kolitisa uzrokovano toksinom *Clostridium difficile* ili CMV infekcijom su apsolutna kontraindikacija za uporabu anti-TNF- α . Cijepljenje živim cjepivom je kontraindicirano u bolesnika na terapiji anti-TNF- α lijekovima. Sve seronegativne bolesnike treba cijepiti cjepivom hepatitisa B. Cjepivo protiv sezonske gripe preporuča se aplicirati jednom godišnje, a 23-valentno pneumokokno cjepivo jednom u pet godina. Ovisno o anamnezi i serologiji bolesnike cijepimo VZV cjepivom uz poseban oprez, dok se cijepljenje protiv humanog papiloma virusa (HPV) provodi u žena do 23. godine života i nakon uzimanja cervikalnog brisa.

Ključne riječi: anti-TNF- α , oportunističke infekcije, cijepljenje

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Brankica Sinčić Mijandrušić, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju
Klinika za unutrašnje bolesti
Klinički bolnički centar Rijeka
Krešimirova 42
51000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: bsincic@gmail.com

1. UVOD

Blokatori tumor nekrotizirajućeg čimbenika alfa (TNF- α) su značajan napredak u liječenju upalnih bolesti crijeva i to u indukciji i održavanju remisije bolesti (1,2) te postizanju mukoznog cijeljenja (3). U Republici Hrvatskoj registrirana su dva anti-TNF lijeka za upalne bolesti crijeva, infliksimab i adalimumab. Iako se radi o apsolutno niskom i, s obzirom na dobrobit terapije, prihvatljivom broju nuspojava bolesnici liječeni anti-TNF- α lijekovima imaju povišeni rizik za oportunističke infekcije (4). Prema dvogodišnjim podacima registra TREAT rizik za ozbiljne infekcije povezane s terapijom infliksimabom bio je sličan riziku uzimanja konvencionalne imunosupresivne terapije (5). Izvješće o sigurnosti adalimumaba koje je uključilo šest studija navodi da je samo 1,8 % bolesnika imalo oportu-

nističku infekciju i to najčešće oralnu kandidozu (6). Nadalje, valja naglasiti da se rizik za oportunističke infekcije povećava kombinacijom anti-TNF- α lijeka s drugim imunosupresivima, posebno kortikosteroidima (7). Pothranjenost i starija dob te drugi komorbiditeti dodatni su rizik za oportunističke infekcije (8). Problemi vezani uz prevenciju, dijagnostiku i liječenje oportunističkih infekcija u upalnim bolestima crijeva temeljito su obrađeni i objavljeni u smjernicama Europske udruge za Crohnovu bolest i kolitis (engl. *European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO*) za odrasle (8) te u recentnim pedijatrijskim smjernicama (9). Cilj je ovoga rada, uz već ranije objavljeni rad u svezi pripreme bolesnika za anti-TNF α terapiju (10), iznijeti hrvatske smjernice za probir na oportunističke infekcije i cijepljenje prije početka anti-TNF- α terapije.

2. HEPATITIS B VIRUS, HEPATITIS C VIRUS I HIV

2.1. Hepatitis B virus

U većine bolesnika inficiranih virusom hepatitisa B koji su dobivali anti-TNF- α , bez istodobne antivirusne terapije došlo je do porasta viremije i porasta aminotransferaza uz pogoršanje jetrene funkcije (11). Prije započinjanja terapije obavezan je probir na hepatitis B infekciju (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) (8,11-14). Prema literaturi i zaključcima Hrvatske konsenzus konferencije o svezi hepatitisa B i biološke terapije u upalnim bolestima crijeva navodimo sljedeće smjernice:

- a) U seronegativnih bolesnika neophodno je cijepljenje prije započinjanja terapije s anti-TNF- α .
- b) Akutna hepatitis B infekcija je kontraindikacija za imunosupresivnu terapiju uključujući i anti-TNF- α .
- c) Bolesnici s kronično aktivnom HBV infekcijom trebaju dobivati terapiju. Poželjna je aplikacija nukleozid/nukleotid analoga, jer interferonska terapija može pogoršati upalnu bolest crijeva.
- d) U HBsAg +(ve) nositelja, neovisno o stupnju viremije, potrebna je profilaksa nukleozid/nukleotid analogima i to dva tjedna prije započinjanja terapije anti-TNF- α i nastaviti terapiju još šest mjeseci nakon njezina ukidanja.

2.2. Hepatitis C virus

Čini se da TNF- α sudjeluje u patogenezi kroničnog hepatitisa C tako što započinje apoptozu hepatocita i perpetuira upalu (12). U bolesnika s visokim vrijednostima TNF- α slabija je učinkovitost interferonske terapije (11). Postoje podatci o uporabi blokatora TNF- α u terapiji kroničnog hepatitisa C zajedno s interferonom α -2b i ribavirinom (12). Stoga, u kroničnom hepatitisu C nisu potrebne specijalne mjere s obzirom na vjerojatniji povoljan utjecaj anti TNF- α na obje bolesti (kronični hepatitis i upalnu bolest crijeva). Iako se u ranijoj literaturi preporučala serologija na C hepatitis (14), za sada nema konsensusa o potrebi testiranja na hepatitis C prije započinjanja anti-TNF- α terapije (8). Preporuka Hrvatskog konsensus sastanka je da se bolesnicima učini i serologija na C hepatitis. Postoje kontroverze oko uporabe interferona u liječenju kroničnog hepatitisa C u bolesnika s Crohnovom bolesti, dok uporaba interferona sa svrhom liječenja HCV infekcije nije pokazala neželjenih nuspojava u ulceroznom kolitisu. Ipak, odluka o načinu liječenja ovisi o težini upalne bolesti crijeva i stadiju jetrene bolesti (8).

2.3. HIV infekcija

Uloga TNF- α u patogenezi HIV infekcije za sada nije u potpunosti određena, ali vjerojatno je da TNF- α po-

spješuje replikaciju virusa (11). Nekontrolirana HIV infekcija je kontraindikacija za terapiju anti-TNF- α (13). No, uz uporabu učinkovite antivirusne HAART terapije (od engl. *Highly Active Antiretroviral Therapy*) moguća je kontrola virusne replikacije i uporaba blokatora TNF- α u HIV inficiranih osoba s visokim brojem CD4+ T limfocita (više od 500/mL) pod uvjetom da su stabilni na antivirusnoj terapiji (14). Postoje kontroverze u svezi uporabe antivirusne terapije u HIV pozitivnih bolesnika bez supresije CD4 stanica, a u kojih se planira anti-TNF- α terapija (11). No, svi bolesnici s upalnim bolestima crijeva prije uporabe imunomodulatorne ili biološke terapije moraju:

- a) učiniti serološko testiranje na HIV infekciju.
- b) u visoko rizičnih bolesnika potrebno je i retestiranje.
- c) kod sumnje na akutnu HIV infekciju potreban je PCR .

3. HERPES VIRUSI (CMV, HSV, VZV, EBV)

Herpes virusi su ubikvitarni u većine populacija. U više od 90 % odraslih bolesnika prisutna je serološka potvrda o ekspoziciji navedenim virusima. TNF- α ima značajnu ulogu u regulaciji replikacije i diseminacije herpes virusa. Reaktivacija herpes virusa relativno je česta u bolesnika na anti-TNF- α terapiji (11).

3.1. Cytomegalovirus (CMV)

Prema ECCO konsenzusu (8), nije potreban probir za latentnu ili subkliničku CMV infekciju prije započinjanja anti-TNF- α terapije. Međutim, u slučaju relapsa ili pogoršanja kolitisa na terapiju, CMV kolitis mora biti isključen PCR-om ili imunohistokemijski. Dokazana replikacija CMV je kontraindikacija za uvođenje anti-TNF- α (8,13).

3.2. Herpes simplex virus (HSV)

Probir na latentnu HSV infekciju nije neophodan. U slučaju recidivirajuće labijalne ili genitalne HSV infekcije potrebno je razmotriti oralnu antivirusnu terapiju (8).

3.3. Varicella zoster virus (VZV)

Serologija na VZV potrebna je u slučaju negativne anamneze za preboljele vodene kozice ili herpes zoster, a cijepljenje ovisi o nalazu. Radi se o živom cjepivu i bolesnici se moraju cijepiti prije ili nakon uporabe imunomodulacijske terapije (8).

3.4. Epstein-Barrov virus (EBV)

Prema ECCO smjernicama (8) ne postoji preporuka za probir na latentnu ili subkliničku EBV infekciju prije započinjanja imunomodulacijske terapije. Međutim, poznat je direktan negativan utjecaj tiopurina na kontrolu proliferacije EBV-inficiranih limfocita i snažna povezanost EBV-pozitivnih limfoma i uporabe tiopurina (15). Bolesnici u prvim mjesecima anti-TNF- α terapije najčešće dobivaju kombiniranu terapiju s azatioprinom pa bi bilo od koristi poznavanje EBV statusa prije započinjanja biološke terapije. U slučaju pojave EBV povezanih limfoma tijekom imunosupresivne terapije potreban je prekid terapije (8).

4. HUMANI PAPILOMA VIRUS (HPV)

Humani papiloma virus je najčešća spolno prenosiva bolest. Opisano je oko četrdeset tipova HPV koji se nadalje dijele u dvije skupine. "Niskorizični" tipovi virusa povezani su s blagom displazijom, dok su "visokorizični" tipovi virusa povezani s displazijom visokog stupnja te neoplazmama cerviksa i anusa (16). Obavezan je ginekološki pregled i uzimanje cervikalnog brisa prije započinjanja terapije blokatorom TNF- α (8, 11).

5. PROBIR NA TUBERKULOZU

Terapija blokatorima TNF- α može dovesti do reaktivacije granulomatozne upale u koje je imunološki odgovor na infekciju predominantno ovisan o makrofazima. Stoga je najvažnije isključiti aktivnu i latentnu tuberkulozu (TBC) u bolesnika u kojih se planira uvođenje terapije anti-TNF- α (17). Rizik za pojavu TBC je od četiri do dvadeset puta veći nakon uporabe biološke terapije, a najčešće se radi o ekstrapulmonalnim ili diseminiranim oblicima bolesti. Pojava TBC kratko nakon uvođenja anti-TNF- α ide u prilog reaktivacije latentne TBC (18). I infliksimab i adalimumab imaju isti rizik za razvoj TBC infekcije i probir je neophodan kod svake biološke terapije (19).

Probir na TBC uključuje: detaljne anamnestičke i epidemiološke podatke, tuberkulinski kožni test (PPD), radiogram pluća i *Interferon Gamma Release Assay* test (IGRA). U Hrvatskoj gdje se provodi obavezno BCG cijepljenje rezultat kožnog testa može biti lažno pozitivan. Radi imunokompromitiranosti bolesnika i imunosupresivne terapije koja prethodi uvođenju biološke terapije, PPD test može biti i lažno negativan. Nadalje, rezultat PPD testa nije pouzdan ako bolesnik uzima kortikosteroide duže od mjesec dana te imunosupresivnu terapiju dulje od tri mjeseca (8,17-19). God.

2001. je u uporabu uveden test IGRA radi otkrivanja latentne TBC. Test se temelji na određivanju količine oslobođenog interferona- γ iz senzibiliziranih limfocita ispitanika inkubiranih s pročišćenim proteinima *Mycobacterium tuberculosis*. Test ne ovisi o BCG-u, specifičniji je i senzitivniji i u imunokompetentnih i u imunokompromitiranih ispitanika u odnosu na PPD (20). Prema zaključku Hrvatskog konsensus sastanka svi bolesnici moraju biti podvrgnuti imunološkom testu IGRA prije započinjanja terapije s anti-TNF- α lijekom. Latentna TBC (pozitivan test IGRA, uz negativan nalaz sputuma na BK) je kontraindikacija za terapiju anti-TNF- α i potrebno je započeti kemoprofilaksu izoniazidom u dozi od 5 mg/kg TT. Nakon dva mjeseca, iznimno nakon mjesec dana kemoprofilakse, može se u terapiju uvesti anti-TNF- α . Terapiju izoniazidom treba nastaviti tijekom šest mjeseci (19).

6. BAKTERIJSKE INFEKCIJE

Prisustvo apscesa je apsolutna kontraindikacija za aplikaciju anti-TNF- α (21). Sumnja na intraabdominalni apsces mora se isključiti, najbolje magnetskom rezonancijom. Kod svakog relapsa kolitisa, a prije uvođenja imunomodulacijske terapije potrebno je osim CMV, isključiti i superinfekciju s *Clostridium difficile*. Neophodno je učiniti test na *Clostridium difficile* A i B endotoksin u stolici. Pozitivan test je kontraindikacija za aplikaciju anti-TNF- α (8,13). U bolesnika s recidivirajućim urinarnim infekcijama potrebno je učiniti urinokulturu (13). Bolesnici na imunomodulacijskoj terapiji imaju povećani rizik za razvoj pneumokoknih infekcija. Prevencija se sastoji u redovitom cijepljenju. Bolesnici na imunomodulacijskoj terapiji s upalom pluća moraju se testirati i na bakteriju *Legionella pneumophila*.

Nadalje, u bolesnika s imunomodulatornom terapijom postoji rizik za teške infekcije sa *Salmonella enteritidis* i *Salmonella typhimurium*. Prevencija se sastoji od striktnih higijenskih mjera u svezi hrane (jaja, sirovo meso i mlijeko). Sistemna i infekcija centralnog nervnog sustava s *Listeria monocytogenes* može se javiti u bolesnika na anti-TNF terapiji u kombinaciji s drugom imunomodulatornom terapijom. Mjere prevencije su izbjegavanje sirovog mesa i povrća, nepasteriziranog mlijeka i sira. Bolesnici na anti-TNF terapiji uz kortikosteroide imaju povišeni rizik za sustavnu ili kožnu infekciju uzrokovanu s *Nocardia species*. Mjera prevencije je izbjegavanje direktnog kontakta sa zemljom ili kontaminiranom prašinom (8)

7. INFEKCIJE GLJIVICAMA I PARAZITIMA

Rizik od gljivičnih infekcija i parazita u bolesnika s upalnim bolestima crijeva nije u potpunosti kvantificiran. Sistemske infekcije su rijetke, ali s visokim mortalitetom. Ne postoji cjepivo za gljivične infekcije, a nije indicirana ni primarna profilaksa. Prema ECCO smjernicama nema potrebe za probir na gljivice i parazite prije imunomodulacijske terapije (8). Iako je niska razina dokaza i stupanj preporuke (EL4, RG D), preporuča se kemoprofilaksa co-trimoksazolom za pneumoniju *Pneumocystis jiroveci* u bolesnika s trojnom imunomodulatornom terapijom, ako je jedan od lijekova infliksimab ili kalcineurinski inhibitor. U slučaju pojave gljivične i parazitarne infekcije neophodna je konzultacija infektologa.

8. CIJEPLJENJE

Cijepljenje živim cjepivom je kontraindicirano u bolesnika s upalnim bolestima crijeva koji su u terapiji kortikosteroidima u dozi većoj od 20 mg/dan prednisona, imunosupresivima i/ili blokatorima TNF- α (13). Prema ECCO smjernicama (8) u svakog bolesnika s upalnom bolesti crijeva osim redovitog cijepljenja treba razmotriti i sljedećih pet cjepiva:

- U svih seronegativnih bolesnika preporučuje se cijepljenje hepatitis B cjepivom.
- Cijepljenje za vodene kozice indicirano je u bolesnika s negativnom anamnezom za preboljele vodene kozice ili herpes zoster te u bolesnika koji nisu cijepljeni i imaju negativan serološki test na VZV. S obzirom da se radi o živoj vakcini cijepljenje se provodi isključivo u vremenu kada bolesnici ne uzimaju imunosupresivnu terapiju- najmanje tri tjedna prije i tri ili više mjeseci nakon prestanka terapije.
- Humani papiloma virus (HPV) cjepivo se aplicira u dobi između 11. i 12. godina. Djevojke se mogu cijepiti još i u dobi od 13 do 18 godina. Ne preporučuje se cijepljenje muškaraca niti djevojčica prije 9 godina i žena starijih od 26 godina. Cjepivo je neživo i može se aplicirati u imunokompromitiranih bolesnika.
- Trovalentno inaktivirano cjepivo protiv sezonske gripe preporučuje se svim bolesnicima s upalnim bolestima crijeva. Cjepivo ne utječe na aktivnost bolesti i nije potrebna kontrola serokonverzije unatoč imunosupresivnoj terapiji. Kontraindicirana je uporaba živog atenuiranog cjepiva.
- Preporuča se cijepljenje 23-valentnim pneumokoknim cjepivom jednom u pet godina.
- U bolesnika koji putuje u krajeve s endemskim bolestima neophodna je konzultacija infektologa u svezi cijepljenja.

Tablica 1.

Probir na oportunističke infekcije i cijepljenje prije početka biološke terapije

Anamneza	Ranije bakterijske i gljivične infekcije BCG i kontakt s oboljelima od tbc Ranije infekcije herpes virusima (HSV, VZV, EBV) Dosadašnja cijepljenja posebno za hepatitis B
Klinički pregled	Detaljan fizikalni pregled, obratiti pozornost na usnu šupljinu i ev. prisustvo gljivične infekcije Pregled stomatologa Ginekološki pregled i cervikalni bris (HPV)
Laboratorijski nalazi	Leukogram Aminotransferaze CRP Urin i urinokultura kod recidivirajućih urinarnih infekcija VZV serologija kod nesigurnih anamnestičkih podataka HBV, HCV, HIV i EBV serologija Broj eozinofila, pregled stolice i serologija na strongiloidijazu u povratnika iz tropa
Sreening za tuberkulozu	Radiogram pluća PPD IGRA test
Cijepljenje	Hepatitis B u svih seronegativnih bolesnika VZV tri tjedna prije ili tri mjeseca nakon terapije u bolesnika koji nisu preboljeli vodene kozice i herpes zoster HPV u žena do 23. godine, ovisno o nalazu cervikalnog brisa Sezonska gripa jednom godišnje 23-valentno pneumokokno cjepivo jednom u pet godina

ZAKLJUČAK

Probir na virusne infekcije u svih bolesnika prije terapije blokatorima TNF- α obuhvaća hepatitis B i C, HIV, EBV i HPV. Nadalje, obvezan je probir na aktivnu i latentnu tuberkulozu koji čini detaljna anamneza, radiogram pluća, PPD i test IGRA. Prisustvo apscesa te pogoršanje kolitisa uzrokovano toksinom *Clostridium difficile* ili CMV infekcijom apsolutna su kontraindikacija za uporabu anti-TNF- α . U bolesnika s recidivirajućim urinarnim infekcijama potrebno je učiniti urinokulturu. Cijepljenje živim cjepivom je kontraindicirano za vrijeme anti-TNF- α terapije. Prije započinjanja terapije potrebno je cijepljenje protiv hepatitisa B, a VZV i HPV u specifičnim slučajevima. Jednom godišnje aplicira se neživo cjepivo za sezonsku gripu, a jednom u pet godina pneumokokno cjepivo. Za praktičnu uporabu preporuke za probir prije započinjanja terapije prikazane su u tablici 1.

L I T E R A T U R A

1. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD003574. DOI 10.1002/14651858.CD003574.pub2.
2. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006893. DOI: 10.1002/14651858.CD006893.
3. Baert F, Moortgat L, Van Assche G i sur. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 463-8.
4. Sandborn WJ. State-of-the Art: Immunosuppression and biologic therapy. *Dig Dis* 2010; 28: 536-42.
5. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD i sur. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease. TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-30.
6. Colombel JF, Sandborn WJ, Panaccione R i sur. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1308-19.
7. Hoentjen F, Bodengraven A. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2067-73.
8. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y i sur. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Col* 2009; 3: 47-91.
9. Weereman-Wauters G, de Rider L, Veres G i sur. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto group commentary. *JPGN* 2012; 54: 830-7.
10. Mijandrušić Sinčić B. Priprema bolesnika s upalnim bolestima crijeva za primjenu blokatora tumor-nekrotizirajućeg faktora alfa. *Medicina* 2010; 46: 29-36.
11. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. Review article: chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31: 20-34.
12. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor alfa antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1217-28.
13. Pache I, Rogler G, Felley C. TNF-alpha blockers in inflammatory bowel diseases: practical consensus recommendations and a user's guide. *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 278-87.
14. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008 ; 57: 549-58.
15. Vos AC, Bakal N, Minee RC i sur. Risk of malignant lymphoma in patients with inflammatory bowel disease: a Dutch nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 140: 221-30.
16. Hsneq PR. Human papillomavirus, genital warts and vaccines. *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42: 101-6.
17. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 147-52.
18. Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 19-30.
19. Popović-Grle S, Babić-Naglić Đ. Dijagnostika latentne tuberkuloze (TB) odraslih cijepljenih bolesnika (BCG) u Hrvatskoj prije uvođenja terapije antagonistima faktora tumorske nekroze. *Reumatizam* 2008; 55: 31-5.
20. Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for using the QuantiFERON[®]-TB test for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Recom Rep* 2003; 52: 15-18.
21. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO i sur. The second European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohn's Col* 2010; 4: 28-62.

S U M M A R Y

SCREENING FOR OPPORTUNISTIC INFECTIONS AND VACCINATION BEFORE INTRODUCTION OF BIOLOGIC THERAPY

B. SINČIĆ MIJANDRUŠIĆ and A. VINCE¹

*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
Rijeka Clinical Hospital Center School of Medicine, University of Rijeka, Rijeka and
¹Dr Fran Mihaljević Clinical Hospital for Infectious Diseases, School of Medicine,
University of Zagreb, Zagreb, Croatia*

Patients on anti-TNF α medications carry a higher risk for developing opportunistic infections. In order to introduce anti-TNF α therapy, screening for hepatitis viruses B and C, HIV, EBV, HPV, TBC, bacterial, fungal and parasitic infections should be performed. Screening involves patient's history of earlier infectious diseases, vaccinations and traveling to parts of the world with endemic diseases. Clinical examination should be supplemented with stomatologic and gynecologic exams. Laboratory results include leukogram, transaminases, C-reactive protein, urine analysis, hepatitis B, C, HIV and EBV serology. Varicella zoster virus serology depends on past medical history. If the patient has traveled to tropical areas, both stool analysis and strongiloidiasis serology should be performed. Other mandatory examinations include chest radiography, PPD and TBC serology using *interferon gamma release test (IGRA)*. If suspecting intra-abdominal abscess, magnetic resonance of the abdomen is recommended. In case of abscess, CMV or *Clostridium difficile* colitis anti-TNF- α therapy is contraindicated. Live vaccine application is contraindicated in patients receiving anti-TNF α therapy. All seronegative patients should be vaccinated against hepatitis B virus. Seasonal flu vaccination is recommended to be applied yearly and pneumococcal polysaccharide vaccine once in every five years. Based on the past medical history and serologic results, patients are vaccinated against VZV with extra precaution. Human papilloma virus vaccination is performed in a group of women under 23 years of age, after gathering cervical smear sample analysis.

Key words: anti-TNF α , opportunistic infections, vaccination

MJESTO ANTI-TNF TERAPIJE U LIJEČENJU ULCEROZNOG KOLITISA

SILVIJA ČUKOVIĆ-ČAVKA, BORIS VUCELIĆ, MARIJA CRNČEVIĆ UREK,
MARKO BRINAR i NIKŠA TURK

*Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Zagreb, Hrvatska*

S obzirom na činjenicu da TNF ima važnu ulogu u patogenezi upalnih bolesti crijeva, u liječenju ulceroznog kolitisa upotrebljavaju se anti-TNF lijekovi. Iako su ovi lijekovi značajno unaprijedili liječenje bolesnika, imunogeničnost ograničava njihove mogućnosti u kliničkoj primjeni. Infliksimab i adalimumab su učinkoviti u postizanju i održavanju remisije u ambulantnih bolesnika s umjereno teškim i teškim ulceroznim kolitisom. Biološki lijekovi mogu biti i lijek izbora za liječenje bolesnika s refraktornim proktitisom i refraktornim *pouchitis*-om. U hospitaliziranih bolesnika s teškim akutnim kolitisom refraktornih na intravensku primjenu kortikosteroida može se primijeniti infliksimab kao druga linija terapije, ali je adekvatna dugotrajna terapija održavanja s anti-TNF lijekom potrebna za dugoročni učinak. S obzirom na poznate rizike i nuspojave anti-TNF lijekova nužna su buduća istraživanja, osobito o problemu konkomitantne terapije tiopurinskim lijekovima.

Ključne riječi: ulcerozni kolitis, liječenje, anti-TNF lijek, infliksimab, adalimumab

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Silvija Čuković-Čavka, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinički bolnički centar Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Kišpatičeva ul. 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: silvija.cukovic@gmail.com

1. UVOD

Ulcerozni kolitis je kronična upalna bolest sluznice debelog crijeva, neizlječiva, po tijeku nepredvidiva, a tijekom života približno 20 % bolesnika razvije tešku ataku koja zahtijeva hospitalizaciju i parenteralnu primjenu kortikosteroida. Osnovni ciljevi u liječenju ulceroznog kolitisa su uspostava remisije, povećanje kvalitete života i sprječavanje kolektomije (1,2). Dugo vremena se smatralo da je dominantni cilj liječenja uspostava kliničke remisije, ali s obzirom na opažanje da cijeljenje sluznice ima pozitivan utjecaj na daljnji tijek bolesti, da smanjuje rizik razvoja karcinoma kolona, potrebu za kirurškim zahvatom i bolničkim liječenjem recentno je potvrđena neupitna važnost cijeljenja sluznice ne samo u Crohnovoj bolesti nego i u ulceroznom kolitisu (3-6).

Odabir lijeka za liječenje ulceroznog kolitisa primarno ovisi o aktivnosti i proširenosti bolesti te ih je najbolje odrediti prije nego što je liječenje započeto od-

nosno reevaluirati kada je odgovor na uvedeni lijek slab i spor. Kako bi se terapiju optimiziralo, iznimno je važno objasniti bolesnicima sve korake u terapijskom postupku, ali i kompletnu strategiju kako bismo mogli aktivno sudjelovati i na taj način pridonijeti boljem uspjehu (1).

Iako nam stoje na raspolaganju razni klasični protuupalni lijekovi, ulcerozni kolitis nije moguće izliječiti medikamentno. S obzirom na to da se smatra da je poremećeni imunološki odgovor u podlozi nastanka upalne bolesti crijeva pa tako i ulceroznog kolitisa dizajnirane su različite nove molekule koje interferiraju s upalnim stanicama, receptorima i medijatorima (7). Među njima svakako vrlo značajnu ulogu imaju anti-TNF molekule. Naime, dokazano je da je TNF-alfa, u ulceroznom kolitisu kao i u Crohnovoj bolesti važan medijator upalnog odgovora te je registriran u visokim koncentracijama u sluznici debelog crijeva, a registriran je i u stolici i urinu ovih bolesnika (8,9).

Uvođenje bioloških lijekova u terapijski algoritam, osobito anti-TNF lijekova, onim bolesnicima kod kojih nema odgovora na klasične protutupalne lijekove (aminosalicilati, kortikosteroidi i klasični imunosupresivi) značajno je unaprijedilo liječenje tih bolesnika (10). Anti-TNF protutijela, infliksimab, a recentno i adalimumab dokazano su učinkoviti u liječenju ulceroznog kolitisa. Učinkovitost infliksimaba je dokazana u postizanju remisije, održavanju remisije i cijeljenju sluznice u bolesnika s ulceroznim kolitisom (11-15). Na temelju studija kojima mu je dokazana učinkovitost, adalimumab je također recentno potvrđen kao lijek izbora za liječenje ulceroznog kolitisa (16,17). Na sceni bioloških lijekova 2008. godine se pojavio golimumab. Golimumab je potpuno humano anti-TNF alfa protutijelo IgG1 klase koje se već primjenjuje u liječenju reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa (18). Recentno je objavljena njegova učinkovitost i u liječenju srednje teškog i teškog ulceroznog kolitisa (19, 20).

2. INFLIKSIMAB U LIJEČENJU ULCEROZNOG KOLITISA

2.1. Rezultati učinkovitosti infliksimaba

2.1.a. Srednje teški i teški ulcerozni kolitis refrakteran na primjenu peroralnih kortikosteroida i/ili imunomodulatora

Nakon prvih rezultata objavljenih 2000. godine u obliku kongresnog sažetka uslijedilo je više *open-label* i randomiziranih studija o učinkovitosti infliksimaba u ulceroznom kolitisu (21).

Ključno mjesto svakako zauzimaju dvije najveće studije, multicentrične, randomizirane, placebom kontrolirane, ACT (*Active Ulcerative Colitis Trial*) 1 i 2, kojima je dokazana učinkovitost primjene infliksimaba u postizanju i održavanju remisije u bolesnika s UC (11). Navedene studije započete su krajem 2002. godine, a završene krajem 2004. godine nakon čega je uslijedilo 2005. godine odobrenje za upotrebu lijeka od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA). U svaku od navedenih studija (ACT 1 i ACT 2) bila su uključena 364 bolesnika, a infliksimab je bio primijenjen u indukcijskom protokolu (0, 2, 6 tjedana) u dozi od 5 mg/kg TT ili 10 mg/kg TT, a treća je skupina primala placebo. Nakon indukcije bolesnici su primali lijek svakih 8 tjedana. Studije su bile fokusirane na bolesnike s aktivnim ulceroznim kolitisom refrakternim na oralno primijenjeni kortikosteroid i/ili tiopurin (azatioprin i 6-MP) (ACT 1) ili na bolesnike refrakterne na najmanje jedan standardni lijek (5-ASA, kortikosteroid ili imunosupresiv (ACT 2) (11). U ACT 1 bolesnici su praćeni

ukupno 54 tjedna, a u ACT 2 30 tjedana. Primarni cilj ACT 1 studije bio je klinički odgovor, a on je postignut u 37,2 % bolesnika u skupini koja je primala placebo, u 69,4 % u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg i u 61,5 % bolesnika koji su primali infliksimab u dozi od 10 mg/kg ($p < 0,001$). Remisija (definirana kao *Mayo score* 2 ili manje s time da niti jedan individualni *subscore* ne prelazi 1 bod) postignuta je u značajno većem, praktički dvostruko većem broju bolesnika, liječenih infliksimabom u svim promatranim vremenskim točkama istraživanja. U studiji ACT 1 u 54. tjednu remisija je zabilježena u 34 % bolesnika za razliku od 17 % u placebo skupini. U ACT 2 u 30. tjednu remisija je zabilježena u 26 % i 36 % bolesnika za razliku od 11 % u placebo skupini.

Promatrano endoskopsko cijepljenje definirano kao *Mayo subscore* 0 ili 1 bilo je prisutno značajno češće u skupinama liječenih infliksimabom u komparaciji s placebom.

Osim toga, bolesnici liječeni infliksimabom i u studiji ACT 1 i u ACT 2 morali su biti kolektomirani značajno rjeđe od onih koji su primali placebo (10 % vs. 17 %) (13).

Cochranova analiza potvrdila je mjesto infliksimaba u indukcijskom liječenju UC-a, a u 2011. godine objavljenoj meta-analizi također je potvrđeno mjesto infliksimaba u liječenju ulceroznog kolitisa s procjenom da je za uspostavu remisije u jednog bolesnika potrebno liječiti četiri (12,14). U produženom praćenju tijekom tri godine potvrđena je učinkovitost infliksimaba za liječenje UC-a bez novih signala u području nuspojava uz primjenu lijeka (15).

2.1.b. Akutni teški ulcerozni kolitis refrakteran na intravensku primjenu kortikosteroida

Učinkovitost infliksimaba u liječenju akutnog teškog ulceroznog kolitisa refrakternog na primjenu kortikosteroida intravenski dokazana je, ali nije sasvim definirana trajnost učinka. Prvi jasni pozitivni rezultati objavljeni su 2005. godine. U studiju je bilo uključeno 45 bolesnika s akutnim teškim ulceroznim kolitisom refrakternih na primjenu parenteralnih kortikosteroida. U 24 bolesnika primijenjena je jedna aplikacija infliksimaba, u 21 bolesnika placebo uz nastavak kontinuirane primjene intravenskih kortikosteroida. Rezultati su pokazali da je infliksimab bio značajno učinkovitiji u smanjenju potrebe za hitnom kolektomijom u prvih 90 dana nakon infuzije infliksimaba (22). Recentno objavljeni rezultati istraživanja francuske skupine (GETAID) (randomizirano, paralelno, 115 bolesnika iz 27 europskih centara) potvrdili su da ciklosporin nije superiorniji u odnosu na infliksimab u

liječenju akutnog na steroide refrakternog kolitisa, a ne razlikuju se ni po učestalosti nuspojava. Prema rezultatima navedene studije može se zaključiti da je odluka o izboru lijeka (ciklosporin ili infliksimab) prepuštena iskustvu liječnika odnosno ustanove u kojoj se bolesnik liječi (23). Još diskutabilnije je pitanje upotrebe infliksimaba kao treće linije medikamentne terapije u posebno selekcioniranim slučajevima, rezervirano isključivo za specijalizirane IBD centre. Iako su inicijalni rezultati bili bremeniti visokim postotkom ozbiljnih nuspojava, recentna francuska kohorta u kojoj je većina bolesnika nakon ciklosporina dobila infliksimab pokazala je preživljenje bez kolektomije u $41,3 \pm 5,6$ % nakon 12 mjeseci (24,25). Također, remisija je referirana u 25-50 % bolesnika koji su primili infliksimab nakon takrolimusa (26, 27).

2.1.c. Refrakterni proktitis

Nema kliničkih studija o liječenju anti-TNF lijekovima na slučajevima izoliranog refrakternog proktitisa. U istraživanju na 420 bolesnika liječenih infliksimabom 13 od 420 bolesnika imalo je refrakterni proktitis; 11 od 13 je odgovorilo na infliksimab, a 9 od 11 zadržalo odgovor tijekom medijana od 17 mjeseci (28,29)

2.1.d. Refrakterni pouchitis

Potvrđena je i učinkovitost upotrebe infliksimaba u liječenju refrakterne upale ileoanalnog zdjelice rezervoja (*pouchitis*). Skupina u Leuvenu objavila je rezultate liječenja 28 bolesnika s kroničnim refrakternim *pouchitis*-om tretiranih infliksimabom. Nakon 10 tjedana terapije 88 % bolesnika je pokazalo klinički odgovor (14 parcijalni, 8 kompletni), a 6 od 7 bolesnika s fistulom pokazalo je odgovor (3 parcijalni, 3 kompletni). U nastavku praćenja od 20 mjeseci poboljšanje je registrirano u 56 % bolesnika, a kod pet bolesnika je bilo potrebno liječenje završiti postavljanjem trajne ileostome (30). Učinkovitost infliksimaba je pokazana i u talijanskoj studiji na 10 bolesnika s refrakternim *pouchitis*-om kompliciranim ileitisom. U 9 od 10 bolesnika uspostavljena je klinička remisija, a u 8 bolesnika kompletno cijeljenje koje je potrajalo šest mjeseci (31). Iako je prema dosadašnjim ispitivanjima među kojima je i španjolska multicentrična retrospektivna studija (26 tjedana liječenja, 33 % kompletnog odgovora) infliksimab pokazao učinkovitost u liječenju *pouchitis*-a, potrebna su daljnja multicentrična, randomizirana, kontrolirana istraživanja za konačno pozicioniranje lijeka u ovoj indikaciji (32,33).

2.2. Indikacije za primjenu infliksimaba u ulceroznom kolitisu

Infliksimab se koristi za liječenje bolesnika refrakternih na primjenu steroida i/ili imunomodulatora (azatioprin/6-MP) te bolesnika koji navedene lijekove ne podnose.

S obzirom na različitu prognozu bolesti i različiti profil mogućih komplikacija razlikuju se četiri skupine refrakternih bolesnika:

- a) bolesnici s akutnim teškim kolitisom refrakterni na intravensku primjenu kortikosteroida;
- b) ambulantni bolesnici srednje teške i teške aktivnosti refrakterni na peroralnu primjenu kortikosteroida i/ili tiopurine (u našim uvjetima azatioprin);
- c) bolesnici s refrakternim proktitisom;
- d) bolesnici s refrakternim *pouchitis*-om.

2.2.1. Akutni teški ulcerozni kolitis refrakteran na intravensku primjenu kortikosteroida

Približno 25 % bolesnika s ulceroznim kolitisom tijekom života zbog aktivnosti bolesti zahtijeva hospitalizaciju (34). Hospitalno liječenje omogućava adekvatnu procjenu težine bolesti, isključivanje infekcije, parenteralnu primjenu brzodjelujućih snažnih lijekova i uvjete za promptnu procjenu uspješnosti liječenja. Bolesnicima s akutnim teškim kolitisom treba obratiti posebnu pozornost i detaljno ih pratiti klinički, laboratorijski i radiološki zbog mogućeg razvoja toksičnog megakolona, trombotskih i septičkih komplikacija (35). Akutni teški ulcerozni kolitis označavaju sljedeće karakteristike: ≥ 6 krvavih stolica/dan, grčeviti bolovi u trbuhu i prisutnost sistemske toksičnosti (jedan ili više od sljedećih znakova: (temperatura $\geq 37,5^\circ\text{C}$), tahikardija (frekvencija $\geq 90/\text{minutu}$), anemija (hemoglobin $< 105 \text{ g/L}$) ili ubrzana sedimentacija (SE) ($\geq 30 \text{ mm/sat}$). Fulminantni ulcerozni kolitis predstavlja podskupinu bolesnika s teškim ulceroznim kolitisom koji imaju više od 10 stolica/dan, kontinuirano krvare, imaju distenziju trbuha i akutne teške simptome toksičnosti uključivo febrilitet i anoreksiju. Ti bolesnici imaju osobito visoki rizik razvoja toksičnog megakolona i perforacije crijeva.

Prema recentnoj analizi skupine iz Oxforda približno 25 % bolesnika s ulceroznim kolitisom doživi barem jednu epizodu akutnog teškog kolitisa. U toj skupini bolesnika približno 20 % završi na kolektomiji u prvoj hospitalizaciji, a 40 % nakon dvije takve hospitalizacije zbog akutnog teškog UC-a (36).

U terapijskom algoritmu prvi lijek izbora za liječenje akutnog teškog ulceroznog kolitisa je kortikostero-

id primijenjen intravenski. Prediktori lošeg odgovora na steroide i povećanog rizika za kolektomiju su težina bolesti i ekstenzija kolitisa (22) te perzistencija većeg broja stolica od 8/dan ili vrijednost CRP-a iznad 45 mg/L nakon trodnevnog tretmana parenteralnim steroidima. Kako većina bolesnika koji odgovore na steroid, odgovore u prvih pet dana, procjenu odgovora treba učiniti nakon 3 dana terapije, odnosno svakako do petog dana od početka intravenske primjene kortikosteroida. Bolesnici koji ne odgovore na primjenu steroida parenteralno trebaju biti pripremljeni za kolektomiju ili medikamentnu terapiju spašavanja kolona ("rescue therapy") – infliksimab ili ciklosporin.

Prema ECCO smjernicama teški akutni ulcerozni kolitis koji ne reagira na intravensku primjenu steroida može se liječiti infliksimabom kao drugom linijom terapije (EL4, RG C) (10). Upotreba infliksimaba kao treće linije medikamentne terapije u posebno selekcioniranim slučajevima rezervirana je isključivo za specijalizirane IBD centre (EL4, RG C) (10).

2.2.2. Ambulantni bolesnici srednje teške i teške aktivnosti refrakterni na peroralnu primjenu kortikosteroida i/ili tiopurine (u našim uvjetima azatioprin) imaju indikaciju za liječenje infliksimabom prema standardnom protokolu u dozi od 5 mg/kg TT u infuziji tijekom 2 sata (0 = 1. aplikacija, nakon 2 tjedna = 2. aplikacija, 4 tjedna nakon 2. aplikacije = 3. aplikacija). Kod bolesnika koji pozitivno odgovore na terapiju nastavlja se terapija održavanja infuzijom infliksimaba u dozi od 5 mg/kg TT svakih 8 tjedana.

2.2.3. Prema ECCO smjernicama refrakterni proktitis može se liječiti imunosupresivima i/ili biologicima (EL4, RG C) (10). Primjenjuje se prema identičnom protokolu kao i u prethodnoj skupini.

2.2.4. Prema ECCO smjernicama infliksimab je učinkovit lijek izbora za liječenje kroničnog refrakternog *pouchitis*-a (EL4, RG C) (29). Primjenjuje se prema identičnom protokolu kao i u prethodnoj skupini.

3. ADALIMUMAB U LIJEČENJU ULCEROZNOG KOLITISA

3.1. Rezultati učinkovitosti adalimumaba

Prvi rezultati liječenja ulceroznog kolitisa adalimumabom objavljeni su 2008. godine. U dvije male inicijalne studije u kojima je bilo uključeno 13 i 20 bolesnika koji su izgubili odgovor ili razvili intoleranciju na infliksimab pokazano je da bolesnici imaju približno isti terapijski odgovor na adalimumab kao i naivni bolesnici

liječeni infliksimabom (37,38). S obzirom na pozitivne rezultate inicijalnih studija provedeno je istraživanje ULTRA 1 multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kojim je dokazano da bolesnici sa srednje teškim do teškim aktivnim UC-om koji nisu ranije primali anti-TNF (*anti-TNF naïve*), a nisu odgovorili na steroide i/ili imunosupresiju na terapiju adalimumabom (160/80 mg s.c.) nakon 8 tjedna uspostavljaju remisiju u 19 % za razliku od placebo skupine (9 %) Dakle, u multicentričnim, randomiziranim, placebo kontroliranim studijama, (ULTRA 1 i ULTRA 2) dokazano je da adalimumab može uvesti u remisiju i održavati remisiju bolesnika s umjereno teškim i teškim aktivnim UC-om (16, 17). Adalimumab je učinkovit u liječenju kroničnog refrakternog *pouchitis*-a te se prema preporuci ECCO smjernica može primijeniti kao alternativa za bolesnike koji su prethodno neuspješno tretirani infliksimabom. U maloj studiji u kojoj je bilo uključeno 8 bolesnika primijenjen je adalimumab prema opisanoj shemi. Nakon 8 tjedana u 13 % bolesnika uspostavljena je remisija, a 62 % je imalo pozitivan klinički odgovor. U 52. tjednu u 50 % bolesnika nije bilo potrebno formiranje trajne ileostome, ali samo 25 % je postiglo remisiju (32,33).

3.2. Indikacije i način primjene adalimumaba

3.2.1. Adalimumab se prema preporuci američke Uprave za hranu i lijekove (Food and Drug Administration - FDA) iz rujna 2012. godine može primijeniti bolesnicima s ulceroznim kolitisom umjereno teške do teške aktivnosti, refrakternim na oralne steroide i/ili azatioprin. Lijek se primjenjuje u istoj shemi kao kod Crohnove bolesti: prema indukcijskom protokolu bolesnicima se aplicira 160 mg supkutano, a potom nakon dva tjedna 80 mg. Nakon toga se svakih dva tjedna nastavljaju aplikacije. Liječenje adalimumabom nakon 8 tjedana od prve primijenjene doze indukcije treba nastaviti bolesnicima kod kojih je uspostavljena remisija bolesti.

3.1.2. Adalimumab se može primijeniti za liječenje kroničnog refrakternog *pouchitis*-a kao alternativa za bolesnike koji su prethodno neuspješno tretirani infliksimabom (29).

4. GOLIMUMAB U LIJEČENJU ULCEROZNOG KOLITISA

Golimimumab je humano IgG1 anti-TNF alfa protutijelo čija je učinkovitost u liječenju srednje teškog i teškog ulceroznog kolitisa predstavljena u 5. mjesecu 2012. godine na američkom Gastroenterološkom tjednu (DDW 2012). Radi se o rezultatima studije PUR-

SUIT (faza II/III) koja je pokazala da je učinkovitost golimumaba u uspostavi kliničkog odgovora i remisije značajno viša nego placebo. Nakon 6 tjedana liječenja klinički odgovor zabilježen je u 45-57 % bolesnika s ulceroznim kolitisom tretiranih golimumabom. Sigurnosni profil nije odstupao od profila infliksimaba i adalimumaba u upalnim bolestima crijeva odnosno golimumaba u reumatološkim indikacijama (19). Recentno, u 10. mjesecu 2012., na godišnjoj konferenciji Američkog gastroenterološkog društva, Sandborn je objavio rezultate PURSUIT-Maintenance studije kojima je u randomiziranoj, placebo kontroliranoj, dvostruko-slijepoj studiji faze III na 464 bolesnika dokazana učinkovitost golimumaba u postizanju kliničkog odgovora u 54. tjednu od 47-51 % (50 mg vs. 100-mg skupina) za razliku od 31% u placebo grupi, remisije bolesnika s umjereno teškim i teškim aktivnim ulceroznim kolitisom (20), mukozno cijeljenje bilo je češće u tretiranoj skupini (42 % i 44 %) u komparaciji sa 27 % onih koji su primili placebo ($p=0,001$). S obzirom na registrirane nuspojave istraživači su zaključili da se golimumab u sigurnosnom profilu ne razlikuje od ostalih anti-TNF lijekova. Stoga je zaključeno da bolesnike koji su odgovorili na indukcijsku terapiju treba nastaviti liječiti golimumabom terapijom održavanja u dozi od 50 ili 100 mg s.c. svaka četiri tjedna, jer je učinkovita za održavanje remisije i cijeljenje sluznice.

5. ZAKLJUČAK

Anti-TNF lijekovi su učinkoviti u liječenju ulceroznog kolitisa – refraktornog proktitisa i kroničnog refrakternog *pouchitis*-a. Iako je potencijal ovih lijekova nedvojbena, njihovo definitivno mjesto u trajnom otklanjanju potrebe za kolektomijom u bolesnika s ulceroznim kolitisom nije sasvim zaključeno. Kod svih bolesnika kod kojih je postignuta remisija bolesti indicirano je održavati je medikamentima kako bi se spriječilo pojavu relapsa (14).

U bolesnika s UC u kojih je anti-TNF lijekom postignuta remisija bolesti preporuča se i nastavak primjene biološke terapije u održavanju remisije (10).

Premda su anti-TNF lijekovi značajno unaprijedili liječenje upalnih bolesti crijeva, i Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, moguće nuspojave i problem imunogeničnosti ograničavaju njihovu širu primjenu (7). Stoga su trenutno istraživanja u području prediktivnih biljega sigurno jedan od najvažnijih pitanja u području primjene bioloških lijekova, osobito molekula anti-TNF (39). Dosadašnjim istraživanjima kao prediktori lošeg odgovora na infliksimab izdvojene su starija dob kod prve infuzije lijeka, ANCA pozitivan/ASCA negativan serotip, neadekvatna koncentracija lijeka i specifičnosti

genetskog profila (39). Osim potrebe za adekvatnom selekcijom bolesnika koji su dobri kandidati za biološku terapiju, gorući je problem pitanje konkomitantne imunosupresivne terapije. Činjenica da postoji rizik razvoja ozbiljnih nuspojava u kombiniranoj imunosupresiji (anti-TNF + tiopurini) ukazuje na hitnu potrebu za istraživanjem i zaključkom o pitanju uloge tiopurina u liječenju ulceroznog kolitisa (41). U primjeni biološke terapije nužno je pažljivo praćenje novih saznanja i iskustva eksperata o pitanju monitoriranja bolesnika i optimizacije u primjeni lijekova (42, 43).

LITERATURA

1. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1827-37.
2. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-23.
3. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 338-46.
4. Fiorino G, Cesarini M, Indriolo A, Malesci A. Mucosal healing in ulcerative colitis: where do we stand? *Curr Drug Targets* 2011; 12: 1417-23.
5. Fratila OC, Craciun C. Ultrastructural evidence of mucosal healing after infliximab in patients with ulcerative colitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 147-53.
6. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W i sur. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1194-201.
7. Perrier C, Rutgeerts P. Cytokine blockade in inflammatory bowel diseases. *Immunotherapy* 2011; 3: 1341-54.
8. Reinecker HC, Steffen M, Witthoef T i sur. Enhanced secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 174.
9. Saiki T, Mitsuyama K, Toyonaga A i sur. Detection of pro- and anti-inflammatory cytokines in stools of patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 616.
10. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A i sur. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis part 2: Current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991-1030.
11. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG i sur. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
12. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3: CD005112.

13. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG i sur. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137: 1250-60.
14. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ i sur. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-59.
15. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P i sur. Long term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and ACT-2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 201-11.
16. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW i sur. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Med Praktyzna* 2011; 60: 780-7.
17. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W i sur. Adalimumab induces and maintains clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.
18. Hultas G. Golimumab, a fully human monoclonal antibody against TNF alpha. *Curr Opin Mol Ther* 2008; 10: 393-406.
19. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano CW i sur. 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. Presented at: Digestive Disease Week 2012; May 19-22, 2012; San Diego, CA. Abstract 943d.
20. Sandborn W, Feagan B, Marano C i sur. A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous golimumab maintenance therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: PURSUIT-Maintenance. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(Suppl 1), abstract 1665.
21. Chey WY, Hussain A, Ryan C. Infliximab is an effective therapeutic agent for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: A2530.
22. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I i sur. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
23. Laharie D, Bourreille A, Branche J i sur. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909-15.
24. Maser EA, Deconda D, Lichtiger i sur. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1112-6.
25. Leblanc S, Allez M, Seksik P i sur. GETAID. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 771-7.
26. Herrlinger KR, Barthel DN, Schmidt KJ i sur. Infliximab as rescue medication for patients with severe ulcerative/indeterminate colitis refractory to tacrolimus. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1036-41.
27. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M i sur. Efficacy and safety of infliximab as rescue therapy for ulcerative colitis refractory to tacrolimus. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 886-91.
28. Bouguen G, Roblin X, Bourreille A i sur. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1178-85.
29. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B i sur. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 3: Special situations. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 1-33.
30. Ferrante M, D'Haens G, Dewit O i sur. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn's disease-related complications of the pouch: a Belgian case series. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 243-9.
31. Calabrese C, Gionchetti P, Rizzello F i sur. Short-term treatment with infliximab in chronic refractory pouchitis and ileitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 759-641.
32. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Souto R, i sur. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: a multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 812-7.
33. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Gordillo J i sur. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with infliximab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 756-8.
34. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-19.
35. Pola S, Patel D, Ramamoorthy S i sur. Strategies for the care of adults hospitalized for active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:1 315-25.
36. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN i sur. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 431-7.
37. Oussalah A, Laclotte C, Chevaux JB i sur. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 966-72.
38. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB i sur. Open label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1302-7.
39. Laifelfeld D, Drubin DA, Catlett NL i sur. Early patient stratification and predictive biomarkers in drug discovery and development: a case study of ulcerative colitis anti-TNF therapy. *Adv Exp Med Biol* 2012; 736: 645-53.
40. Ferante M, Vermeire S, Katsanos KH i sur. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 123-8.
41. Hoentjen F, Sakuraba A, Hanauer S. Update on the management of ulcerative colitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 475-85.
42. Reinisch W, Van Assche G, Befrits R i sur. Recommendations for the treatment of ulcerative colitis with infliximab: a gastroenterology expert group consensus. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 248-58.
43. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD i sur. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199-212; quiz 213

S U M M A R Y

THE ROLE OF ANTI-TNF THERAPY IN ULCERATIVE COLITIS

S. ČUKOVIĆ-ČAVKA, B. VUCELIĆ, M. CRNČEVIĆ UREK, M. BRINAR and N. TURK

*Zagreb University Hospital Centre, School of Medicine, University of Zagreb, Department of Medicine,
Division of Gastroenterology and Hepatology, Zagreb, Croatia*

Anti-TNF-alfa molecules are currently being used to treat ulcerative colitis regarding to the fact that TNF-alpha has an important role in the pathogenesis of IBD . Although these drugs improved the therapy of patients, immunogenicity limits their potential for clinical use. Infliximab and adalimumab are effective for induction and maintenance of remission in outpatients with moderate to severe steroid-refractory ulcerative colitis. Biologics can be a drug of choice for patients with refractory proctitis and refractory pouchitis. In hospitalized patients with steroid-resistant severe ulcerative colitis who are candidates for colectomy, infliximab may be second-line option. Adequate long-term maintenance therapy with anti-TNF is required after rescue therapy for a sustained benefit. Regarding to the known risk for side-effects of anti-TNF drugs especially in patients concomitantly treated with thiopurines it is urgent future research.

Key words: ulcerative colitis, therapy, anti-TNF drug, infliximab, adalimumab

LIJEČENJE LUMINALNOG OBLIKA CROHNOVE BOLESTI BIOLOŠKOM TERAPIJOM

MARKO BANIĆ i LIDIJA PRKA

*Klinička bolnica Dubrava, Zavod za gastroenterologiju,
Odjel za upalne bolesti crijeva i kliničku prehranu, Zagreb, Hrvatska*

Intenzivna terapija primjenom anti-TNF lijekova infliksimaba i adalimumaba u luminalnoj Crohnoj bolesti može biti učinkovitija od konvencionalne terapije u postizanju i održavanju kliničke remisije, zacjeljenju sluznice te postizanju i održavanju "duboke remisije". Odluka o početku terapije anti-TNF lijekovima ovisi o nekoliko čimbenika: aktivnosti, težini, lokalizaciji i proširenosti bolesti, o fenotipu i ponašanju bolesti, o pridruženim bolestima i odgovoru na druge terapijske opcije te o mogućim komplikacijama. Sve je više dokaza da je rana intenzivna terapija luminalnog oblika Crohnove bolesti primjenom anti-TNF lijekova i imunosupresiva povezana s povećanom vjerojatnošću cijeljenja sluznice i održavanjem remisije bolesti bez steroida. Također, sve je više podataka o kliničkim, epidemiološkim i laboratorijskim biljezima u času dijagnoze koji mogu predskazati nepovoljnu prognozu i nastanak teškog oblika bolesti te su bolesnici s nepovoljnim navedenim pokazateljima kandidati za rano započinjanje terapije anti-TNF lijekovima. Kandidati za anti-TNF terapiju su i bolesnici koji nisu odgovorili na konvencionalnu terapiju, bolesnici s umjerenim i teškim oblikom bolesti koji ne podnose steroide, bolesnici u kojih bi primjena steroida izazvala značajne neželjene učinke, bolesnici koji ne žele steroidnu terapiju te bolesnici s potrebom opetovanih ciklusa steroidne terapije.

Ključne riječi: biološka terapija, anti-TNF lijekovi, infliksimab, adalimumab, Crohnova bolest

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Marko Banić, FEBGH
Klinička bolnica Dubrava
Zavod za gastroenterologiju
Avenija Gojka Šuška 6
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel/faks: 01/290 - 2550
E-pošta: mbanic@kdbd.hr

1. UVOD

Unutar široke i raznolike skupine bioloških lijekova biološici upravljani protiv glavnog proupalnog posrednika u upalnoj bolesti crijeva – tumorskog nekrotizirajućeg činitelja alfa (engl. *Tumor Necrosis Factor α*: TNF α) predstavljaju vrlo učinkovitu i klinički dokazanu terapiju upalne bolesti crijeva. Meta-analize kliničkih ispitivanja i podaci iz svakodnevne kliničke prakse potvrđuju učinkovitost infliksimaba (IFX) i adalimumaba (ADA) u indukciji remisije i održavanju remisije bez steroida postignute primjenom istog biološkog lijeka u bolesnika s upalnim oblikom umjerene i teške luminalne Crohnove bolesti (1,2). Dokazana učinkovitost anti-TNF terapije na kliničku i laboratorijsku aktivnost luminalne bolesti, cijeljenje sluznice crijeva i mogućnost postizanja duboke i dugotrajne remisije bez steroida te promjena sveukupnog biološkog tijeka bolesti u značajnog broja bolesnika utjecala je i na ciljeve u te-

rapiji koji uključuju smanjenje komplikacija, smanjenje potrebe za hospitalizacijom i kirurškim zahvatom te poboljšanje kvalitete života, radne i reproduktivne sposobnosti i aktivnog života u zajednici (3). Primjena biološke terapije u liječenju luminalne Crohnove bolesti ponovno smješta odnos educiranog zdravstvenog tima i informiranog bolesnika u središte odlučivanja o indikaciji, postupku i tijeku terapije. Pretpostavke uspjeha liječenja uključuju selekciju bolesnika u kojih je primjena anti-TNF terapije moguća, pravodobnu primjenu lijeka i optimizaciju režima terapije u postizanju i održavanju postignute remisije.

Preduvjet za *indikaciju* primjene anti-TNF lijekova u bolesnika na konvencionalnoj terapiji jest rana procjena i identifikacija bolesnika s neuspjehom odgovarajuće konvencionalne terapije u kojih je anti-TNF terapija moguća, uz punu i detaljnu procjenu rizika i dobiti. Pravodobna primjena označava identifikaciju bolesni-

ka s najvećom dobrobiti od rane primjene anti-TNF terapije, uključivši i naivne bolesnike. Optimizacija terapije je primjena odgovarajuće doze i režima anti-TNF terapije u postizanju i održavanju postignute remisije te promjenu doze, režima, a moguće i vrste anti-TNF lijeka u bolesnika s gubitkom postignutog odgovora sa svrhom ponovnog postizanja učinkovitosti lijeka.

Općenito, terapijske preporuke ovise o aktivnosti i težini te proširenosti bolesti i o mogućim komplikacijama, zabilježenima u trenutku dijagnoze ili nastalim u biološkom tijeku bolesti. Budući da je terapija Crohnove bolesti sekvencijskog karaktera razlikujemo razdoblje akutne bolesti i postizanja remisije te razdoblje održavanja postignute remisije. Osim kirurškog pristupa u rješavanju lokalizirane luminalne ileocekalne bolesti - u pravilu - kirurški je pristup indiciran kod definitivnih stenoza/striktura, supurativnih komplikacija, preneoplastičkih i neoplastičkih promjena i kod in-traktabilne bolesti koju nije moguće kontrolirati lijekovima.

2. SELEKCIJA BOLESNIKA

U strategiji odabira bolesnika za anti-TNF terapiju primjenom IFX i ADA važnu ulogu ima nekoliko elemenata: aktivnost bolesti, fenotip i ponašanje bolesti te lokalizacija i proširenost bolesti. Odluka o izboru lijeka mora biti zajednički rezultat suradnje informiranog bolesnika i educiranog zdravstvenog tima. Za razliku od drugih kroničnih, progresivnih i destruktivnih bolesti poput reumatoidnog artritisa, za Crohnovu bolest još ne postoji "zlatni standard" procjene sveukupnih strukturnih oštećenja koji bi predstavljao glavni element selekcije bolesnika i pristupa terapijskoj odluci.

2.1. Aktivnost bolesti

Procjena aktivnosti luminalnog oblika Crohnove bolesti je složena zbog različitih obrazaca očitovanja bolesti u vezi sa sijelom i komplikacijama i otežana je mogućim postojanjem udruženih simptoma u okviru sindroma iritabilnog crijeva ili pridruženih bolesti (interkurentne crijevne infekcije, žučni kamenci, malapsorpcija). Također ne postoji jedinstveni indeks procjene koji bi predstavljao "zlatni standard" aktivnosti bolesti. Procjena aktivnosti luminalne Crohnove bolesti sa svrhom donošenja odluke o primjeni anti-TNF terapije neophodno se temelji se na tri elementa: kliničkoj procjeni koja bi trebala uključivati uporabu kliničkih indeksa aktivnosti, vrijednosti laboratorijskih pokazatelja upale i endoskopskoj procjeni stanja sluznice. Rezultati kliničkih ispitivanja učinka anti-TNF terapije pokazali su da široko prihvaćeni indeks

kliničke aktivnosti CDAI (engl. *Crohn's Disease Activity Index*) dobro korelira s protuupalnim učinkom anti-TNF lijekova na razini sluznice (4,5). Bolesnici s umjerenom (CDAI >220) i teškom (CDAI >450) luminalnom Crohnovom bolešću su skupina bolesnika koju čine potencijalni kandidati za anti-TNF terapiju (6). Zbog složenosti CDAI i potrebe za bolesnikovim dnevnikom simptoma tijekom 7 dana nastao je jednostavniji Harvey-Bradshawov indeks aktivnosti bolesti (HBI) (7). Korelacija između CDAI i HBI je zadovoljavajuća, ali daleko od vrlo dobre i prema rezultatima većine objavljenih studija CDAI je korišten u randomiziranim kliničkim istraživanjima, a HBI većinom u pilot istraživanjima i kohortnim studijama (8). U trenutku pisanja ovog članka u tijeku je projekt izrade novog indeksa aktivnosti bolesti (engl. *Crohn's Disease Digestive Damage score – the Lémann score*) koji bi uzimao u obzir lokalizaciju, težinu, proširenost i reverzibilnost oštećenja crijevne sluznice kao i anamnestičke podatke o ranijim kirurškim intervencijama i resekciji crijeva (9).

Koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) u krvi bolesnika je prihvaćeni i vrlo dostupan biljeg aktivnosti sistemne upale. Koncentracije CRP-a u krvi bolesnika dobro koreliraju s aktivnošću Crohnove bolesti i zacjeljenjem sluznice i povišene vrijednosti CRP-a (>10-20 mg/L) ukazuju na aktivnu bolest (10). Štoviše, visoke inicijalne vrijednosti CRP-a su prediktivne za dobar odgovor na anti-TNF terapiju, a povišene vrijednosti CRP-a (>20 mg/L) i ubrzana sedimentacija (>15 mm/h) su prediktori relapsa bolesti (11,12). Ograničavajući činitelji uporabe CRP-a kao biljega aktivnosti u Crohnovoj bolesti su činjenice da visoke vrijednosti mogu biti odraz bakterijske upale te da CRP ne korelira zadovoljavajuće s aktivnošću bolesti u tankom crijevu (10). Postoje istraživanja koja ukazuju na moguću bolju korelaciju hs-CRP-a (engl. *high-sensitivity C-reactive protein*) s aktivnošću bolesti no očekuje se da navedeni rezultati budu potkrijepljeni reproducibilnim rezultatima budućih istraživanja (13).

Laktoferin i kalprotektin u stolici bolesnika s Crohnovom bolešću također su biljezi crijevne upale na koje u pravilu ne utječe sistemna upala, ali spomenuti biljezi nisu specifični za samu upalnu bolest crijeva već njihove povišene vrijednosti ukazuju na upalno zbivanje u sluznici crijeva. U Crohnovoj bolesti povišene vrijednosti laktoferina i kalprotektina imaju pozitivnu prediktivnu vrijednost za endoskopski aktivnu bolest veću od 90 % (14). U usporedbi s CRP-om i CDAI, fekalni kalprotektin i laktoferin bolje odražavaju aktivnost upale u crijevnoj sluznici i koncentracije laktoferina u stolici djece i odraslih dobro koreliraju sa zacjeljenjem sluznice (15-17). Štoviše, povišena vrijednost kalprotektina je prediktor relapsa u bolesnika s Crohnovom bolešću koji su u kliničkoj remisiji (18-20). Ograniča-

vajući činitelj uporabe kalprotektina i laktoferina jest činjenica da njihove vrijednosti bolje koreliraju s aktivnošću upale u debelom crijevu nego u tankom crijevu (21).

U procjeni stanja sluznice oslanjamo se na dva sukladna endoskopska indeksa aktivnosti: engl. *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* (CDEIS) i engl. *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (CD-SES) (22,23). Oba navedena indeksa su validirana i zabilježena je vrlo dobra reproducibilnost i međusobna podudarnost ispitivača te podudarnost s CDAI (22). Međutim, klinička istraživanja primjene glukokortikoida (GK) u liječenju Crohnove bolesti pokazuju značajnu razliku u postizanju kliničke remisije (93 %) u odnosu na postotak postignute endoskopske remisije (17 %) i u procjeni učinka GK endoskopski indeksi ne koreliraju s kliničkom aktivnosti bolesti (24). Uporaba tih indeksa je vrlo složena i nije pogodna za kliničku praksu te se endoskopski indeksi pretežito koriste u kliničkim ispitivanjima. Rutgeertsov indeks endoskopske rekurencije bolesti nakon resekcije zbog Crohnove bolesti razlikuje bolesnike s odsutnim ili minimalnim lezijama u neoterminalnom ileumu (9 % kliničkog relapsa u sljedećih 7 godina) i bolesnike s izraženim endoskopskim promjenama (klinički relaps unutar 4 godine) što ukazuje na upalu i ulkuse sluznice kao jasnim prediktorima koji prethode kliničkom relapsu bolesti (25). Validirana definicija zacijeljenja sluznice ne postoji no prihvaćen je stav da zacijeljenje sluznice znači odsutnost aktivnih ulkusa sluznice (CD-SES = 0). Osobito su važni rezultati populacijske studije iz Norveške koja i prije ere biologika bilježi važnost zacijeljenja sluznice kao prediktora povoljnijeg dugotrajnog ishoda bolesti i smanjenja potrebe za kirurijom (26). Zacijeljenje sluznice je dokumentirana kategorija u liječenju bolesti i jasni cilj koji je moguće u značajnom broju bolesnika dosegnuti primjenom biološke terapije infliksimabom i adalimumabom. Klinička istraživanja učinkovitosti anti-TNF terapije bilježe postizanje i održavanje zacijeljenja sluznice primjenom infliksimaba i adalimumaba i postotak bolesnika sa zacijeljenjem sluznice je veći ako se nakon indukcijske terapije nastavi planirana terapija održavanja (27-29). Za azatioprin i uz manje dokaza za metotreksat pokazana je učinkovitost u postizanju (AZA i MTX) i održavanju (AZA) zacijeljenja sluznice i rezultati nedavnog istraživanja (tako zvana "StepUp/TopDown study") pokazuju da je rana agresivna terapija kombinacijom primjene indukcijskih doza infliksimaba i kontinuirane primjene azatioprina/metotreksata učinkovitija u odnosu na konvencionalnu terapiju primjenom kortikosteroida u postizanju i održavanju potpunog zacijeljenja sluznice (u 104. tjednu: 73,1 % vs. 30,4 %; $p=0,0028$) (30-32). Važan je podatak da u navedenim istraživanjima potpuno zacijeljenje sluznice nije bilo povezano s kliničkom remisijom bolesti prema CDAI. Endoskopska procjena sta-

nja sluznice crijeva može unijeti svjetlo u neslaganje između kliničke i laboratorijske procjene aktivnosti bolesti i može identificirati neuspjeh liječenja. Potrebno je istaknuti da redovita procjena cijeljenja sluznice uporabom slikovnih metoda (endoskopija, magnetska rezonancija, ultrazvuk) u svakodnevnoj kliničkoj praksi ujedno znači i povećano opterećenje i korištenje zdravstvenih resursa. Realna su alternativa biološki biljezi (kalprotektin, laktoferin) kao mogući prediktori cijeljenja sluznice. Ostaje otvorenim pitanje može li procjena stanja sluznice utjecati na odluku o terapiji, neovisno o kliničkoj aktivnosti.

2.2. Fenotip i ponašanje bolesti

Rezultati kliničkog istraživanja provedenog prije ere biološke terapije čiji su podaci evaluirani modelom Markov pokazuju da je tipični bolesnik s Crohnovom bolesti sveukupno trajanje bolesti provodio: 24 % vremena u remisiji bez lijekova, 41 % vremena u remisiji nakon kirurgije, 27 % vremena na monoterapiji primjenom 5-ASA i 7 % vremena u teškom obliku aktivne bolesti koja je zahtijevala terapiju primjenom steroida i/ili imunosupresiva (33). Budući da je Crohnova bolest kroničnog tijeka koji je obilježen razdobljima pogoršanja zanimljiv je podatak da se u bilo kojem trenutku trajanja bolesti oko 50% bolesnika nalazi u remisiji i manje od 5 % bolesnika ima stalno aktivnu bolest (34). U fenotipskom razlikovanju izvanrednu važnost ima Montrealska revizija Bečke klasifikacije Crohnove bolesti budući da je pokazano da je tijekom vremena lokalizacija bolesti relativno stabilna, a mijenja se ponašanje bolesti, uz povećanu incidenciju progresije u strikturirajući i penetrirajući oblik bolesti (35-38). Istraživanja korelacije genotipa i fenotipa bilježe povezanost polimorfizma za NOD2 i lokalizacije bolesti u ileumu te povezanost haplotipa 5q31 i penetrirajuće perianalne bolesti (39,40). Međutim, u času dijagnoze Crohnove bolesti poznati serološki biljezi nemaju zadovoljavajuću prediktivnu vrijednost za buduće ponašanje bolesti niti postoji združeni genetički i serološki biljeg imunološke reaktivnosti koji bi mogao predvidjeti tijek bolesti (39). Saznanja i svijest o promjeni karakteristika fenotipa tijekom biološkog trajanja bolesti i nepostojanje kompozitnog genetičkog i serološkog biljega koji bi sa dostatnom sigurnošću mogao predvidjeti individualni tijek bolesti neophodno je sagledati u svjetlu novih ciljeva terapije, uključivši postizanje i održavanje makroskopskog (i histološkog) zacijeljenja sluznice koji impliciraju mogućnost promjene sveukupnog biološkog tijeka Crohnove bolesti (41). Sve je više dokaza da je rana intenzivna terapija luminalnog oblika Crohnove bolesti primjenom anti-TNF lijekova i imunosupresiva povezana s povećanom vjerojatnošću cijeljenja sluznice i održavanjem remisije bolesti bez steroida. S druge strane, sve je više podataka o

kliničkim i epidemiološkim biljezima u času dijagnoze koji mogu predskazati nepovoljnu prognozu i nastanak teškog oblika bolesti.

2.3. Lokalizacija bolesti

Endoskopske i radiološke metode su komplementarne tehnike u definiranju lokalizacije i proširenosti luminalne Crohnove bolesti i osobito je važna činjenica da u času dijagnoze 10 % bolesnika ima bolest ileuma izvan dosega endoskopa i/ili bolest u proksimalnom dijelu probavnog sustava, a u 15,5 % bolesnika se kod postavljanja dijagnoze bilježe penetrirajuće promjene (fistula, flegmona, apsces) što ima bitne implikacije na indikaciju o primjeni anti-TNF terapije (42). Anatomska distribucija i aktivnost bolesti imaju veliko značenje u izboru terapije za svakog individualnog bolesnika. Anatomska distribucija je važna za lijekove s ciljanim djelovanjem u pojedinim odsječcima probavne cijevi kao što su sulfasalazin, mesalazin i antibiotici. Steroidi primijenjeni peroralno ili parenteralno, azatioprin, metotreksat, infliksimab, adalimumab, ciklosporin i takrolim pokazuju svoje učinke u čitavoj probavnoj cijevi. U terapijskom pristupu je neophodno uzeti u obzir razlikovanje ograničene (zahvaćeni odsječak kraći od 30 cm: najčešće ileocekalna lokalizacija ili izolirana bolest kolona ili tankog crijeva) i proširene bolesti (zahvaćeni odsječak duži od 100 cm, bez obzira na lokaciju, u kontinuitetu ili kao zbroj zahvaćenih odsječaka) budući da je proširena aktivna bolest i veće "upalno opterećenje" (42).

3. TERAPIJA

3.1. Umjereni i teški oblik luminalne Crohnove bolesti

Sukladno aktivnosti, osim blagog oblika bolesti prepoznajemo umjereni (CDAI 220 - 450) i teški oblik (CDAI >450) luminalne Crohnove bolesti. Umjereni oblik je klinički karakteriziran bolovima u trbuhu praćenim mučninom i povraćanjem, osjetljivom palpabilnom rezistencijom u trbuhu, gubitkom težine (>10 %) i vrijednostima CRP u krvi iznad normale (obično > 10 mg/L). U umjereni oblik bolesti uključujemo i bolesnike s prethodnim blagim oblikom bolesti bez kliničkog odgovora na odgovarajuću konvencionalnu terapiju. Teški je oblik dodatno klinički karakteriziran vrućicom, kaheksijom (engl. "body mass index": BMI <18 kg m⁻²) i značajno povišenim vrijednostima CRP. Važno je istaknuti da luminalni oblik (B1: nestrikturnirajući i nepenetrirajući sukladno Montrealskoj reviziji Bečke klasifikacije) bolesti karakterizira nepostojanje opstrukcije (B2), fistula i kolekcija u trbuhu (B3), ali može biti udružen s perianalnom bolesti (p) (42).

Infliksimab (IFX) je učinkovit u postizanju remisije u bolesnika s umjerenom i teškom luminalnom Crohnovom bolesti koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju aminosalicilatima, antibioticima, steroidima i imunomodulatorima (43,44). Terapija primjenom kimeričnog protutijela IFX u infuziji je učinkovitija u planiranom režimu terapije: nakon indukcije (IFX 5 mg/kg u nultom, 2. i 6. tjednu) slijedi terapija održavanja (IFX 5 mg/kg svakih 8 tjedana) tijekom održane remisije (45). Rezultati objavljenih istraživanja ukazuju da su IFX monoterapija i terapija kombinacijom IFX i AZA učinkovitije od AZA monoterapije u liječenju bolesnika s umjerenim i teškim oblikom Crohnove bolesti koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju aminosalicilatima i steroidima, a nisu prethodno liječeni primjenom imunosupresiva i/ili biološkom terapijom (remisija bez steroida nakon 26 tjedana: IFX + AZA: 56,8 % vs. IFX: 44,4% vs. AZA: 30,0%; p<0,001: AZA vs. IFX+AZA, p=0,006: AZA vs. IFX) (46). Humano anti-TNF protutijelo ADA koje se primjenjuje supkutano je također učinkovito u liječenju bolesnika s umjerenim i teškim oblikom Crohnove bolesti i učinak je pokazan u bolesnika koji prije nisu liječeni biološkom terapijom, kao i u bolesnika koji su prije liječeni primjenom IFX (47,48). Najučinkovitija terapija je planirani režim terapije: nakon indukcije (ADA u prvoj dozi od 160 mg s.c. i nakon dva tjedna druga doza od 80 mg s.c. slijedi terapija održavanja (ADA 40 mg s.c. svaki drugi tjedan), uz napomenu da je u nekih bolesnika potrebno primijeniti ADA 40 mg s.c. svaki tjedan sa svrhom održavanja remisije (3,49,50). Sukladno rezultatima objavljenih istraživanja skupinu bolesnika koji su mogući kandidati za anti-TNF terapiju primjenom IFX ili ADA u obliku monoterapije ili u kombinaciji s AZA čine bolesnici s umjerenim i teškim oblikom upalne (luminalne) Crohnove bolesti koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju aminosalicilatima, antibioticima, steroidima i imunosupresivima (32,46). Skupinu kandidata za primjenu IFX i ADA čine i bolesnici s prethodnim blagim oblikom bolesti bez kliničkog odgovora na odgovarajuću konvencionalnu terapiju. Sve je više dokaza da rana terapija primjenom kombinacije IFX i AZA ima za posljedicu značajno manju potrebu za steroidima u bolesnika s umjerenim i teškim oblikom Crohnove bolesti koji prije nisu uzimali steroide (32). IFX i ADA je moguće primijeniti kao prvi izbor terapije u određenog broja bolesnika s umjerenim i teškim oblikom bolesti koji ne podnose steroide, u kojih bi primjena steroida izazvala značajne neželjene učinke ili u bolesnika koji ne žele steroidnu terapiju.

3.2. Umjereni aktivna, lokalizirana ileocekalna Crohnova bolest

Prihvaćeni stav da su steroidi osnova terapije umjereni lokalizirane ileocekalne Crohnove bolesti nužno je

promatrati kroz činjenicu o potrebi manjeg izlaganja bolesnika steroidima i kroz činjenicu izostanka učinka steroida u održavanju remisije bolesti (51). Odluka o izboru biološke terapije ovisi o kliničkim značajkama bolesti, fenotipu bolesti, pridruženim bolestima i odgovoru na druge terapijske opcije, ali nedavno istraživanje ukazuje da osim bolesti ovisne o steroidima i otporne na steroide dobrobit od rane terapije ima i bolest koja prethodno nije liječena steroidima, imunomodulatorima i anti-TNF terapijom (32). Spomenuta studija u 26. tjednu bilježi značajnu razliku u postotku remisije bez steroida i bez kirurške resekcije između bolesnika na ranoj kombiniranoj terapiji i konvencionalnoj terapiji ("TopDown": IFX+AZA: 60,0 % vs. "StepUp" konvencionalna terapija: 35,9 %; $p=0,006$). Rezultati studije SONIC ističu veću učinkovitost kombinirane terapije (IFX+AZA) u odnosu na monoterapiju primjenom IFX u postizanju i održavanju remisije bolesti bez steroida u bolesnika s ranim stadijem bolesti (46). Anti-TNF terapiju treba smatrati alternativom za bolesnike s jasno dokazanom aktivnom bolesti, poglavito za bolesnike čija je bolest ovisna o steroidima, otporna na steroide ili bolesnici pokazuju netoleranciju na steroide. Odluku o anti-TNF terapiji primjenom IFX i ADA za umjereno aktivnu lokaliziranu ileocekalnu bolest neophodno je detaljno raspraviti s bolesnikom kao alternativu konvencionalnoj terapiji, posebice u vezi s mogućim rizicima terapije.

3.3. Teška aktivna lokalizirana ileocekalna Crohnova bolest

Za ovaj oblik bolesti, osim konvencionalne terapije peroralno ili parenteralno primijenjenim steroidima kirurški pristup je realna opcija i u tom slučaju odluku je neophodno donijeti dogovorno - u suglasju između zdravstvenog tima (gastroenterolog, abdominalni kirurg) i bolesnika. U svjetlu navedenog važna je činjenica da biološka terapija primjenom IFX ili ADA sa svrhom postizanja i održavanja remisije značajno smanjuje potrebu za kirurgijom i hospitalizacijom (oko 30 % u 12 mjeseci) u bolesnika s aktivnom luminalnom Crohnovom bolesti (52). Prema rezultatima istraživanja, u bolesnika koji prethodno nisu liječeni imunosupresivima primjena kombinirane terapije (IFX+AZA) je učinkovitija od primjene IFX monoterapije u postizanju i održavanju remisije te u zacjeljenju sluznice, uz najveću dobrobit od IFX za bolesnike s povišenim vrijednostima CRP i promjenama sluznice na inicijalnoj kolonoskopiji (46). U bolesnika s teškom aktivnom lokaliziranom ileocekalnom Crohnovom bolesti biološka anti-TNF terapija primjenom IFX i ADA u monoterapiji ili u kombinaciji s imunosupresivom odgovarajuća je za bolesnike s relapsom i objektivno dokazanom aktivnom bolesti. Novija istraživanja bilježe učinkovitost IFX u prevenciji postoperativne reku-

rencije (kliničke i endoskopske) Crohnove bolesti nakon kurativne ileocekalne resekcije (53).

3.4. Crohnov kolitis

Upalne promjene u Crohnovu kolitisu dostupne su analizi slikovnim metodama, poglavito primjenom kolonoskopije i biopsije što omogućuje odgovarajuću procjenu i dokumentaciju tijekom inicijalne obrade i daljnjeg nadzora bolesnika, posebice u vezi s primjenom anti-TNF terapije (54). Budesonid pokazuje učinak ako bolest zahvaća proksimalni kolon, a za lokalnu primjenu mesalaminskih formulacija kao dodatnu terapiju kod lijevostranog kolitisa nema jedinstvenog stava. Steroidi su još uvijek terapija prvog izbora u liječenju Crohnova kolitisa, u kombinaciji s imunosupresivima za bolesnike s relapsom ili zbog smanjenja potrebe za steroidima. Za razliku od bolesnika s rijetkim relapsom u kojih je ponovno uvođenje steroida opravdano, bolesnici s potrebom opetovanih ciklusa steroidne terapije su kandidati za primjenu IFX i ADA. U bolesnika s izrazito aktivnim i teškim oblikom upale debelog crijeva, često u kombinaciji s kompliciranom perianalnom bolesti, potrebno je razmotriti postavljanje proksimalne stome sa svrhom oporavka kolona prije uvođenja anti-TNF terapije. Kod izostanka učinka ili gubitka odgovora na anti-TNF terapiju neophodno je razmotriti kiruršku opciju (55).

3.5. Proširena bolest tankih crijeva

U usporedbi s lokaliziranom bolesti, proširena Crohnova bolest tankih crijeva (>100 cm) karakterizirana je značajnim "upalnim opterećenjem" i nastankom nutritivnog deficita te njezin aktivni umjereni i teški oblik zahtijeva agresivnu terapiju u ranoj fazi bolesti, ponajprije u bolesnika s predskazateljima loše prognoze (v. u daljem tekstu). Rezultati objavljenih istraživanja ukazuju na značajno bolji učinak IFX i ADA u ranoj fazi Crohnove bolesti, uključivši i učinak IFX u prevenciji endoskopskog relapsa nakon kurativne ileokolične resekcije (3,32,56). Kirurški pristup u proširenoj bolesti tankih crijeva nosi rizik od nastanka sindroma kratkog crijeva. U odabranih bolesnika je moguće kombinirati strikturoplastiku za dugotrajne i definitivne strikture s nutritivnom potporom i anti-TNF terapijom. Proširenu bolest tankih crijeva opravdano je liječiti primjenom steroida i azatioprina ili metotreksata, a u bolesnika s aktivnim i umjerenim ili teškim oblikom bolesti u relapsu je moguće primijeniti IFX i ADA, eventualno u kombinaciji s imunosupresivnom terapijom (55). U prevenciji ponovne pojave bolesti, nakon resekcije crijeva moguće je primijeniti anti-TNF ili imunomodulatorsku terapiju, pozorno uvažavajući razdoblje proteklo

od prethodne resekcije i razdoblje od dijagnoze Crohnove bolesti do prve potrebe za resekcijom crijeva (57).

3.6. Bolest jednjaka i gastroduodenuma

Montrealaska revizija (2005.) Bečke klasifikacije Crohnove bolesti prepoznaje zahvaćenost gornjeg dijela probavnog sustava, uključivši jednjak, želudac i dvanaesnik (L4). Bolesnici nemaju simptome ili je bolest karakterizirana mučninom, bolovima u epigastriju, povraćanjem, a u težim slučajevima relativnom ili kompletnom stenozom izlaznog dijela želuca (58). Rezultat raširene uporabe gornje endoskopije probavnog sustava, uključivši i njezinu indikaciju u inicijalnoj obradi Crohnove bolesti je i povećano bilježenje pojavnosti Crohnove bolesti u gornjem probavnom sustavu (59). Rezultati istraživanja u bolesne djece pokazuju da prisutnost bolesti u gornjem probavnom sustavu kod djece s izoliranim kolitisom pomaže u razlikovanju Crohnove bolesti od ulceroznog kolitisa, a nalaz fokalnog gastritisa u djece bez dokaza *H. pylori* infekcije upućuje na postojanje Crohnove bolesti (60). Unatoč činjenici loše prognoze, za Crohnovu bolest jednjaka, želuca i dvanaesnika ne postoje kontrolirana istraživanja koja bi dala čvrst odgovor na terapijske dvojbe i najviše podataka pružaju retrospektivna istraživanja na manjem broju bolesnika (61). Preporučena je primjena inhibitora protonске crpke, kada je to potrebno u kombinaciji s konvencionalnom terapijom primjenom steroida i tiopurina ili metotreksata (62). S obzirom na lošu prognozu Crohnove bolesti gornjeg probavnog sustava, sve više prevladava mišljenje o primjeni anti-TNF terapije u ranoj fazi bolesti (63).

3.7. Biološka terapija pravodobnom primjenom infliksimaba i adalimumaba

Na odluku o izboru terapije za Crohnovu bolest bitno je utjecala težnja za ravnotežom između učinkovitosti i mogućih neželjenih učinaka lijeka i prethodnim odgovorom na terapiju, poglavito u bolesnika s ranim ili učestalim relapsom i u bolesnika čija bolest je ovisna ili otporna na steroide. Biološku terapiju pravodobnom primjenom IFX i ADA neophodno je sagledati u svjetlu relativne učinkovitosti konvencionalne terapije u indukciji i održavanju remisije Crohnove bolesti i činjenice o nepovoljnijem tijeku bolesti u pacijenata s ekstenzivnom primjenom steroida. Nepovoljni epidemiološki, klinički i laboratorijski pokazatelji za nastanak teškog oblika bolesti te stanje sluznice impliciraju odluku o primjeni biološke terapije i imaju značajan utjecaj na ranije uvođenje IFX i ADA u liječenje bolesnika s prepoznatim činiteljima loše prognoze bo-

lesti. S druge strane, uvažavajući činjenicu o određenom broju bolesnika koji u času dijagnoze već imaju teški oblik komplicirane bolesti, prije primjene biološke anti-TNF terapije neophodno je isključiti postojanje striktura ili supurativnih komplikacija poput intraabdominalnih fistula i kolekcija.

3.7.1. Rani i učestali relaps bolesti

Rani relaps (ponovna pojava aktivne bolesti unutar tri mjeseca nakon postizanja remisije određenom terapijom), učestali relaps (dva ili više relapsa bolesti unutar godinu dana) i neprekidni relaps (stalno prisutni simptomi aktivne bolesti bez razdoblja postignute remisije) klinički su relevantni pokazatelji tijeka/ponašanja bolesti i učinka primijenjene terapije. Ne postoji jedinstveno mišljenje treba li primijeniti korigiranu dozu i režim primjene istog lijeka za ponovno postizanje remisije ili posegnuti za indukcijskom terapijom koja može postići veći i brži učinak. Prema rezultatima objavljenih studija za očekivati je da će bolesnici s relapsom umjerenog i teškog oblika dobro reagirati na anti-TNF terapiju primjenom IFX ili ADA, uz napomenu da kombinacija IFX i azatioprina pokazuje značajnu prednost u odnosu na monoterapiju primjenom azatioprina ili IFX (46).

3.7.2. Bolest ovisna o steroidima i bolest otporna na steroide

U više od 50 % bolesnika inicijalno liječenih steroidima Crohnova bolest postaje otporna na steroide ili ovisna o steroidima, osobito u pušača i bolesnika s Crohnovim kolitisom i većina bolesnika inicijalno liječena steroidima u narednih godinu dana zahtijeva jedan od oblika specifične terapije održavanja (64-66). Istraživanja pokazuju da su bolesnici inicijalno liječeni steroidima u 38% slučajeva podvrgnuti kirurškom zahvatu unutar prve godine bolesti, a populacijsko istraživanje iz Kanade bilježi učestalost hospitalizacije zbog Crohnove bolesti od 27/100 000 stanovnika, prosječnu dužinu liječenja od 9 dana i potrebu za kirurgijom u oko polovine hospitaliziranih (64,65,67). Važno je istaknuti i podatak da klinička aktivnost bolesti na steroidnoj terapiji ne korelira sa zacjeljenjem sluznice, za razliku od anti-TNF terapije gdje je zabilježena bolja korelacija navedenih elemenata procjene terapijskog učinka (24,45). Rezultati istraživanja pokazuju da je dodatak steroidnoj terapiji u obliku aminosalicilata bez učinka, a AZA i 6-MP uz steroidnu terapiju pokazuju združeni učinak (NNT = 4) (68,69). Intramuskularna ili subkutana primjena MTX u dozi od 25 mg/tjedan je također učinkovita u liječenju bolesnika sa Crohnovom bolesti otpornom na steroide i ovisnom o steroidima (NNT = 5) (70). Rekurencija Crohnove bolesti (prvo

endoskopska, a kasnije i klinička) nakon kurativne resekcije zbog ileocekalne lokalizacije bolesti bilježi se u 25 % bolesnika godišnje ako nije primijenjena profilaktička terapija, a osnovni epidemiološki faktor rizika za rekurenciju predstavlja pušenje (25,71). Steroidi (prednison i budesonid) nisu učinkoviti, a mesalamin i AZA/6-MP pokazuju umjerenu učinkovitost u prevenciji postoperativne rekurencije Crohnove bolesti nakon kurativne ileocekalne resekcije i nedavno istraživanje bilježi učinak IFX u prevenciji kliničke i endoskopske rekurencije bolesti nakon ileocekalne resekcije (53). IFX i ADA u monoterapiji ili u kombinaciji s AZA ili MTX su učinkoviti u liječenju umjerene i teške Crohnove bolesti u bolesnika koji nisu odgovorili na potpunu i odgovarajuću terapiju steroidima ili imunosupresivom. IFX i ADA se mogu primijeniti u selekcioniranih bolesnika koji nisu prethodno liječeni steroidima, a u kojih su steroidi kontraindicirani ili bolesnici ne pristaju na steroidnu terapiju.

3.7.3. Bolesnici s predskazateljima nepovoljne prognoze i teškog tijeka bolesti

Infliksimumab i adalimumab su učinkovitiji ako se primijene u ranoj bolesti (<2 g.) i u bolesnika s endoskopskim promjenama sluznice (46). Sukladno navedenom, potrebno je identificirati one bolesnike s lošom prognozom koji bi imali najviše koristi od rane primjene imunosupresivne i/ili anti-TNF terapije s ciljem postizanja i održavanja remisije te promjene sveukupnog biološkog tijeka bolesti. Postoje dokazi da se određene kliničke značajke kod dijagnoze Crohnove bolesti mogu povezati s nepovoljnom prognozom i razvojem teškog i kompliciranog tijeka bolesti ("engl. *disabling disease*") unutar 5 godina nakon dijagnoze. Ne postoji čvrsta definicija teškog tijeka bolesti, ali takav tijek karakteriziraju smanjenje kvalitete života, opetovana pogoršanja i hospitalizacije, nastanak ireverzibilnih penetrirajućih ili strikturirajućih promjena, potrebom za opetovanim liječenjem steroidima i potreba za kirurškim zahvatom unutar pet godina od početka bolesti (42). Nezavisna kohortna istraživanja dokumentirala su pojedine epidemiološke i kliničke elemente u trenutku dijagnoze Crohnove bolesti koji upućuju na osobito teški tijek bolesti u sljedećih pet godina. U retrospektivnom dijelu istraživanja iz francuskog centra teški tijek bolesti je definiran potrebom za opetovanim steroidnom terapijom (>2 ciklusa), hospitalizacijom, potrebom za imunosupresivnom terapijom i kirurgijom unutar pet godina od dijagnoze (72). Prema rezultatima retrospektivnog dijela navedenog istraživanja, osobito teški tijek bolesti unutar pet godina je u času dijagnoze bio povezan s pojavom bolesti u mlađoj dobi (<40 g.), s inicijalnom potrebom za steroidnom terapijom i s prisutnošću perianalne bolesti. Prospektivni dio istog istraživanja bilježi teški tijek bolesti u

84 % bolesnika koji su imali dva kriterija kod dijagnoze i u 91 % bolesnika koji su imali sva tri kriterija kod dijagnoze Crohnove bolesti. Kohortno istraživanje iz Minnesote (Olmsted County) bilježi teški tijek bolesti u 54 % bolesnika unutar 5 godina od dijagnoze, a drugo istraživanje, uz strožu definiciju teške bolesti (kompleksna perianalna bolest, resekcija kolona, opetovane resekcije tankih crijeva ili definitivna stoma unutar pet godina od dijagnoze) bilježi teški tijek bolesti u 37 % bolesnika (73,74). Navedeno istraživanje potvrđuje prije dokumentiranu povezanost mlađe dobi (<40 g.), perianalne bolesti i potrebe za inicijalnom steroidnom terapijom s teškim tijekom bolesti, ali ukazuje i na strikturirajući oblik bolesti kod dijagnoze i gubitak više od 5 kg na tjelesnoj težini prije dijagnoze kao elemente povezane s nastankom teškog tijeka bolesti unutar pet godina od dijagnoze Crohnove bolesti. Sukladno navedenom, elementi zabilježeni kod dijagnoze – mlađa dob (<40 g.), proširena bolest, inicijalna potreba za steroidnom terapijom, postojanje perianalne bolesti – mogu se smatrati predskazateljima nepovoljne prognoze Crohnove bolesti (55).

U svjetlu mogućnosti primjene anti-TNF terapije u ranom tijeku bolesti neophodno je sagledati trajanje bolesti i prisutnost dubokih ulkusa na inicijalnoj kolonoskopiji koji imaju značajan utjecaj na sveukupni biološki tijek bolesti i učinak terapije. Kraće trajanje bolesti je značajno povezano sa zacjeljenjem sluznice nakon 12 tjedana terapije primjenom ADA (>5 godina: OR=15,27/≥5 godina: OR=1,21) (75). Duboki ulkusi na inicijalnoj kolonoskopiji predstavljaju predskazatelj veće potrebe za kolektomijom nakon tri godine bolesti (62 % vs. 18 %, p<0,0001.) (76). S druge strane, planirani režim anti-TNF terapije (postizanje i održavanje remisije) je učinkovit u postizanju zacjeljenja sluznice i postizanju duboke remisije (46,77). Rezultati objavljenih studija pokazuju da su upravo zacjeljenje sluznice i duboka remisija (CDAI < 150; CD-SES = 0) povezani s povoljnijim budućim tijekom bolesti (78). Mogućnost intervencije primjenom anti-TNF terapije u ranoj fazi bolesti nagovješćuju i rezultati terapije kombinacijom primjene indukcijskih doza infliksimuma i kontinuirane primjene azatioprina/metotreksata koja je učinkovitija u odnosu na konvencionalnu terapiju primjenom kortikosteroida u postizanju i održavanju potpunog zacjeljenja sluznice (u 104. tjednu: 73,1% vs. 30,4%; p=0,0028) (32).

Osnovno je pitanje mogućnosti terapijskog djelovanja u času dijagnoze Crohnove bolesti sa svrhom promjene sveukupnog biološkog tijeka bolesti uvažavajući predskazatelje loše prognoze i dugoročnu projekciju učinka inicijalne terapije. Prema rezultatima objavljenih istraživanja, intenzivna terapija primjenom IFX i ADA u luminalnoj bolesti može biti učinkovitija od konvencionalne terapije u postizanju realnih ciljeva:

postizanju i održavanju kliničke remisije, zacijeljenju sluznice te postizanju i održavanju "duboke remisije". Pri tome je važno istaknuti da u značajnom broju bolesnika Crohnova bolest vjerojatno neće imati osobito težak tijek koji bi zahtijevao intenzivnu inicijalnu terapiju. Stoga je primjena anti-TNF terapije u prvom redu moguća u bolesnika s visokim rizikom za nastanak teškog tijeka bolesti ("disabling disease"). Realni terapijski pristup u primjeni IFX i ADA se ponajprije oslanja na inicijalnu težinu / aktivnost Crohnove bolesti, težinu i učestalost relapsa te učinak prethodne terapije.

L I T E R A T U R A

1. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Suray N i sur. Efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 644-53.
2. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor – alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD006893
3. Colombel JF, Sandborn W, 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.
4. Best WR, Becktel JM, Singleton JW i sur. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's disease study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
5. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116: 1029-34.
6. Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD. A meta-analysis of the placebo rates of the remission and response in clinical trials of the active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1257-69.
7. Harvey JE, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
8. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity from the Harvey-Bradshaw index. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 304-10.
9. Pariente B, Cosnes J, Danese S i sur. Development of the Crohn's Disease Digestive Damage Score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1415-22.
10. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ i sur. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 707-12.
11. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P i sur. A positive response to infliximab in Crohn's disease: association with higher systemic inflammation before treatment but not with 308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 2003; 37: 351-9.
12. Consigny J, Modigliani R, Colombel JF i sur. A simple biological score for predicting of low-risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 551-7
13. Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R i sur. Relationships between disease activity and serum and faecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1218-24.
14. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Fakkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 40-6.
15. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J i sur. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin and PMN elastase, CRP and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 162-9.
16. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1017-20.
17. Canani RB, Terrin G, Rapacciuolo L i sur. Faecal calprotectin as reliable noninvasive marker to assess severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 547-53.
18. Tibble JA, Sightorsson G, Bridger S i sur. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15-22.
19. D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V i sur. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2007-14.
20. Gisber JP Bermejo F, Perez-Calle J i sur. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1190-98.
21. Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P i sur. Fecal calprotectin, lactoferrin and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1392-8.
22. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of severity for Crohn's disease: a prospective multicenter study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989; 30: 983-9.
23. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G i sur. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestinal Endosc* 2004; 60: 505-12.
24. Modigliani R, Mary JY, Simon JF i sur. Clinical, biological and endoscopic picture of Crohn's disease. Evolution of prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98: 811-18.
25. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Koremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-63.
26. Froslic KE, Jahmsen J, Moum BA i sur. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133: 412-22.

27. Sandborn W. One year data from Sonic study: a randomized, double blind trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 2009; 136(Suppl1): 751f.
28. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR i sur. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402-13.
29. Rutgeerts P. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease – First results of Extend trial. *Gastroenterology* 2009; 136(Suppl1): 751e.
30. D'Haens G, Goebes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo)colitis with azathioprine. *Gastrointestinal Endosc* 1999; 50: 667-71.
31. Manosa M, Naves J, Leal C i sur. Does methotrexate induce mucosal healing in Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 377-8.
32. D'Haens G, Baert F, van Assche G i sur. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 660-7.
33. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ i sur. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: a Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999; 117: 549-57.
34. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M i sur. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 699-706.
35. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T i sur. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of Working P of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19(SupplA): 5-36.
36. Gasche C, Schoelmerich J, Brynskov J i sur. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology. *Vienna* 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 8-15.
37. Louis E, Collard A, Oger AF i sur. Behavior of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of disease. *Gut* 2001; 49: 777-82.
38. Cosnes J, Cattan C, Blain A i sur. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244-50.
39. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L i sur. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 61: 105-11.
40. Arnuzzi A, Ahmad T, Ling KL i sur. Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. *Gut* 2003; 52: 1133-9.
41. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: altering the natural history of Crohn's disease – evidence for and against current therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 3-12.
42. Van Assche G, Dignass A, Panes J i sur. 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.
43. Travis SP, Stange EF, Lemann M i sur. European evidence based consensus on diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55(Suppl1): i16-35.
44. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R i sur. American Gastroenterological Association medical position statement on corticosteroids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 935-9.
45. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M i sur. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 433-42.
46. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W i sur. Infliximab, azathioprine or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-95.
47. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-610.
48. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns i sur. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-38.
49. Hanauer S, Lukas M, Macintosh D i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab for the induction of remission in patients with moderate to severely active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 332.
50. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P i sur. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232-9.
51. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 319-30.
52. Feagan BG, Pannacione R, Sandborn WJ i sur. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from CHARM study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1493-9.
53. Regueiro MMD, Schraut WMDP, Baldoo LMD i sur. Infliximab for prevention of Crohn's disease (CD) recurrence after ileal resection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(Suppl): S412.
54. Vermeire S, Louis E, Van Assche G i sur. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2357-63.
55. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO i sur. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 28-62.
56. Regueiro M, Schraut W, Baldoo L i sur. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 136: 441-50.
57. 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.
58. Wagtmans WJ, Verspaget HW, Lamers CB i sur. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1647-71.

59. Turner D, Griffiths AM. Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 475-8.
60. Parente F, Cucino C, Bollani S i sur. Prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 705-11.
61. Jess T, Winther KW, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen county, Denmark. *Gastroenterology* 2002; 122: 1808-14.
62. Tremaine WJ. Gastroduodenal Crohn's disease: medical management. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 127-8.
63. Kwan LJ, Conklin JL, Papadakis KA. Esophageal Crohn's disease treated successfully with adalimumab. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 639-40.
64. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS i sur. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-50.
65. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M i sur. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 360-2.
66. Franchimont DP, Louis E, Croes F i sur. Clinical pattern of corticosteroid dependent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 821-5.
67. Bernstein CN, Nabalamba A. Hospitalizations, surgery and readmission rates of IBD in Canada. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 110-8.
68. Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL i sur. Mesalamine in Crohn's disease with steroid induced remission: effect on steroid-induced withdrawal and steroid maintenance, Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1996; 110: 688-93.
69. Pearson DC, May GR, Fick G i sur. Azathioprine for maintaining remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, CD000067.
70. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, CD003459.
71. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G i sur. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-63.
72. Yamamoto T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3971-9.
73. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 650-6.
74. Seksik P, Loftus EV, Beaugerie L, Harmsen WS i sur. Validation of predictors of 5-year disabling CD in a population-based cohort from Olmsted County, Minnesota 1983 - 1996. *Gastroenterology* 2007; 132: A-17.
75. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 948-54.
76. Sandborn WJ, Panaccione R, Thakkar R i sur. Duration of Crohn's disease affects mucosal healing in adalimumab treated patients: Results from EXTEND. *J Crohn's Colitis* 2010; S36: P060.
77. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 947-53.
78. Colombel JF, Rutgeerts P, Sandborn WJ i sur. Deep remission for adalimumab treated patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease: Results from EXTEND J Crohn's Colitis 2010; S10: P016.
79. Rutgeerts P, Thakkar R, Kaltenboeck A i sur. Mucosal healing predicts long-term clinical benefits for adalimumab treated patients with Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2010; S37: P061.

S U M M A R Y

ANTI-TNF THERAPY IN TREATMENT OF LUMINAL CROHN'S DISEASE

M. BANIĆ and L. PRKA

*Dubrava University Hospital, Division of Gastroenterology,
Section for IBD and Clinical Nutrition, Zagreb, Croatia*

Biologic drugs directed against main proinflammatory mediator in inflammatory bowel disease (IBD) - tumor necrosis factor α (TNF α) – represent very effective and clinically proven therapy of IBD. Meta-analysis and daily clinical practice confirm efficacy of infliximab and adalimumab in induction and maintenance of remission without steroids in patients with luminal Crohn's disease. Main therapeutic goals are reduction of complications, reduction of number of hospitalizations and surgical interventions and improvement of quality of life, work capacity and reproductive ability of patients. There are few very important issues that one must consider before starting an anti-TNF therapy in patients with luminal Crohn's disease. First, it is necessary to identify patients who failed to respond to conventional drugs and who would benefit the most from early application of biologics. It is very important to exclude presence of strictures or other complications like intraabdominal fistulas and collections before starting anti-TNF therapy. Once we decide to start biologic therapy, it is important to apply adequate dose and regime of anti-TNF therapy and to change and adjust treatment to achieve and maintain remission in patients who lose response. In general, treatment recommendations depend on disease activity and severity, extension and localization of lesions, comorbidities and possible complications of disease and/or treatment. There are few clinical instruments and laboratory surrogates that help us to assess disease activity. Most used are Crohn's Disease Activity Index (CDAI), Harvey – Bradshaw index (HBI), concentration of C-reactive protein (CRP) and fecal lactoferrin and calprotectin. In assessment of mucosal injury we rely on two complementary endoscopic indices of activity - Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) and Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (CD-SES). However, in time of diagnosis of Crohn's disease available clinical, serological or laboratory markers do not have acceptably predictive value for future disease behavior and there are still no genetic indicator that could predict disease course. There are some clinical and epidemiologic factors that could be related to unfavorable disease course. Age less than 40 years, extended disease, need for steroid therapy early after diagnosis and perianal disease are considered to predict worse prognosis in patients with luminal Crohn's disease. According to available data, it seems that early intensive therapy with anti-TNF drugs as monotherapy or in combination with immunosuppressive drugs in this group of patients increases possibility of induction of remission, mucosal healing and maintenance of steroid-free remission. Candidates for anti-TNF therapy are also patients who did not respond to conventional treatment, patients with moderate or severe disease who are intolerant to steroids, patients in whom we expect severe adverse effects from steroid treatment, patients who do not accept steroid treatment and patients with frequent relapses and need for steroids.

Key words: biologic drugs, anti-TNF therapy, Crohn's disease, adalimumab, infliximab

LIJEČENJE FISTULIRAJUĆEG OBLIKA CROHNOVE BOLESTI

ANTE TONKIĆ i VLADIMIR BORZAN¹

Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split i ¹Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

Liječenje fistulirajućeg oblika Crohnove bolesti zahtijeva tijesnu suradnju gastroenterologa i kirurga te se temelji na striktnom individualnom pristupu koji uvijek uključuje adekvatnu nutritivnu potporu. Danas još uvijek ne postoje kontrolirane randomizirane studije koje bi adekvatno evaluirale učinkovitost medikamentne kao niti biološke terapije u liječenju neperianalne fistulirajuće Crohnove bolesti. Retroperitonealne fistule sa slijepim završetkom kao i enterovezikalne fistule apsolutna su indikacija za kiruršku intervenciju. Kirurška intervencija je neophodna i u slučaju gastrokoličnih i duodenokoličnih fistula. U većini slučajeva simptomatske enterovaginalne fistule zahtijevaju kirurški tretman. Imunosupresivna terapija (azatioprin ili merkaptopurin) uz antibiotsku terapiju (ciprofloksacin + metronidazol) u kombinaciji s drenažnim kirurškim postupcima danas je prva medikamentna linija terapije kompleksne perianalne Crohnove bolesti. Svakako treba naglasiti potrebu za dugotrajnom terapijom održavanja kliničke remisije koja u selekcioniranih bolesnika uključuje postavljanje setona uz imunosupresivnu terapiju u razdoblju od najmanje godinu dana. Sukladno dostupnim studijama, anti TNF- α terapija (infliksimab ili adalimumab) danas je druga medikamentna terapijska linija u liječenju kompleksnog perianalnog oblika Crohnove bolesti.

Ključne riječi: Crohnova bolest, neperianalne fistule, perianalne fistule

1. NEPERIANALNA BOLEST

Fistulirajući oblik Crohnove bolesti posljedica je transmuralnosti upalnog procesa, a manifestira se u 17-43 % bolesnika (2/3 otpada na perianalne fistule) (1,2). Neperianalne fistule u Crohnoj bolesti mogu penetrirati u susjedne crijevne vijuge (enteroenteralne, enterokolične), ali isto tako i u zdjelčne organe formirajući enterovezikalne, enterovaginalne i rektovaginalne fistule. Pojavnost enterokutanih fistula najčešća je u predjelu abdominalne stijenke, lumbalne regije, duž osova te u predjelu bedara (2).

Liječenje fistulirajućeg oblika Crohnove bolesti zahtijeva ekspertni tim koji uključuje gastroenterologe i abdominalne kirurge te se uvijek temelji na striktnom individualnom pristupu. Uz multidisciplinarni pristup, adekvatna korekcija nutritivnog statusa jedan je od ključnih preduvjeta učinkovitog terapijskog postupka (2).

Danas još uvijek ne postoje kontrolirane randomizirane studije koje bi egzaktno evaluirale učinkovitost medikamentne, pa tako ni biološke terapije u liječenju neperianalne fistulirajuće Crohnove bolesti (1,2). Konvencionalna terapija koja uključuje antibiotike i imunosupresive (azatioprin/merkaptopurin) već se duže vremena široko primjenjuje, ali njena učinkovitost u održavanju stabilne kliničke remisije nije čvrsto doka-

zana (1). Iako su danas dostupne kliničke studije koje ukazuju na potencijalnu učinkovitost anti-TNF- α terapije (infliksimab i adalimumab), ta terapija se danas kod neperianalne fistulirajuće Crohnove bolesti primjenjuje samo u strogo selekcioniranih bolesnika u tercijarnim kliničkim centrima (1,3-6).

Enteroenteralne fistule nastaju u 5-10 % bolesnika s Crohnom bolešću, a najčešća je ileosigmoidna fistula (7). Asimptomatske enteroenteralne fistule obično ne zahtijevaju kirurško liječenje (7). Retroperitonealne fistule sa slijepim završetkom, kao i enterovezikalne fistule, su apsolutna indikacija za kiruršku intervenciju (8). Kirurška intervencija je također neophodna u slučaju simptomatskih gastrokoličnih i duodenokoličnih fistula (9). Liječenje enterokutanih fistula često zahtijeva kiruršku resekciju, ali tek nakon adekvatne korekcije nutritivnog statusa (2). Liječenje enterovaginalnih fistula također zahtijeva strogo individualni pristup. Niske asimptomatske anovaginalne fistule u pravilu ne zahtijevaju aktivni tretman (2). Ipak, u većeg broja bolesnica, kompleksne enterovaginalne fistule zahtijevaju resekciju aficiranog segmenta tankog crijeva ili sigmoidnog kolona (2). U strogo odabranih bolesnica kirurški pristup ponekad može uključivati formiranje kliznog sluzničkog reznja, primjenu fibrinskog ljepila, *anal fistula plug* kao i interpoziciju gracilnog mišića (2).

2. PERIANALNA BOLEST

Incidencija perianalnog oblika Crohnove bolesti varira od 21 % do 23 % i u stalnom je porastu. Prevalencija perianalnih fistula u uskoj je vezi s lokalizacijom i stupnjem proširenosti Crohnove bolesti tako da iznosi od 12 %, u slučaju zahvaćenosti terminalnog ileuma, do 92 % u koloničkom obliku bolesti koja zahvaća i rektum (2).

Dijagnostički pristup uključuje klinički pregled u općoj anesteziji, magnetnu rezonanciju rektuma i zdjelice, endoskopski ultrazvuk, te endoskopsku evaluaciju sluznice rektuma jer nalaz popratnog proktitisa bitno utječe na terapijsku strategiju (2,10). U samom planiranju strategije liječenja tih bolesnika ključno je locirati ishodište fistule uz dosljedno utvrđivanje anatomskih odnosa. Uvijek je neophodno utvrditi ili isključiti mogućnost komplicirane fistule s formiranim apscesima, isključiti popratni proktitis te procijeniti nutritivski status bolesnika (2, 10).

Prema Parksu, perianalne fistule se dijele na jednostavne i kompleksne (tablica 1). Jednostavne, asimptomatske fistule ne zahtijevaju specijalnu terapiju,

dok liječenje kompleksnih fistula u pravilu zahtijeva tim ekspertnih gastroenterologa i kirurga-proktologa (11,12).

U slučaju prisutnosti perianalnog apscesa nužna je hitna kirurška drenaža s obzirom da nedrenirani perianalni apsces može dovesti do inkompetencije analnog sfinktera. Nadalje, kirurška terapija uključuje fistulotomiju ili fistulektomiju uz postavljanje setona, a u selekcioniranih bolesnika može se indicirati *anal fistula plug* ili reparativni klizni sluznički režanj (2,10). Uz drenažni kirurški postupak nužno je ordinirati i antibiotsku terapiju koja uključuje metronidazol i ciprofloksacin koji se ponekad ordiniraju i tijekom dužeg razdoblja (i do tri mjeseca) (12-14). U kombinaciji s drenažnim kirurškim postupcima, uz navedene antibiotike, imunosupresivna terapija (azatioprin ili merkaptopurin) danas je prva medikamentna linija terapije kompleksne perianalne Crohnove bolesti. Svakako treba naglasiti potrebu za dugotrajnom terapijom održavanja kliničke remisije u tih bolesnika koja uključuje postavljanje setona uz imunosupresivnu terapiju u razdoblju od najmanje godinu dana (2,10,15,16).

Infliksimumab je prvi anti TNF- α agens čija je učinkovitost dokazana kako u indukciji zacjeljenja kompleksnih fistula (55%), tako i u održavanju dugotrajnije stabilne remisije (3). Rezultati studije ACCENT II potvrdili su učinkovitost infliksimumaba pri indukciji zacjeljenja fistula, kao i u održavanju stabilne kliničke remisije (4). Terapija održavanja remisije infliksimumabom smanjuje potrebu hospitalizacija kao i kirurških intervencija (17). Kombinirani terapijski pristup koji uključuje induksijsku terapiju infliksimumabom, kirurško po-

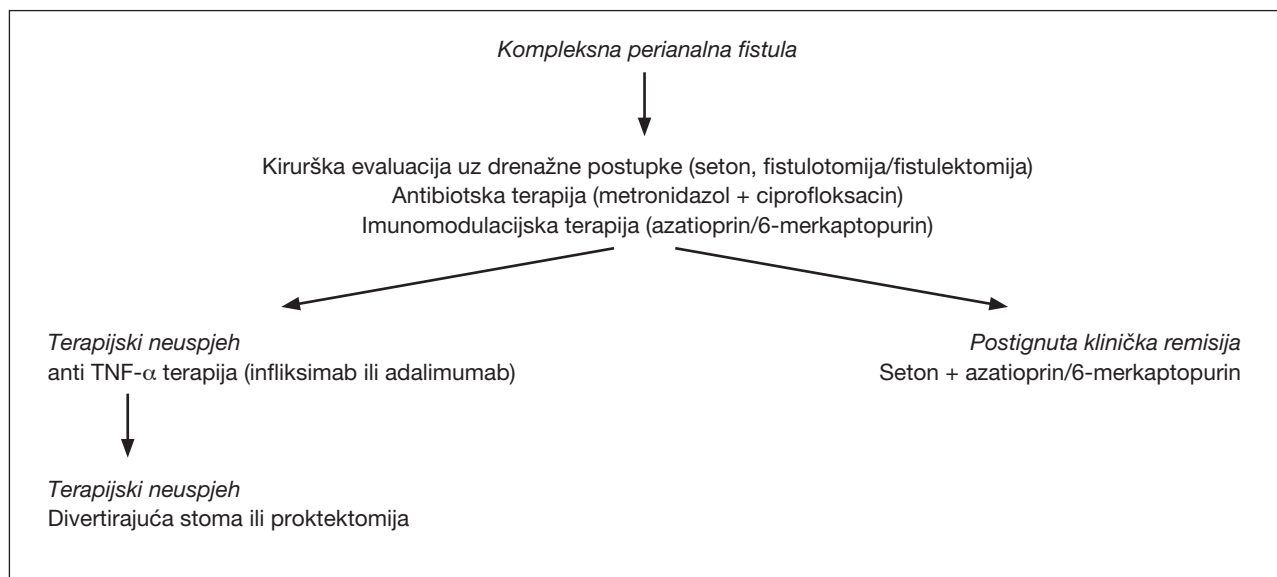
Tablica 1.

Klasifikacija perianalnih fistula prema Parksu

Superfijalne
Intersfinkteričke
Transfinkteričke
Suprasfinkteričke
Ekstrasfinkteričke

Tablica 2.

Terapijski algoritam kompleksnog perianalnog fistulirajućeg oblika Crohnove bolesti



stavljanje setona te metotreksat pokazao se učinkovit u induciranju remisije teškog oblika kompleksne perianalne bolesti (u 74 % bolesnika postignuta je klinička remisija koja se u 50% bolesnika održavala u razdoblju od godine dana) (18). Više kontroliranih kliničkih studija u kojima je procjena zacjeljenja perianalnih fistula bila sekundarni cilj pokazalo je učinkovitost adalimumaba kako u indukciji zacjeljenja fistula, tako i u održavanju kliničke remisije (5,19-21).

Bolesnici koji ne pokazuju terapijski odgovor na azatioprin/metotreksat ili anti-TNF- α , kandidati su za divertirajuću stomu ili proktotomiju (2,10,22). Terapijski algoritam kompleksnog perianalnog fistulirajućeg oblika Crohnove bolesti prikazan je u tablici 2.

LITERATURA

1. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN i sur. Infliximab maintenance therapy for fistulating Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
2. Van Assche G, Dignass A, Panes J i sur. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's Disease. *J Crohn Colitis* 2010;4:63-101.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ i sur. Adalimumab for treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 940-48.
7. Levy C, Tremaine WJ. Management of internal fistulas in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 106-11.
8. Poritz LS, Sehgal R, Berg AS i sur. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 771-75.
9. Pichney LS, Fantry GT, Graham SM i sur. Gastrocolic and duodenocolic fistulas in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 205-11.
10. Rutgeerts P. Review article: treatment of perianal fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 4: 106-10.
11. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63: 1-12.
12. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Ann Intern Med* 2001; 35: 906-18.
13. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ i sur. Healing of perianal Crohn's disease: a follow up study. *Gastroenterology* 1980; 79: 357-65.
14. Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor BI, Steinhart AH. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1993; 7: 571-3.
15. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T et al. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1113-20.
16. Lecomte T, Contou JF, Beaugerie L i sur. Predictive factors of response of perianal Crohn's disease to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1469-75.
17. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M i sur. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries and procedures in fistulating Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862-9.
18. Roumeguere P, Bouchard D, Pigot F i sur. Combined approach with infliximab, surgery and methotrexate in severe fistulating anoperineal Crohn's disease: results from a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 69-76.
19. Hanauer S, Lukas M, Macintosh D i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the human anti-TNF- α monoclonal antibody adalimumab for the induction in patients with moderate to severely active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.
20. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R i sur. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-38.
21. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W i sur. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 8: 1-9.
22. Wiese DM, Schwartz DA. Managing perianal Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 153-61.

S U M M A R Y

TREATMENT OF FISTULIZING CROHN'S DISEASE

A. TONKIĆ and V. BORZAN¹

Department of Internal Medicine, Split Clinical Hospital Centre, Split and ¹Department of Internal Medicine, Osijek Clinical Hospital Centre, Osijek, Croatia

The treatment of fistulating Crohn's disease should include a combined medical and surgical approach and should be defined on an individual basis. Asymptomatic enteroenteric fistulas usually require no treatment, but internal fistulas (gastrocolic, duodenocolic, enterovesical) that cause severe or persistent symptoms require surgical intervention. While low asymptomatic anal-introital fistula may not need surgical treatment, in case of a symptomatic enterovaginal fistula surgery is usually required. There are no controlled-randomized trials to assess the effect of medical treatment for non-perianal fistulating Crohn's disease.

The incidence of perianal fistulae varies according to the location of the disease, with its occurrence varying between 21-23%. The diagnostic approach should include an examination under anesthesia, endoscopy, and either MRI or EUS before the treatment begins. Asymptomatic simple perianal fistulas require no treatment. The presence of a perianal abscess should be ascertained and if present should be drained urgently. In case of a complex perianal disease, seton placement should also be recommended. Antibiotics (metronidazole and ciprofloxacin) are useful for treating complex perianal disease, however, when discontinued, most of the fistulas relapse. The current consensus suggests that azathioprine/6-mercaptopurine is the first line medical therapy for complex perianal disease, which is always given in combination with surgical therapy (seton, fistulotomy/fistulectomy). Anti TNF- α agents (infliximab and adalimumab) should be used as a second choice medical treatment. In refractory and extensive complex perianal disease a diverting stoma or proctectomy should be performed.

Key words: Crohn's disease, non-perianal and perianal fistulas

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/artralgija, 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, Bansi 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

FARMAKOLOGIJA BIOLOŠKIH LIJEKOVA

MARINKO MARUŠIĆ i SILVIO MIHALJEVIĆ¹

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb i ²Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

Unutar skupine upalnih bolesti crijeva dva su najpoznatija entiteta - Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. Razumijevanje njihove patofiziologije te slijeda inflamatorne kaskade dovelo je do otkrića lijekova koji mogu selektivno djelovati na određenu molekulu ili signalni put te ispraviti neravnotežu proinflatornih i antiinflatornih medijatora. Prvi su razvijeni antagonisti TNF- α ; solubilni receptori poput etanercepta te monoklonalna antitijela. Infliksimab je širom svijeta odobren za liječenje umjerenog do teškog te fistulizirajućeg oblika aktivne Crohnove bolesti te teškog oblika ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika koji ne reagiraju na punu i adekvatnu terapiju nekim kortikosteroidom i/ili imunosupresivom, odnosno u onih koji ne podnose ili u kojih postoje medicinske kontraindikacije za takvu terapiju te za liječenje teškog oblika aktivne bolesti kod djece. Razvoj antitijela na infliksimab koji dovede do gubitka djelotvornosti lijeka i alergijskih reakcija otvorile su mjesto primjeni adalimumaba. Na osnovi dostupnih podataka iz pretkliničkih i ranih faza kliničkog ispitivanja još jedan TNF- α antagonist (certolizumab), inhibitori Th 1 polarizacije (fontolizumab, ustekinumab) te inhibitor selektivnih adhezijskih molekula (natalizumab) potencijalno kandidiraju za nove biološke lijekove u liječenju upalnih bolesti crijeva.

Ključne riječi: biološki lijekovi, upalne bolesti crijeva, TNF- α antagonisti

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Marinko Marušić
Klinička bolnica "Sveti Duh"
Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska,
E-pošta: marinko.marusic1@zg.t-com.hr

UVOD

Razumijevanje patofiziologije upalnih bolesti crijeva doprinosi stalnom razvoju bioloških lijekova. Oni mogu selektivno djelovati na određenu molekulu ili signalni put te ispraviti neravnotežu proinflatornih i antiinflatornih medijatora. Antagonisti čimbenika nekroze tumora (anti-TNF- α) prvi su razvijeni i značajno su poboljšali liječenje. U toj skupini postoje dvije podskupine lijekova; solubilni receptori poput etanercepta, onercepta, pegsunercepta i monoklonalna TNF- α antitijela poput infliksimaba i adalimumaba. Zbog antitijela na spomenuta monoklonalna protutijela i mogućeg povećanja učinkovitosti liječenja razvijaju se i drugi lijekovi; inhibitori receptora proinflatornih citokina, blokatori selektivnih adhezijskih molekula i inhibitori Th1 polarizacije. Učinkovitost i sigurnost tih lijekova još se istražuje. U ovom radu donosimo farmakologiju bioloških lijekova, pri čemu je bitno napomenuti da su u Hrvatskoj registrirana dva

biološka lijeka za liječenje upalnih bolesti crijeva – infliksimab (Remicade®) i adalimumab (Humira®) te se nalaze na listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

ANTI-TNF- α LIJEKOVI

TNF- α je homotrimerični proupalni citokin koji gotovo isključivo ili najvećim dijelom izlučuju upalne stanice, u prvom redu monociti-makrofagi i T limfociti. Zamijećeno je da TNF- α ima čitav niz imunomodulacijskih učinaka, npr. povećava izražaj molekula MHC II (osobito na endotelnim stanicama kapilara) i receptora za IL-2 na limfocitima, inducira citotoksične limfocite, aktivira neutrofilne leukocite i pojačava sekreciju drugih citokina pa je teško odrediti koji je osnovni mehanizam djelovanja TNF- α . Povišene razine TNF- α uzrokuju nedostatak u apoptozi limfocita T što za po-

sljedicu ima njihovo nekontrolirano širenje u lamini propriji te pridonosi kroničnoj upali i disfunkciji mukozne barijere crijeva.

Etanercept (Enbrel®)

Etanercept je humani dimerični protein nastao fuzijom dviju topljivih domena p75 TNF receptora i Fc' dijela IgG1 (1). Veže se na membranozni i solubilni oblik TNF- α , ali i na LT- α , inhibirajući biološke učinke oba medijatora (1,2). Proizveden je rekombinantnom DNK tehnologijom u stanicama jajnika kineskog hrčka, a sastoji se od 934 aminokiseline prosječne molekularne težine od oko 150 kDa (2,3). Smatra se da su molekule nastale fuzijom TNF i Fc' dijela ograničene, kao rezultat steričkih prepreka te sprječavaju unakrsno povezivanje više TNF- α trimera (4). Potencijal formiranja niza imunoloških kompleksa povećava vjerojatnost formiranja relativno velikog imunog kompleksa koji se mogu vrlo brzo očistiti iz tijela. Afinitet je snaga reverzibilne, monovalentne povezanosti protutijela i antigena. Izražava se u jedinicama molara kao konstanta disocijacije (KD) antigena, gdje manje vrijednosti KD odražavaju veći afinitet. Budući da je afinitet primarna odrednica koncentracije antitijela potrebni da veže određeni dio antigena važna je odrednica u određivanju terapijske doze. Za etanercept ona iznosi $1,15 \times 10^9$ M (5). Etanercept je pokazao da ima nisku stopu imunogenosti kada je primjenjivan u bolesnika s psorijazom, reumatoidnim artritismom i kongestivnim srčanim zatajenjem. Incidencija anti-etanercept protutijela zabilježena je u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s reumatoidnim artritismom i kroničnim srčanim zatajenjem te iznosi 2 %, odnosno 0,6 % (6,7). Etanercept se aplicira supkutano i apsorbira polako. Iako se apsorbira sporije, supkutana primjena lijekova može dovesti do veće koncentracije u jedinstvenom vremenskom profilu, pogotovo ako se lijek eliminira polako i ima umjerenu dozu održavanja. Za etanercept postoji više načina doziranja. Zbog svoje molekularne težine uglavnom se apsorbira u limfnim žilama, a kako se limfna tekućina drenira u vaskularni sustav, apsorpcija lijeka traje satima. Maksimalna koncentracija etanercepta u serumu bolesnika s psorijazom koji su dvotjednom shemom primali 50 mg iznosila je $4,90 \pm 2,5$ mg/L, 69 ± 48 h do primjene iduće doze (8). Nakon oralne administracije, uopće ne djeluje terapijski, zapažena je niska sustavna bioraspoloživost zbog proteolitičkog djelovanja enzima probavnog trakta i degradacije koja se odvija u kiselom okruženju želuca (9). Etanercept ima najveći volumen raspodjele u stacionarnom stanju s vrijednošću od 12 ± 6 litara (10). Za opseg ekstravaskularne distribucije etanercepta očekuje se da će biti malen (11). Klirens od 160 ± 80 mL/h i poluvrijeme života od $4,25 \pm 1,25$ dana zabilježene su za etanercept (1). Fc' ulomak IgG1 stabilizira etanercept i tri puta povećava

va vrijeme poluživota. Unatoč prisutnosti Fc' ulomka komponente IgG1 koje može inducirati komplement, etanercept u *in vitro* uvjetima nema učinak na lizu stanice posredovanu komplementom. Dimerna struktura etanercepta omogućuje vezanje dvije molekule TNF- α afinitetom 50-1 000 puta većim nego za p75 prirodnog topljivog receptora što daje veće inhibitorno djelovanje etanercept (1,12). Etanercept se veže na LT- α i sprječava interakciju LT- α s odgovarajućim receptorima čime dodatno prigušuje upalni odgovor (1). S farmakološkog stajališta, sposobnost da se etanercept veže za LT- α čini ključnu razliku u odnosu na antitijela poput infliksimaba i adalimumaba.

Onercept

Onercept je rekombinirani oblik solubilnog p55 TNF receptora koji veže transmembranski i solubilni TNF- α (13). Publicirane su tri studije na zdravim dobrovoljcima kako bi se ispitala njegova farmakokinetika, farmakodinamika i sigurnost. Ispitanici su dobivali onercept prema nekoliko shema primjene; jednokratnu intravenoznu dozu od 5, 10, 15, 50 i 150 mg, jednokratnu supkutanu dozu od 150 mg i šest ponavljanih supkutanih doza od 50 mg. Lijek je pokazao linearnu farmakokinetiku koja bi se najbolje mogla objasniti trieksponencijskim modelom. Spora apsorpcija onercepta nakon supkutane i intramuskularne primjene ukazuje da je apsorpcija ograničavajući proces (14). Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 15 h, što je bilo produljeno na 21 h nakon primjene šest ponavljanih supkutanih doza. Ukupni klirens je procijenjen na 4 L/h, a volumeni distribucije početnog i stabilnog stanja iznose 4 litre, odnosno 10 litara. Bubrežni klirens je minimalan, predstavlja 2,5 % sveukupnog klirensa te nakon povećanja doze ostaje isti. Lijek se najviše istražuje za primjenu u liječenju srednje teških do teških oblika psorijaze, iako je idealan kandidat za antagoniziranje TNF- α i u drugim upalnim bolestima (15).

Infliksimab (Remicade®)

Infliksimab je bio prvi anti-TNF- α lijek kojem je dokazana učinkovitost u liječenju Crohnove bolesti pa je za tu indikaciju dobio odobrenje Europske agencije za ocjenu medicinskih proizvoda i Američke agencije za hranu i lijekove. Infliksimab je kimerično IgG1 κ monoklonalno antitijelo koje neutralizira aktivnost TNF- α vežući se na solubilni i transmembranozni oblik TNF- α i na taj način inhibira vezanje TNF- α na njegove receptore (16). Ima molekularnu masu od 149,1 kDa i proizvodi se rekombinantnom tehnologijom (17). Kao rezultat trimerične strukture TNF- α i bivalentne prirode antitijela kao što je infliksimab mogu se formirati razni imuni kompleksi (4). Scallon i sur.

smatraju da infliksimab ima KD $4,5 \times 10^{10}$ M u usporedbi s $1,15 \times 10^9$ M za etanercept (5). Veći afinitet za TNF- α pokazuje infliksimab što ima za posljedicu veću stabilnost TNF- α /infliksimab kompleksa. Smith i sur. iznijeli su oprečne rezultate, KD vrijednosti od $2,35 \times 10^{11}$ M za etanercept i $1,17 \times 10^{10}$ M za infliksimab (18). Daljnja istraživanja koja ispituju obvezujuće karakteristike obih lijekova moći će konačno utvrditi vrijednosti KD. U studijama se izvještava o različitoj učestalosti stvaranja protutijela u rasponu od 8-68 % bolesnika koji su primali infliksimab (6,19). Istodobna terapija metotreksatom povezana je sa smanjenom pojavnosću protutijela. Infliksimab se aplicira intravenozno u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine u intervalima 6-8 tjedana u bolničkim uvjetima. Ne može se aplicirati oralno, jer probavni sustav neutralizira djelovanje lijeka. Infliksimab ima obujam raspodjele 3-5 litara (20). Volumen raspodjele u stacionarnom stanju je ponajprije unutar vaskularnog prostora i distribuira se malo izvan vaskularnog prostora u upaljena tkiva. Metabolizam lijeka ovisi o vrijednostima albumina u serumu. Što su više vrijednosti albumina u serumu veća je koncentracija lijeka, sporije je izlučivanje i na taj način produženo je poluvrijeme izlučivanja lijeka. Farmakokinetika lijeka ne korelira s promjenama u vrijednostima transaminaza i klirensa kreatinina (21). Moglo bi se očekivati da se infliksimab unatoč mišjoj promjenjivoj regiji metabolizira i eliminira na sličan način kao većina imunoglobulina, s recikliranjem aminokiselina i eliminacijom putem žuči i urina. Pretpostavlja se da se imunoglobulini metaboliziraju ponajprije u mjestima koja su u brzom ravnoteži s plazmom, međutim, točne anatomske lokacije katabolizma antitijela tek treba identificirati (22). Iako se infliksimab dobro podnosi u većini slučajeva, mogu se razviti teške nuspojave, uključujući i teške infekcije, lupoidni sindrom, akutnu infuzijsku reakciju, odgođenu preosjetljivost, demijelinizirajuće bolesti, zatajenje srca, povećani rizik za limfom te smrt (23-25).

Adalimumab (Humira®)

Adalimumab je rekombinantno IgG1 monoklonalno antitijelo koje se sastoji od dva κ laka lanca i dva IgG1 teška lanca. Proizveden je rekombinantnom DNK tehnologijom u stanicama jajnika kineskog hrčka i pročišćen procesima koji uključuje virusnu inaktivaciju i korake odstranjivanja (26). Lijek se specifično veže za TNF- α i neutralizira biološku funkciju TNF- α blokirajući njegovu interakciju sa staničnim TNF- α receptorima p55 i p75. Također modificira biološke reakcije koje inducira i regulira TNF- α , uključujući promjene u razinama adhezijskih molekula koje su odgovorne za migraciju leukocita (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1). Iako se lijek vezuje za solubilni i membranozni oblik TNF- α , ne veže se i ne neutralizira LT- α (27). Adali-

mumab se sastoji od 1330 aminokiselina i ima molekularnu težinu od oko 148 kDa (27). Adalimumab ima relativno visoku sklonost vezanju s TNF- α , studije su izvijestile o rasponu konstante disocijacije (KD) u rasponu od $7,05 \times 10^{11}$ M do $1,0 \times 10^{10}$ M (28). Adalimumab formira niz imunoloških kompleksa različite težine što će na kraju dovesti do formiranja termički stabilne molekule koja se sastoji od kružnog lanca tri izmjenična adalimumaba i TNF- α koji teži otprilike 598 kDa. Za imuni kompleks takve težine se očekuje da se očisti iz tijela vrlo brzo, što adalimumab čini vrlo učinkovitom molekulom za vezanje i uklanjanje TNF- α iz cirkulacije (29). Kao rezultat svoje strukturne sličnosti s ljudskim IgG1 i zato što nije kimerično antitijelo, adalimumab ima smanjenu imunogenost u odnosu na infliksimab ili etanercept te samim time ne zahtijeva paralelnu primjenu imunosupresiva (azatioprina ili metotreksata) (30). Adalimumab se može primjenjivati u obliku supkutanih injekcija različitim terapijskim shemama (20). Nakon supkutane primjene jednokratne doze od 40 mg adalimumab se sporo apsorbira i raspodjeljuje po tkivima, a vršne koncentracije u serumu postižu 5 dana nakon primjene. Prosječna apsolutna bioraspoloživost adalimumaba nakon primjene jednokratne subkutane doze bila je 64% (31). Nakon primjene doze od 0,5 mg/kg adalimumab se izlučuje brzinom 11-15 ml/h, a volumen raspodjele iznosi 4,7-6 litara (31). Srednje vrijeme polovičnog izlučivanja u terminalnoj fazi približno je dva tjedna. Nakon supkutane primjene adalimumaba u početnoj dozi od 80 mg, a zatim svaka dva tjedna u dozi od 40 mg minimalne stabilne koncentracije u serumu bile su 5 μ g/mL (31). Povećana stopa klirensa adalimumaba zabilježene su u bolesnika koji su razvili antitijela na adalimumab, a smanjena stopa klirensa zabilježena je u starijih bolesnika (31).

Certolizumab (Cimzia®)

Certolizumab je treći lijek iz skupine TNF- α inhibitora odobren od Američke agencije za hranu i lijekove za liječenje Crohnove bolesti. To je jedini TNF inhibitor kod kojeg je korištena tehnologija pegilacije. U Švicarskoj je lijek u rujnu 2007. godine dobio odobrenje za liječenje Crohnove bolesti. Europska agencija za lijekove ima negativno mišljenje o certolizumabu za liječenje Crohnove bolesti i odbila je dati odobrenje u svibnju 2008. godine zbog nedostatka dokaza o učinkovitosti (preniska da bi bila relevantna) i kratkog trajanja istraživanja (32). Certolizumab je humanizirano antitijelo s Fab' ulomkom koji je specifičan za TNF- α . Fab' ulomak je proizveden rekombinantnom tehnologijom u *E. coli* i konjugiran s molekulom polietilenglikola teškom 40 kDa. Tom konjugacijom je povećana hidratacija i pokretljivost u otopini te postignuta zaštita od enzimskih degradacija i sporija bubrežna filtraci-

ja koja omogućuje certolizumabu dulji poluvijek života i manji broj primjena. Teorijski, postoji manji rizik od alergijskih reakcija i razvoja protutijela jer je certolizumab humanizirano pegilirano protutijelo (33). Za razliku od ostalih TNF- α inhibitora certolizumab ne sadrži Fc' ulomak antitijela koji aktivira komplement i lizu stanice, što bi trebalo povećati sigurnost njegove primjene (33). Metabolizam lijeka nije proučavan kod ljudi. Eliminacija lijeka se događa putem urina, što je potvrđeno samo na animalnom modelu. Poluvijek života lijeka iznosi 14 dana. Volumen distribucije u stacionarnom stanju iznosi 6,4 litara. Preporučeno doziranje za certolizumab kod liječenja Crohnove bolesti je 400 mg (dano kao dvije supkutane injekcije od 200 mg) inicijalno te 2 i 4 tjedna nakon inicijalne primjene u istoj dozi supkutanim apliciranjem. Pacijenti s kliničkim odgovorom mogu primiti preporučenu dozu održavanja 400 mg supkutano svaka 4 tjedna (34). Antitijela na certolizumab razvila su se u 8 % ispitanika, što odgovara podacima drugih TNF- α inhibitora (35). Zbog ozbiljnih nuspojava, male učinkovitosti i nedostatka potvrde dugoročne sigurnosti uzimanja lijeka, potrebna su istraživanja s većim brojem ispitanika.

TERAPIJA TEMELJENA NA INHIBICIJI TH1 POLARIZACIJE

Za inhibiciju Th1 polarizacije mogu se koristiti monoklonalna antitijela protiv IL-12, interferona- γ , IL-18 te receptora IL-10.

Fontolizumab (HuZAF)

Fontolizumab je humanizirani oblik mišjeg IFN- γ antitijela, dimerne strukture, proizveden pomoću rekombinantne tehnologije, prosječne molekularne težine 150 kDa (37). Pokazao je dobru sigurnost i podnošljivost u fazi I/II, dvostrukog slijepog istraživanja kontroliranog sa skupinom koja je dobivala placebo, a bile su primijenjene jedna ili više doza te postupno povećanje doze u bolesnika s umjerenim do teškim oblikom Crohnove bolesti (38). Farmakokinetika se najbolje opisuje bieksponencijalnim padom s početno brzom fazom distribucije nakon koje slijedi spora faza eliminacije. U skladu s ranijim nalazima, fontolizumab ima nizak klirens (0,16-0,18 mL/h/kg) i dug poluvijek života (17 dana). Zamijećen je nizak početni volumen distribucije, 45 i 55 mL/kg za doze 4 mg/kg, odnosno 10 mg/kg, malen volumen raspodjele u stabilnom stanju, 83 i 94 mL/kg

za doze 4 mg/kg, odnosno 10 mg/kg skupine. Očekuje se umjerena akumulacija lijeka u stabilnom stanju primjenom mjesečnih intravenskih infuzija. Ovi glavni farmakokinetički parametri ukazuju na kinetiku neovisnu o dozi. Varijacije u farmakokinetičkim vrijednostima između bolesnika bile su manje od 33 % (39). Statistički značajno smanjenje koncentracije C-reaktivnog proteina u ispitanika koji su primali fontolizumab ukazuje na biološki učinak. Potrebna su daljnja istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se procijenila učinkovitost i opravdanost primjene (40).

Ustekinumab (Stelara®)

Ustekinumab je ljudsko IgG1 κ monoklonalno protutijelo sa zajedničkim p40 jedinicom IL-12 i IL-23. Odobren je u Njemačkoj za liječenje psorijaze, a smatra se da ima učinka i u liječenju Crohnove bolesti (41,42).

TERAPIJA TEMELJENA NA INHIBICIJI STANIČNE ADHEZIJE

Novačenje i migracija limfocita bitan je korak za inicijaciju te podržavanje upale u upalnim bolestima crijeva. Selektivna blokada adhezijskih molekula pomoću monoklonalnih protutijela usmjerenih protiv integrina i antisense oligonukleotida trenutno se najviše istražuju.

Natalizumab (Tysabri®)

Natalizumab je kimerično rekombinantno humano IgG4 antitijelo protiv $\alpha 4$ integrina. Nakon dokazivanja učinkovitosti i sigurnosti u prekliničkim i fazi II kliničkih studija (16,43) treća faza kliničkih studija (ENACT-1, ENACT-2) donijela je zaključke da je natalizumab lijek za postizanje kliničke remisije u pacijenata koji ne reagiraju na drugu biološku terapiju (44). Nakon izvješća o tri slučaja progresivne multifokalne leukoencefalopatije, dva u pacijenata s multiplom sklerozom i jednog u pacijenta s Crohnovom bolešću, pojavila se određena zadržka u upotrebi natalizumaba (45). U siječnju 2008. godine Američka agencija za lijekove i hranu odobrila je natalizumab za indukciju remisije i održavanje remisije za umjerene do teške oblike Crohnove bolesti. U zemljama Europske unije nije dobio odobrenje zbog zabrinutosti oko omjera koristi i rizika.

LITERATURA

1. ENBREL®(etanercept). Product monograph. Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, 2003.
2. Gudbrandsdottir S, Bliddal H, Petri A i sur. Plasma TNF binding capacity profiles during treatment with etanercept in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 385-8.
3. Goffe B, Cather JC. Etanercept: An overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (Suppl 2.): 105-11.
4. Kohno T, Stevens SR, Louie JS. Adalimumab and infliximab bind to Fc-receptor and C1q and generate immunoprecipitation – A different mechanism from etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 400.
5. Scallon B, Cai A, Solowski N i sur. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 418-26.
6. Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: Clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 19-22.
7. Foerder C, Rogge M. Immunogenicity of Enbrel: clinical trial observations. Annual European Congress of Rheumatology, 2002.
8. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: How do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 12-8.
9. Tang L, Persky AM, Hochhaus G, Meibohm B. Pharmacokinetic aspects of biotechnology products. *J Pharm Sci* 2004; 93: 2184-204.
10. Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, Simcoe DK, Lebsack ME. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 161-4.
11. Rowland M, Tozer TN, ur. Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1995.
12. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 2005; 7: 251-9.
13. Rutgeets P, Lemmens L, Van Assche G i sur. Treatment of active Crohn's disease with onercept (recombinant human soluble p55 tumor necrosis factor receptor): results of a randomized, open-labeled, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 185-92.
14. Glatt S, Fuseau E, Buraglio M, Nguyen QT. Population pharmacokinetics of onercept in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1295-304.
15. Trinchard-Lugan I, Ho-Nguyen Q, Bilham WM, Buraglio M, Ythier A, Munafo A. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human tumour necrosis factor-binding protein-1 (Onercept) injected by intravenous, intramuscular and subcutaneous routes into healthy volunteers. *Eur Cytokine Netw*. 2001; 12: 391-8.
16. Sandborn WJ, Faubion WA. Biologics in inflammatory bowel disease: how much progress have we made? *Gut* 2004; 54: 1366-73.
17. REMICADE®(infliximab) product monograph. Malvern: Centocor, Inc., 2001.
18. Smith TD, Friend D, Smith CA. Comparative TNF Binding Characteristics of Etanercept (Enbrel) and Infliximab (Remicade). European Congress of Rheumatology, 2002.
19. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 917-24.
20. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol* 2005; (Supl 74.): 13-8.
21. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olon A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 297-308.
22. Waldmann TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. *Prog Allergy* 1969; 13: 1-110.
23. Hanauer SB, Feagen BG, Lichtenstein GR i sur. Maintenance infliximab for Chron's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
24. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN i sur. Infliximab maintenance for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
25. Colombel JF, Loftus EV, Tremain JW i sur. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31.
26. Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Supl. 2.): 70-3.
27. Sandborn WJ. New concepts in anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2005; 5: 10-8.
28. Santora LC, Kaymakcalan Z, Sakorafas P, Krull IS, Grant K. Characterization of noncovalent complexes of recombinant human monoclonal antibody and antigen using cation exchange, size exclusion chromatography, and BIAcore. *Anal Biochem* 2001; 299: 119-29.
29. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature* 1986; 319: 516-8.
30. Sorbera LA, Rabasseda X, Castaner RM. Adalimumab: antiarthritic treatment of IBD. *Drugs Future* 2001; 26: 639-46.
31. HUMIRA®(adalimumab) product monograph. North Chicago: Abbott Laboratories, 2005.
32. FDA Center for Drug Evaluation and Research Application Number: BLA 235160. Division Director Review – BLA/STN 125160 Cimzia (certolizumab pegol). Drugs@FDA.gov. Pristupljeno na FDA: <http://www.accessdata.fda.gov> 9. rujna 2009.
33. Barnes T, Moots R. Targeting Nanomedicines in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on certolizumab. *Int J Nanomed* 2007; 2: 3-7.
34. UCB, Inc. Cimzia® product information. Smyrna, 2009.

35. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, i sur. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 807-18.
36. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC i sur. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 239-50.
37. Statement on a nonproprietary name adopted by the Usan Council - Fontolizumab, American Medical Association
38. Rutgeerts P, Reinisch W, Colombel J-F i sur. Preliminary results of a phase I/II study of HuZAF, an anti-IFN-gamma monoclonal antibody, in patients with moderate to severe active Crohn's disease. American Gastroenterological Association from Digestive Disease Week, May 19-22, 2002, abstract 505.
39. Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S i sur. Fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 1131-7.
40. Reinisch W, de Villiers W, Bene L. Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16: 233-42.
41. Scherl EJ, Kumar S, Warren RU. Review of the safety and efficacy of ustekinumab. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 321-8.
42. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL i sur. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b study of ustekinumab, a human monoclonal antibody to IL-12/23p40, in patients with moderately to severely active Crohn's disease: results through week 22 from the Certifi trial (abstract). *Gastroenterology* 2011; 140: 109.
43. Lim WCh, Hanauer SB. Emerging biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disorders* 2004; 4: 66-84.
44. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al.; International Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy (ENACT-1) Trial Group; Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912-25.
45. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R i sur. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005; 353: 362-8.

S U M M A R Y

PHARMACOLOGY OF BIOLOGIC MEDICATIONS

M. MARUŠIĆ and S. MIHALJEVIĆ¹

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Sveti Duh Clinical Hospital, Zagreb and ¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Osijek Clinical Hospital Centre, Faculty of Medicine, Josip Juraj Strossmayer University, Osijek, Croatia

Two major types of inflammatory bowel diseases (IBD) are Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Insights into their pathophysiology and inflammatory cascade have led to the discovery of medications that can have a selective effect on a particular molecule or signal pathway and correct an imbalance in pro- and anti-inflammatory mediators. The first to be developed were the TNF- α antagonists, soluble receptors like etanercept and monoclonal antibodies. Infliximab has been approved worldwide for treatment of moderate to severe and active fistulizing forms of Crohn's disease, as well as for severe forms of ulcerative colitis in adults who do not react to full and adequate corticosteroid and/or immunosuppressive therapy, i.e. for patients who have problems with or medical contraindications to such therapy and for treatments of severe forms of active disease in children. Adalimumab can be applied in cases when antibodies develop as a reaction to infliximab, leading to reduced drug efficacy and allergic reactions. According to the available data from preclinical tests and earlier phases of clinical tests, potential candidates for new biological medications in treating IBDs are another TNF- α antagonist (certolizumab), inhibitors of Th1 polarisation (fontolizumab, ustekinumab) and selective adhesion-molecule inhibitors (natalizumab).

Key words: biologics, inflammatory bowel diseases, TNF- α antagonists

NUSPOJAVE I KONTRAINDIKACIJE ZA BIOLOŠKU TERAPIJU U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

BRANKO TROSKOT i MIROSLAV ŠIMUNIĆ

*Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti,
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb i ¹Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju,
Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska*

Nuspojave blokatora TNF- α variraju po učestalosti i težini, a uglavnom se odnose na imunogenost (sposobnost izazivanja imunološke reakcije), infekcije, maligne bolesti, srčanu insuficijenciju, demijelinizirajuće bolesti i dr. Blokatori TNF- α se ne smiju primijeniti u bolesnika koji su imali ozbiljne reakcije preosjetljivosti, jer mogu izazvati stvaranja antitijela i razvoj sindroma sličnog lupusu. Urtikarija, dispneja, anafilaktička reakcija i hipotenzija također se mogu pojaviti nakon primjene TNF- α blokatora. Uz to je povećan rizik razvoja ozbiljnih infekcija (tuberkuloza, invazivne gljivične, bakterijske i virusne infekcije te infekcije izazvane oportunističkim patogenima). Stoga svim pacijentima treba napraviti probir na sistemske ili lokalizirane infekcije prije početka terapije i najprije izliječiti infekciju. Blokatori TNF- α mogu biti povezani s limfomima ili drugim malignomima posebno ako se kombiniraju s drugim imunosupresivnim lijekovima, pa je u bolesnika koji u osobnoj anamnezi navode malignu bolest potreban oprez. Kontraindicirani su u bolesnika s umjerenim do teškim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA klasa III / IV). TNF- α inhibitori mogu reaktivirati virus hepatitisa B (HBV) u bolesnika koji su kronični nositelji. Serološki negativne bolesnike treba cijepiti, a pacijente koji su pozitivni treba pažljivo pratiti tijekom i nakon prestanka terapije. Oštećenje jetre uzrokovano ovim lijekovima može se manifestirati akutnim zatajenjem jetre, žuticom, hepatitisom i kolestazom. Blokatori TNF- α su povezani s CNS manifestacijama sustavnog vaskulitisa i nastankom ili pogoršanjem poremećaja CNS-a i perifernih demijelinizirajućih poremećaja.

Ključne riječi: blokatori TNF- α , nuspojave, kontraindikacije, probir

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Branko Troskot, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice"
Vinogradska c. 29
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: btroskot@gmail.com

1. UVOD

Brojni štetni učinci liječenja inhibitorima alfa faktora tumorske nekroze (anti-TNF alfa lijekovima) su prepoznati tijekom predkliničkih i kliničkih studija ili tijekom redovnog postmarketinškog praćenja nuspojava u bolesnika u kojih je takvo ciljano liječenje indicirano. Nuspojave koje se razvijaju mogu biti opasne čak i do te mjere da postaju kontraindikacija za primjenu. Ipak, rizik neželjenih učinaka treba uvijek promatrati u kontekstu koristi za bolesnika, ali i u kontekstu štetnih učinaka koji se i inače javljaju tijekom liječenja imunoloških bolesti konvencionalnom terapijom (glukokortikosteroidi, metotreksat, tiopurini, ciklosporin). Nuspojave te potonje terapije su također značajne, a nerijetko i teže od uočenih nuspojava u liječenju anti-TNF alfa lijekovima. Zbog toga odluka o propisivanju

bilo kojeg poznatog inhibitora alfa faktora tumorske nekroze mora biti strogo individualizirana, vodeći računa kako o indikaciji i farmakološkim svojstvima lijeka, tako i rizičnom profilu pojedinog bolesnika. Nuspojave variraju po učestalosti i težini, a uglavnom se odnose na: imunogenost (sposobnost izazivanja imunološke reakcije), infekcije, maligne bolesti, srčanu insuficijenciju, demijelinizirajuće bolesti i dr.

2. IMUNOGENOST

Imunogenost anti-TNF alfa lijekova se predočava stvaranjem neutralizirajućih antitijela s posljedičnim smanjenjem kliničke učinkovitosti i alergijskim manifestacijama te nastankom autoantitijela i autoimunih bolesti.

2.1. *Neutralizirajuća antitijela* su značajan problem u liječenju infliksimabom, a nastaju zbog kimeričke strukture lijeka u kojoj se humana antitijela stvaraju na mišju komponentu. Humana antihimerična antitijela (HACA) se javljaju u bolesnika liječenih infliksimabom u vrlo visokom postotku (od 40 % do 75 %, ovisno o istodobnom uzimanju imunomodulatora) i uz alergijske nuspojave izravno utječu na smanjeni terapijski odgovor na lijek i njegovo skraćeno djelovanje. To dovodi do potrebe medikamentnog predtretmana prije infuzije infliksimaba, skraćanja vremena između infuzija i/ili povećanja doze. Razumije se da to ima svoje medicinske, etičke i ekonomske implikacije. Zbog toga se preporuča, u cilju smanjenja stvaranja HACA, neprekidna terapijska shema za infliksimab, konkomitantna upotreba imunomodulatora (nema razlike je li to azatioprin, 6-merkaptopurin ili metotreksat) i predtretman s kortikosteroidima (1,2). Uspješnost takvih preventivnih mjera može se uz kliničke pokazatelje dokazati i laboratorijski određivanjem serumske koncentracije infliksimaba i antitijela na infliksimab, čiji rezultati mogu biti od prediktivne važnosti za razvoj alergijskih reakcija, kakvoću terapijskog odgovora i dužinu djelovanja infliksimaba. Stvaranje antitijela nije povezano sa spolom, mjestom bolesti, pušačkim statusom ili upotrebom mesalazina ili kortikosteroida (3).

Što se adalimumaba tiče, stvaranje humanih antihumanih antitijela (HAHA) je puno manje izraženo (2,8 %), a klinički učinak se nije razlikovao kada je adalimumab bio ordiniran kao monoterapija ili kada je bio propisan zajedno s imunomodulatorom (4). U radu Barteldsa i sur. HAHA su dokazana u 17 % ispitanika, i u njih je učinak liječenja bio slabiji tako da pitanje opravdanosti monoterapije adalimumabom ostaje otvoreno (5).

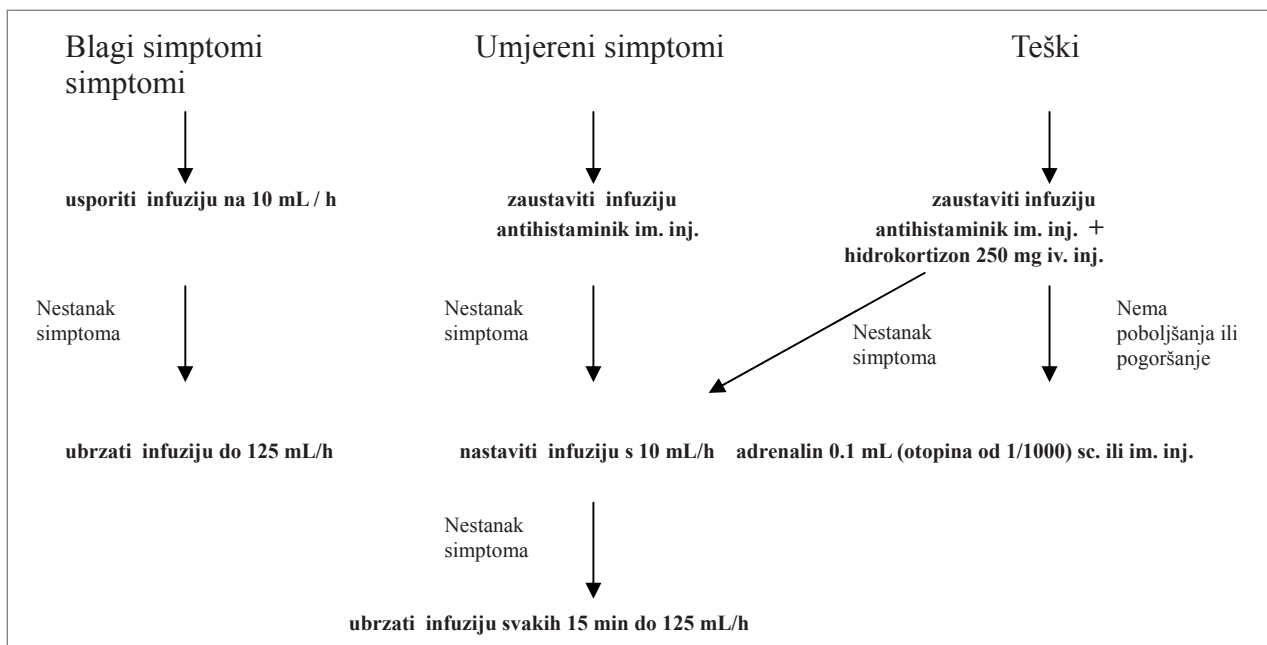
2.2. *Reakcije na mjestu injiciranja* su česte, ali i ne teške kožne nuspojave (eritem i/ili osjetljivost u području mjesta aplikacije lijeka) koje se javljaju u supkutanoj primjeni lijekova (etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol). Češće se javljaju u prvom mjesecu liječenja, traju tri do pet dana, i u pravilu, ne zahtijevaju prekid terapije. Kumulativna incidencija u šest-mjesečnoj studiji iznosila je za etanercept 37 % (6).

2.3. *Infuzijske reakcije* pri primjeni infliksimaba se dijele na akutne (u 90 % slučajeva) i odgođene, a po težini se dijele na blage, umjerene i teške. *Akutne* se javljaju za vrijeme ili unutar 2 sata od infuzije i uglavnom su karakterizirane nespecifičnim simptomima (mučnina, glavobolja, temperatura) koji nisu posredovani s IgE, te se smatraju anafilaktoidnim (nealergijskim) reakcijama. Suprotno tome, ponekad se javljaju prave anafilaktične reakcije posredovane s IgE (tip I) pri čemu se

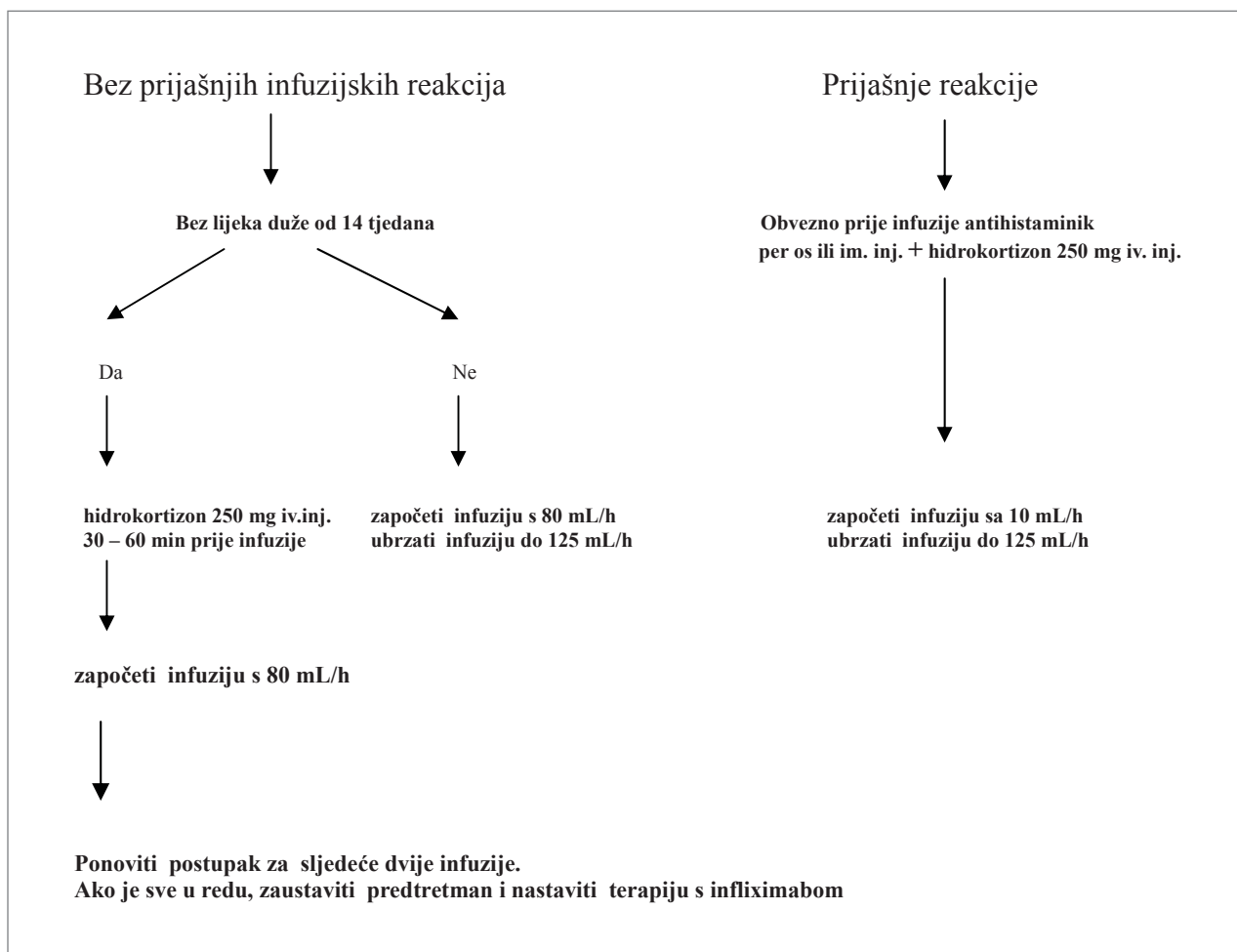
javlja bol u prsima, hipotenzija, bronhospazam i urtikarija (7). Akutne infuzijske reakcije se prema podacima iz studije ACCENT 1 javljaju u 23 % bolesnika, a 3,8 % klasificirano je u teške oblike. *Odgođene infuzijske reakcije* se javljaju unutar 14 dana, a najčešće između petog i sedmog dana nakon reinfuzije i u pravilu traju tri do pet dana. Po kliničkoj slici podsjećaju na serumsku bolest (kožni osip, artralgijske, mialgijske, slabost i temperatura), te mogu biti blaga reakcija tipa III posredovana imunim kompleksima. Prevalencija odgođene hipersenzitivne infuzijske reakcije na infliksimab je prema studiji ACCENT 1 2,3 % (2).

Liječenje i profilaksa, kako akutnih tako i odgođenih infuzijskih reakcija, predstavljaju značajnu sastavnicu u liječenju infliksimabom, jer je oko 20 % liječenih infliksimabom imalo infuzijsku reakciju (8). Upravo zbog sigurnosti bolesnika, u uvjetima postojanja adalimumaba i certolizumab pegola na tržištu, postoji tendencija preusmjerenja bolesnika na te lijekove zbog njihove dokazano smanjene imunogenosti. Kao što je istaknuto, većina akutnih infuzijskih reakcija je blaga i povlači se na usporavanje infuzije i/ili davanje acetaminofena (Paracetamol®). U slučaju umjerenih teških reakcija ili ako simptomi perzistiraju, infuzija mora biti obustavljena, treba dati antihistaminik (9). U obzir dolazi i iv. davanje hidrokortizona (250 mg) ili metilprednizolona (125 mg), unatoč njihovom odgođenom učinku, jer skraćuju trajanje nuspojava i prevenciraju ponovno javljanje simptoma. Nakon prestanka simptoma infuzija se može nastaviti, ali u niskoj dozi od 10 mL/h, s postupnim povišenjem svakih 15 minuta uz pomno praćenje vitalnih znakova u bolesnika. Ponovna pojava simptoma znači da infuziju treba obustaviti. U teškoj reakciji s kardiopulmonalnim simptomima (bol u prsima, dispneja, hipotenzija) infuzija infliksimaba se prekida, provode se resuscitacijske mjere u potrebnom obujmu (infundira se fiziološka otopina, osigurava se oksigenacija, medikamentna terapija). Antihistaminik se daje im. zajedno s hidrokortizonom iv. U slučaju da se simptomi ne stišaju na provedene mjere, ili su prisutni i alergijski simptomi, treba dati adrenalin polagano sc. ili im. u dozi od 0,1 do 0,5 mL 1/1000 otopine (1 mg/mL), uz nadziranje vitalnih znakova. Po potrebi, postupak s adrenalinom se može ponavljati svakih 5 minuta (sl. 1.) (8).

U bolesnika s anamnestičkim podatkom o infuzijskoj reakciji treba provesti profilaksu, predtretman s antihistaminikom (oralno ili intramuskularno) ili hidrokortizonom iv. pola sata prije infuzije s infliksimabom (koju treba dati u reduciranoj dozi od 10 mL/h ili 4 kapi u minuti). Monitoriranjem sveukupne situacije doza infliksimaba se može postupno povišivati svakih 15 minuta (sl. 2.) (8).



Sl. 1. Liječenje akutne infuzijske reakcije (preuzeto iz lit. cit. 8)



Sl. 2. Profilaksa infuzijskih reakcija (preuzeto iz lit. cit. 8)

Odgodene infuzijske reakcije treba kontrolirati samo s visokim dozama glukokortikosteroida intravenski ili oralno u razdoblju od pet do sedam dana, a to vrijedi i za svaku buduću programiranu terapijsku infuziju infliksimaba.

2.4. Autoantitijela. Bolesnici na anti-TNF- α terapiji, poglavito se to odnosi na infliksimab, razvijaju antinuklearna antitijela (ANA) i antitijela na dvostruku uzvojnici DNA (anti-dsDNA). U studiji ATTRACT, u liječenju infliksimabom bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA), ANA su se razvila u 62 % u komparaciji sa 27 % u ispitanika koji su primali placebo, a anti-dsDNA u 15 % u komparaciji sa 0 % tretiranih placebom. U nekih se bolesnika na terapiji adalimumabom razvio sindrom sličan lupusu, a simptomi su nestali nakon obustave adalimumaba (10). Za sada nema pokazatelja koji bi podržali rutinsko određivanje ANA i anti-dsDNA u kliničkoj praksi.

2.5. Autoimune bolesti. Potvrda razvoja autoimunih bolesti u vezi s anti-TNF- α terapijom se očituje u vremenskoj podudarnosti razvoja autoimune bolesti i liječenja biologicima, nestankom simptoma s obustavom terapije, opetovanim pojavljivanjem i pogoršanjem simptoma pri pokušaju ponovnog uvođenja terapije s anti-TNF- α lijekom i, u nekoliko slučajeva, pojavom leukocitoklastičkog vaskulitisa na mjestu injiciranja etanercepta. Do prosinca 2006. god. u medicinskoj literaturi je objavljeno 113 slučajeva vaskulitisa, 92 slučaja lupusa i 24 slučaja intersticijske plućne bolesti (10).

Vaskulitis. Većina vaskulitisa (do 90 %) se manifestiralo na koži, preko 50 % je imalo purpuričnu sliku i preko 60 % su leukocitoklastični. Na obustavu TNF blokatora kožne promjene se povlače u 90 % slučajeva, ali se s ponovljenim davanjem lijeka vraćaju u 75 % oboljelih (10).

Sistemni lupus eritematodes. U preko 70 % oboljelih bila su pozitivna ANA i anti-dsDNA, klinički su bile izražene kutane promjene i artritis, a klinička slika se povlači s obustavom biologika (10).

Intersticijska plućna bolest se vrlo rijetko javlja u bolesnika pod terapijom s anti-TNF alfa lijekovima, a karakterizira je teži tijek. Osnovna bolest je najčešće RA, pa se postavlja pitanje etiološkog faktora (10).

Uveitis je s opisanih 43 slučaja u osam godina praćenja (do siječnja 2006. god.) također vrlo rijetka komplikacija primjene TNF blokatora koja se uglavnom javlja na primjenu etanercepta, a znatno rjeđe nakon infliksimaba i adalimumaba. Autor zaključuje da se u slučaju pojave uveitisa u bolesnika na terapiji s etanerceptom, ako nema neku bolest uz koju se javlja i uveitis,

može nastaviti liječenje adalimumabom ili infliksimabom (11).

Psorijaza. US FDA je nedavno revidirala 69 slučajeva novonastale psorijaze, uključujući i pustulozne i palmoplantarne oblike koji su se javili u gotovo polovine bolesnika. Svi su bili liječeni s TNF alfa blokatorima za uobičajene indikacije osim psorijaze i psorijatičnog artritisa (12). Sherlock i sur. (13) su opisali novonastalu psorijazu u 13 od 118 djece liječene infliksimabom, a ta je tema paradoksalne nuspojave potakla raspravu o mogućim mehanizmima nastanka. Prekidom TNF alfa blokade došlo je u većine bolesnika do poboljšanja (14).

3. INFEKCIJE

Uvođenjem biološke terapije kao novog oružja u liječenju IBD, mnogi su istraživači kliničari preporučivali kombiniranje imunosupresivnih lijekova s biologicima u namjeri da se smanji stvaranje anti-bioloških antitijela, te time, a i rezonom udruženog učinka, poboljša rezultat liječenja. Glede terapijskog učinka, pitanje opravdanosti kombinirane terapije još je predmet pozivanja na rezultate raznih studija, a neki generalni stavovi će uvijek morati biti prilagođeni situaciji i potrebama svakog bolesnika osobno. Međutim, postalo je nedvojbeno jasno da je kombinirana terapija opteretila tijek liječenja brojnim, lakšim ili težim nuspojavama, a pred ordinarijusa, ali i bolesnika, stavila dileme o procjeni odnosa korist vs. rizici liječenja. U sjeni kombinirane terapije, dobar dio nuspojava se pripisuje biološkoj terapiji, najčešće neopravdano.

3.1. Bakterijske infekcije. Infekcije u općoj IBD populaciji nemaju povećanu stopu incidencije, pa postoji konsenzus među ekspertima da IBD bolesnici nisu sistemski imunokompromitirani, osim u uvjetima imunosupresivne terapije ili malnutricije (15). Fiziološki, TNF-alfa igra značajnu ulogu u odgovoru imunog sustava na razne infektivne agense, pa liječenje anti-TNF-alfa lijekovima može biti odgovorno za teške infekcije koje uzrokuju produženu hospitalizaciju, a mogu završiti čak i fatalnim ishodom (16). U imunokompromitiranih IBD bolesnika postoji rizik od bakterijskih, virusnih, parazitaranih i gljivičnih infekcija, a posebni problem su oportunističke infekcije koje su, po definiciji, uzrokovane organizmima koji inače, u imunokompetentnog domaćina, ne uzrokuju ili uzrokuju blagu upalnu reakciju. Međutim, u uvjetima suprimiranog imunološkog odgovora takvi uzročnici mogu biti odgovorni za značajni poboljšanje, teške kliničke slike, čak i smrtnost, jer je liječenje nerijetko slabo učinkovito. Zato bolesnike treba upozoriti na značenje simptoma i znakova infekcije, posebice febriliteta, ukazati

im na važnost ponovnog, hitnog kontakta s liječnikom koji će neodložno poduzeti dijagnostičke i terapijske mjere. U populaciji bolesnika liječenih s anti-TNF alfa lijekovima, za sve prihvaćene indikacije, infekcije se najčešće javljaju kratko nakon uvođenja terapije - prvih 6 mjeseci (17,18). Postmarketinško praćenje i opservacijske studije (češće na reumatološkim nego li na IBD bolesnicima) dale su prve pokazatelje povećanog rizika za teške infekcije, naročito pneumonije, prave septicemije (19, 20), što nije uvijek u suglasju s rezultatima individualnih randomiziranih studija (21). U ranim retrospektivnim studijama, pa i u recentnim studijama, stopa incidencije težih/teških infekcija se kreće do 10 % (22,23). Istodobno, suprotna su opažanja relevantne studije na IBD bolesnicima i bolesnicima s reumatoidnim artritisom (*7th Periodic Safety Update Report* - PSUR7) koja nisu potvrdila povećanu stopu infekcije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (6,2 % vs. 6,8 %). U drugoj su velikoj populacijskoj studiji na 10662 IBD bolesnika uspoređivani bolesnici koji su bili liječeni infliksimabom s bolesnicima liječenim kortikosteroidima, tiopurinima i metotreksatom, u kojih nije ustanovljena značajna razlika u incidenciji infekcije (24). S druge strane, rezultati velike prospektivne, multicentrične studije (registar TREAT sa 6290 bolesnika od Crohnove bolesti) pokazali su da su u većine infektivnih incidenata bolesnici bili liječeni istodobno s drugim imunosupresivima, ali i da je stopa teških infekcija, iako signifikantno viša nego u infliksimab naivnih bolesnika (RR = 1,77, 95% CI 1,27-2,46) znatno niža od prijave navedenih 10 % (25).

3.1.1. Tuberkuloza. Među bakterijskim infekcijama tuberkuloza (češće latentna, a rjeđe aktivna) ima vodeće mjesto. Razlog tomu jest, u najmanju ruku, trojak. Prvo, procjenjuje se da jedna trećina svjetske populacije boluje od latentne tuberkulozne infekcije, drugo, raste upotreba anti-TNF alfa terapije i u zemljama s visokom prevalencijom tuberkuloze, i treće, TNF alfa ima specifično mjesto u zaštiti protiv nekoliko vrsta tuberkuloznih i netuberkuloznih mikobakterija: *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. bovis* i *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) jer je, među inim, odgovoran za održavanje strukture granuloma (26). Naime, mikobakteriji ne bivaju uništeni od obrambenih mehanizama domaćina, nego budu izdvojeni unutar granuloma, gdje mogu godinama preživjeti u latentnom stanju (27). Upravo se umanjenoj funkciji održavanja integriteta granuloma može pripisati češća ekstrapulmonalna lokalizacija bolesti i teže kliničke slike u bolesnika liječenih anti-TNF alfa lijekovima (28). S kliničke strane treba naglasiti da u prirodnom tijeku bolesti TNF alfa pridonosi još i ubijanju bacila, uzrokuje vrućicu, noćno znojenje i mršavljenje, te da upotreba anti-TNF alfa lijekova može maskirati kliničke znakove i atipično prezentirati bolest. I povećana pojavnost ostalih granulomatoznih bakterijskih infekcija vezanih uz listeriju, nokardiju i

netuberkulozne mikobakterije također je povezana s upotrebom anti-TNF alfa terapije (infliksimab) (29).

Više studija je pokazalo 5-30 puta povećan rizik pojave tuberkulozne infekcije u bolesnika liječenih s anti-TNF alfa lijekovima, u usporedbi s općom populacijom, a pri tome je rizik reaktivacije tuberkuloze pri primjeni infliksimaba i adalimumaba veći nego pri primjeni etanercepta (30). Tuberkuloza se tipično pojavljuje nakon 11-12 tjedana od započinjanja terapijskog protokola za infliksimab, nakon 30 tjedana terapije s adalimumabom i 18 do 79 tjedana nakon terapije s etanerceptom (16) što se može objasniti različitim farmakokinetičkim i farmakodinamskim svojstvima pojedinih anti-TNF alfa lijekova (31, 32). Dodatni rizični čimbenici za razvoj tuberkulozne infekcije, a koji značajno doprinose toj statistici, su istodobna primjena i druge imunosupresivne terapije, anamneza o tuberkuloznoj infekciji (latentnoj ili akutnoj), rođenje ili dugi boravak endemijskom području tuberkuloze, određena zanimanja (33).

Strategija smanjenja rizika od tuberkuloze, vezana uz liječenje s TNF alfa blokatorima naglašava potrebu za otkrivanjem i liječenjem latentne ili akutne infekcije. Ta zadaća je otežana jer nema zlatnog dijagnostičkog standarda. U praksi je od koristi dobro ispitana anamneza, fizikalni pregled, rentgenogram pluća s ciljem otkrivanja promjena plućnog parenhima i hilarne limfadenopatije, tuberkulinski kutani test (PPD), a rjeđe IGRA test (*Interferon-Gamma Release Assay*). Tuberkulinski kutani test može biti lažno pozitivan (smanjena specifičnost) jer ne razlikuje infekciju od imunološke memorije koja je posljedica eradikacije bakterije imunološkim odgovorom domaćina, ali i lažno negativan zbog osnovne bolesti (imunokompromitirani bolesnici) i/ili imunosupresivne terapije koja je nerijetko u tijeku (prije testiranja imunosupresivi trebaju biti obustavljeni nekoliko tjedana) (34). Fiziološka uloga interferona-gama ključna je u poticanju mikrobicidne aktivnosti makrofaga i smatra se izrazito važnim citokinom u odgovoru na tuberkuloznu infekciju. Test IGRA se temelji na određivanju količine oslobođenog IFN- γ iz senzibiliziranih T limfocita ispitanika inkubiranih s pročišćenim proteinima *Mycobacterium tuberculosis*. Na rezultat testiranja ne utječe BCG cijepljenje i imunokompetencija bolesnika te se smatra superiornijim tuberkulinskom kutanom testu (35,36) i preporuča se kao probirni test za latentnu tuberkulozu prije uvođenja anti-TNF alfa lijekova (37). Latentna tuberkuloza i njena reaktivacija su glavno izvorište aktivne tuberkuloze u bolesnika na imunosupresivnoj i anti-TNF alfa terapiji, dok je incidencija novooboljelih znatno niža (38). Zbog toga je latentna tuberkuloza kontraindikacija za anti-TNF alfa liječenje, a istodobno indikacija za kemoprofilaksu izonijazidom. Prethodno treba procijeniti jetrenu funkciju i isključiti aktivnu tu-

berkulozu. Prema preporukama iz SAD-a kemoprofilaksa se preporuča u svih bolesnika s latentnom tuberkuloznom infekcijom u kojih je planirana biološka terapija, ako na tuberkulinskom kutanom testu imaju indurat ≥ 5 mm ili pozitivan IGRA test. Prema istim preporukama kemoprofilaksu valja dati i bolesnicima s negativnim tuberkulinskim kutanim testom (PPD) (indurat <5 mm) ili testom IGRA, ako imaju znakove prijašnje tuberkulozne infekcije na rentgenogramu pluća (regionalna fibroza s hilarnom limfadenopatijom ili bez nje) ili epidemiološki podaci ukazuju da je bolesnik prije imao izloženost tuberkulozi (bliski kontakt sa zaraženom osobom ili boravak u sredini s visokom incidencijom tuberkuloze) (39). Kemoprofilaksu s izonijazidom u dozi od 300 mg/dan treba provoditi tijekom devet mjeseci, a ako aktivnost IBD zahtijeva uvođenje anti-TNF alfa lijekova, treba ih uključiti najranije (iznimno!) nakon mjesec dana profilakse s izonijazidom. Opcija je i četveromjesečno liječenje sa 600 mg rifampicina kao monoterapija ili u kombinaciji s izonijazidom (39,40).

Takve mjere probira i liječenja donose značajno smanjenje stopa tuberkulozne infekcije u svijetu, čak i u sredinama s različitim prevalencijama tuberkuloze, te je, primjerice, u Španjolskom registru pacijenata s reumatskim bolestima na terapiji s TNF alfa inhibitorima, BIOBADASER, zabilježeno smanjenje stope tuberkuloze za 74 % u bolesnika s reumatoidnim artritisom na terapiji s infliksimabom. Međutim, preostali rizik je još uvijek viši nego u općoj populaciji (41).

Ako se u pacijenata na terapiji s anti-TNF alfa lijekovima dijagnosticira aktivna tuberkuloza, terapija TNF alfa inhibitorima mora se obustaviti bez odgađanja, barem privremeno i započeti liječenje aktivne tuberkuloze. Za sada nema suglasja o optimalnom vremenu ponovnog uvođenja terapije s TNF alfa blokatorima (42), a postupnik ECCO preporuča ponovo uvođenje anti-TNF alfa lijekova nakon dva mjeseca (15).

3.2. Virusne infekcije. Premda su virusne infekcije u ljudi uglavnom samoizlječive, neki virusi uzrokuju kronične infekcije (npr. hepatitis B virus-HBV, hepatitis C virus-HCV, virus humane imunodeficijencije-HIV), neki egzistiraju u latentnom obliku, spremni na reaktivaciju pogodovanu slabljenjem imunog statusa domaćina (npr. članovi obitelji herpes virusa), a neki su povezani s povećanim rizikom nastanka karcinoma (npr. Epstein-Barrov virus - EBV, humani papiloma virus - HPV, humani herpes virus (HHV-8)). Takve virusne infekcije trebaju biti poznate prije uvođenja terapije anti-TNF lijekovima, a bolesnici praćeni tijekom i nakon imunosupresivne terapije.

3.2.1. Hepatitis B virusna infekcija. Reaktivacija HBV infekcije je poznata u imunosupresivnim okolnostima

karcinomske kemoterapije ili imunosupresije u vezi s transplantacijskom medicinom i javlja se u do 50 % bolesnika koji nisu istodobno liječeni antivirusnom terapijom (43). U uvjetima anti-TNF alfa terapije potencijalna opasnost u HBV inficiranih bolesnika proizlazi iz pomanjkanja nadzora HBV replikacije ili smanjenog anti-HBV T-staničnog odgovora (stvaranja interferona). Upotreba anti-TNF lijekova u 28 HBV inficiranih s Crohnovom bolesti ili reumatskim bolestima pokazala je različite ishode: od virusnog klirensa do fatalnog hepatitisa (44). U većine tretiranih (infliksimab, adalimumab, etanercept) koji nisu dobivali konkomitantnu protuvirusnu terapiju, porasla je viremija, a bili su prisutni kako klinički tako i laboratorijski znakovi poremećene jetrene funkcije. Znakovi reaktivacije HBV su se javili različito od započinjanja biološke terapije; u nekih već nakon prve doze, a u nekih tek nakon produžene terapije održavanja, a uspješna je bila profilaktička upotreba lamivudina. Slijedom takvih saznanja je u postupniku ECCO preporučeno u HBsAg pozitivnih, neovisno o stupnju viremije, prije imunosupresivne terapije dati protuvirusnu terapiju u cilju sprječavanja reaktivacije upale. Prije uvođenja anti-TNF terapije obavezno je testiranje na HBV infekciju da se dobije potpuni uvid u stanje infekcije, a sve seronegativne treba cijepiti (15, 45). Antivirusnu terapiju treba započeti barem nekoliko dana prije, a završiti do šest mjeseci nakon obustave anti-TNF terapije (46). Virusnoj rezistenciji koja se često javlja u dugotrajnijoj upotrebi lamivudina može se doskočiti upotrebom drugih nukleozida/nukleotida s nužnim praćenjem bubrene funkcije (potencijalna nefrotoksičnost adefovira i tenofovira) (44).

Iz navedenog proizlazi da je akutna HBV infekcija apsolutna kontraindikacija za anti-TNF terapiju. U bolesnika s kronično aktivnom HBV infekcijom nužna je individualna procjena koristi i opasnosti te profilaktička upotreba antivirusnih lijekova uz pomno kliničko i laboratorijsko praćenje.

3.2.2. Hepatitis C virusna infekcija. Suprotno svojoj ulozi u HBV infekciji, TNF alfa u HCV infekciji potiče hepatocitnu apoptozu i podržava jetrenu upalu, a interferonska terapija je manje učinkovita u oboljelih s povišenim vrijednostima TNF alfa (47). U HCV bolesnika se i akutne komplikacije u vezi s kemoterapijom i konvencionalnim imunosupresivima javljaju rijetko (48). Iz navedenog se dalo naslutiti da bi anti-TNF terapija u HCV bolesnika trebala biti sigurnija nego u HBV oboljelih što se je i potvrdilo u izvješćima preko 110 HCV inficiranih (44). U opisanih je bolesnika viremija varirala; od rijetkih sa značajnim porastom do onih sa značajnim padom, čak i klirensom virusa. Ti su rezultati potvrđeni u placebom kontroliranom pokusu s etanerceptom kao dodatnim terapijskim agensom, uz interferon -alfa i ribavirin, u liječenju HCV, pri

čemu nije bilo štetnih učinaka, a virološki odgovor bio poboljšán s podvostručenjem slučajeva klirensa virusa (49). Međutim, slični rezultati su bili i s upotrebom infliksimaba i adalimumaba (44). Ipak, pozitivni zaključci se odnose na kratkoročne učinke, a i donose se na osnovi parametara viremije i jetrenih funkcionalnih laboratorijskih vrijednosti, što ne zadovoljava potpuno, jer nema studija o jetrenoj fibrozi, cirozi ili razvoju hepatocelularnog karcinoma. Zaključno, prema današnjim spoznajama, ako su postojeće indikacije za anti-virusnu HCV terapiju ispunjene, a isto je tako i za primjenu anti-TNF alfa u IBD bolesnika, obje se terapije mogu propisati. Pri tome treba držati na umu da interferonska terapija za HCV može biti povezana s egzacerbacijom IBD (50).

3.2.3. Virus humane imunodeficijencije (HIV). Uloga TNF alfa u HIV infekciji doprinosi patogenezi i potiče virusnu replikaciju (51), pa se moglo očekivati sigurnu primjenu anti-TNF terapije. Međutim, činjenica da se anti-TNF terapijom dodatno blokira imunološki odgovor u već imunokompromitiranih bolesnika, koji su ionako skloni oportunističkim infekcijama, budila je oprez koji se je pokazao opravdan, pri primjeni etanercepta u psorijatičnih bolesnika s niskim CD4+ (<200/mm³) koji su dobili rekurentne polimikrobne infekcije (52). Kasniji brojni izvještaji o primjeni infliksimaba, adalimumaba i etanercepta pokazali su neškodljiv učinak, čak i u uvjetima prolongiranog uzimanja do 4 godine (44). Zaključno, u HIV pozitivnih bolesnika s odgovarajućom CD4+ T populacijom limfocita (>500/μL), u kojih postoji opravdana indikacija za primjenu anti-TNF alfa terapije temeljem osnovne upalne bolesti, takva se terapija može provesti uz timski rad s anti HIV stručnjakom. Međutim, nekontrolirana HIV infekcija je kontraindikacija za biološku terapiju (53).

3.2.4. Varicella zoster virus. Latentna infekcija ovim virusom je dokazana u živčanim stanicama, a reaktivacija u bolesnika na anti-TNF terapiji je dobro dokumentirana u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Točna procjena rizika je maskirana čestim konkomitantnim uzimanjem kortikosteroida, dobro poznatim rizičnim faktorom za simptomatsku aktivaciju zostera. Prema analizi Njemačkog registra bolesnika s reumatoidnim artritisom u kojoj je obuhvaćeno 5040 pacijenata s RA liječenih raznim antireumatskim lijekovima uključujući i infliksimab, adalimumab i etanercept, a nakon prilagodbe za konkomitantnu terapiju kortikosteroidom, TNF alfa inhibitori su povezani s umjerenim porastom rizika za herpes zoster s incidencijom od 11/1000 bolesnika na godinu (54). U 5 % tih bolesnika reaktivacija je uslijedila više puta. Unatoč umjerenom porastu incidencije, klinička slika zoster infekcije je teža, pa u 18 % oboljelih zahvaća više dermatoma, a u 13% je nužna hospitalizacija (55). Liječenje konvencionalnom antivirusnom terapijom je uspješno, a anti-TNF alfa te-

rapiju treba privremeno obustaviti i ponovno uključiti nakon nestanka vezikula (56).

Posebnu pozornost treba obratiti na bolesnike na anti-TNF alfa terapiji koji razvijaju tešku, čak i fatalnu, sliku primarne varičela infekcije, iako su je u mladosti već preboljeli (57,58). Kako je vakcinacija živom vakcinom u bolesnika na anti-TNF terapiji kontraindicirana, potrebno je prije uvođenja biološke terapije utvrditi serološki status bolesnika, te mu objasniti potencijalne rizike i predložiti imunizaciju, ako je indicirana.

3.2.5. Citomegalovirus (CMV). Infekcije i reaktivacije infekcije s CMV su česti klinički problem u imunokompromitiranih bolesnika na terapiji anti-TNF alfa lijekovima u kojih izazivaju hepatitis, retinitis i diseminirane infekcije (44). CMV kolitis dokazan tkivnim PCR ili imunohistokemijski, je apsolutna kontraindikacija za biološku terapiju (4,59). S kliničkim opažanjem nisu suglasni rezultati prospektivne studije na bolesnicima od Crohnove bolesti, koji su na terapiji infliksimabom, u kojih CMV-PCR tehnikom nije dokazana značajna replikacija virusa (60).

3.2.6. Herpes simplex virusna reaktivacija u blažem obliku se često bilježi uz terapiju infliksimabom i adalimumabom, uz rijetke teže nuspojave. Primjenom antivirusne terapije, simptomi se povlače (44).

3.2.7. Epstein-Barr virus (EBV). U manjini odraslih bolesnika, infliksimab uzrokuje prolaznu elevaciju viremije koja ne doseže rizične vrijednosti odgovorne za limfoproliferativne bolesti. U djece to se dešava u 28 %, a vrijednosti viremije su više nego u odraslih (44). Unatoč tome, slučajevi limfoproliferativnih bolesti se povezuju s anti-TNF terapijom, često nakon relativno kratkog intervala od inicijalne doze (61), a u nekih je bolesnika nakon obustave anti-TNF terapije došlo do regresije limfoma (62). Točna procjena direktne uloge anti-TNF lijekova u nastanku limfoproliferativnih bolesti nije moguća zbog čestog terapijskog preklapanja s drugim imunosupresivima i samim odgovornima za nastanak limfoma.

3.2.8. Humani papiloma virus (HPV). Točni učinci anti-TNF terapije na cervikalne i anogenitalne bolesti vezane uz HPV nisu poznati, a rijetki slučajevi upućuju na mogući povećani rizik. I opisi bolesnika s žestokim anogenitalnim kondilomima nakon biološke terapije upućuju na uzročno posljedičnu povezanost (63).

3.3. Glijivične infekcije. Ključna uloga TNF alfa u formiranju granuloma i doprinos u imunološkom odgovoru svrstavaju granulomatozne infekcije, uključujući i one glijivičnog podrijetla, u predvidive komplikacije anti-TNF alfa terapije. Mehanizmi kojima anti TNF lijekovi povećavaju osjetljivost prema glijivičnim organizmima

uključuju inhibiciju stvaranja interferona-gama, smanjeno receptorsko prepoznavanje i leukocitnu apoptozu (14). Opisani su slučajevi lokalne i sistemne kandidoze, histoplazmoze, aspergiloze, kokcidiomikoze, kriptokokoze, blastomikoze, pneumocistoze carini (jirovecii) i dr. tijekom liječenja infliksimabom i drugim biološkim lijekovima. Gljivične infekcije se mogu javiti kao novonastale ili kao reaktivacija latentnih infekcija, neke su vezane za endemijska područja, pa su anamnestički podaci o boravcima, putovanjima i zanimanju ponekad od neizmjerne važnosti jer mogu pobuditi sumnju na invazivne gljivične infekcije. Tipični klinički znaci invazivnih gljivičnih infekcija su temperatura, slabost, gubitak tjelesne mase, znojenje, kašalj, dispneja, znakovi sistemne bolesti do razvoja šoka. Tijekom bolesti može biti vrlo težak, a iako je pneumonija najčešća prezentacija, infekcija se može proširiti sistemno, a stopa smrtnosti u teškim infekcijama je vrlo visoka i seže od 10 % do 30 % (64,65). U studiji Tsiodrasa i sur. (64) obrađen je 281 bolesnik zbog gljivičnih infekcija. Ti su bolesnici inače liječeni anti-TNF lijekovima, a u 98 % konkomitantno i sa sistemnim kortikosteroidima. Najčešća je bila infekcija s histoplazmozom (30%), kandidozom (23 %) i aspergilozom (23 %), pneumonija je bila najčešći oblik infekcije. U 90 bolesnika s poznatim ishodom infekcije smrtnost je iznosila 32 %.

Zaključno, unatoč kliničkoj upotrebi anti-TNF alfa terapije preko 10 godina, pravi opseg povećanja rizika za teške infektivne bolesti nije sagledan. Iako je teško konsolidirati rezultate radova i studija zbog njihove heterogenosti, ipak se nameće spoznaja da zasebno propisana biološka terapija nema veću stopu infekcija od klasične imunosupresivne terapije ili ponavljane upotrebe kortikosteroida, a kombinirana terapija je nedvojbeni rizik za razvoj infektivnih bolesti. Nedvojbeno je i da biološka terapija povećava rizik za granulomatozne infekcije, posebno tuberkulozu. Vrlo su važni podaci o preboljenim ozbiljnim infekcijama u zadnjih 12 mjeseci, jer je moguća pojava novonastalih ili pogoršanja latentnih infekcija. Prije započinjanja terapije blokatorom TNF potreban je osnovni probir na infekcije u svih bolesnika i dodatne pretrage za one bolesnike koje žive ili putuju u trope. Apsces je apsolutna kontraindikacija za aplikaciju anti-TNF alfa i u slučaju sumnje treba ga isključiti (NMR) (66). Kod svakog relapsa kolitisa na terapiji potrebno je isključiti i superinfekciju, npr. *Clostridium difficile* ili CMV, jer je daljnja primjena biološke terapije kontraindicirana (4,59).

4. MALIGNE BOLESTI

Od uvođenja anti-TNF terapije postoji svijest o mogućem povećanom riziku razvoja malignih bolesti zbog

fiziološke, posredne, uloge TNF u tumorskoj eliminaciji koja se odvija preko NK stanica i CD8+ stanica. Zabrinutost je postala opravdanom nakon postmarketingovog izvješća upućenog od US FDA o 26 slučajeva uglavnom non-Hodgkinova limfoma (NHL) koji su se razvili tijekom terapije reumatoidnog artritisa (RA) ili Crohnove bolesti (CD) s etanerceptom i/ili infliksimabom (67). U vezi s tim, nakon pojave 48 novih slučajeva limfoma, leukemija i drugih karcinoma u djece i u odraslih bolesnika na anti-TNF terapiji u razdoblju od 1998. do 2008. god., FDA je u kolovozu 2009. god. zatražila snažnija, pisana, eksplicitna upozorenja o mogućoj pojavi malignih bolesti na ambalaži anti-TNF lijekova (12). U kandidata za biološku terapiju važno je detektirati preboljele maligne bolesti unazad 10 godina (68), a nakon pojave maligne bolesti teško je odvagati ulogu biološke terapije, jer veliki broj bolesnika uzima ili je uzimao i druge imunosupresive (69,70).

4.1. Limfomi. Prema podacima Američkog registra za rak (*Surveillance, epidemiology, and end results*, SEER) incidencija non-Hodgkinova limfoma se u bolesnika na terapiji infliksimabom (kontrolirani klinički pokušaji za sve priznate indikacije) povećava peterostruko, ali je porast vrlo vjerojatno uvjetovan i osnovnom bolesti, njenim trajanjem i aktivnosti kao i ostalom, konkomitantnom, imunosupresivnom terapijom (71). U bolesnika s RA, prema Švedskom registru, značajno je povećan rizik od razvoja limfoma na račun osnovne bolesti, sa standardiziranom incidencijskom stopom (*Standardized Incidence Ratio*, SIR) od 2,0 (95 % CI 1,8 - 2,2) (72), ali taj rizik se više ne povećava uzimanjem anti-TNF terapije (usporedna skupina su bili bolesnici koji te lijekove nisu dobivali) (61,73). Tome su u prilog i rezultati studije u kojoj se od 10 815 bolesnika liječenih s anti-TNF alfa terapijom u 43 razvio limfom nakon prosječnog praćenja od 3,4 godine. Statistički nije bilo razlike u riziku od limfoma u anti-TNF alfa tretiranih u usporedbi s onima koji to nisu bili (61).

Što se tiče IBD oboljelih, a za razliku od RA oboljelih, nije dokazan *sveukupno* povećan rizik razvoja limfoma. Najveća švedska populacijska IBD studija u kojoj je u trajanju do 40 godina praćeno više od 47 000 anti-TNF alfa naivnih bolesnika (74), nije pokazala povećani rizik limfoma u bolesnika s ulceroznim kolitisom (SIR = 1,0 95 % CI 0,8 - 1,3, n = 27.559), a u bolesnika s Crohnovom bolesti, iako povećan, taj je rizik marginalan sa SIR od 1,3 (95 % CI 1,0 - 1,6 n = 20 120) i tek je nešto veći u muškaraca (SIR = 1,5) unutar prvih pet godina praćenja (SIR = 1,6). Ti su rezultati sukladni, kako za UC tako i za CD, s rezultatima populacijske studije iz Ujedinjenog Kraljevstva na 16.996 IBD bolesnika koji su praćeni 4 godine (75). Velika francuska populacijska studija, CESAME, ukazuje na dvostruki rizik za razvoj limfoma u IBD bolesnika od kojih je većina bila na imunosupresivnoj terapiji (76). Naime, već je otpri-

je bilo poznato da IBD bolesnici liječeni tiopurinima (azatioprin i 6-merkaptopurin) imaju četverostruko povećan rizik razvoja limfoma u usporedbi s bolesnicima koji nisu dobivali takvu terapiju (77). Budući da oko 2/3 anti-TNF alfa tretiranih bolesnika uzima istodobno i drugu imunosupresivnu terapiju nema točnog odgovora na pitanje o sigurnosti tih lijekova. Prema recentnoj meta-analizi rezultata 26 studija na 8905 bolesnika s Crohnovom bolesti liječenih s anti-TNF alfa, rizik nastanka non-Hodgkin limfoma je u odnosu na opću populaciju povećan preko tri puta (SIR= 3,2, 95 % CI 1,5 - 6,9) (69), ali je identičan incidenciji NHL u bolesnika koji su uzimali imunosupresive (77). S druge strane, podaci o liječenju IBD s infliksimabom, adalimumabom i certolizumabom pegol te iscrpni podaci TREAT registra za infliksimab u Crohnovoj bolesti nisu pokazali povećani rizik nastanka NHL usporedbi s infliksimab naivnim bolesnicima od Crohnove bolesti (78), niti u usporedbi s podacima iz karcinomskog registra SEER (71).

Posebnu pozornost privlače, inače vrlo rijetki, *hepatosplenični T-stanični limfom (HSTCL)* kojeg karakterizira vrlo agresivni tijek bolesti i smrtni ishod. Do 2008. god. prijavljeno je 18 slučajeva u mladim IBD bolesnika na anti-TNF alfa terapiji (infliksimab) u kombinaciji s AZA ili 6-MP (79). Međutim, dodatno je izvješćeno o 10 novih slučajeva HSTCL u IBD bolesnika koji su bili na dugotrajnoj terapiji s tiopurinima pa je uloga infliksimaba prijeporna (80). Danas se još ne može sa sigurnošću odgovoriti koji od tih lijekova ima ključnu ulogu u nastanku HSTCL ili je to njihova kombinacija. U svakom slučaju pojava hepatosplenomegalije, temperature, klonulosti, anemije, leukopenije i porasta aminotransferaza, ako se isključi neka infektivna bolest, treba pobuditi sumnju da se u mladim IBD bolesnika radi o HSTCL.

Zaključno, upotreba anti-TNF lijekova s imunomodulatorima povezana je s povećanim rizikom nastanka NHL u bolesnika s Crohnovom bolesti. Gledano kroz apsolutne brojeve, rizik se ne čini velik i treba ga odvagati s koristi koju takvo liječenje donosi. Odluka je pred bolesnicima, roditeljima bolesnika i liječnicima.

4.2. Ostali malignomi. Dokazivanje povezanosti liječenja biologicima s razvojem malignih bolesti je teško, jer povećana sklonost za razvoj raka može biti sadržana u osnovnoj bolesti (npr. bolesnici s RA imaju 10-15 % povećanu sklonost za razvoj limfoma i raka pluća u odnosu na opću populaciju (81). U bolesnika s UC rak debeloga crijeva se nalazi u 3,7 %, u bolesnika s IBD četverostruko je povećan rizik za kolangiocelularni karcinom, a u CD bolesnika 16-18 puta za adenokarcinom tankoga crijeva (14). Druga otežavajuća okolnost jest da bolesnici s imunološkim bolestima uz biologike vrlo često konkomitantno uzimaju druge

konvencionalne imunosupresive koji, sami po sebi, povećavaju rizik maligne bolesti. Primjerice, metotreksat koji se često daje s anti TNF lijekovima u liječenju RA, sam nosi povišen rizik nastanka limfoma (82); slično vrijedi i za AZA, ciklofosamid, klorambucil i dr. I treće, kratkoročni, ponekad neadekvatno dizajnirani pokusi, ne mogu naslutiti dugoročne rizike za razvoj raka.

Podaci o riziku razvoja raka solidnih organa kao komplikaciji uzimanja TNF blokatora nisu ujednačeni. Moguća povezanost infliksimaba i adalimumaba u liječenju bolesnika s RA i njihova povezanost s razvojem solidnih malignih tumora pokazana je rezultatima meta-analize randomiziranih kontroliranih studija na ukupno 5.788 ispitanika, od kojih je kontrolna skupina dobivala placebo. Rezultati su pokazali povećani rizik za maligne bolesti uključujući i limfome i nemelanomske kožne karcinome; zbirni OR je bio 2,4 (95% CI 1,2 - 4,8, n= 5788) (66). Suprotno tome, zaključci švedskog istraživanja o riziku nastanka malignoma solidnih organa među bolesnicima s reumatskim bolestima (preko 60 000 ispitanika od kojih 4 160 liječenih TNF blokatorima), ukazuju da nema povećanog rizika, nego da rizik odgovara osnovnoj bolesti (SIR= 0,9; 95 % CI 0,7 - 1,2) (83). U studijama s monoterapijom inhibitorima TNF alfa nije dokazan veći rizik za karcinome, ali se ipak preporučuje oprez (84).

Najčešće spominjani malignomi uz terapiju infliksimabom i adalimumabom uz limfome (podjednaka zastupljenost Hodgkinovog i non-Hodgkinovog limfoma) i kutane nemelanomske karcinome su karcinom dojke, kolorektalni karcinom, maligni melanom, karcinom prostate i pluća, a utjecaj biološke terapije na razvoj predmalignih i malignih lezija cerviksa uterusa još je uvijek nekonkluzivan (14). Preporuke ECCO konsenzusa su da je u liječenju CD bolesnika s malignom bolesti u anamnezi najbolje izbjeći davanje infliksimaba, a u već liječenih s biologicima treba striktno pratiti mogući razvoj predmalignih lezija u kolonu, mokraćnom mjehuru i u vratu maternice (85).

5. OSTALE NUSPOJAVE I MJERE OPREZA

5.1. Demijelinizirajuće bolesti. Ove se bolesti opisuju uz primjenu TNF blokatora, a češće se javljaju u bolesnika koji se liječe od IBD (86). Osim demijelinizacije u središnjem živčanom sustavu, ona se događa i na perifernim živcima, te uz optički neuritis te bolesti su indikacija za obustavu TNF blokatora. Preporuča se izbjegavanje započinjanja anti TNF terapije u bolesnika koji ima neku demijelinizirajuću bolest, npr. multiplu skleroza, pa čak i u bolesnika s familijarnom anamnezom za takve bolesti.

5.2. *Srčano popuštanje*. Paradoksalno, etanercept i infliksimab su trebali liječiti bolesnike sa srčanim popuštanjem, pa su u kliničke studije (RENAISSANCE, RECOVER, RENEWAL i ATTACH) uvršteni bolesnici s NYHA stadijima II-IV, i s ejskcijskom frakcijom ispod 31 % odnosno 35 %. TNF blokatori nisu pokazali uspjeh u liječenju srčane dekompenzacije, ali su u nekih bolesnika pogoršali stanje, a i stopa smrtnosti je za više doze infliksimaba bila povećana (87). US FDA je publicirala 47 bolesnika sa srčanim popuštanjem od kojih je 38 dobilo prvu dekompenzaciju, a u preostalih osam je bila egzacerbacija dekompenzacije (88). Od tada su publicirani rijetki izvještaji o bolesnicima na terapiji infliksimabom, koji su razvili novonastalu kardijalnu dekompenzaciju i bez predpostojće kardijalne bolesti. Neki su bili mlađi od 50 godina. Zbog toga je upotreba anti-TNF alfa lijekova u kardijalnom popuštanju NYHA stadij III i IV kontraindicirana (89).

5.3. *Hepatotoksičnost* u bolesnika s IBD i RA koji su liječeni s infliksimabom i adalimumabom se može prezentirati porastom aminotransferaza (do 5x) u 1-4 % liječenih (90), ili rjeđe, hepatitisom i jetrenom dekompenzacijom (91).

5.4. *Citopenija*. Izvješća o pancitopeniji i aplastičnoj anemiji vezano uz anti-TNF alfa terapiju su rijetka. Ipak se preporuča kontrola KKS svakih nekoliko mjeseci, naročito ako se istodobno uzimaju za koštanu srž potencijalno toksični lijekovi (79).

5.5. *Trudnoća i dojenje*. Premda do sada nisu opisani teratogeni ili drugi neželjeni učinci anti-TNF terapije tijekom trudnoće i dojenja, još uvijek je njihova primjena kontraindicirana, a fertilnim ženama se preporuča sigurna kontracepcija tijekom i šest mjeseci nakon terapije (92,93).

L I T E R A T U R A

1. Vermeire S, Noman M, Van Assche G i sur. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 1226-31.
2. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT i sur. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 917-24.
3. Baert F, Noman M, Vermeire S i sur. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-8.
4. 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.

5. Bartelds GM, Wolbink GJ, Stapel S i sur. High levels of human anti-human antibodies to adalimumab in a patient not responding to adalimumab treatment. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1249-50.

6. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH i sur. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337: 141-7.

7. Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med* 2005; 72: 50-6.

8. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Serum sickness, encephalitis and other complications of anti-cytokine therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 101-12.

9. Baert F, De Vos M, Louis E, Vermeire S; Belgian IBD Research Group. Immunogenicity of infliximab: how to handle the problem? *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70:163-70.

10. Ramos-Casals, M, Brito-Zeron, P, Munoz S i sur. Auto-immune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 242-51.

11. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3248-52.

12. FDA. Information for Healthcare Professionals: tumor necrosis factor (TNF) blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm>; 2009.

13. Sherlock ME, Walters TD, Zachos M i sur. Infliximab-induced psoriasis in pediatric Crohn disease; experience of this paradoxical skin manifestation at a tertiary centre and a potential association with a variation in the IL-23r gene. *DDW*; 2009: Poster Abstract W1133.

14. Stallmach A, Hagel S, Bruns T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 167-82.

15. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y i sur. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2009; 3: 47-91.

16. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-7.

17. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL; British Society for Rheumatology, Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2896-904.

18. Curtis JR, Xi J, Patkar N, Xie A, Saag KG, Martin C. Drug-specific and time-dependent risks of bacterial infection among patients with rheumatoid arthritis who were exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 4226-7.

19. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 617-21.
20. Listing J, Strangfeld, A Kary S i sur. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3403-12.
21. Solomon DH, Lunt M, Schneeweiss S. The risk of infection associated with tumor necrosis factor alpha antagonists: making sense of epidemiologic evidence. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 919-28.
22. Colombel J, Loftus EV, Tremaine WJ i sur. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126:19-31.
23. Lees CW, Ali AI, Thompson AI i sur. The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 286-97.
24. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH i sur. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 253-64.
25. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD i sur. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-30.
26. Randhawa PS. Lymphocyte subsets in granulomas of human tuberculosis: an in situ immunofluorescence study using monoclonal antibodies. *Pathology* 1990; 22: 153-5.
27. Algood HM, Lin PL, Flynn JL. Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 3: S189-93.
28. Saliu OY, Sofer C, Stein DS, Schwander SK, Wallis RS. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis* 2006; 194: 486-92.
29. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1261-5.
30. Tubach F, Salmon D, Ravaud P i sur. Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1884-94.
31. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34(Suppl 1): 12-8.
32. Ringheanu M, Daum F, Markowitz J i sur. Effects of infliximab on apoptosis and reverse signaling of monocytes from healthy individuals and patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:801-10.
33. Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 147: 699-702.
34. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA i sur. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:309-13.
35. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S i sur. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2799-806.
36. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149: 177-84.
37. Aberra FN. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1453-5.
38. Arend SM, Leyten EM, Franken WP, Huisman EM, van Dissel JT. A patient with de novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1470-5.
39. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R i sur. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-55.
40. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B i sur. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 Suppl 3: iii2-25.
41. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V i sur. BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1766-72.
42. Matsumoto T, Tanaka T, Kawase I. Infliximab for rheumatoid arthritis in a patient with tuberculosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 740-1.
43. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1076-81.
44. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, Kaplan GG, Panacione R, Ghosh S. Review article: chronic viral infection in the anti-tumor necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 20-34.
45. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363-5.
46. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
47. Fukuda R, Ishihara S, Chowdhury A i sur. Intrahepatic expression of proinflammatory cytokine mRNAs and interferon efficacy in chronic hepatitis C. *Liver* 1996; 16: 390-9.
48. Kliem V, Hoff U, Brunkhorst R i sur. The long-term course of HCV after kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1417-21.

49. Zein NN; Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005; 42: 315-22.
50. Scherzer TM, Stauffer K, Novacek G i sur. Efficacy and safety of antiviral therapy in patients with Crohn's disease and chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 742-8.
51. Ito M, Baba M, Sato A i sur. Tumor necrosis factor enhances replication of human immunodeficiency virus (HIV) in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158: 307-12.
52. Aboulafia DM, Bundow D, Wilske K, Ochs UI. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1093-8.
53. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008; 57: 549-58.
54. Strangfeld A, Listing J, Herzer P i sur. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009; 301: 737-44.
55. Kinder A, Stephens S, Mortimer N, Sheldon P. Severe herpes zoster after infliximab infusion. *Postgrad Med J* 2004; 80: 26.
56. Wendling D, Streit G, Toussiot E, Prati C. Herpes zoster in patients taking TNFalpha antagonists for chronic inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 540-3.
57. Balato N, Gaudiello F, Balato A, Ayala F. Development of primary varicella infection during infliximab treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 709-10.
58. Leung VS, Nguyen MT, Bush TM. Disseminated primary varicella after initiation of infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2503-4.
59. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Safety issues with biological therapies for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 370-6.
60. Lavagna A, Bergallo M, Daperno M i sur. Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 896-902.
61. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and antitumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1433-9.
62. Komatsuda A, Wakui H, Nimura T, Sawada K. Reversible infliximab-related lymphoproliferative disorder associated with Epstein-Barr virus in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 315-8.
63. Somasekar A, Alcolado R. Genital condylomata in a patient receiving infliximab for Crohn's disease. *Postgrad Med J* 2004; 80: 358-9.
64. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT i sur. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 181-94.
65. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK i sur. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2565-70.
66. Bongartz T, Matteson EL, Montori VM i sur. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis-reply. November 8, 2006. *JAMA* 2006; 296: 2203-4.
67. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, i sur. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3151-8.
68. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG i sur. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
69. Siegel CA, Marden SM, Persing SM i sur. Risk of lymphoma associated with combination anti-TNF and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 874-81.
70. Jones JL, Loftus EV Jr. Lymphoma risk in inflammatory bowel disease: is it the disease or its treatment? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1299-307.
71. SEER. Surveillance, epidemiology, and end results database. Available at <http://seer.cancer.gov/>.
72. Ekström K, Hjalgrim H, Brandt L i sur. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 963-70.
73. Askling J, Baecklund E, Granath F i sur. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 648-53.
74. Askling J, Brandt L, Lapidus A i sur. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2005; 54: 617-22.
75. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C i sur. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 1080-7.
76. Beaugerie L, Carrat F, Bouvier A-M i sur. Excess risk of lymphoproliferative disorders (LPD) in inflammatory bowel diseases (IBD): interim results of the CESAME cohort. *Gastroenterology* 2008; 134 (Suppl 1): A116-7.
77. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI i sur. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-5.
78. Lichtenstein GR, Cohen RD, Feagan BG. Safety of infliximab and other Crohn's disease therapies-treat (TM) registry data with nearly 20,000 patient-years of follow-up. *Gastroenterology* 2007; 132: A178.
79. Mackey AC, Green L, Leptak C i sur. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 386-8.
80. Kotlyar D, Blonski W, Porter DL i sur. Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL) and inflammatory bowel disease (IBD): a rare complication after long-term thiopurine exposure: case report and systematic review of the literature. *DDW*; 2009. Poster Abstract S1133.
81. Gridley G, McLaughlin, JK, Ekbohm, A i sur. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 307-11.
82. Symmons D. Excess mortality in rheumatoid arthritis - Is it the disease or the drugs? *J Rheumatol* 1995; 22: 2200-1.

83. Asking J, Fored CM, Brandt L i sur. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1421-6.
84. Beaugerie L, Sokol H, Seksik P. Noncolorectal malignancies in inflammatory bowel disease: more than meets the eye. *Dig Dis* 2009; 27: 375-81.
85. Travis SPL, Stange EF, Lémann M i sur. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55(Suppl. 1): i 16-35.
86. Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 819-26.
87. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002; 86: 123-30.
88. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS i sur. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807-11.
89. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and heart failure: what have we learned and where do we go from here? *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1040-50.
90. REMICADE (infliximab) for IV injection. Prescribing information. Malvern, PA: Centocor. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/103772s5234lbl.pdf; 2009.
91. Tobon GJ, Cañas C, Jaller J i sur. Serious liver disease induced by infliximab. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 578-81.
92. Papa A, Mocci G, Bonizzi M i sur. Use of infliximab in particular clinical settings: management based on current evidence. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1575-86.
93. Mahadevan U, Kane S. Use of Infliximab in Pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 219-20.

S U M M A R Y

SIDE EFFECTS AND CONTRAINDICATIONS FOR BIOLOGICAL THERAPY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

B. TROSKOT and M. ŠIMUNIĆ¹

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Sestre milosrdnice University Hospital, Zagreb and ¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Split University Hospital, Split, Croatia

TNF- α blockers side effects vary according to the frequency and severity and mainly include immunogenicity (ability to cause immune reactions), infections, malignancies, heart failure, demyelinating disease and others. Treatment with TNF- α blockers may result in the formation of autoantibodies and, rarely, in the development of a lupus-like syndrome. They should not be administered to patients who have experienced a severe hypersensitivity reaction. Urticaria, dyspnea and hypotension can occur after TNF- α inhibitors administration.

Serious infusion reactions including anaphylaxis are infrequent. Patients treated with TNF- α blockers are at increased risk for developing serious infections (active tuberculosis, including reactivation of latent TB, invasive fungal infections, bacterial, viral, and also infections due to opportunistic pathogens). Therefore, all patients should be screened for systemic or localized infection before starting therapy. Patients with a positive screening for TB should be treated with isoniazid for at least 4 weeks, before starting TNF- α blocker therapy. TNF- α blockers may be associated with non-Hodgkin lymphoma or other cancers especially if combined with other immunosuppressive drugs. Monotherapy showed no such effect in patients, who cited a personal history of malignant disease, therefore caution is needed. TNF- α blockers are contraindicated in patients with moderate to severe congestive heart failure (NYHA Class III/IV). TNF- α blockers have been associated with reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in patients who are chronic carriers. Patients should be tested for HBV infection before treatment. Patients who test positive should be monitored closely for reactivation of HBV infection during and following termination of therapy. Patients with negative serology should be vaccinated. Severe hepatic reactions, including acute liver failure, jaundice, hepatitis, and cholestasis have been reported. Patients with symptoms or signs of liver dysfunction should be evaluated for evidence of liver injury. Cases of leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and pancytopenia have been reported. TNF- α blockers have been associated in rare cases with CNS manifestation of systemic vasculitis, new onset or exacerbation of CNS and peripheral demyelinating disorders, including multiple sclerosis and Guillain-Barré syndrome.

Key words: TNF- α blockers, side effects, contraindications, screening

MJESTO BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU UPALNIH BOLESTI CRIJEVA I PROCJENA NJENE DJELOTVORNOSTI

ŽELJKO KRZNARIĆ^{1,3}, DAVOR ŠTIMAC², NEVEN FRANJIĆ², ANA KUNOVIĆ³ i DINA LJUBAS KELEČIĆ³

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, ²Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka i ³Klinička jedinica za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Biološka terapija (infliksimumab i adalimumab) u upalnim bolestima crijeva temelji se na IgG1 anti-TNF monoklinalnim antitijelima sa snažnim protuupalnim učincima u podlozi kojih je apoptoza upalnih stanica. Neupitno je, a to proizlazi iz većine dosadašnjih studija i meta-analiza, da se radi o učinkovitoj terapiji u prvom redu za liječenje Crohnove bolesti (CB), ali i ulceroznog kolitisa u različitim kliničkim situacijama. Za sada postoji najviše podataka o učinkovitosti infliksimumaba (IFX), ali istraživanja su pokazala kako i drugi anti-TNF lijekovi, prije svega adalimumab i certolizumab imaju slične učinke. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila uloga certolizumab pegola u CB i adalimumaba u ulceroznom kolitisu. Važnu ulogu u primjeni biološke terapije ima procjena njene djelotvornosti te odnosa koristi-štetnosti koji se procjenjuju na osnovi redovitih pregleda. U slučaju izostanka odgovora (primarna i sekundarna nereaktivnost) preostaje povećanje doze, skraćivanje intervala davanja lijeka te zamjena drugim biološkim lijekom.

Ključne riječi: upalna bolest crijeva, Crohnova bolest, ulcerozni colitis, biološka terapija, infliksimumab, adalimumab, certolizumab pegol

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatičeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +385-1-23-67-766
E-pošta: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr

UVOD

Infliksimumab (Remicade®) i adalimumab (Humira®) su IgG1 anti-TNF monoklinalna antitijela sa snažnim protuupalnim učincima, u podlozi kojih je apoptoza upalnih stanica. Certolizumab Pegol (Cimzia®) je pegilirano anti-TNF Fab-antitijelo dokazanog kliničkog učinka ali bez stimulacije apoptoze upalnih stanica. Propisivanje mjesta i uloge anti-TNF lijekova u liječenju upalnih bolesti crijeva unatoč značajnom broju provedenih studija i publiciranim ECCO (*European Crohn and Colitis Organisation*) smjernicama i nadalje je veliki izazov u svakodnevnom radu (1-3).

Neupitno je, a to proizlazi iz većine dosadašnjih studija i meta-analiza, da se radi o učinkovitoj terapiji u prvom redu za liječenje CB u različitim kliničkim situacijama. IFX je pozicioniran i u liječenju ulceroznog

kolitisa, a mjesto moguće primjene adalimumaba u toj indikaciji se još propituje.

Čini se da sva tri, trenutno u Europi dostupna anti-TNF lijeka (IFX, adalimumab, certolizumab-pegol), imaju približno istu učinkovitost i ne razlikuju se značajno u spektru i učestalosti nuspojava (4). U situacijama kada dolazi do gubitka učinka ili intolerancije na jedan ili dva ranije primijenjena anti-TNF lijeka moguća je primjena trećeg s još uvijek zadovoljavajućim učinkom (adalimumab ili certolizumab pegol) (5). IFX se primjenjuje intravenskim putem, a certolizumab pegol i adalimumab supkutanom aplikacijom. Izbor lijeka u prvom redu ovisi o dostupnosti na tržištu, načinu primjene (vremenski intervali, intravenska ili supkutana primjena), cijeni i dostupnim terapijskim smjernicama. Pri odabiru terapijske opcije nije zanemarivo naglasiti ulogu bolesnika.

1. INFLIKSIMAB

1.1. Crohnova bolest

Targan i sur. objavili su 1997. godine rezultate multicentrične, dvostruko slijepo kliničke studije koja je trajala 12 tjedana, a uključila je 108 bolesnika s umjereno teškom do teškom CB (CDAI - *Crohn's disease activity index*) od 220 do 400). Svi bolesnici uključeni u studiju bili su refraktorni na do tada primijenjenu terapiju sa 5-ASA, steroidima i/ili imunomodulatorima. Sukladno protokolu u jednom navratu primijenjena je jedna od tri doze IFX; 5 mg/kg (27 bolesnika), 10 mg/kg (28 bolesnika) i 20 mg/kg (28 bolesnika) ili placebo (25 bolesnika). Primarni cilj ("end point") bio je postizanje zadovoljavajućeg kliničkog odgovora, što je mjereno sniženjem vrijednosti CDAI za 70 ili više bodova. Nakon četiri tjedna 81 % bolesnika koji su primili IFX u dozi 5 mg/kg imalo je dobar klinički odgovor, 50 % bolesnika koji su primili IFX 10 mg/kg te 64 % bolesnika koji su primili IFX 20 mg/kg naspram samo 17 % poboljšanja nakon primjene placeba ($p < 0,0001$). Ukupno je nakon primijenjene terapije IFX neovisno o dozi dobar klinički odgovor nastupio u 65 % bolesnika. U remisiju (CDAI < 150) je nakon 4 tjedna od primjene IFX ušlo 33 % bolesnika te samo 4 % bolesnika na placebo ($p < 0,005$). Trajanje učinka je variralo, ali 48 % ispitanika koji su primili IFX u dozi 5 mg/kg imalo je zadovoljavajući klinički odgovor nakon 12 tjedana. Učinak primijenjenog lijeka nije bio ovisan o dozi te se već tada ističe kao najučinkovitija doza od 5 mg/kg IFX/dan (6). Ovoj studiji prethodilo je nekoliko manjih studija koje su ukazale na snažan potencijal primjene anti-TNF lijekova (7,8).

Primjena IFX u ranoj fazi bolesti (tzv. "top-down" pristup) uspoređivana je sa standardnim terapijskim pristupom koji uključuje primjenu steroida i imunomodulatora kao inicijalne terapije (tzv. "step-up" terapijski pristup) (9). U ovu randomiziranu, ali "open label" studiju uključeno je 133 bolesnika sa CB koji do tada nikad nisu liječeni steroidima, antimetabolitima ili IFX. Ukupno je 67 bolesnika primilo po tri infuzije IFX (5 mg/kg) standardnim protokolom 0, 2 i 6 tjedana uz dodatnu AZA. Šezdeset i šest bolesnika dobilo je standardnu terapiju steroidima, koju je slijedila terapija AZA i po potrebi IFX. Primarni ciljevi bili su održanje remisije bez primjene steroida i odlaganje moguće resekcije crijeva mjereno u 26. i 52. tjednu. U 26. tjednu 39 (60,0 %) bolesnika u "top-down" skupini bilo je u remisiji bez steroida i bez kirurške resekcije naspram 23 (35,9 %) bolesnika u kontrolnoj skupini (95 % CI 7,3-40,8, $p < 0,0062$). U 52. tjednu studije 40/65 (61,5 %) u prvoj skupini bolesnika bilo je u remisiji kao i 27/64 (42,2 %) bolesnika u kontrolnoj skupini (95 % CI 2,4-36,3, $p = 0,0278$). Smjelo je zaključeno je da rana, kombinirana imunosupresija uz primjenu IFX ima veću učin-

kovitost naspram "standardnog" terapijskog pristupa u indukciji remisije i smanjenju upotrebe steroida u bolesnika s novo dijagnosticiranom Crohnovom bolešću.

U dvostruko slijepoj studiji SONIC ("Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease") randomizirano je 508 bolesnika "head-to-head" glede usporedbe primjene IFX sa ili bez AZA naspram primjeni monoterapije azatioprinom. IFX 5 mg/kg primijenjen standardnim protokolom 0, 2 i 6 tjedana te potom svakih 8 tjedana uz AZA (2,5 mg/kg) bio je učinkovitiji u usporedbi s monoterapijom IFX u indukciji remisije nakon 26 tjedana (57 % vs. 45 %, $p < 0,05$). Monoterapija AZA bila je najmanje učinkovita (30 % "steroid free" remisije) nakon 26 tjedana ($p < 0,01$). Cijeljenje sluznice (definirano odsustvom ulceracija) bilo je učestalije u bolesnika na terapiji IFX i AZA u usporedbi s preostale dvije skupine (10,11).

Nasuprot tome preliminarni rezultati Kanadske COMMIT (Combination Of Maintenance Methotrexate-Infliximab Trial) studije pokazuju da dodavanje MTX kao imunosupresiva uz steroide i IFX nema značajnijeg učinka na indukciju remisije (12). U randomiziranu, multicentričnu, dvostruko-slijepu, placebo kontroliranu studiju primjene IFX u liječenju fistula u bolesnika sa CB uključeno su 94 bolesnika (31 na placebo, 31 na 5 mg/kg IFX te 32 na 10 mg/kg IFX). Primarni cilj bilo je smanjenje broja aktivnih fistula za 50 %, a sekundarni zatvaranje svih fistula. Primarni cilj postignut je u 68 % bolesnika na dozi od 5 mg/kg IFX, 56 % na dozi od 10 mg/kg IFX te 26 % bolesnika na placebo ($p < 0,002$). U značajnih 55 % bolesnika dozi od 5 mg/kg IFX došlo je do zatvaranja svih fistula, naspram 13 % bolesnika na placebo ($p < 0,001$) (13).

Studija poznatija kao ACCENT II potvrdila je navedene spoznaje (zatvaranje fistula u 69% bolesnika koji su primali IFX 5 mg/kg, odnosno u 195/306 tijekom 14 tjedana) (14, 15).

U afirmiranju primjene IFX za terapiju održavanja remisije CB značajnu je ulogu odigrala studija ACCENT I. U studiju je uključeno 335 bolesnika koji su imali dobar odgovor na jednokratnu primjenu IFX u dozi od 5 mg/kg nakon razdoblja od 2 tjedna. Bolesnici na terapiji IFX (5 mg/kg ili 10 mg/kg) svakih 8 tjedana do 46 tjedana trajanja studije u većem su postotku bili u remisiji u 30. i 54. tjednu u odnosu na placebo ($p < 0,003$ i $p < 0,0002$) (16).

U velikoj kohortnoj studiji (University of Leuven, Belgija) na 614 bolesnika s medijanom praćenja od 55 mjeseci (27 - 83) 10,9 % bolesnika nije odgovorilo na primjenu IFX ("primary non-responders"). Od preostalih 547 bolesnika čak 347 (63,4 %) pokazalo je dugotrajn povoljan klinički odgovor na kontinuiranu pri-

mjenu lijeka. Manje neplaniranih hospitalizacija, ali i raniji prekid terapije steroidima bio je češći u bolesnika koji su IFX primali prema protokolu (svakih 8 tjedana) nego u onih koji su ga primali na zahtjev ili epizodno (17).

Ista skupina autora pokazala je pozitivnu svezu kontinuirane terapije IFX, cijeljenja sluznice ("mucosal healing") te smanjenja potrebe za velikim kirurškim zahvatom u bolesnika sa CB (18).

Primjena IFX nakon kirurških zahvata u CB, a glede moguće prevencije povrata bolesti dugo je bilo otvoreno pitanje, ali su studije Yamamota i Regueiroa ukazale na moguće povoljne učinke u održanju postoperativne remisije (19-21).

u 26 bolesnika koji su postoperativno primali mesalazin (3 g/dan) s ciljem prevencije povrata bolesti, endoskopski su verificirane upalne promjene nakon 6 mjeseci od kirurškog liječenja. Bolesnici su potom stratificirani u tri terapijske skupine; mesalazin, AZA i IFX. Nakon sljedećih 6 mjeseci 0/8 (0 %) bolesnika na terapiji IFX, 3/8 (38 %) bolesnika na AZA i 7/10 (70 %) na mesalazinu pokazivalo je endoskopske znakove upale. Zaključak ove studije je kako je primjena IFX dovela do poboljšanja u 75 % bolesnika nakon uvođenja IFX, samo u 38 % bolesnika na terapiji AZA te ni u jednog na terapiji mesalazinom ($P = 0,006$) (19).

U studiju Rugeira i sur. uključena su 24 bolesnika sa CB koji su imali indikaciju za resekciju ileocekalnog segmenta crijeva. Jedanaest bolesnika randomizirano je na terapiju IFX (5 mg/kg) 4 tjedna nakon kirurškog zahvata uz nastavak primjene IFX do godine dana. U placebo skupini bilo je 13 bolesnika. Primarni cilj studije bio je utvrđivanje broja bolesnika s endoskopskim povratom bolesti nakon godine dana, a sekundarni ciljevi bili su aktivnost bolesti i histološka slika povrata bolesti. Nakon godine dana endoskopski povrat bolesti u bolesnika koji su bili na terapiji IFX registriran je u jednog bolesnika (9,1 %) naspram 11/13 (84,6 %) bolesnika na placebo ($p < 0,0006$). Stopa kliničke remisije bolesti nije se razlikovala unutar ispitivanih skupina, za razliku od histoloških promjena koje su bile značajno češće u bolesnika na placebo (17,3 % vs. 84,6 %, $p < 0,01$) (20).

Nedavno objavljeni rezultati dvogodišnjeg praćenja ovih bolesnika potvrdili su povoljne učinke primjene IFX u prevenciji povrata bolesti nakon kirurškog liječenja (21).

1.2. Ulcerozni kolitis

Prekretnicu čini rad skandinavskih autora iz 2005. godine. U studiju je uključeno 45 bolesnika s teškim UC koji nisu reagirali na standardnu primjenu intravenjskih kortikosteroida te su time zadovoljili kriterije za fulminantni oblik UC. U 24 bolesnika primijenjena je jednokratna infuzija IFX, a u 21 placebo uz nastavak kontinuirane primjene intravenjskih kortikosteroida. Rezultati su pokazali da je primjena IFX bila je značajno učinkovitija od placeba u smanjenju indikacija za žurnu kolektomiju u prvih 90 dana nakon infuzije (RR 0,44, 95 % CI 0,22-0,87). Naime, 7/24 bolesnika u skupini na terapiji IFX i 14/21 u placebo skupini kolektomirano je unutar 3 mjeseca od provedene terapije ($p = 0,017$; OR 4,9, 95 % CI 1,4-17) (22). Nekoliko manjih ranih studija nije potvrdilo ove povoljne učinke primjene IFX u fulminantnom obliku UC (23-25).

Cohranova meta-analiza primjene IFX u liječenju bolesnika s umjereno teškim i teškim ulceroznim kolitisom refraktornim na primjenu steroida i/ili imunosupresiva potvrdila je učinkovitost primjene IFX u indukciji kliničkog odgovora, remisije, cijeljenja sluznice i smanjenja stope kirurškog liječenja, kolektomije u kraćem razdoblju (26).

Rezultati sedam randomiziranih kliničkih studija pokazali su da je primjena IFX (tri intravenjske infuzije 0, 2. i 6. tjedan) bila učinkovitija od placeba u indukciji remisije (RR 3,22, 95 % CI 2,18-4,76). Istodobno primjena IFX bila je učinkovitija od placeba u indukciji endoskopske remisije (RR 1,88, 95 % CI 1,54-2,28) i kliničkog odgovora (RR 1,99, 95 % CI 1,65-2,41) u 8 tjednu (23, 27-30).

Studije ACT 1 i ACT 2 (Active Ulcerative Colitis Trial 1 i 2) su ključne za pozicioniranje IFX kao terapijske opcije u liječenju ulceroznog kolitisa (27).

Rezultati ovih studija pokazuju dvostruko veću učestalost remisije UC uz terapiju IFX u odnosu na placebo. U studiji ACT 1 uključena su 364 bolesnika s umjereno teškim ulceroznim kolitisom refraktornim na primjenu peroralnih kortikosteroida i/ili tiopurina. Primjenjene su doze IFX od 5 mg/kg, 10 mg/kg ili placebo po standardnom protokolu 0, 2 i 6 tjedana te potom svakih 8 tjedana tijekom godine dana. Primarni cilj bio je klinički odgovor na terapiju nakon 8 tjedana (sniženje u indeksu Mayo aktivnosti UC za tri 3 boda i stvarnim prestankom rektalnog krvarenja). Rezultati odnosno učinci studije su bili: 37,2 % (placebo), 69,4 % (5 mg/kg) i 61,5 % (10 mg/kg), ($p < 0,001$). Sekundarni ciljevi bili su remisija (14,9 %, 38,8 % i 32,0 %) te cijeljenje sluznice (33,9 %, 62,0 % i 59,0 %). Održanje remisije nakon 30-tog tjedna bilo je statistički značajno (15,7 %, 33,9 % i 36,9 %, $p < 0,001$). Slične rezultate donosi i

ACT 2, na gotovo istom broju bolesnika (364). Klinički odgovor, ali i remisija nakon 8 tjedana bili su 29,3 % (5,7 %, placebo), 64,5 % (33,9 %, 5 mg/kg) i 69,2 % (27,5 %, 10 mg/kg, $p < 0,001$). Unatoč povoljnim učincima inicijalne terapije problem se javlja kod održavanja postignutog povoljnog učinka. Na primjenu IFX 5 mg/kg svakih 8 tjedana, samo 21 % (nakon 7 mjeseci) i 26 % (nakon 12 mjeseci) postiže remisiju neovisnu o primjeni steroida. To ima značajne implikacije glede pozicioniranja IFX u preporukama (27).

Objektive studije (ACT 1 i 2) pokazuju povezanost s nižim rizicima kolektomije (0,57, 95 % CI 0,37-0,89) tijekom istraživanja, ali je ovaj učinak nejasan u duljem razdoblju (31).

U zaključku je nužno istaknuti da se hospitalizirani bolesnici s teškim i fulminantnim UC značajno razlikuju od populacije bolesnika koji su uključeni u studije ACT 1 i ACT 2. Pregledom literature nalazi se visoka stopa kolektomije u bolesnika unutar nekoliko mjeseci nakon primjene IFX u steroid rezistentnoj bolesti koja se kreće od 20 %, 33 %, 57 % i 75 % (32-35).

2. ADALIMUMAB

2.1. Crohnova bolest

U studiju CLASSIC I. (*Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease*) uključeno je 299 bolesnika s aktivnom CB koji do tada nisu primali biološku terapiju te je uvedena terapija adalimumabom (40 mg/20 mg, 80 mg/40 mg i 160 mg/80 mg) uz skupinu bolesnika na placebo. Protokolom studije adalimumab je primijenjen supkutanom aplikacijom u vremenu 0 i nakon 2 tjedna. Statistički značajnu stopu remisije postigla je skupina bolesnika koja je adalimumab primala u dozi od 160 mg/80 mg ($p < 0,001$) što se i danas smatra optimalnom induksijskom dozom (36).

Studija CLASSIC II. uključila je inicijalno 276 bolesnika iz studije CLASSIC I., a nakon randomizacije u 4. tjednu u studiju koja je trajala 56 tjedna ušlo je 55 bolesnika koji su bili u remisiji u 0. i 4. tjednu studije. Nakon 56 tjedana u remisiji je bilo 79 % bolesnika koji su adalimumab primali svaki drugi tjedan, 83 % koji su lijek primali svaki tjedan te 44 % u skupini na placebo ($p < 0,05$). Rezultati su pokazali da je adalimumab učinkovitiji od placeba u održanju remisije (RR 1,82; 95 % CI 1,06-3,13). Nije bilo statistički značajne razlike primijenjenih doza adalimumaba (40 mg tjedno ili 40 mg svaki drugi tjedan) što je ušlo u terapijske protokole (37).

U studiji CHARM (*Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance*) pokazana je učinkovitost primjene adalimumaba na održanje remisije na većem broju ispitanika (854/778) nego li u studijama CLASSIC I. i II. Bolesnici su randomizirani na placebo, adalimumab 40 mg svaki tjedan i 40 mg svaki drugi tjedan. Ukupno je studiju koja je trajala 56 tjedana završilo 505 bolesnika (59 % od uključenih u studiju). Rezultati su potvrdili učinkovitost primjene adalimumaba u održanju remisije CB neovisno o dozi u usporedbi s placebo (12 %, 36 %, i 41 % $p < 0,001$) (38). Podaci dobiveni analizom rezultata iz studije CHARM nakon 56-tog tjedna pokazuju da je statistički značajno veći postotak bolesnika koji su bili na kontinuiranoj terapiji adalimumabom (51 % 40 mg svaki drugi tjedan i 49 % tjedno) bio u remisiji u odnosu na skupinu bolesnika koji su nakon induksijske terapije adalimumabom dobivali lijek na zahtjev ili intermitentno sukladno promjenama kliničke slike CB (38 %, $P < 0,05$) (39). Studija CHARM je pokazala smanjenje učestalosti hospitalizacija (48 % i 64 % smanjenje hospitalizacija zbog CB u razdoblju od 12 mjeseci) kao i kirurških zahvata u bolesnika koji su bili na aktivnoj terapiji adalimumabom (0,6 zahvata u bolesnika na terapiji adalimumabom te 3,8 kirurških zahvata u bolesnika na placebo na 100 bolesnika; $P < 0,05$) (40).

Analiza rezultata iz studije CHARM i njenog nastavka kao otvorene studije (ADHERE) uključila je bolesnike liječene adalimumabom do 116 tjedna i prva, je prospektivna, multicentrična analiza dvogodišnje učinkovitosti i sigurnosnog profila biološke terapije u liječenju CB. Značajno je istaknuti da su stopa remisije kao i poboljšanje HRQOL koja su dosegnuta u bolesnika liječenih adalimumabom do 26. tjedna studije CHARM održana na istoj razini dvije godine uz terapiju adalimumabom (41).

Studija GAIN (*Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders*) procjenjivala je učinkovitost primjene adalimumaba kao druge linije anti-TNF terapije u bolesnika s aktivnom CB koji nisu podnosili IFX ili gubitak učinka na prethodno primijenjenu terapiju IFX. Uključeno je 325 bolesnika koji su primali adalimumab 160/80 mg ili placebo u razmaku od 2 tjedna. Nakon 4 tjedna 21 % bolesnika na terapiji adalimumabom bilo je u kliničkoj remisiji naspram samo 7 % onih koji su dobivali placebo ($p < 0,001$) (42). Udio bolesnika u remisiji bio je niži nego u studijama CLASSIC I. i II. što se moglo djelomično objasniti mogućim razvojem rezistencije na čitavu skupinu anti-TNF pripravaka u bolesnika koji su razvili gubitak učinka na terapiju IFX. Naknadnim analizama rezultata studije GAIN došlo se do zaključka da istodobna primjena kortikosteroida povećava učestalost remisije nakon 4 tjedna od početka studije.

Nedavno su objavljeni rezultati studije EXTEND (*Efficacy of Adalimumab Through Endoscopic Healing*), placebom kontrolirane studije, koja nakon indukcije adalimumabom randomizira bolesnike na aktivnu terapiju adalimumabom ili placebom. Primarni cilj studije je procjena učinkovitosti adalimumaba u postizanju endoskopski vidljivog cijeljenja sluznice i/ili doseganja dugotrajne remisije. Nakon 12 tjedana potpuno cijeljenje sluznice potvrđeno je u 28 % bolesnika na kontinuiranoj terapiji adalimumabom u usporedbi sa 13 % u bolesnika koji su primili samo indukcijsku terapiju ($p=0,056$). Nakon 52 tjedna u 24 % bolesnika održan je dosegnuti status cijeljenja sluznice, dok u indukcijskoj skupini nije bilo bolesnika s održanim integritetom sluznice (*"mucosal healing"*) ($P<0,001$). Osim toga, klinička remisija (procijenjena na temelju CDAI) postignuta je u većeg broja bolesnika koji su primali kontinuiranu terapiju adalimumabom u odnosu na bolesnike koji su primali placebo tijekom 12 tjedana (47 % vs 28 %; $P=,021$), odnosno 52 tjedna (33 % vs 9 %; $P=,001$) (43).

Rezultati studije EXTEND ukazuju i na mogućnost doseganja duboke/trajne remisije kod kontinuirane primjene adalimumaba (44).

Colombel i sur. iznose rezultate primjene adalimumaba u liječenju fistula u CB. Od 117 bolesnika koji su imali aktivne fistule pri ulasku u studiju, 70 ih je randomizirano na terapiju adalimumabom, a 47 na placebo. Terapija adalimumabom bila je znatno učinkovitija u indukciji cijeljenja fistula ($p<0,05$) (45).

Nedavno objavljena multicentrična studija CARE bavila se procjenom kliničke učinkovitosti, utjecaja na ekstraintestinalne manifestacije i sigurnosti primjene adalimumaba u bolesnika sa srednje teškom ili teškom Crohnovom bolesti. U studiju je bilo uključeno 945 bolesnika koji su primali adalimumab (160/80 mg 0/2 tjedan, zatim 40 mg svaki drugi tjedan). Dvadeseti tjedan terapije adalimumabom 52 % bolesnika postiglo je remisiju (*Harvey Bradshaw* *pv Indeks* <5). Rezultati su pokazali da je veći broj bolesnika postignuo remisiju u skupini bolesnika koji nikada prije nisu uzimali infliksimab u odnosu na bolesnike koji su prethodno primali infliksimab (62 % vs. 42 %, $P<0,001$). Od 497 bolesnika koji su prije početka terapije adalimumabom imali ekstraintestinalne manifestacije, u 51 % u 20. tjednu terapije nije više bilo simptoma i znakova ekstraintestinalnih manifestacija. U 5 % bolesnika zabilježene su ozbiljne nuspojave, dok su kod manje od 1 % bolesnika zabilježene oportunističke infekcije ili maligna bolest (46).

2.2. Ulcerozni kolitis

Pozicioniranje adalimumaba kao moguće terapije u ulceroznom kolitisu aktualno je pitanje. U studiji Giesa i sur. uspoređivana je terapija IFX i adalimumabom u bolesnika s UC u indukciji kliničkog odgovora kao i terapije održavanja postignutog učinka. U skupini bolesnika na IFX klinički odgovor postignut je 96,4 % (27/28), a za adalimumab u 80 % (20/25) bolesnika ($P=0,0889$). Učestalost zadovoljavajućeg kliničkog odgovora na terapiju održavanja IFX (77,8 % (14/18) i adalimumabom (70,0 % (14/20) nije pokazala statistički značajnu razliku ($p=0,7190$) (47).

Adalimumab bi mogao biti učinkovita terapija u bolesnika s UC, uključujući i one koji su izgubili odgovor na IFX ili ne toleriraju terapiju IFX. Ovo su zaključci male studije na 20 bolesnika s UC, od kojih je 13 prethodno bilo i na terapiji IFX. Klinički odgovor na terapiju adalimumabom bio je 25 % nakon 8 tjedana i 50 % nakon 24 tjedna. Učestalost remisije bila je 5% u 8. tjednu i 20 % u 24. tjednu terapije (48).

Rezultati najnovije kontrolirane, randomizirane, dvostruko-slijepa studije Sandborna i sur., provedene na 494 bolesnika sa srednje teškim do teškim ulceroznim kolitisom, pokazali su da je adalimumab učinkovitiji od placeba u indukciji i održavanju kliničke remisije kod bolesnika kod kojih nije postignut zadovoljavajući klinički odgovor na konvencionalnu terapiju kortikosteroidima i imunosupresivima. Nakon 8 tjedana 16,5 % bolesnika koji su primali adalimumab (u dozi 160 mg/80 mg 0/2 tjedan, 40 mg svaki drugi tjedan) i 9,3 % bolesnika koji su primali placebo ($P=0,019$) postiglo je kliničku remisiju. Nakon 52 tjedna te vrijednosti su iznosile 17,3 % i 8,5 % ($P=0,004$) u korist bolesnika koji su primali adalimumab. Među bolesnicima koji do početka studije nikada prije nisu primali anti-TNF lijekove, nakon 8 tjedana 21,3 % bolesnika iz skupine koja je primala adalimumab, odnosno 11 % bolesnika koji su primali placebo ($P=0,017$) postiglo je remisiju, a nakon 52 tjedna 22 %, odnosno 12,4 % ($P=0,029$). Bolesnici koji su prije početka studije već primali anti-TNF lijekove imali su nižu stopu remisije (nakon 8 tjedana 9,2 % bolesnika koji su primali adalimumab, 6,9 % bolesnika koji su primali placebo ($P=0,559$); nakon 52 tjedna 10,2 % i 3 % ($P=0,039$)) (49).

3. CERTOLIZUMAB PEGOL

3.1. Crohnova bolest

Certolizumab pegol (certolizumab) je pegilirano anti-TNF antitijelo koje se primjenjuje supkutanom aplikacijom u dozi od 200 ili 400 mg. Studija Schreiber i sur.

provedena je na 292 bolesnika s umjereno teškom do teškom CB s ciljem potvrde učinkovitosti i mogućeg definiranja doze lijeka. Bolesnici su randomizirani na placebo, certolizumab 100 mg, 200 mg ili 400 mg po shemi 0, 4 i 8 tjedana. Primarni cilj studije bio je utvrditi postotak bolesnika s kliničkim odgovorom u 12-tom tjednu (sniženje CDAI za >100 bodova) ili ulazak u remisiju (CDAI <150). Nakon 12 tjedana povoljan klinički odgovor na terapiju certolizumabom od 400 mg postignut je u 44,4 % bolesnika, te visokih 35,6 % u bolesnika na placebo (p<0,278). Detaljnijim uvidom u studiju pokazan je statistički značajan učinak primjene lijeka nakon 10 tjedana, u 52 % bolesnika na aktivnoj terapiji postignut je zadovoljavajući klinički učinak, naspram 30,1 % bolesnika na placebo (p<0,006). Klinički odgovor na terapiju certolizumabom bio je bolji u bolesnika koji su u studiju ušli sa CRP≥10 mg/L. Nasuprot tome opažena je visoka stopa kliničkog odgovora u bolesnika na placebo s nižim vrijednostima CRP-a. Zaključak studije naznačio je mogućnost povoljnog učinka primjene certolizumaba u terapiji CB (50).

Dvije studije poznate kao Precise-1 i Precise-2 (*Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease Safety and Efficacy*) dizajnirane su u svrhu pojašnjenja uloge certolizumaba u liječenju bolesnika sa CB, a u svjetlu rezultata Schreiberove studije. U studiju Precise-1 uključena su 662 bolesnika s umjereno teškom do teškom CB koji su randomizirani na certolizumab 400 mg ili placebo po shemi 0, 2 i 4 te potom svakih 4 tjedna do 24. Primarni cilj bio je stopa indukcija kliničkog odgovora u 6. tjednu i održanje kliničkog odgovora u 6. i 26. tjednu. U bolesnika koji su imali vrijednost CRP-a najmanje 10 mg/L klinički odgovor nakon 6 tjedana imalo je 37 % na certolizumabu i 26 % bolesnika na placebo (p<0,04). Rezultati su bili slični i za ukupnu populaciju uključenu u studiju, neovisno o vrijednostima CRP-a, u 6. tjednu klinički odgovor imalo je 35 % bolesnika na certolizumabu te 27 % bolesnika na placebo (p<0,02). Slični su rezultati bili i u 26. tjednu, 23 % bolesnika na certolizumabu te 16 % na placebo imalo je klinički odgovor (p<0,02). Učestalost remisije nije se razlikovala unutar ispitivane populacije neovisno o terapiji (p<0,17). Zaključeno je da primjena certolizumaba kao indukcijske terapije i terapije održavanja unutar ispitivane populacije pokazuje skromne učinke u dosezanju i održanju kliničkog odgovora, a nema učinka na postizanje remisije (51).

U studiji Precise-2 ispitivan je certolizumab u terapiji održavanja u odraslih bolesnika sa CB koji su nakon indukcijske terapije certolizumabom 400 mg po shemi 0, 2 i 4 pokazali klinički odgovor (sniženje CDAI za više od 100 bodova). U 6. tjednu randomizirani su prema vrijednostima CRP-a na certolizumab 400 mg ili placebo svaka 4 tjedna do 24 tjedna studije uz praćenje i evaluaciju u 26. tjednu. U bolesnika koji su odgo-

vorili na uvodnu terapiju te potom uključeni u studiju, nakon 26 tjedana u remisiji je bilo 48 % bolesnika na certolizumabu te 29 % bolesnika na placebo (p<0,001). Rezultati su potvrdili učinkovitost primjene certolizumaba u održavanju dosegnutog kliničkog učinka i remisije nakon 26 tjedna kontinuirane terapije. Zaključeno je da ulazna vrijednost CRP-a ne diskriminira bolesnike glede učinka certolizumaba (52). U studiji Precise-2 održanje postignutog kliničkog odgovora uz certolizumab pegol bilo je 89,5 % u bolesnika kod kojih je dijagnoza CB postavljena unutar godinu dana (P<0,01 vs. placebo), u usporedbi sa 57,3 % bolesnika kod kojih je bolest trajala dulje od 5 godine (P<0,001 vs. placebo) (53).

Analizom subpopulacije bolesnika iz studije Precise-2, u kojih se javio gubitak učinka prethodne terapije IFX ili intolerancija na IFX uočeno je da oko 50 % bolesnika u kojih je IFX kao terapija kompromitiran ima koristi od primjene certolizumaba kao druge linije terapije (54).

Sandborn i sur. su u studiji poznatijoj po akronimu WELCOME ispitivali učinkovitost primjene certolizumaba u bolesnika koji su izgubili odgovor na terapiju IFX ili su razvili intoleranciju na IFX. Primarni cilj studije bio je dosezanje kliničkog odgovora nakon 6 tjedana, a sekundarni ciljevi bili su postizanje remisije nakon 6 tjedana te klinički odgovor i remisija nakon 26 tjedana. U otvorenom uvodnom dijelu studije 539 bolesnika primilo je certolizumab pegol po shemi 0, 2 i 4 tjedna. Nakon 6 tjedana klinički odgovor dosegnut je u 334 bolesnika (62%), a 212 od 539 (39,3 %) doseglo je kliničku remisiju (CDAI<150), 329 bolesnika randomizirano je na certolizumab 400 mg svaka dva ili četiri tjedna u razdoblju od 24 tjedna. Nakon 26 tjedana u remisiji je bilo 29,2 % i 30,4 % bolesnika (P=0,81). Iako su dizajnom studije svi bolesnici bili na aktivnoj terapiji ipak se može zaključiti da je certolizumab pegol učinkovit u liječenju podskupine bolesnika u kojih je daljnja primjena IFX kompromitirana (55,56).

4. PROCJENA UČINKOVITOSTI ANTI-TNF LIJEKOVA

Procjena učinkovitosti anti-TNF lijekova svodi se na nekoliko ključnih pitanja:

3.1. Kada učiniti procjenu i što ona uključuje?

Iako procjena učinkovitosti lijeka počinje njegovom primjenom i traje i nakon prestanka uzimanja lijeka, potrebno je procijeniti stanje bolesnika prije početka uzimanja lijeka. U početnoj obradi ispitujemo nekoli-

ko skupina parametara. Ponajprije je važno kvalitetno ispitati anamnezu i učiniti fizikalni pregled. U sklopu laboratorijskih parametara, a s obzirom na etiopatogenezu bolesti, bitno mjesto kao biljeg akutne faze upale ima CRP. Kao eventualna, ali slabija zamjena može se koristiti sedimentacija eritrocita. Kompletna krvna slika kao i jetrene transaminaze važan su pokazatelj s obzirom na nuspojave anti-TNF lijekova. U početnoj procjeni služimo se i endoskopskim metodama (kolonoskopija) koja u tom stadiju ima ponajprije evaluacijsku ulogu. U slučaju zahvaćenosti tankog crijeva odnosno komplikacija osnovne bolesti (fistule, stenoze,...) koristimo slikovne metode (CT/MR enterokliza/enterografija). Početnu procjenu zaokružujemo izračunavanjem bodovnih sustava (CDAI za Crohnovu bolest, odnosno CAI za ulcerozni kolitis) (3,57).

Učestalost kontrolnih pregleda dosadašnje su studije definirale poprilično uniformno, s većom potrebom kontrola prilikom uvođenja terapije (razdoblje indukcije) te rjeđim kontrolama u nastavku trajanja terapije. Tako su u studiji ACCENT I početne kontrole bile u 2., 6. i 10. tjednu, dok su u daljnjoj fazi studije kontrole bile svakih 8 tjedana, paralelno s primjenom terapije (1,16). U sklopu studije ACCENT II učinjene su kontrole periodično svaka 4 tjedna (2,14). Sveukupno gledajući, kompromis između sigurnosti i racionalnosti postiže se dvotjednim intervalnim praćenjem u prvih 6 tjedana te naknadnim praćenjem paralelno s uzimanjem lijeka, dakle svakih 8 tjedana (4, 58).

Kada govorimo o sadržaju procjene, tada opet govorimo o kompromisu racionalnosti i sigurnosti. Pritom redovne procjene trebaju sadržavati kompletnu krvnu sliku, CRP, jetrene transaminaze te kliničke simptome (broj stolica dnevno, razinu trbušne boli, ekstraintestinalne simptome, vrućicu, učestalost korištenja kortikosteroida) odnosno izračun CDAI/CAI bodovnog sustava (3,57).

Ključni trenutak u početnoj procjeni učinkovitosti terapije je vrijeme završetka razdoblja indukcije. Premda u različitim studijama procjena učinkovitosti varira od 2 tjedna (1,16), preko 4 (5,6,38) i 6 tjedana (2,14) do 14 tjedana (8,59), kompromisni je dogovor da su primarni nereaktivni oni pacijenti u kojih nema zadovoljavajućeg kliničkog odgovora u razdoblju od 8 do 12 tjedana od početka primjene terapije (9,60). Stoga je potonje razdoblje (8-12 tjedana od početka primjene terapije) najlogičniji izbor za primarnu procjenu učinkovitosti terapije. Dodatnu težinu procjeni učinkovitosti induksijske terapije, naročito kod graničnih slučajeva, može dati kolonoskopski pregled, odnosno nalaz cijeljenja sluznice (ukazuje na pozitivan odgovor na terapiju).

U pogledu daljnje procjene učinkovitosti terapije, nema veće diskrepancije; prije svakog sljedećeg ciklu-

sa procjenjuje se učinkovitost dominantno na temelju simptoma, CRP-a, odnosno vrijednosti CDAI/CAI (u pravilu svakih 8 tjedana) (10, 61).

3.2. Kada promijeniti dozu, a kada zamijeniti anti-TNF lijek?

Odgovore na postavljena pitanja teško je naći među postojećim studijama (11,62). Međutim, prema smjernicama ECCO-a objavljenim ove godine, pravilan pristup kod gubitka odgovora na terapiju anti-TNF u aktivnoj bolesti uključuje smanjenje intervala između doza ili povećanje doze biološkog lijeka prije zamjene drugim biološkim lijekom. Zamjena lijeka je učinkovit način kompenziranja nedostatka odgovora, međutim, taj pristup ograničava buduće terapijske opcije. Ako je prisutna intolerancija na primarni biološki lijek, naročito ako je ona značajna, tada je razumno primarni zamijeniti drugim biološkim lijekom. Primarni izostanak odgovora može se odrediti unutar 12 tjedana od početka terapije te dotični lijek zamijeniti alternativnim anti-TNF lijekom (3,12). Primjer toga je studija gdje je kod troje pacijenata (zbog perzistirajućeg lošeg nalaza CDAI-a i CRP-a) interval davanja infliksimaba skraćen sa 8 na 6 tjedana (8,59). U studiji, nažalost, osim osnovnih podataka nisu napisani kriteriji po kojima se pristupilo skraćenju intervala. Ako tijekom terapije dođe do gubitka odgovora i relapsa bolesti moguće je rješenje da se učestalost davanja infliksimaba smanji sa 8 na 6, odnosno adalimumaba sa 2 na 1 tjedan. Ako nakon perioda od 6 tjedana i dalje nema pozitivnog odgovora, tada se primijenjena doza povećava na dvostruku vrijednost (IFX s 5 na 10 mg/kg, odnosno ADA s 40 na 80 mg). Ako nakon daljnjih 6 tjedana nema reakcije, lijek se mijenja alternativnim anti-TNF lijekom. Potonji slučaj obrađivala je studija GAIN u kojoj se istraživalo učinkovitost adalimumaba kod sekundarne nereaktivnosti odnosno sekundarne intolerancije infliksimaba (13, 42). Učinak terapije je bio statistički značajniji u odnosu na placebo, međutim, rezultati su bili skromniji u odnosu na rezultate dobivene kod pacijenata koji nisu ranije primali infliksimab.

Kada se radi o primarnoj nereaktivnosti, tada pristup ponovno može biti različit. U velikom broju studija kod nereaktivnih pacijenata se biološka terapija prekidala. Racionalniji pristup uključio bi prijašnji algoritam. Ako nakon 6 tjedana ne bi bilo pozitivnog odgovora, tada bi se povećala doza biološkog lijeka. Ako i nakon daljnjih 6 tjedana ne bi bilo odgovora, tada bi se lijek prekidao i uvodio drugi biološki lijek (9, 60). Bez odgovarajućih randomiziranih slijepih placebo-kontroliranih prospektivnih kliničkih studija nemoguće je donijeti nedvosmisleni odluku.

Tablica 1.

Algoritam procjene učinkovitosti anti-TNF terapije

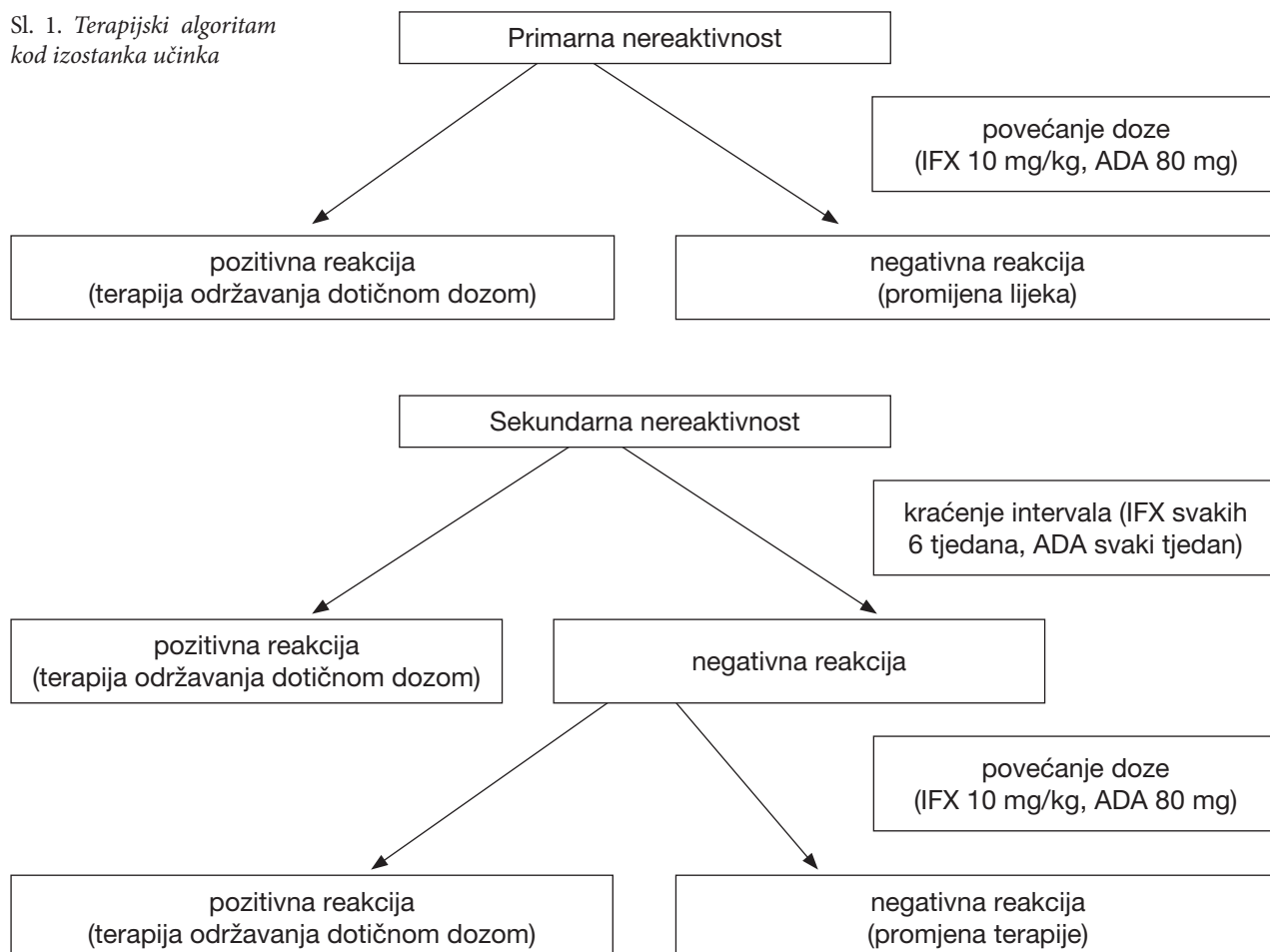
0. tjedan	početna provjera - anamneza, fizikalni pregled - CRP, KKS, jetrene aminotransferaze - CDAI / CAI - kolonoskopija - potencijalno CT / MR
2., 4., 6. tjedan	redovita provjera - učestalost simptoma - CRP, KKS, jetrene aminotransferaze - CDAI / CAI
10. tjedan	primarna provjera (primarna nereaktivnost) - potencijalno kolonoskopija (cijeljenje sluznice)
14. tjedan nadalje (svakih 8 tjedana)	redovite provjere

5. ZAKLJUČAK

Pristup upalnoj bolesti crijeva neovisan je o tipu upalne bolesti (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, nespecificirana upalna bolest crijeva), budući da su doze lijekova i način primjene identični za pojedine podskupine bolesti. Razlika je utoliko što u Crohnovoj bolesti postoji mogućnost zahvaćanja proksimalnih dijelova probavnog sustava (uloga ezofagogastroduodenoskopije) odnosno što se za te dvije bolesti koriste dva različita bodovna sustava (CDAI za Crohnovu bolest, odnosno CAI za ulcerozni kolitis). Također, primjena samih lijekova slična je za oba lijeka (infliksimab, adalimumab). Postoji razlika u indukciji (infliksimab 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu odnosno adalimumab 160 mg u 0., 80 mg u 2. i 40 mg u 4. tjednu) te vremenu ponavljanja doze (8 tjedana za infliksimab, 2 ili 4 tjedna za adalimumab) i načinu primjene (infliksimab intravenski, adalimumab supkutano), ali temeljne su ideje za oba lijeka identične.

Skraćen prikaz potencijalnih mjera za procjenu učinkovitosti anti-TNF terapije prikazan je u tablici 1 i na sl. 1.

Sl. 1. Terapijski algoritam kod izostanka učinka



L I T E R A T U R A

1. Travis SP, Stange EF, Lémann M i sur. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (Suppl 1): i16-35.
2. Travis SP, Stange EF, Lémann M i sur. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 24-62.
3. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO i sur. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28-62.
4. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 644-53.
5. Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N i sur. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 92-101.
6. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ i sur. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
7. Stack WA, Mann SD, Roy AJ i sur. Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor-alpha in Crohn's disease. *Lancet* 1997; 349: 521-4.
8. McCabe RP, Woody J, van Deventer S i sur. A multicenter trial of cA2 anti-TNF chimeric monoclonal antibody in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110: A962.
9. D'Haens G, Baert F, van Assche G i sur. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-7.
10. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W i sur. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008; 57(Suppl 2): A1.
11. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W i sur. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-95.
12. Feagan B, MacDonald JWD, Panaccione R i sur. A randomized trial of methotrexate in combination with infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 294-5.
13. 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.
14. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN i sur. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
15. 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.
16. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR i sur. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
17. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M i sur. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58: 492-500.
18. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M i sur. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1295-301.
19. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1460-6.
20. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L i sur. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009; 136: 441-50.
21. Regueiro M, Schraut WH, Baidoo L i sur. Two year follow-up of patients enrolled in the randomized controlled trial (RCT) of infliximab (IFX) for prevention of recurrent Crohn's disease (CD). *Gastroenterology* 2009; 136(Suppl 1): A-522.
22. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I i sur. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
23. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ i sur. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 83-8.
24. Kaser A, Mairinger T, Vogel W, Tilg H. Infliximab in severe steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 930-3.
25. Kohn A, Prantera C, Pera A i sur. Anti-tumour necrosis factor alpha (infliximab) in the treatment of severe ulcerative colitis: result of an open study on 13 patients. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 626-30.
26. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005112.
27. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B i sur. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
28. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S i sur. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52: 998-1002.
29. Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A i sur. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8: 231-3.
30. Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1167-71.
31. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG i sur. Infliximab reduces colectomy in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: colectomy analysis from ACT1 and ACT 2. *Gut* 2007; 56(Suppl III): A26.
32. Regueiro M, Curtis J, Plevy S. Infliximab for hospitalized patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40: 476-81.

33. Jakobovits S, Jewell DP, Travis SPL. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1055-60.
34. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH i sur. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 123-8.
35. Lees CW, Heys D, Ho G i sur. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 411-9.
36. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P i sur. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.
37. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P i sur. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 232-9.
38. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts i sur. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
39. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P i sur. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1170-9.
40. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ i sur. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1493-9.
41. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ i sur. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1296-309.
42. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R i sur. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-38.
43. Rutgeerts P, D'Haens G, Van Assche G i sur. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with moderate to severe Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012; 142: 1102-11.
44. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ i sur. Adalimumab Treatment Results in Deep Remission for Patients With Moderate to Severe Ileocolonic Crohn's Disease: Results From EXTEND. *Gastroenterology* 2010; 138: S518.
45. 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.
46. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W i sur. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1-9.
47. Gies N, Kroeker KI, Wong K, Fedorak RN. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 522-8.
48. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB i sur. Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1302-7.
49. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W i sur. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.
50. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN i sur. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 807-18.
51. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S i sur. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228-38.
52. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC i sur. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 239-50.
53. Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R i sur. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECISE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1574-82.
54. Hanauer SB, Panes J, Colombel JF, Bloomfield R, Schreiber S, Sandborn WJ. Clinical trial: impact of prior infliximab therapy on the clinical response to certolizumab pegol maintenance therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 384-93.
55. Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G i sur. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 688-95.
56. Sandborn WJ, Vermeire S, D'Haens G i sur. Welcome: a randomized, double-blind, controlled trial comparing certolizumab pegol 400 mg every 2 weeks with every 4 weeks for maintenance of response and remission in patients with moderate to severe Crohn's Disease with secondary failure to infliximab. *Gastroenterology* 2009; 136(S1): A47.
57. Pache I, Rogler G, Felley C. TNF-alpha blockers in inflammatory bowel diseases: practical consensus recommendations and a user's guide. *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 278-87.
58. Pearce CB, Lawrance IC. Careful patient selection may improve response rates to infliximab in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1671-7.
59. Caviglia R, Ribolsi M, Rizzi M i sur. Maintenance of remission with infliximab in inflammatory bowel disease: efficacy and safety long-term follow-up. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5238-44.
60. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD i sur. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199-212.
61. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S i sur. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 761-9.
62. Youdim A, Vasiliauskas EA, Targan SR i sur. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 333-8.

S U M M A R Y

PLACE OF BIOLOGIC THERAPY IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES AND ASSESSMENT OF ITS EFFICACY

Ž. KRZARNIĆ^{1,3}, D. ŠTIMAC², N. FRANJIĆ², A. KUNOVIĆ³ and D. LJUBAS KELEČIĆ³

¹University of Zagreb Medical School, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Clinical Hospital Center Zagreb, ²Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Clinical Hospital Center Rijeka, University of Rijeka Medical School, and ³Nutritional Unit, Department of Medicine, Clinical Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia

Biological therapy (infliximab and adalimumab) in inflammatory bowel diseases is based on the IgG1 anti-TNF monoclonal antibodies with potent anti-inflammatory effects whose main mechanism of action is thought to be the induction of inflammatory cell apoptosis. Unquestionably, which arises from the most recent studies and meta-analysis, anti-TNF agents are an effective therapy primarily for the treatment of Crohn's disease, but also ulcerative colitis, in different clinical situations. Infliximab has the most extensive clinical trial data, but other biological agents, such as adalimumab and certolizumab pegol appear to have similar benefits. In terms of future research, more long-term data are needed for both certolizumab pegol in Crohn's disease and adalimumab in ulcerative colitis. Important role in the application of biological therapy is assessing its effectiveness and cost-benefit relationships that are estimated by regular follow-up. In the absence of response (primary and secondary) therapeutical options are dose increase, giving the drug in shorter intervals and substitution with other biological drug.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, biological therapy, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol

PRIMJENA ANTI-TNF LIJEKOVA U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA TIJEKOM TRUDNOĆE I DOJENJA

MLADEN PERŠIĆ

Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

S obzirom na početak javljanja upalne bolesti crijeva u mlađih osoba sve je češće pitanje uloge trudnoće na tijek bolesti, te utjecaj različitih lijekova na trudnoću, razvoj fetusa i sigurnost dojenja. Biološka je terapija sve češće u upotrebi te su ta pitanja upravo ovdje od velikog interesa. Niz ispitivanja ukazuje da je mogućnost začeća u oboljelih od IBD-a ista kao i u zdravih, iako postoji povišeni rizik za dijete u smislu prematuriteta ili niske porođajne mase. Trudnoću u oboljelih treba shvatiti kao visoko rizičnu. Većina lijekova koji se upotrebljavaju u postizanju ili održavanju remisije bolesti su glede trudnoće i dojenja sigurni. Iznimke su metotreksat i talidomid koji su apsolutno kontraindicirani. Anti TNF lijekovi su sigurni, ali se preporuča nakon 30-32 tjedna trudnoće prekinuti liječenje s obzirom da postoji mogućnost placentnog prijenosa lijeka. Infliksimab se izlučuje u majčino mlijeko u minimalnim količinama te se pretpostavlja da je dojenje sigurno. Trudnoću bi u oboljelih trebalo planirati kako bi se na vrijeme ukinuli lijekovi koji su kontraindicirani, te pažljivim praćenjem trudnoće prevenirale moguće komplikacije. Neophodne su prospektivne studije praćenja tijeka trudnoće te kratkoročne i dugoročne prognoze razvoja djece majki koje su u vrijeme trudnoće bolovala od upalne bolesti crijeva

Ključne riječi: upalna bolest crijeva, anti TNF lijekovi, trudnoća, dojenje

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Mladen Peršić, dr. med.
Klinički bolnički centar Rijeka
Klinika za dječje bolesti
Istarska 41
51000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: mpersic@medri.hr

1. UVOD

Upalne bolesti crijeva (*Inflammatory Bowel Diseases* – IBD) najčešće se javljaju u mlađoj životnoj dobi. Za uredan rast i razvoj u djece i adolescenata kao i adekvatnu reproduktivnu fazu života od posebne je važnosti terapija kojom se postiže i održava remisija bolesti. Obitelji u kojima jedan ili oba partnera boluju od IBD-a imaju manji broj djece i češće se odlučuju da nemaju djece što nije posljedica većeg postotka neplodnosti u tih obitelji već straha od trudnoće, mogućih komplikacija bilo da se radi o neželjenim utjecajima lijekova ili pojave komplikacija osnovne bolesti. Realna mogućnost da lijekovi mogu imati posljedice na dijete bilo u razdoblju trudnoće ili u vrijeme dojenja dodatni je razlog da se osobe oboljele od IBD teže odlučuju na trudnoću (1). Nedovoljno poznavanje ovih problema uz nerijetko neadekvatne savjete liječnika razlogom su manjeg broja trudnoća, odnosno manjeg broja djece u porodicama gdje jedan ili oba roditelja boluju od IBD.

Novija saznanja odnosno poznavanje utjecaja bolesti i lijekova na trudnoću i dojenje djece oboljelih od IBD potvrđuju da je sigurnost i trudnoće i dojenja u tih bolesnica visoka, a posljedice djelovanja lijekova na dijete su male te se uz adekvatno multidisciplinarno praćenje takvih bolesnica ishod trudnoće ne razlikuje od one očekivane u općoj populaciji (2,3).

2. FERTILITET

U oboljelih od IBD-a javlja se isti postotak neplodnosti kao i u zdravih parova (8-10%) (1). Žene s ulceroznim kolitisom (UC) imaju normalni fertilitet osim nakon kirurških zahvata u području male zdjelice gdje je rizik od komplikacija u trudnoći veći (4,5). U bolesnica s Crohnovom bolesti (*Morbus Crohn* – MC) koje su u remisiji također ne postoji smanjena plodnost u odnosu na zdravu populaciju. Aktivna faza MC može imati

utjecaja na smanjenje fertiliteta što se objašnjava putem više mehanizama, između ostalih upalnim procesom koji može zahvatiti tube ili ovarije te perianalnom bolesti koja može dovesti do dispareunije (6). U tih se bolesnica postizanjem remisije bolesti normalizira i rizik neplodnosti. Isto tako smanjenje plodnosti može se očekivati u bolesnica koje su podvrgnute kirurškom zahvatu kod MC, odnosno kolektomije s ileoanalnom anastomozom kod UC. U tih se bolesnica neplodnost javlja u 26-48 % što je značajno veće od 12-15 % u bolesnica s IBD-om u kojih nije rađen kirurški zahvat (7,8).

2.1. Utjecaj lijekova na fertilitet u oboljelih od IBD-a

Ne postoje podaci koji bi ukazivali da lijekovi koji se upotrebljavaju za indukciju remisije IBD-a ili nježno održavanje djeluju na fertilitet u žena. Međutim, u muškaraca može doći do prolaznih poremećaja spermatogeneze u slučaju da se u terapiji koristi sulfasalazin koji dovodi do reverzibilnog smanjenja motiliteta spermija u više od 60 % bolesnika (9). Dva mjeseca nakon prestanka terapije dolazi do potpunog oporavka. Metotreksat može dovesti do prolazne oligospermije (10), a kod davanja infliksimaba također može doći do prolaznog poremećaja motiliteta spermija, ali dolazi i do povišenja koncentracije sperme nakon infuzije lijeka (11,12)

3. TRUDNOĆA I POROD

3.1. Utjecaj trudnoće na aktivnost IBD-a

Više studija ukazuje da tijekom trudnoće ne dolazi do značajnijeg povećanja recidiva, odnosno pogoršanja bolesti. Dapače, ukazuje se na manji broj stenoza i resekcija crijeva u narednih 10-tak godina u oboljelih od MC. Tijek bolesti (IBD općenito) tijekom trudnoće najvjerojatnije se ne mijenja. Otprilike trećina žena s aktivnom CD u vrijeme začeća ima aktivnu bolest i tijekom cijele trudnoće (1,13). U postpartalnom razdoblju, uz adekvatno liječenje, također ne postoji rizik pogoršanja osnovne bolesti (14).

3.2. Utjecaj IBD-a na trudnoću

Meta-analiza utjecaja IBD-a na trudnoću koja obuhvaća 12 studija (11 retrospektivnih i 1 prospektivnu uključujući 3907 bolesnica s IBD-om u odnosu na 320531 kontrole) pokazala je povišenu incidenciju djece niže porođajne težine (više od dvostruko) i prematurusa (1,87 puta), dok incidencija kongenitalnih anomalija nije povišena u djece majki koje imaju IBD u odnosu

na kontrolnu zdravu skupinu (8). U studiji Norgarda i sur. koja ispituje utjecaj aktivnosti bolesti na trudnoću i porod u majki koje boluju od IBD-a uočeno je također povećanje rizika za prematuritet koji je proporcionalan težini bolesti, dok nije uočeno povećanje broja novorođenčadi niske porođajne težine odnosno kongenitalnih anomalija (15). Aktivnost bolesti kod začeća povezuje se osim s prematuritetom i sa češćim pobačajima (16), dok je aktivnost bolesti u tijeku trudnoće povezana s češćom pojavom prematuriteta i novorođenčadi s malom porođajnom težinom (17).

U oboljelih od IBD značajno je veći broj poroda dovršenih carskim rezom u odnosu na zdravu populaciju. Odabir carskog reza od liječnika ili pacijentice nema jasnog ginekološkog razloga, posebice u žena kod kojih nije do tada učinjena bilo kakva operacija zbog komplikacija bolesti. To se posebice odnosi na oboljele od MC, dok u onih s UC ne postoji statistička razlika u odnosu na zdravu populaciju (8). Preporuka za dovršenjem poroda carskim rezom je u slučaju aktivne perinealne bolesti ili u bolesnica s ileoanalnim *pouchom*, s jasnom naznakom da je način poroda diskrecijsko pravo opstetričara.

U zaključku se može reći da žene koje boluju od IBD-a imaju u pravilu urednu trudnoću i porod. Moguće komplikacije povezane su s aktivnošću bolesti, posebice ako se ona poveća u prvom trimestru i tada se može češće očekivati prijevremeni porod, odnosno rođenje novorođenčeta s manjom porođajnom težinom. Češća pojava kongenitalnih anomalija u djece majki koje boluju od IBD-a nije zamjećena.

Iako treba naglasiti da postoji optimističan stav glede sigurnosti trudnoće i poroda u majki koje boluju od IBD-a potreban je dodatni oprez uz obavezno planiranje trudnoće pri čemu bi se trebalo težiti da trudnoća započne u fazi remisije čime bi se moguće komplikacije kako za trudnoću tako i za porod te novorođenčeve svele na minimum. Na taj se način ishod trudnoće ne bi razlikovao u majki oboljelih od IBD u odnosu na zdravu populaciju (18). Neophodno je multidisciplinarno praćenje trudnoće, poroda i postpartalnog razdoblja majke i djeteta, od strane ginekologa, internista i pedijatra.

3.3. Utjecaj lijekova na tijek trudnoće, poroda i novorođenčeve

Unatoč malom broju studija općenito se može reći da lijekovi koji se upotrebljavaju za liječenje IBD-a imaju nizak rizik glede začeća, trudnoće i laktacije. Iznimke su metotreksat i talidomid koji su apsolutno kontraindicirani.

Preporuke za lijekove koje upotrebljavamo u liječenju oboljelih od IBD-a u tijeku trudnoće i dojenja (13,19) prikazane su u tablicama 1. i 2.

Unatoč tome što je većina lijekova koja se upotrebljavaju u liječenju IBD-a tijekom trudnoće sigurna, velik broj bolesnica i njihovih obiteljskih liječnika odlučuje se na prestanak terapije što je najveća pogreška jer je aktivnost bolesti veći rizik za tijek trudnoće odnosno nastanka komplikacija za dijete povezanih s aktivnošću bolesti, nego utjecaj lijekova.

5-ASA i sulfasalazin su sigurni lijekovi tijekom trudnoće i nisu povezani s povišenim rizikom za trudnoću, porod ili dijete. Interesantan je rad u kojem se uočava da neuzimanje 5-ASA u drugom i trećem trimestru povećava rizik komplikacija što ukazuje na njihovu protektivnu ulogu (18).

Upotreba antibiotika u oboljelih od IBD-a u tijeku trudnoće uglavnom se smatra sigurnom. Glede metronidazola više meta-analize i prospektivnih studija nisu

pokazale bilo kakve anomalije u novorođenčadi majki liječenih tim lijekom.

Glukokortikosteroidi mogu proći kroz placentu pri čemu se kratkodjelujući prednizon, prednizolon i metilprednizolon učinkovito metaboliziraju prolazom kroz placentu te je njihova razina u serumu djeteta značajno niža, a samim time i njihovo djelovanje, u odnosu na dugodjelujuće poput deksametazona i betametazona. Niz radova ispitujući djelovanje kortikosteroida koje uzimaju trudnice na mogućnost nastanka komplikacija u fetusa odnosno novorođenčeta nisu pokazale značajnu razliku u odnosu na kontrolnu skupinu, izuzev minimalnog povišenja kongenitalnih malformacija, uglavnom u obliku palatoshize (20).

Imunomodulatori – azatioprin i 6-MP - vrlo su potentni lijekovi za održavanje remisije u bolesnika s IBD-om. Zbog toga su često u upotrebi za održavanje remisije u trudnica i dojilja. Na osnovi nekoliko studija spadaju u skupinu vjerojatno sigurnih lijekova u tijeku trudnoće. Danska nacionalna studija utjecaja aza-

Tablica 1.

Sigurnost upotrebe lijekova za liječenje IBD-a tijekom trudnoće

Smatraju se sigurnim (niski rizik)	Vjerojatno sigurni (ograničeni podaci)	Ne preporučuju se	Ne smiju se davati (kontraindicirani)
Mesalazin (oralni i topički) Sulfasalazin Kortikosteroidi Metronidazol ¹ Ampicilin, amoksicilin Cefalosporini Loperamid	Ciprofloksacin ¹ Budezonid Olsalazin ² Infliximab ² Adalimumab ² Certolizumab ² Azatioprin ³ 6-MP ³ Ciklosporin Takrolimus	Tetraciklin Sulfonamidi	Metotreksat Talidomid

¹ u drugom ili trećem trimestru

² ograničeni podaci

³ novi podaci ukazuju na moguću manju sigurnost azatioprina i 6.merkaptopurina nego što je općenito prihvaćeno (Modificirano prema: Mahadeven U. Gastroenterology, 2006, Mottet C. Digestion, 2007, Stengel JZ. World J Gastroenterol 2008)

Tablica 2.

Sigurnost upotrebe lijekova za liječenje IBD-a za vrijeme dojenja

Smatraju se sigurnim (niski rizik)	Vjerojatno sigurni (ograničeni podaci)	Ne preporučuju se	Ne smiju se davati (kontraindicirani)
Oralni mesalamin Topički mesalamin Sulfasalazin Kortikosteroidi	Budezonid Azatioprin 6-MP Infliximab Ciprofloksacin Amoksicilin/klavulonska kiselina	Tetraciklin Sulfonamidi Loperamid Ciprofloksacin	Metotreksat Ciklosporin Metronidazol

¹ Razmotriti, ako je moguće, pratiti razinu lijeka u dojenčeta.

(Modificirano prema: Mahadeven U. Gastroenterology, 2006; Mottet C. Digestion, 2007; Stengel JZ, World J Gastroenterol, 2008)

tioprina i merkaptopurina davanih tijekom trudnoće u oboljelih od IBD-a. ukazuje na viši rizik za prijevremeni porod (prematurnitet), nisku porođajnu težinu i kongenitalnih anomalija u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu, međutim nema statističkih razlika u odnosu na bolesnice s IBD-om iste težine aktivnosti bolesti koje nisu dobivale ove lijekove. To upućuje da je aktivnost bolesti ipak najveći rizični faktor za komplikacije koje nastaju tijekom trudnoće, odnosno za moguće posljedice na dijete (21).

Zaključak je većine studija da se upotreba ovih lijekova u trudnoći mora provoditi s oprezom s obzirom da su radovi u kojima se razmatra o sigurnosti liječenja u pravilu retrospektivni, uzorci su većinom maleni, manjkaju adekvatne kontrolne skupine i najčešće nema informacija o aktivnosti bolesti i komorbiditetu (13).

3.4. Primjena anti-TNF lijekova u tijeku trudnoće

Dobro je poznata uloga TNF alfa tijekom trudnoće i poroda. TNF-alfa kontrolira proizvodnju produkata metabolizma arahidonske kiseline preko ciklooksigenaznog puta. Njegova je koncentracija najniža u početku trudnoće da bi se u drugom i trećem trimestru povisivala i bila najviših vrijednosti u vrijeme poroda. On ima važnu ulogu u indukciji poroda djelujući na kontrakciju uterusa. Uloga anti TNF lijekova u tijeku trudnoće ispitivana je u bolesnica s reumatoidnim artritismom, a sve češći su radovi o utjecaju tog lijeka na trudnoću, porod i fetus u oboljelih od IBD-a.

Primjena anti-TNF lijekova u eksperimentalnih miševa nije dovela do embriotoksičnosti odnosno teratogenosti. Međutim, anti-TNF alfa antitijela su specijes specifična i do sada ne postoji jasan stav o njihovom djelovanju tijekom trudnoće u ljudi.

Teorijski, kimerična struktura molekule infliksimaba koja sadrži konstantnu regiju humanog imunoglobulina G1, omogućava mali placentni transfer molekula tijekom prvog trimestra trudnoće. Međutim, IgG subklase prolaze do fetusa tijekom drugog i trećeg trimestra što dodatno postavlja pitanje sigurnosti davanja tih lijekova nakon 3 mjeseca trudnoće (22). Poput ostalih antitijela dobivenih od majke poluvrijeme života infliksimaba može u novorođenčeta biti produženo na što treba obratiti pozornost kod davanja tih lijekova tijekom trudnoće.

Niz je studija koje ispituju utjecaj anti-TNF lijekova u tijeku trudnoće oboljelih od IBD-a. Nažalost, većina studija je retrospektivna, najčešće se radi o ispitivanjima s manjim brojem ispitanica što onemogućava adekvatnije zaključke. Unatoč tome danas se smatra da je

kako započinjanje terapije tako i održavanje remisije bolesti i za trudnice i za dijete sigurno i bez većih posljedica. Ispituju se moguće kongenitalne malformacije, prematurnitet, mala porođajna težina te intrauterini zastoj rasta. Anti-TNF lijekovi svrstani su prema FDA glede trudnoće u klasu B lijekova (nije dokumentirana toksičnost u ljudi).

Prva ispitivanja datiraju tek od 2004 – 2005. godine (23-25). Rezultati tih ispitivanja upućuju da je učinak i vrijednost infliksimaba u postizanju i održavanju remisije bolesti značajnija od mogućeg djelovanja lijeka na dijete. Glede sigurnosti infliksimaba u tijeku trudnoće najvažnija je analiza dvaju velikih registara: TREAT (*Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool Registry*) (23) i INF Safety Database (25). TREAT obuhvaća 6200 bolesnika s MC od čega je 117 trudnica koje su pod terapijom TNF. Nije nađena statistička razlika u postotku pobačaja (10 % u odnosu na 6,7 %), neonatalnih komplikacija (6,9 % u odnosu na 10 %) između oboljelih na terapiji infliksimabom i u onih koji su bili na drugoj terapiji IBD-a (23). Drugi registar uključuje 96 trudnoća liječenih infliksimabom (82 MC, 2 UC i 10 s reumatoidnim artritismom) pri čemu je uočeno da nije bilo nikakvih poremećaja tijekom trudnoće, kao i karakteristikama novorođenčadi koje bi se razlikovale od uobičajenih (25).

Značajan je podatak da placentni transfer u drugom i trećem trimestru trudnoće uvjetuje prisutnost infliksimaba u serumu djeteta i 6 mjeseci nakon poroda, odnosno da je razina infliksimaba u novorođenčeta majke koja je primala infliksimab svakih 4 tjedana značajno visoka. Sve to ukazuje na oprez prilikom davanja infliksimaba u posljednjem trimestru trudnoće što je rezultiralo preporukom o izbjegavanju davanja infliksimaba, ako je to ikako moguće, nakon 30-og tjedna trudnoće (26). Objašnjenje te pojave je u pretpostavci da je retikuloendotelni sustav djeteta (novorođenčeta i dojenčeta) nedovoljno razvijen da bi "očistio" antitijela kao što je to slučaj u odraslih (14). Utjecaj infliksimaba na razvoj imunološkog sustava u djeteta u najranijoj dječjoj dobi je nepoznat, ali treba znati da poremećeni imunološki razvoj može voditi češćim infekcijama, autoimunim i malignim bolestima, a to je u ovom slučaju teorijski moguće. Tako su prikazana tri slučaja malignih bolesti u djece koja su bila izložena djelovanju infliksimaba tijekom trudnoće (in utero): sakrokocigealni teratom u 3 tjedna starog muškog dojenčeta, neuroblastom jetre, bubrega i želuca u 2-mjesečnog ženskog dojenčeta i jedna leukemija u 4-godišnjeg djeteta (14). Ova se stanja mogu javiti i u populaciji djece koja nisu izložena intrauterino infliksimabu ali su neophodne veće studije koje bi isključile ovu povezanost.

Kao što je već napomenuto, od važnosti je vrijeme trudnoće kod davanja bioloških lijekova. Na osnovi

niza ispitivanja, biološki bi se lijekovi mogli davati u vrijeme začeća te u prva dva trimestra trudnoće. Ako je pacijentica u remisiji preporuča se zadnju dozu dati oko 30. tjedna trudnoće i tada odmah nakon rođenja djeteta. Rizici u majki su pojava recidiva bolesti prije poroda i razvoj antitijela na anti-TNF lijek, što bi u slučaju infliksimaba bila mala mogućnost, jer bi odgođa davanja lijeka bila svega 2-4 tjedna, dok je u slučaju adalimumaba taj rizik vrlo izvjestan. U slučaju pojave recidiva može se ponovno dati infliksimab odnosno liječiti recidiv steroidima do poroda. Preporuka je da se suzdrži od davanja infliksimaba nakon 39. tjedna trudnoće. Davanje živih cjepiva dojenčadi čije su majke dobivale infliksimab moguće je nakon što se u njihovom serumu ne pokaže prisutnost infliksimaba (14).

Zaključak je tih studija da se postotak pobačaja, kao ni neonatalnih komplikacija ne razlikuje između onih koji su liječeni infliksimabom i onih koji nisu liječeni. Međutim, u "The European Panel on the Appropriateness of Crohn's Disease Therapy (EPACT)", studiji u kojoj je ispitivana sigurnost lijekova za IBD tijekom trudnoće i dojenja zaključuje se da su neophodne prospektivne kontrolirane randomizirane studije da bi se dao adekvatniji odgovor na pitanje sigurnosti liječenja biološkim lijekovima trudnica i dojilja koje boluju od IBD-a (18).

Glede drugih bioloških lijekova, pretpostavlja se da bi adalimumab mogao biti siguran lijek u trudnica. Međutim, ne postoje radovi o njegovoj sigurnosti u trudnica osim prikaza pojedinih bolesnika koji ukazuju na pozitivnu ulogu lijeka na aktivnost bolesti, a bez komplikacija na tijek trudnoće i poroda kao ni na novorođenče (27).

Nema podataka o utjecaju certolizumaba na tijek trudnoće, poroda i djelovanja na fetus. Zbog minimalnog placentnog prijelaza, certolizumab se može davati do kraja trudnoće i trebao bi u budućnosti biti biološki lijek izbora u trudnica oboljelih od IBD-a.

3.5. Lijekovi i dojenje

Dojenje je bez sumnje najadekvatniji način prehrane dojenčadi. Međutim, dobro je poznato da niz lijekova koje uzima majka prolaze putem majčinog mlijeka do djeteta s mogućim djelovanjem na dijete. Iz tog razloga treba biti posebno oprezan kod preporuka smije li se u tijeku bilo kakve terapije majke dijete dojit. Ovaj se problem sve češće nameće u majki koje boluju od kroničnih bolesti i na kontinuiranom su liječenju.

Preporuke o upotrebi lijekova koji se koriste u liječenju IBD-a i sigurnosti za dijete u vrijeme dojenja, ako majka uzima takve lijekove, više su posljedica ispitiva-

nja mogućnosti prijelaska lijeka na dijete putem majčinog mlijeka i teorijskih postavki o njihovom učinku na dijete nego što su posljedica sustavnih ispitivanja (13). Naime, malo je radova koji ispituju utjecaj lijekova za liječenje IBD-a na dojenče majki koje dobivaju te lijekove i doje. Iz tog razloga većina se majki ipak odlučuje na prekid dojenja te je značajno manji broj dojene djece u odnosu na opću populaciju (44 % majki s IBD, odnosno 29 % s MC doje u odnosu na 60 % opće populacije) (28). Utjecaj dojenja na aktivnost bolesti u majki zbog mogućeg djelovanja prolaktina koji ima određenu proupalnu aktivnost između ostalog i na up-regulaciju TNF-a, nije uočena u bolesnica s IBD-om (28). Klement i sur ukazuju i na moguću protektivnu ulogu dojenja na aktivnost bolesti (29).

U tablici 2 prikazani su lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju IBD-a i njihova sigurnost u odnosu na dijete u vrijeme dojenja. Iz tablice se vidi da se većina lijekova kao i u tijeku trudnoće može s velikom sigurnošću davati i tijekom dojenja. Dugoročne posljedice na tako dojenju djecu nisu ispitivane pa su takve studije neophodne (13).

Glede pojedinih lijekova aminosalicilati imaju nizak rizik za moguće nuspojave, od kojih se spominje rijetka pojava proljeva. Koncentracija sulfasalazina u majčinom mlijeku dojilja koje su na toj terapiji, te u serumu tako dojene dojenčadi izrazito je nizak te se ovaj lijek smatra u potpunosti sigurnim. Isto se odnosi i na 5-ASA. Slično se odnosi i na kortikosteroide koji se mogu davati majkama koje doje, dok je sigurnost budesonida zbog malo podataka upitna, iako studije na malom broju ispitanica ukazuju na vjerojatni mali rizik za dojenče. S obzirom da se prednison i prednisonol u malim količinama izlučuju putem mlijeka, preporuča se 4-satni odmak od dojenja nakon oralnog uzimanja tih lijekova (13).

Antibiotici koji se najčešće upotrebljavaju u liječenju bolesnika s IBD-om uglavnom se smatraju sigurnim za dijete što je prikazano i u tablici 2. Činjenica da se metronidazol i ciprofloksacin izlučuju preko mlijeka ukazuje na poseban oprez kod njihove upotrebe u tijeku dojenja, te se proglašavaju najvjerojatnije sigurnim i kompatibilnim s dojenjem (13).

Nažalost, zbog malog broja studija pretpostavlja se da azatioprin, koji se izlučuje mlijekom, iako nema adekvatnih studija o neželjenim posljedicama za dijete, nije uputno davati. U onih majki dojilja koje dobivaju azatioprin preporuča se 4-satno razdoblje od uzimanja lijeka do dojenja. (14). Neophodne su daljnje studije.

Dojenje je kontraindicirano za pacijentice koji dobivaju metotreksat, talidomid i ciklosporin koji se izlu-

čuje u majčinom mlijeku u velikim koncentracijama i mogu dovesti do neželjenih smetnji u djeteta (30).

Infliximab i dojenje

S obzirom na relativno kratko razdoblje od početka upotrebe anti-TNF lijekova u trudnoći i dojenju, postoje samo preliminarne informacije o sigurnosti lijeka na dojenče, kao i o mogućim dugoročnim posljedicama na dijete (26).

Utjecaj infliksimaba na dijete dojeno u vrijeme majčinog liječenja anti-TNF lijekovima spada u nedovoljno istraženo područje. Niz radova, najčešće u obliku prikaza bolesnika, ukazuje da davanje lijeka dojiljama nije povezano s bilo kakvim smetnjama u djeteta. Teorijski, razina anti-TNF lijeka prisutna je u majčinom mlijeku u vrlo malim količinama koje nemaju nikakvog utjecaja na zdravlje djeteta (31). U radu Stengela i sur. anti-TNF protutijela nisu nađena ni u jednom uzorku majčinog mlijeka tijekom 30 dana nakon infuzije infliksimaba (10 mg/kg) mjereno svakog dana, a nakon 27 mjeseci nije došlo do bilo kakvog poremećaja u djeteta (32).

Što se tiče druge biološke terapije podaci su izuzetno skromni te se pretpostavlja da bi u dojilja adalimumab mogao biti siguran lijek.

4. OSNOVNE SMJERNICE KOD BOLESNICA OBOLJELIH OD IBD-A U TRUDNOĆI I DOJENJU

- Mogućnost začeća – fertilitet – plodnost u žena koje boluju od IBD-a isti je kao u općoj populaciji osim u onih u kojih je bilo operacija u području male zdjelice, te u oboljelih od CD u aktivnoj fazi
- Žene s IBD-om imaju viši rizik patološkog poroda u odnosu na opću populaciju, čak i ako su u remisiji (povišena učestalost poroda carskim rezom, prematuritet, niska porođajna težina)
- Svaku trudnoću u osoba oboljelih od IBD treba shvatiti kao visoko rizičnu
- Ne postoji povećani rizik od recidiva bolesti tijekom trudnoće ili nakon poroda
- Većina lijekova za IBD su niskog rizika za trudnoću i dojenje s iznimkom metotreksata i talidomida koji su apsolutno kontraindicirani
- Neophodno je nastaviti terapijom osnovne bolesti tijekom trudnoće, jer prekid terapije vrlo vjerojatno vodi recidivu bolesti koji je visoki rizik za daljnji tijek trudnoće
- Metotreksat je neophodno prekinuti 6 mjeseci prije začeća

- Infliksimab i adalimumab nose niski rizik za trudnoću i kod dojenja, međutim zbog njihovog placentnog transfera prema fetusu preporuka je prestati terapiju nakon 30-32 tjedna trudnoće
- Biološka se terapija može dati u tijeku trudnoće i bolesnicima koji do tada nisu bili pod tom terapijom
- Certolizumab ima minimalni placentni prijenos i zapravo je izbor za biološku terapiju u osoba s IBD-om koje planiraju trudnoću
- Dojenje ne utječe na aktivnost bolesti u majke
- Terapija s 5-ASA ili kortikosteroidima u majke, sigurna je za dijete
- Infliksimab se izlučuje u majčinom mlijeku u minimalnim količinama te se pretpostavlja da je dojenje sigurno
- Neophodne su prospektivne studije praćenja tijekom trudnoće te kratkoročne i dugoročne prognoze razvoja djece majki koje su u vrijeme trudnoće bolevala od IBDa.

L I T E R A T U R A

1. Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut* 2003; 52: 159-61.
2. Bernstein CN. Anti-tumor necrosis factor therapy in Crohn's disease: More information and more questions about the long term. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 856-8.
3. Sauk J, Kane S. The use of medications for inflammatory bowel disease during pregnancy and nursing. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1833-9.
4. Hudson M, Flett S, Sinclair TS i sur. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 47: 1119-26.
5. Olsen KO, S Juul, Berndsson I i sur. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease and after surgery compared to a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122: 15-9.
6. Ording OK, Juul S, Berndsson I i sur. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122: 15-9.
7. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1575-80.
8. Cornish J, Tan E, Teare J i sur. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56: 830-7.
9. Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G. Incidence of sulpasalazine-induced male infertility. *Gut* 1981; 22: 452-5.
10. Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol* 1980; 116: 215-7.
11. Mahadevan U, Terdimas JP, Aron JA, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 395-9.

12. Tiainen J, Matikainen M, Hiltunen KM. Ileal J-pouch-anal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 185-8.
13. Mottet C, Juillerat P, Pittet V i sur. Pregnancy and breast feeding in patients with Crohn's disease. *Digestion* 2007; 76: 149-60.
14. Kwan LY, Mahadevan U. Inflammatory bowel disease and pregnancy: an update. *Exp Rev Clin Immunol* 2010; 6: 643-57.
15. Norgard B, Hundborg HH, Jacobsen BA, Nielelsen GL, Fonager K. Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007; 94: 3274-8.
16. Morales M, Berney T, Jenny A, Morel P, Extermann P. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. *HepatoGastroenterology* 2000; 47: 1595-8.
17. Bush MC, Patel S, Lapinski RH, Stone JL. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15: 237-41.
18. Habal FM, V Kapila: Inflammatory bowel disease and pregnancy: evidence, uncertainty and patient decision-making. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 49-53.
19. Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute medical position statement on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131: 278-82.
20. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A i sur. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385-92.
21. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Norgard B, Sorensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine and mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Therap* 2007; 25: 73-81.
22. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003; 21: 3365-9.
23. Lichtenstein G, Cohen RD, Feagan BG i sur. Safety of Infliximab in Crohn's disease: data from 5000-patie3nt TREAT registry. *Gastroenterology* 2004; 126: A54.
24. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ i sur. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 733-8.
25. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004, 99: 2385-92.
26. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: Evidence for Transplacental Transfer of Maternally Administered Infliximab to the Newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1255-8.
27. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 2005; 54: 890.
28. Kane S, Lemieux N. The role of breastfeeding in postpartum disease activity through pregnancy in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 102-5.
29. Klement E, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 486.
30. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 16: 881-95.
31. Peltier M., James D, Ford J i sur. Infliximab levels in breast-milk of a nursing Crohn's patient. *Am Coll Gastroenterol* 2001; 96: P258.
32. Stengel JZ, HL Arnold: Is infliximab safe to use while breastfeeding?. *World J Gastroenterol* 2008 ;21: 3085-7.

S U M M A R Y

ANTI –TNF THERAPY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES DURING PREGNANCY AND BREAST-FEEDING

M. PERŠIĆ

Kantrida Children's Hospital, Rijeka Clinical Hospital Centre, University of Rijeka Medical School, Rijeka, Croatia

Since the early occurrence of inflammatory bowel diseases in young people, the role of pregnancy on disease course, and the influence of different therapies on pregnancy, fetal development and the safety of breastfeeding have been one of the important questions. Biological therapy has been increasingly used and all the above mentioned questions seem to be of a great interest. The majority of research indicate that the possibility of conception in patients with IBD are the same as in a healthy population, although there is an increased risk for the child in terms of prematurity or low birth weight. Pregnancy in IBD patient should be considered as a high risk. Most medications used to achieve or maintain remission are safe in pregnancy and breastfeeding. Exceptions are thalidomide and methotrexate that are absolutely contraindicated. Anti-TNF drugs are safe but it is advised to stop the treatment after 30-32 weeks of pregnancy due to the possibility of placental transfer of medications. Infliximab is excreted into breast milk in small quantities and breastfeeding is assumed to be safe. Pregnancy in IBD patients should be planned in advance so that the medications that are contraindicated could be excluded on time and further possible complication could be prevented by constant monitoring of pregnancy. Prospective studies of monitoring throughout pregnancy and short-term and long-term forecasts of development of children whose mothers were pregnant when suffered from inflammatory bowel disease are necessary.

Key words: inflammatory bowel disease, anti TNF therapy, pregnancy, breast-feeding

PROBIR NA OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE I CIJEPLJENJE PRIJE POČETKA BIOLOŠKE TERAPIJE

BRANKICA MIJANDRUŠIĆ SINČIĆ i ADRIANA VINCE¹

Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka i ¹Klinika za infektivne bolesti "Dr Fran Mihaljević", Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Bolesnici koji primaju anti-TNF- α lijekove imaju povišeni rizik za oportunističke infekcije. Prije uvođenja terapije potreban je probir na: viruse hepatitisa, HIV, EBV, HPV, tuberkulozu, bakterijske i gljivične infekcije te parazite. Probir se sastoji od anamnestičkih podataka za ranije infektivne bolesti, ranija cijepljenja i putovanja u krajeve s endemskim bolestima. Klasični klinički pregled je potrebno nadopuniti stomatološkim i ginekološkim pregledom. Laboratorijski nalazi uključuju leukogram, aminotransferaze, C-reaktivni protein, analizu urina i urinokulturu, serologiju na hepatitis B i C, HIV te EBV. Serologija za varicella zoster virus (VZV) ovisi o anamnestičkim podacima. U slučaju boravka u tropima potrebna je analiza stolice i serologija na strongiloidijazu. Od ostalih pregleda obavezan je radiogram pluća, PPD i serološka dijagnoza tuberkuloze testom IGRA (od engl. *Interferon Gamma Release test*). Kod sumnje na intraabdominalni apsces preporučuje se magnetska rezonancija abdomena. Prisustvo apscesa te pogoršanje kolitisa uzrokovano toksinom *Clostridium difficile* ili CMV infekcijom su apsolutna kontraindikacija za uporabu anti-TNF- α . Cijepljenje živim cjepivom je kontraindicirano u bolesnika na terapiji anti-TNF- α lijekovima. Sve seronegativne bolesnike treba cijepiti cjepivom hepatitisa B. Cjepivo protiv sezonske gripe preporuča se aplicirati jednom godišnje, a 23-valentno pneumokokno cjepivo jednom u pet godina. Ovisno o anamnezi i serologiji bolesnike cijepimo VZV cjepivom uz poseban oprez, dok se cijepljenje protiv humanog papiloma virusa (HPV) provodi u žena do 23. godine života i nakon uzimanja cervikalnog brisa.

Ključne riječi: anti-TNF- α , oportunističke infekcije, cijepljenje

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Brankica Sinčić Mijandrušić, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju
Klinika za unutrašnje bolesti
Klinički bolnički centar Rijeka
Krešimirova 42
51000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: bsincic@gmail.com

1. UVOD

Blokatori tumor nekrotizirajućeg čimbenika alfa (TNF- α) su značajan napredak u liječenju upalnih bolesti crijeva i to u indukciji i održavanju remisije bolesti (1,2) te postizanju mukoznog cijeljenja (3). U Republici Hrvatskoj registrirana su dva anti-TNF lijeka za upalne bolesti crijeva, infliksimab i adalimumab. Iako se radi o apsolutno niskom i, s obzirom na dobrobit terapije, prihvatljivom broju nuspojava bolesnici liječeni anti-TNF- α lijekovima imaju povišeni rizik za oportunističke infekcije (4). Prema dvogodišnjim podacima registra TREAT rizik za ozbiljne infekcije povezane s terapijom infliksimabom bio je sličan riziku uzimanja konvencionalne imunosupresivne terapije (5). Izvješće o sigurnosti adalimumaba koje je uključilo šest studija navodi da je samo 1,8 % bolesnika imalo oportu-

nističku infekciju i to najčešće oralnu kandidozu (6). Nadalje, valja naglasiti da se rizik za oportunističke infekcije povećava kombinacijom anti-TNF- α lijeka s drugim imunosupresivima, posebno kortikosteroidima (7). Pothranjenost i starija dob te drugi komorbiditeti dodatni su rizik za oportunističke infekcije (8). Problemi vezani uz prevenciju, dijagnostiku i liječenje oportunističkih infekcija u upalnim bolestima crijeva temeljito su obrađeni i objavljeni u smjernicama Europske udruge za Crohnovu bolest i kolitis (engl. *European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO*) za odrasle (8) te u recentnim pedijatrijskim smjernicama (9). Cilj je ovoga rada, uz već ranije objavljeni rad u svezi pripreme bolesnika za anti-TNF α terapiju (10), iznijeti hrvatske smjernice za probir na oportunističke infekcije i cijepljenje prije početka anti-TNF- α terapije.

2. HEPATITIS B VIRUS, HEPATITIS C VIRUS I HIV

2.1. Hepatitis B virus

U većine bolesnika inficiranih virusom hepatitisa B koji su dobivali anti-TNF- α , bez istodobne antivirusne terapije došlo je do porasta viremije i porasta aminotransferaza uz pogoršanje jetrene funkcije (11). Prije započinjanja terapije obavezan je probir na hepatitis B infekciju (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) (8,11-14). Prema literaturi i zaključcima Hrvatske konsenzus konferencije o svezi hepatitisa B i biološke terapije u upalnim bolestima crijeva navodimo sljedeće smjernice:

- a) U seronegativnih bolesnika neophodno je cijepljenje prije započinjanja terapije s anti-TNF- α .
- b) Akutna hepatitis B infekcija je kontraindikacija za imunosupresivnu terapiju uključujući i anti-TNF- α .
- c) Bolesnici s kronično aktivnom HBV infekcijom trebaju dobivati terapiju. Poželjna je aplikacija nukleozid/nukleotid analoga, jer interferonska terapija može pogoršati upalnu bolest crijeva.
- d) U HBsAg +(ve) nositelja, neovisno o stupnju viremije, potrebna je profilaksa nukleozid/nukleotid analogima i to dva tjedna prije započinjanja terapije anti-TNF- α i nastaviti terapiju još šest mjeseci nakon njezina ukidanja.

2.2. Hepatitis C virus

Čini se da TNF- α sudjeluje u patogenezi kroničnog hepatitisa C tako što započinje apoptozu hepatocita i perpetuira upalu (12). U bolesnika s visokim vrijednostima TNF- α slabija je učinkovitost interferonske terapije (11). Postoje podatci o uporabi blokatora TNF- α u terapiji kroničnog hepatitisa C zajedno s interferonom α -2b i ribavirinom (12). Stoga, u kroničnom hepatitisu C nisu potrebne specijalne mjere s obzirom na vjerojatan povoljan utjecaj anti TNF- α na obje bolesti (kronični hepatitis i upalnu bolest crijeva). Iako se u ranijoj literaturi preporučala serologija na C hepatitis (14), za sada nema konsensusa o potrebi testiranja na hepatitis C prije započinjanja anti-TNF- α terapije (8). Preporuka Hrvatskog konsensus sastanka je da se bolesnicima učini i serologija na C hepatitis. Postoje kontroverze oko uporabe interferona u liječenju kroničnog hepatitisa C u bolesnika s Crohnovom bolesti, dok uporaba interferona sa svrhom liječenja HCV infekcije nije pokazala neželjenih nuspojava u ulceroznom kolitisu. Ipak, odluka o načinu liječenja ovisi o težini upalne bolesti crijeva i stadiju jetrene bolesti (8).

2.3. HIV infekcija

Uloga TNF- α u patogenezi HIV infekcije za sada nije u potpunosti određena, ali vjerojatno je da TNF- α po-

spješuje replikaciju virusa (11). Nekontrahirana HIV infekcija je kontraindikacija za terapiju anti-TNF- α (13). No, uz uporabu učinkovite antivirusne HAART terapije (od engl. *Highly Active Antiretroviral Therapy*) moguća je kontrola virusne replikacije i uporaba blokatora TNF- α u HIV inficiranih osoba s visokim brojem CD4+ T limfocita (više od 500/mL) pod uvjetom da su stabilni na antivirusnoj terapiji (14). Postoje kontroverze u svezi uporabe antivirusne terapije u HIV pozitivnih bolesnika bez supresije CD4 stanica, a u kojih se planira anti-TNF- α terapija (11). No, svi bolesnici s upalnim bolestima crijeva prije uporabe imunomodulatorne ili biološke terapije moraju:

- a) učiniti serološko testiranje na HIV infekciju.
- b) u visoko rizičnih bolesnika potrebno je i retestiranje.
- c) kod sumnje na akutnu HIV infekciju potreban je PCR .

3. HERPES VIRUSI (CMV, HSV, VZV, EBV)

Herpes virusi su ubikvitarni u većine populacija. U više od 90 % odraslih bolesnika prisutna je serološka potvrda o ekspoziciji navedenim virusima. TNF- α ima značajnu ulogu u regulaciji replikacije i diseminacije herpes virusa. Reaktivacija herpes virusa relativno je česta u bolesnika na anti-TNF- α terapiji (11).

3.1. Cytomegalovirus (CMV)

Prema ECCO konsenzusu (8), nije potreban probir za latentnu ili subkliničku CMV infekciju prije započinjanja anti-TNF- α terapije. Međutim, u slučaju relapsa ili pogoršanja kolitisa na terapiju, CMV kolitis mora biti isključen PCR-om ili imunohistokemijski. Dokazana replikacija CMV je kontraindikacija za uvođenje anti-TNF- α (8,13).

3.2. Herpes simplex virus (HSV)

Probir na latentnu HSV infekciju nije neophodan. U slučaju recidivirajuće labijalne ili genitalne HSV infekcije potrebno je razmotriti oralnu antivirusnu terapiju (8).

3.3. Varicella zoster virus (VZV)

Serologija na VZV potrebna je u slučaju negativne anamneze za preboljele vodene kozice ili herpes zoster, a cijepljenje ovisi o nalazu. Radi se o živom cjepivu i bolesnici se moraju cijepiti prije ili nakon uporabe imunomodulacijske terapije (8).

3.4. Epstein-Barrov virus (EBV)

Prema ECCO smjernicama (8) ne postoji preporuka za probir na latentnu ili subkliničku EBV infekciju prije započinjanja imunomodulacijske terapije. Međutim, poznat je direktan negativan utjecaj tiopurina na kontrolu proliferacije EBV-inficiranih limfocita i snažna povezanost EBV-pozitivnih limfoma i uporabe tiopurina (15). Bolesnici u prvim mjesecima anti-TNF- α terapije najčešće dobivaju kombiniranu terapiju s azatioprinom pa bi bilo od koristi poznavanje EBV statusa prije započinjanja biološke terapije. U slučaju pojave EBV povezanih limfoma tijekom imunosupresivne terapije potreban je prekid terapije (8).

4. HUMANI PAPILOMA VIRUS (HPV)

Humani papiloma virus je najčešća spolno prenosiva bolest. Opisano je oko četrdeset tipova HPV koji se nadalje dijele u dvije skupine. "Niskorizični" tipovi virusa povezani su s blagom displazijom, dok su "visokorizični" tipovi virusa povezani s displazijom visokog stupnja te neoplazmama cerviksa i anusa (16). Obavezan je ginekološki pregled i uzimanje cervikalnog brisa prije započinjanja terapije blokatorom TNF- α (8, 11).

5. PROBIR NA TUBERKULOZU

Terapija blokatorima TNF- α može dovesti do reaktivacije granulomatozne upale u koje je imunološki odgovor na infekciju predominantno ovisan o makrofazima. Stoga je najvažnije isključiti aktivnu i latentnu tuberkulozu (TBC) u bolesnika u kojih se planira uvođenje terapije anti-TNF- α (17). Rizik za pojavu TBC je od četiri do dvadeset puta veći nakon uporabe biološke terapije, a najčešće se radi o ekstrapulmonalnim ili diseminiranim oblicima bolesti. Pojava TBC kratko nakon uvođenja anti-TNF- α ide u prilog reaktivacije latentne TBC (18). I infliksimab i adalimumab imaju isti rizik za razvoj TBC infekcije i probir je neophodan kod svake biološke terapije (19).

Probir na TBC uključuje: detaljne anamnestičke i epidemiološke podatke, tuberkulinski kožni test (PPD), radiogram pluća i *Interferon Gamma Release Assay* test (IGRA). U Hrvatskoj gdje se provodi obavezno BCG cijepljenje rezultat kožnog testa može biti lažno pozitivan. Radi imunokompromitiranosti bolesnika i imunosupresivne terapije koja prethodi uvođenju biološke terapije, PPD test može biti i lažno negativan. Nadalje, rezultat PPD testa nije pouzdan ako bolesnik uzima kortikosteroide duže od mjesec dana te imunosupresivnu terapiju dulje od tri mjeseca (8,17-19). God.

2001. je u uporabu uveden test IGRA radi otkrivanja latentne TBC. Test se temelji na određivanju količine oslobođenog interferona- γ iz senzibiliziranih limfocita ispitanika inkubiranih s pročišćenim proteinima *Mycobacterium tuberculosis*. Test ne ovisi o BCG-u, specifičniji je i senzitivniji i u imunokompetentnih i u imunokompromitiranih ispitanika u odnosu na PPD (20). Prema zaključku Hrvatskog konsensus sastanka svi bolesnici moraju biti podvrgnuti imunološkom testu IGRA prije započinjanja terapije s anti-TNF- α lijekom. Latentna TBC (pozitivan test IGRA, uz negativan nalaz sputuma na BK) je kontraindikacija za terapiju anti-TNF- α i potrebno je započeti kemoprofilaksu izoniazidom u dozi od 5 mg/kg TT. Nakon dva mjeseca, iznimno nakon mjesec dana kemoprofilakse, može se u terapiju uvesti anti-TNF- α . Terapiju izoniazidom treba nastaviti tijekom šest mjeseci (19).

6. BAKTERIJSKE INFEKCIJE

Prisustvo apscesa je apsolutna kontraindikacija za aplikaciju anti-TNF- α (21). Sumnja na intraabdominalni apsces mora se isključiti, najbolje magnetskom rezonancijom. Kod svakog relapsa kolitisa, a prije uvođenja imunomodulacijske terapije potrebno je osim CMV, isključiti i superinfekciju s *Clostridium difficile*. Neophodno je učiniti test na *Clostridium difficile* A i B endotoksin u stolici. Pozitivan test je kontraindikacija za aplikaciju anti-TNF- α (8,13). U bolesnika s recidivirajućim urinarnim infekcijama potrebno je učiniti urinokulturu (13). Bolesnici na imunomodulacijskoj terapiji imaju povećani rizik za razvoj pneumokoknih infekcija. Prevencija se sastoji u redovitom cijepljenju. Bolesnici na imunomodulacijskoj terapiji s upalom pluća moraju se testirati i na bakteriju *Legionella pneumophila*.

Nadalje, u bolesnika s imunomodulatornom terapijom postoji rizik za teške infekcije sa *Salmonella enteritidis* i *Salmonella typhimurium*. Prevencija se sastoji od striktnih higijenskih mjera u svezi hrane (jaja, sirovo meso i mlijeko). Sistemna i infekcija centralnog nervnog sustava s *Listeria monocytogenes* može se javiti u bolesnika na anti-TNF terapiji u kombinaciji s drugom imunomodulatornom terapijom. Mjere prevencije su izbjegavanje sirovog mesa i povrća, nepasteriziranog mlijeka i sira. Bolesnici na anti-TNF terapiji uz kortikosteroide imaju povišeni rizik za sustavnu ili kožnu infekciju uzrokovanu s *Nocardia species*. Mjera prevencije je izbjegavanje direktnog kontakta sa zemljom ili kontaminiranom prašinom (8)

7. INFEKCIJE GLJIVICAMA I PARAZITIMA

Rizik od gljivičnih infekcija i parazita u bolesnika s upalnim bolestima crijeva nije u potpunosti kvantificiran. Sistemske infekcije su rijetke, ali s visokim mortalitetom. Ne postoji cjepivo za gljivične infekcije, a nije indicirana ni primarna profilaksa. Prema ECCO smjernicama nema potrebe za probir na gljivice i parazite prije imunomodulacijske terapije (8). Iako je niska razina dokaza i stupanj preporuke (EL4, RG D), preporuča se kemoprofilaksa co-trimoksazolom za pneumoniju *Pneumocystis jiroveci* u bolesnika s trojnom imunomodulatornom terapijom, ako je jedan od lijekova infliksimab ili kalcineurinski inhibitor. U slučaju pojave gljivične i parazitarne infekcije neophodna je konzultacija infektologa.

8. CIJEPLJENJE

Cijepljenje živim cjepivom je kontraindicirano u bolesnika s upalnim bolestima crijeva koji su u terapiji kortikosteroidima u dozi većoj od 20 mg/dan prednisona, imunosupresivima i/ili blokatorima TNF- α (13). Prema ECCO smjernicama (8) u svakog bolesnika s upalnom bolesti crijeva osim redovitog cijepljenja treba razmotriti i sljedećih pet cjepiva:

- U svih seronegativnih bolesnika preporučuje se cijepljenje hepatitis B cjepivom.
- Cijepljenje za vodene kozice indicirano je u bolesnika s negativnom anamnezom za preboljele vodene kozice ili herpes zoster te u bolesnika koji nisu cijepljeni i imaju negativan serološki test na VZV. S obzirom da se radi o živoj vakcini cijepljenje se provodi isključivo u vremenu kada bolesnici ne uzimaju imunosupresivnu terapiju- najmanje tri tjedna prije i tri ili više mjeseci nakon prestanka terapije.
- Humani papiloma virus (HPV) cjepivo se aplicira u dobi između 11. i 12. godina. Djevojke se mogu cijepiti još i u dobi od 13 do 18 godina. Ne preporučuje se cijepljenje muškaraca niti djevojčica prije 9 godina i žena starijih od 26 godina. Cjepivo je neživo i može se aplicirati u imunokompromitiranih bolesnika.
- Trovalentno inaktivirano cjepivo protiv sezonske gripe preporučuje se svim bolesnicima s upalnim bolestima crijeva. Cjepivo ne utječe na aktivnost bolesti i nije potrebna kontrola serokonverzije unatoč imunosupresivnoj terapiji. Kontraindicirana je uporaba živog atenuiranog cjepiva.
- Preporuča se cijepljenje 23-valentnim pneumokoknim cjepivom jednom u pet godina.
- U bolesnika koji putuje u krajeve s endemskim bolestima neophodna je konzultacija infektologa u svezi cijepljenja.

Tablica 1.

Probir na oportunističke infekcije i cijepljenje prije početka biološke terapije

Anamneza	Ranije bakterijske i gljivične infekcije BCG i kontakt s oboljelima od tbc Ranije infekcije herpes virusima (HSV, VZV, EBV) Dosadašnja cijepljenja posebno za hepatitis B
Klinički pregled	Detaljan fizikalni pregled, obratiti pozornost na usnu šupljinu i ev. prisustvo gljivične infekcije Pregled stomatologa Ginekološki pregled i cervikalni bris (HPV)
Laboratorijski nalazi	Leukogram Aminotransferaze CRP Urin i urinokultura kod recidivirajućih urinarnih infekcija VZV serologija kod nesigurnih anamnestičkih podataka HBV, HCV, HIV i EBV serologija Broj eozinofila, pregled stolice i serologija na strongiloidijazu u povratnika iz tropa
Sreening za tuberkulozu	Radiogram pluća PPD IGRA test
Cijepljenje	Hepatitis B u svih seronegativnih bolesnika VZV tri tjedna prije ili tri mjeseca nakon terapije u bolesnika koji nisu preboljeli vodene kozice i herpes zoster HPV u žena do 23. godine, ovisno o nalazu cervikalnog brisa Sezonska gripa jednom godišnje 23-valentno pneumokokno cjepivo jednom u pet godina

ZAKLJUČAK

Probir na virusne infekcije u svih bolesnika prije terapije blokatorima TNF- α obuhvaća hepatitis B i C, HIV, EBV i HPV. Nadalje, obvezan je probir na aktivnu i latentnu tuberkulozu koji čini detaljna anamneza, radiogram pluća, PPD i test IGRA. Prisustvo apscesa te pogoršanje kolitisa uzrokovano toksinom *Clostridium difficile* ili CMV infekcijom apsolutna su kontraindikacija za uporabu anti-TNF- α . U bolesnika s recidivirajućim urinarnim infekcijama potrebno je učiniti urinokulturu. Cijepljenje živim cjepivom je kontraindicirano za vrijeme anti-TNF- α terapije. Prije započinjanja terapije potrebno je cijepljenje protiv hepatitisa B, a VZV i HPV u specifičnim slučajevima. Jednom godišnje aplicira se neživo cjepivo za sezonsku gripu, a jednom u pet godina pneumokokno cjepivo. Za praktičnu uporabu preporuke za probir prije započinjanja terapije prikazane su u tablici 1.

L I T E R A T U R A

1. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD003574. DOI 10.1002/14651858.CD003574.pub2.
2. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006893. DOI: 10.1002/14651858.CD006893.
3. Baert F, Moortgat L, Van Assche G i sur. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 463-8.
4. Sandborn WJ. State-of-the Art: Immunosuppression and biologic therapy. *Dig Dis* 2010; 28: 536-42.
5. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD i sur. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease. TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-30.
6. Colombel JF, Sandborn WJ, Panaccione R i sur. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1308-19.
7. Hoentjen F, Bodengraven A. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2067-73.
8. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y i sur. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Col* 2009; 3: 47-91.
9. Weereman-Wauters G, de Rider L, Veres G i sur. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto group commentary. *JPGN* 2012; 54: 830-7.
10. Mijandrušić Sinčić B. Priprema bolesnika s upalnim bolestima crijeva za primjenu blokatora tumor-nekrotizirajućeg faktora alfa. *Medicina* 2010; 46: 29-36.
11. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. Review article: chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31: 20-34.
12. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor alfa antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1217-28.
13. Pache I, Rogler G, Felley C. TNF-alpha blockers in inflammatory bowel diseases: practical consensus recommendations and a user's guide. *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 278-87.
14. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008 ; 57: 549-58.
15. Vos AC, Bakal N, Minee RC i sur. Risk of malignant lymphoma in patients with inflammatory bowel disease: a Dutch nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 140: 221-30.
16. Hsneq PR. Human papillomavirus, genital warts and vaccines. *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42: 101-6.
17. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 147-52.
18. Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 19-30.
19. Popović-Grle S, Babić-Naglić Đ. Dijagnostika latentne tuberkuloze (TB) odraslih cijepljenih bolesnika (BCG) u Hrvatskoj prije uvođenja terapije antagonistima faktora tumorske nekroze. *Reumatizam* 2008; 55: 31-5.
20. Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for using the QuantiFERON[®]-TB test for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Recom Rep* 2003; 52: 15-18.
21. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO i sur. The second European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohn's Col* 2010; 4: 28-62.

S U M M A R Y

SCREENING FOR OPPORTUNISTIC INFECTIONS AND VACCINATION BEFORE INTRODUCTION OF BIOLOGIC THERAPY

B. SINČIĆ MIJANDRUŠIĆ and A. VINCE¹

*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
Rijeka Clinical Hospital Center School of Medicine, University of Rijeka, Rijeka and
¹Dr Fran Mihaljević Clinical Hospital for Infectious Diseases, School of Medicine,
University of Zagreb, Zagreb, Croatia*

Patients on anti-TNF α medications carry a higher risk for developing opportunistic infections. In order to introduce anti-TNF α therapy, screening for hepatitis viruses B and C, HIV, EBV, HPV, TBC, bacterial, fungal and parasitic infections should be performed. Screening involves patient's history of earlier infectious diseases, vaccinations and traveling to parts of the world with endemic diseases. Clinical examination should be supplemented with stomatologic and gynecologic exams. Laboratory results include leukogram, transaminases, C-reactive protein, urine analysis, hepatitis B, C, HIV and EBV serology. Varicella zoster virus serology depends on past medical history. If the patient has traveled to tropical areas, both stool analysis and strongiloidiasis serology should be performed. Other mandatory examinations include chest radiography, PPD and TBC serology using *interferon gamma release test (IGRA)*. If suspecting intra-abdominal abscess, magnetic resonance of the abdomen is recommended. In case of abscess, CMV or *Clostridium difficile* colitis anti-TNF- α therapy is contraindicated. Live vaccine application is contraindicated in patients receiving anti-TNF α therapy. All seronegative patients should be vaccinated against hepatitis B virus. Seasonal flu vaccination is recommended to be applied yearly and pneumococcal polysaccharide vaccine once in every five years. Based on the past medical history and serologic results, patients are vaccinated against VZV with extra precaution. Human papilloma virus vaccination is performed in a group of women under 23 years of age, after gathering cervical smear sample analysis.

Key words: anti-TNF α , opportunistic infections, vaccination

MJESTO ANTI-TNF TERAPIJE U LIJEČENJU ULCEROZNOG KOLITISA

SILVIJA ČUKOVIĆ-ČAVKA, BORIS VUCELIĆ, MARIJA CRNČEVIĆ UREK,
MARKO BRINAR i NIKŠA TURK

*Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Zagreb, Hrvatska*

S obzirom na činjenicu da TNF ima važnu ulogu u patogenezi upalnih bolesti crijeva, u liječenju ulceroznog kolitisa upotrebljavaju se anti-TNF lijekovi. Iako su ovi lijekovi značajno unaprijedili liječenje bolesnika, imunogeničnost ograničava njihove mogućnosti u kliničkoj primjeni. Infliksimab i adalimumab su učinkoviti u postizanju i održavanju remisije u ambulantnih bolesnika s umjereno teškim i teškim ulceroznim kolitisom. Biološki lijekovi mogu biti i lijek izbora za liječenje bolesnika s refraktornim proktitisom i refraktornim *pouchitis*-om. U hospitaliziranih bolesnika s teškim akutnim kolitisom refraktornih na intravensku primjenu kortikosteroida može se primijeniti infliksimab kao druga linija terapije, ali je adekvatna dugotrajna terapija održavanja s anti-TNF lijekom potrebna za dugoročni učinak. S obzirom na poznate rizike i nuspojave anti-TNF lijekova nužna su buduća istraživanja, osobito o problemu konkomitantne terapije tiopurinskim lijekovima.

Ključne riječi: ulcerozni kolitis, liječenje, anti-TNF lijek, infliksimab, adalimumab

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Silvija Čuković-Čavka, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinički bolnički centar Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Kišpatičeva ul. 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: silvija.cukovic@gmail.com

1. UVOD

Ulcerozni kolitis je kronična upalna bolest sluznice debelog crijeva, neizlječiva, po tijeku nepredvidiva, a tijekom života približno 20 % bolesnika razvije tešku ataku koja zahtijeva hospitalizaciju i parenteralnu primjenu kortikosteroida. Osnovni ciljevi u liječenju ulceroznog kolitisa su uspostava remisije, povećanje kvalitete života i sprječavanje kolektomije (1,2). Dugo vremena se smatralo da je dominantni cilj liječenja uspostava kliničke remisije, ali s obzirom na opažanje da cijeljenje sluznice ima pozitivan utjecaj na daljnji tijek bolesti, da smanjuje rizik razvoja karcinoma kolona, potrebu za kirurškim zahvatom i bolničkim liječenjem recentno je potvrđena neupitna važnost cijeljenja sluznice ne samo u Crohnovoj bolesti nego i u ulceroznom kolitisu (3-6).

Odabir lijeka za liječenje ulceroznog kolitisa primarno ovisi o aktivnosti i proširenosti bolesti te ih je najbolje odrediti prije nego što je liječenje započeto od-

nosno reevaluirati kada je odgovor na uvedeni lijek slab i spor. Kako bi se terapiju optimiziralo, iznimno je važno objasniti bolesnicima sve korake u terapijskom postupku, ali i kompletnu strategiju kako bismo mogli aktivno sudjelovati i na taj način pridonijeti boljem uspjehu (1).

Iako nam stoje na raspolaganju razni klasični protuupalni lijekovi, ulcerozni kolitis nije moguće izliječiti medikamentno. S obzirom na to da se smatra da je poremećeni imunološki odgovor u podlozi nastanka upalne bolesti crijeva pa tako i ulceroznog kolitisa dizajnirane su različite nove molekule koje interferiraju s upalnim stanicama, receptorima i medijatorima (7). Među njima svakako vrlo značajnu ulogu imaju anti-TNF molekule. Naime, dokazano je da je TNF-alfa, u ulceroznom kolitisu kao i u Crohnovoj bolesti važan medijator upalnog odgovora te je registriran u visokim koncentracijama u sluznici debelog crijeva, a registriran je i u stolici i urinu ovih bolesnika (8,9).

Uvođenje bioloških lijekova u terapijski algoritam, osobito anti-TNF lijekova, onim bolesnicima kod kojih nema odgovora na klasične protutupalne lijekove (aminosalicilati, kortikosteroidi i klasični imunosupresivi) značajno je unaprijedilo liječenje tih bolesnika (10). Anti-TNF protutijela, infliksimab, a recentno i adalimumab dokazano su učinkoviti u liječenju ulceroznog kolitisa. Učinkovitost infliksimaba je dokazana u postizanju remisije, održavanju remisije i cijeljenju sluznice u bolesnika s ulceroznim kolitisom (11-15). Na temelju studija kojima mu je dokazana učinkovitost, adalimumab je također recentno potvrđen kao lijek izbora za liječenje ulceroznog kolitisa (16,17). Na sceni bioloških lijekova 2008. godine se pojavio golimumab. Golimumab je potpuno humano anti-TNF alfa protutijelo IgG1 klase koje se već primjenjuje u liječenju reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa (18). Recentno je objavljena njegova učinkovitost i u liječenju srednje teškog i teškog ulceroznog kolitisa (19, 20).

2. INFLIKSIMAB U LIJEČENJU ULCEROZNOG KOLITISA

2.1. Rezultati učinkovitosti infliksimaba

2.1.a. Srednje teški i teški ulcerozni kolitis refrakteran na primjenu peroralnih kortikosteroida i/ili imunomodulatora

Nakon prvih rezultata objavljenih 2000. godine u obliku kongresnog sažetka uslijedilo je više *open-label* i randomiziranih studija o učinkovitosti infliksimaba u ulceroznom kolitisu (21).

Ključno mjesto svakako zauzimaju dvije najveće studije, multicentrične, randomizirane, placebo kontrolirane, ACT (*Active Ulcerative Colitis Trial*) 1 i 2, kojima je dokazana učinkovitost primjene infliksimaba u postizanju i održavanju remisije u bolesnika s UC (11). Navedene studije započete su krajem 2002. godine, a završene krajem 2004. godine nakon čega je uslijedilo 2005. godine odobrenje za upotrebu lijeka od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA). U svaku od navedenih studija (ACT 1 i ACT 2) bila su uključena 364 bolesnika, a infliksimab je bio primijenjen u indukcijskom protokolu (0, 2, 6 tjedana) u dozi od 5 mg/kg TT ili 10 mg/kg TT, a treća je skupina primala placebo. Nakon indukcije bolesnici su primali lijek svakih 8 tjedana. Studije su bile fokusirane na bolesnike s aktivnim ulceroznim kolitisom refrakternim na oralno primijenjeni kortikosteroid i/ili tiopurin (azatioprin i 6-MP) (ACT 1) ili na bolesnike refrakterne na najmanje jedan standardni lijek (5-ASA, kortikosteroid ili imunosupresiv (ACT 2) (11). U ACT 1 bolesnici su praćeni

ukupno 54 tjedna, a u ACT 2 30 tjedana. Primarni cilj ACT 1 studije bio je klinički odgovor, a on je postignut u 37,2 % bolesnika u skupini koja je primala placebo, u 69,4 % u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg i u 61,5 % bolesnika koji su primali infliksimab u dozi od 10 mg/kg ($p < 0,001$). Remisija (definirana kao *Mayo score* 2 ili manje s time da niti jedan individualni *subscore* ne prelazi 1 bod) postignuta je u značajno većem, praktički dvostruko većem broju bolesnika, liječenih infliksimabom u svim promatranim vremenskim točkama istraživanja. U studiji ACT 1 u 54. tjednu remisija je zabilježena u 34 % bolesnika za razliku od 17 % u placebo skupini. U ACT 2 u 30. tjednu remisija je zabilježena u 26 % i 36 % bolesnika za razliku od 11 % u placebo skupini.

Promatrano endoskopsko cijepljenje definirano kao *Mayo subscore* 0 ili 1 bilo je prisutno značajno češće u skupinama liječenih infliksimabom u komparaciji s placeboom.

Osim toga, bolesnici liječeni infliksimabom i u studiji ACT 1 i u ACT 2 morali su biti kolektimirani značajno rjeđe od onih koji su primali placebo (10 % vs. 17 %) (13).

Cochranova analiza potvrdila je mjesto infliksimaba u indukcijskom liječenju UC-a, a u 2011. godine objavljenoj meta-analizi također je potvrđeno mjesto infliksimaba u liječenju ulceroznog kolitisa s procjenom da je za uspostavu remisije u jednog bolesnika potrebno liječiti četiri (12,14). U produženom praćenju tijekom tri godine potvrđena je učinkovitost infliksimaba za liječenje UC-a bez novih signala u području nuspojava uz primjenu lijeka (15).

2.1.b. Akutni teški ulcerozni kolitis refrakteran na intravensku primjenu kortikosteroida

Učinkovitost infliksimaba u liječenju akutnog teškog ulceroznog kolitisa refrakternog na primjenu kortikosteroida intravenski dokazana je, ali nije sasvim definirana trajnost učinka. Prvi jasni pozitivni rezultati objavljeni su 2005. godine. U studiju je bilo uključeno 45 bolesnika s akutnim teškim ulceroznim kolitisom refrakternih na primjenu parenteralnih kortikosteroida. U 24 bolesnika primijenjena je jedna aplikacija infliksimaba, u 21 bolesnika placebo uz nastavak kontinuirane primjene intravenskih kortikosteroida. Rezultati su pokazali da je infliksimab bio značajno učinkovitiji u smanjenju potrebe za hitnom kolektomijom u prvih 90 dana nakon infuzije infliksimaba (22). Recentno objavljeni rezultati istraživanja francuske skupine (GETAID) (randomizirano, paralelno, 115 bolesnika iz 27 europskih centara) potvrdili su da ciklosporin nije superiorniji u odnosu na infliksimab u

liječenju akutnog na steroide refrakternog kolitisa, a ne razlikuju se ni po učestalosti nuspojava. Prema rezultatima navedene studije može se zaključiti da je odluka o izboru lijeka (ciklosporin ili infliksimab) prepuštena iskustvu liječnika odnosno ustanove u kojoj se bolesnik liječi (23). Još diskutabilnije je pitanje upotrebe infliksimaba kao treće linije medikamentne terapije u posebno selekcioniranim slučajevima, rezervirano isključivo za specijalizirane IBD centre. Iako su inicijalni rezultati bili bremeniti visokim postotkom ozbiljnih nuspojava, recentna francuska kohorta u kojoj je većina bolesnika nakon ciklosporina dobila infliksimab pokazala je preživljenje bez kolektomije u $41,3 \pm 5,6$ % nakon 12 mjeseci (24,25). Također, remisija je referirana u 25-50 % bolesnika koji su primili infliksimab nakon takrolimusa (26, 27).

2.1.c. Refrakterni proktitis

Nema kliničkih studija o liječenju anti-TNF lijekovima na slučajevima izoliranog refrakternog proktitisa. U istraživanju na 420 bolesnika liječenih infliksimabom 13 od 420 bolesnika imalo je refrakterni proktitis; 11 od 13 je odgovorilo na infliksimab, a 9 od 11 zadržalo odgovor tijekom medijana od 17 mjeseci (28,29)

2.1.d. Refrakterni pouchitis

Potvrđena je i učinkovitost upotrebe infliksimaba u liječenju refrakterne upale ileoanalnog zdjelice rezervoja (*pouchitis*). Skupina u Leuvenu objavila je rezultate liječenja 28 bolesnika s kroničnim refrakternim *pouchitis*-om tretiranih infliksimabom. Nakon 10 tjedana terapije 88 % bolesnika je pokazalo klinički odgovor (14 parcijalni, 8 kompletni), a 6 od 7 bolesnika s fistulom pokazalo je odgovor (3 parcijalni, 3 kompletni). U nastavku praćenja od 20 mjeseci poboljšanje je registrirano u 56 % bolesnika, a kod pet bolesnika je bilo potrebno liječenje završiti postavljanjem trajne ileostome (30). Učinkovitost infliksimaba je pokazana i u talijanskoj studiji na 10 bolesnika s refrakternim *pouchitis*-om kompliciranim ileitisom. U 9 od 10 bolesnika uspostavljena je klinička remisija, a u 8 bolesnika kompletno cijeljenje koje je potrajalo šest mjeseci (31). Iako je prema dosadašnjim ispitivanjima među kojima je i španjolska multicentrična retrospektivna studija (26 tjedana liječenja, 33 % kompletnog odgovora) infliksimab pokazao učinkovitost u liječenju *pouchitis*-a, potrebna su daljnja multicentrična, randomizirana, kontrolirana istraživanja za konačno pozicioniranje lijeka u ovoj indikaciji (32,33).

2.2. Indikacije za primjenu infliksimaba u ulceroznom kolitisu

Infliksimab se koristi za liječenje bolesnika refrakternih na primjenu steroida i/ili imunomodulatora (azatioprin/6-MP) te bolesnika koji navedene lijekove ne podnose.

S obzirom na različitu prognozu bolesti i različiti profil mogućih komplikacija razlikuju se četiri skupine refrakternih bolesnika:

- a) bolesnici s akutnim teškim kolitisom refrakterni na intravensku primjenu kortikosteroida;
- b) ambulantni bolesnici srednje teške i teške aktivnosti refrakterni na peroralnu primjenu kortikosteroida i/ili tiopurine (u našim uvjetima azatioprin);
- c) bolesnici s refrakternim proktitisom;
- d) bolesnici s refrakternim *pouchitis*-om.

2.2.1. Akutni teški ulcerozni kolitis refrakteran na intravensku primjenu kortikosteroida

Približno 25 % bolesnika s ulceroznim kolitisom tijekom života zbog aktivnosti bolesti zahtijeva hospitalizaciju (34). Hospitalno liječenje omogućava adekvatnu procjenu težine bolesti, isključivanje infekcije, parenteralnu primjenu brzodjelujućih snažnih lijekova i uvjete za promptnu procjenu uspješnosti liječenja. Bolesnicima s akutnim teškim kolitisom treba obratiti posebnu pozornost i detaljno ih pratiti klinički, laboratorijski i radiološki zbog mogućeg razvoja toksičnog megakolona, trombotskih i septičkih komplikacija (35). Akutni teški ulcerozni kolitis označavaju sljedeće karakteristike: ≥ 6 krvavih stolica/dan, grčeviti bolovi u truhu i prisutnost sistemske toksičnosti (jedan ili više od sljedećih znakova: (temperatura $\geq 37,5^\circ\text{C}$), tahikardija (frekvencija $\geq 90/\text{minutu}$), anemija (hemoglobin $< 105 \text{ g/L}$) ili ubrzana sedimentacija (SE) ($\geq 30 \text{ mm/sat}$). Fulminantni ulcerozni kolitis predstavlja podskupinu bolesnika s teškim ulceroznim kolitisom koji imaju više od 10 stolica/dan, kontinuirano krvare, imaju distenziju trbuha i akutne teške simptome toksičnosti uključivo febrilitet i anoreksiju. Ti bolesnici imaju osobito visoki rizik razvoja toksičnog megakolona i perforacije crijeva.

Prema recentnoj analizi skupine iz Oxforda približno 25 % bolesnika s ulceroznim kolitisom doživi barem jednu epizodu akutnog teškog kolitisa. U toj skupini bolesnika približno 20 % završi na kolektomiji u prvoj hospitalizaciji, a 40 % nakon dvije takve hospitalizacije zbog akutnog teškog UC-a (36).

U terapijskom algoritmu prvi lijek izbora za liječenje akutnog teškog ulceroznog kolitisa je kortikostero-

id primijenjen intravenski. Prediktori lošeg odgovora na steroide i povećanog rizika za kolektomiju su težina bolesti i ekstenzija kolitisa (22) te perzistencija većeg broja stolica od 8/dan ili vrijednost CRP-a iznad 45 mg/L nakon trodnevnog tretmana parenteralnim steroidima. Kako većina bolesnika koji odgovore na steroid, odgovore u prvih pet dana, procjenu odgovora treba učiniti nakon 3 dana terapije, odnosno svakako do petog dana od početka intravenske primjene kortikosteroida. Bolesnici koji ne odgovore na primjenu steroida parenteralno trebaju biti pripremljeni za kolektomiju ili medikamentnu terapiju spašavanja kolona ("rescue therapy") – infliksimab ili ciklosporin.

Prema ECCO smjernicama teški akutni ulcerozni kolitis koji ne reagira na intravensku primjenu steroida može se liječiti infliksimabom kao drugom linijom terapije (EL4, RG C) (10). Upotreba infliksimaba kao treće linije medikamentne terapije u posebno selekcioniranim slučajevima rezervirana je isključivo za specijalizirane IBD centre (EL4, RG C) (10).

2.2.2. Ambulantni bolesnici srednje teške i teške aktivnosti refrakterni na peroralnu primjenu kortikosteroida i/ili tiopurine (u našim uvjetima azatioprin) imaju indikaciju za liječenje infliksimabom prema standardnom protokolu u dozi od 5 mg/kg TT u infuziji tijekom 2 sata (0 = 1. aplikacija, nakon 2 tjedna = 2. aplikacija, 4 tjedna nakon 2. aplikacije = 3. aplikacija). Kod bolesnika koji pozitivno odgovore na terapiju nastavlja se terapija održavanja infuzijom infliksimaba u dozi od 5 mg/kg TT svakih 8 tjedana.

2.2.3. Prema ECCO smjernicama refrakterni proktitis može se liječiti imunosupresivima i/ili biologicima (EL4, RG C) (10). Primjenjuje se prema identičnom protokolu kao i u prethodnoj skupini.

2.2.4. Prema ECCO smjernicama infliksimab je učinkovit lijek izbora za liječenje kroničnog refrakternog *pouchitis*-a (EL4, RG C) (29). Primjenjuje se prema identičnom protokolu kao i u prethodnoj skupini.

3. ADALIMUMAB U LIJEČENJU ULCEROZNOG KOLITISA

3.1. Rezultati učinkovitosti adalimumaba

Prvi rezultati liječenja ulceroznog kolitisa adalimumabom objavljeni su 2008. godine. U dvije male inicijalne studije u kojima je bilo uključeno 13 i 20 bolesnika koji su izgubili odgovor ili razvili intoleranciju na infliksimab pokazano je da bolesnici imaju približno isti terapijski odgovor na adalimumab kao i naivni bolesnici

liječeni infliksimabom (37,38). S obzirom na pozitivne rezultate inicijalnih studija provedeno je istraživanje ULTRA 1 multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kojim je dokazano da bolesnici sa srednje teškim do teškim aktivnim UC-om koji nisu ranije primali anti-TNF (*anti-TNF naïve*), a nisu odgovorili na steroide i/ili imunosupresiju na terapiju adalimumabom (160/80 mg s.c.) nakon 8 tjedna uspostavljaju remisiju u 19 % za razliku od placebo skupine (9 %) Dakle, u multicentričnim, randomiziranim, placebo kontroliranim studijama, (ULTRA 1 i ULTRA 2) dokazano je da adalimumab može uvesti u remisiju i održavati remisiju bolesnika s umjereno teškim i teškim aktivnim UC-om (16, 17). Adalimumab je učinkovit u liječenju kroničnog refrakternog *pouchitis*-a te se prema preporuci ECCO smjernica može primijeniti kao alternativa za bolesnike koji su prethodno neuspješno tretirani infliksimabom. U maloj studiji u kojoj je bilo uključeno 8 bolesnika primijenjen je adalimumab prema opisanoj shemi. Nakon 8 tjedana u 13 % bolesnika uspostavljena je remisija, a 62 % je imalo pozitivan klinički odgovor. U 52. tjednu u 50 % bolesnika nije bilo potrebno formiranje trajne ileostome, ali samo 25 % je postiglo remisiju (32,33).

3.2. Indikacije i način primjene adalimumaba

3.2.1. Adalimumab se prema preporuci američke Uprave za hranu i lijekove (Food and Drug Administration - FDA) iz rujna 2012. godine može primijeniti bolesnicima s ulceroznim kolitisom umjereno teške do teške aktivnosti, refrakternim na oralne steroide i/ili azatioprin. Lijek se primjenjuje u istoj shemi kao kod Crohnove bolesti: prema indukcijskom protokolu bolesnicima se aplicira 160 mg supkutano, a potom nakon dva tjedna 80 mg. Nakon toga se svakih dva tjedna nastavljaju aplikacije. Liječenje adalimumabom nakon 8 tjedana od prve primijenjene doze indukcije treba nastaviti bolesnicima kod kojih je uspostavljena remisija bolesti.

3.1.2. Adalimumab se može primijeniti za liječenje kroničnog refrakternog *pouchitis*-a kao alternativa za bolesnike koji su prethodno neuspješno tretirani infliksimabom (29).

4. GOLIMUMAB U LIJEČENJU ULCEROZNOG KOLITISA

Golimimumab je humano IgG1 anti-TNF alfa protutijelo čija je učinkovitost u liječenju srednje teškog i teškog ulceroznog kolitisa predstavljena u 5. mjesecu 2012. godine na američkom Gastroenterološkom tjednu (DDW 2012). Radi se o rezultatima studije PUR-

SUIT (faza II/III) koja je pokazala da je učinkovitost golimumaba u uspostavi kliničkog odgovora i remisije značajno viša nego placebo. Nakon 6 tjedana liječenja klinički odgovor zabilježen je u 45-57 % bolesnika s ulceroznim kolitisom tretiranih golimumabom. Sigurnosni profil nije odstupao od profila infliksimaba i adalimumaba u upalnim bolestima crijeva odnosno golimumaba u reumatološkim indikacijama (19). Recentno, u 10. mjesecu 2012., na godišnjoj konferenciji Američkog gastroenterološkog društva, Sandborn je objavio rezultate PURSUIT-Maintenance studije kojima je u randomiziranoj, placebo kontroliranoj, dvostruko-slijepoj studiji faze III na 464 bolesnika dokazana učinkovitost golimumaba u postizanju kliničkog odgovora u 54. tjednu od 47-51 % (50 mg vs. 100-mg skupina) za razliku od 31% u placebo grupi, remisije bolesnika s umjereno teškim i teškim aktivnim ulceroznim kolitisom (20), mukozno cijeljenje bilo je češće u tretiranoj skupini (42 % i 44 %) u komparaciji sa 27 % onih koji su primili placebo ($p=0,001$). S obzirom na registrirane nuspojave istraživači su zaključili da se golimumab u sigurnosnom profilu ne razlikuje od ostalih anti-TNF lijekova. Stoga je zaključeno da bolesnike koji su odgovorili na indukcijsku terapiju treba nastaviti liječiti golimumabom terapijom održavanja u dozi od 50 ili 100 mg s.c. svaka četiri tjedna, jer je učinkovita za održavanje remisije i cijeljenje sluznice.

5. ZAKLJUČAK

Anti-TNF lijekovi su učinkoviti u liječenju ulceroznog kolitisa – refraktornog proktitisa i kroničnog refrakternog *pouchitis*-a. Iako je potencijal ovih lijekova nedvojbjen, njihovo definitivno mjesto u trajnom otklanjanju potrebe za kolektomijom u bolesnika s ulceroznim kolitisom nije sasvim zaključeno. Kod svih bolesnika kod kojih je postignuta remisija bolesti indicirano je održavati je medikamentima kako bi se spriječilo pojavu relapsa (14).

U bolesnika s UC u kojih je anti-TNF lijekom postignuta remisija bolesti preporuča se i nastavak primjene biološke terapije u održavanju remisije (10).

Premda su anti-TNF lijekovi značajno unaprijedili liječenje upalnih bolesti crijeva, i Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, moguće nuspojave i problem imunogeničnosti ograničavaju njihovu širu primjenu (7). Stoga su trenutno istraživanja u području prediktivnih biljega sigurno jedan od najvažnijih pitanja u području primjene bioloških lijekova, osobito molekula anti-TNF (39). Dosadašnjim istraživanjima kao prediktori lošeg odgovora na infliksimab izdvojene su starija dob kod prve infuzije lijeka, ANCA pozitivan/ASCA negativan serotip, neadekvatna koncentracija lijeka i specifičnosti

genetskog profila (39). Osim potrebe za adekvatnom selekcijom bolesnika koji su dobri kandidati za biološku terapiju, gorući je problem pitanje konkomitantne imunosupresivne terapije. Činjenica da postoji rizik razvoja ozbiljnih nuspojava u kombiniranoj imunosupresiji (anti-TNF + tiopurini) ukazuje na hitnu potrebu za istraživanjem i zaključkom o pitanju uloge tiopurina u liječenju ulceroznog kolitisa (41). U primjeni biološke terapije nužno je pažljivo praćenje novih saznanja i iskustva eksperata o pitanju monitoriranja bolesnika i optimizacije u primjeni lijekova (42, 43).

LITERATURA

1. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1827-37.
2. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-23.
3. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 338-46.
4. Fiorino G, Cesarini M, Indriolo A, Malesci A. Mucosal healing in ulcerative colitis: where do we stand? *Curr Drug Targets* 2011; 12: 1417-23.
5. Fratila OC, Craciun C. Ultrastructural evidence of mucosal healing after infliximab in patients with ulcerative colitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 147-53.
6. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W i sur. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1194-201.
7. Perrier C, Rutgeerts P. Cytokine blockade in inflammatory bowel diseases. *Immunotherapy* 2011; 3: 1341-54.
8. Reinecker HC, Steffen M, Witthoef T i sur. Enhanced secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 174.
9. Saiki T, Mitsuyama K, Toyonaga A i sur. Detection of pro- and anti-inflammatory cytokines in stools of patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 616.
10. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A i sur. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis part 2: Current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991-1030.
11. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG i sur. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
12. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3: CD005112.

13. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG i sur. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137: 1250-60.
14. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ i sur. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-59.
15. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P i sur. Long term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and ACT-2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 201-11.
16. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW i sur. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Med Praktyzna* 2011; 60: 780-7.
17. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W i sur. Adalimumab induces and maintains clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.
18. Hultas G. Golimumab, a fully human monoclonal antibody against TNF alpha. *Curr Opin Mol Ther* 2008; 10: 393-406.
19. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano CW i sur. 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. Presented at: Digestive Disease Week 2012; May 19-22, 2012; San Diego, CA. Abstract 943d.
20. Sandborn W, Feagan B, Marano C i sur. A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous golimumab maintenance therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: PURSUIT-Maintenance. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(Suppl 1), abstract 1665.
21. Chey WY, Hussain A, Ryan C. Infliximab is an effective therapeutic agent for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: A2530.
22. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I i sur. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
23. Laharie D, Bourreille A, Branche J i sur. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909-15.
24. Maser EA, Deconda D, Lichtiger i sur. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1112-6.
25. Leblanc S, Allez M, Seksik P i sur. GETAID. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 771-7.
26. Herrlinger KR, Barthel DN, Schmidt KJ i sur. Infliximab as rescue medication for patients with severe ulcerative/indeterminate colitis refractory to tacrolimus. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1036-41.
27. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M i sur. Efficacy and safety of infliximab as rescue therapy for ulcerative colitis refractory to tacrolimus. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 886-91.
28. Bouguen G, Roblin X, Bourreille A i sur. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1178-85.
29. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B i sur. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 3: Special situations. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 1-33.
30. Ferrante M, D'Haens G, Dewit O i sur. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn's disease-related complications of the pouch: a Belgian case series. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 243-9.
31. Calabrese C, Gionchetti P, Rizzello F i sur. Short-term treatment with infliximab in chronic refractory pouchitis and ileitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 759-641.
32. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Souto R, i sur. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: a multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 812-7.
33. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Gordillo J i sur. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with infliximab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 756-8.
34. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-19.
35. Pola S, Patel D, Ramamoorthy S i sur. Strategies for the care of adults hospitalized for active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:1 315-25.
36. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN i sur. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 431-7.
37. Oussalah A, Laclotte C, Chevaux JB i sur. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 966-72.
38. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB i sur. Open label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1302-7.
39. Laifelfeld D, Drubin DA, Catlett NL i sur. Early patient stratification and predictive biomarkers in drug discovery and development: a case study of ulcerative colitis anti-TNF therapy. *Adv Exp Med Biol* 2012; 736: 645-53.
40. Ferante M, Vermeire S, Katsanos KH i sur. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 123-8.
41. Hoentjen F, Sakuraba A, Hanauer S. Update on the management of ulcerative colitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 475-85.
42. Reinisch W, Van Assche G, Befrits R i sur. Recommendations for the treatment of ulcerative colitis with infliximab: a gastroenterology expert group consensus. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 248-58.
43. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD i sur. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199-212; quiz 213

S U M M A R Y

THE ROLE OF ANTI-TNF THERAPY IN ULCERATIVE COLITIS

S. ČUKOVIĆ-ČAVKA, B. VUCELIĆ, M. CRNČEVIĆ UREK, M. BRINAR and N. TURK

*Zagreb University Hospital Centre, School of Medicine, University of Zagreb, Department of Medicine,
Division of Gastroenterology and Hepatology, Zagreb, Croatia*

Anti-TNF-alfa molecules are currently being used to treat ulcerative colitis regarding to the fact that TNF-alpha has an important role in the pathogenesis of IBD . Although these drugs improved the therapy of patients, immunogenicity limits their potential for clinical use. Infliximab and adalimumab are effective for induction and maintenance of remission in outpatients with moderate to severe steroid-refractory ulcerative colitis. Biologics can be a drug of choice for patients with refractory proctitis and refractory pouchitis. In hospitalized patients with steroid-resistant severe ulcerative colitis who are candidates for colectomy, infliximab may be second-line option. Adequate long-term maintenance therapy with anti-TNF is required after rescue therapy for a sustained benefit. Regarding to the known risk for side-effects of anti-TNF drugs especially in patients concomitantly treated with thiopurines it is urgent future research.

Key words: ulcerative colitis, therapy, anti-TNF drug, infliximab, adalimumab

LIJEČENJE LUMINALNOG OBLIKA CROHNOVE BOLESTI BIOLOŠKOM TERAPIJOM

MARKO BANIĆ i LIDIJA PRKA

*Klinička bolnica Dubrava, Zavod za gastroenterologiju,
Odjel za upalne bolesti crijeva i kliničku prehranu, Zagreb, Hrvatska*

Intenzivna terapija primjenom anti-TNF lijekova infliksimaba i adalimumaba u luminalnoj Crohnoj bolesti može biti učinkovitija od konvencionalne terapije u postizanju i održavanju kliničke remisije, zacjeljenju sluznice te postizanju i održavanju "duboke remisije". Odluka o početku terapije anti-TNF lijekovima ovisi o nekoliko čimbenika: aktivnosti, težini, lokalizaciji i proširenosti bolesti, o fenotipu i ponašanju bolesti, o pridruženim bolestima i odgovoru na druge terapijske opcije te o mogućim komplikacijama. Sve je više dokaza da je rana intenzivna terapija luminalnog oblika Crohnove bolesti primjenom anti-TNF lijekova i imunosupresiva povezana s povećanom vjerojatnošću cijeljenja sluznice i održavanjem remisije bolesti bez steroida. Također, sve je više podataka o kliničkim, epidemiološkim i laboratorijskim biljezima u času dijagnoze koji mogu predskazati nepovoljnu prognozu i nastanak teškog oblika bolesti te su bolesnici s nepovoljnim navedenim pokazateljima kandidati za rano započinjanje terapije anti-TNF lijekovima. Kandidati za anti-TNF terapiju su i bolesnici koji nisu odgovorili na konvencionalnu terapiju, bolesnici s umjerenim i teškim oblikom bolesti koji ne podnose steroide, bolesnici u kojih bi primjena steroida izazvala značajne neželjene učinke, bolesnici koji ne žele steroidnu terapiju te bolesnici s potrebom opetovanih ciklusa steroidne terapije.

Ključne riječi: biološka terapija, anti-TNF lijekovi, infliksimab, adalimumab, Crohnova bolest

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Marko Banić, FEBGH
Klinička bolnica Dubrava
Zavod za gastroenterologiju
Avenija Gojka Šuška 6
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel/faks: 01/290 - 2550
E-pošta: mbanic@kdbd.hr

1. UVOD

Unutar široke i raznolike skupine bioloških lijekova biološici upravljani protiv glavnog proupalnog posrednika u upalnoj bolesti crijeva – tumorskog nekrotizirajućeg činitelja alfa (engl. *Tumor Necrosis Factor α*: TNF α) predstavljaju vrlo učinkovitu i klinički dokazanu terapiju upalne bolesti crijeva. Meta-analize kliničkih ispitivanja i podaci iz svakodnevne kliničke prakse potvrđuju učinkovitost infliksimaba (IFX) i adalimumaba (ADA) u indukciji remisije i održavanju remisije bez steroida postignute primjenom istog biološkog lijeka u bolesnika s upalnim oblikom umjerene i teške luminalne Crohnove bolesti (1,2). Dokazana učinkovitost anti-TNF terapije na kliničku i laboratorijsku aktivnost luminalne bolesti, cijeljenje sluznice crijeva i mogućnost postizanja duboke i dugotrajne remisije bez steroida te promjena sveukupnog biološkog tijeka bolesti u značajnog broja bolesnika utjecala je i na ciljeve u te-

rapiji koji uključuju smanjenje komplikacija, smanjenje potrebe za hospitalizacijom i kirurškim zahvatom te poboljšanje kvalitete života, radne i reproduktivne sposobnosti i aktivnog života u zajednici (3). Primjena biološke terapije u liječenju luminalne Crohnove bolesti ponovno smješta odnos educiranog zdravstvenog tima i informiranog bolesnika u središte odlučivanja o indikaciji, postupku i tijeku terapije. Pretpostavke uspjeha liječenja uključuju selekciju bolesnika u kojih je primjena anti-TNF terapije moguća, pravodobnu primjenu lijeka i optimizaciju režima terapije u postizanju i održavanju postignute remisije.

Preduvjet za *indikaciju* primjene anti-TNF lijekova u bolesnika na konvencionalnoj terapiji jest rana procjena i identifikacija bolesnika s neuspjehom odgovarajuće konvencionalne terapije u kojih je anti-TNF terapija moguća, uz punu i detaljnu procjenu rizika i dobiti. Pravodobna primjena označava identifikaciju bolesni-

ka s najvećom dobrobiti od rane primjene anti-TNF terapije, uključivši i naivne bolesnike. Optimizacija terapije je primjena odgovarajuće doze i režima anti-TNF terapije u postizanju i održavanju postignute remisije te promjenu doze, režima, a moguće i vrste anti-TNF lijeka u bolesnika s gubitkom postignutog odgovora sa svrhom ponovnog postizanja učinkovitosti lijeka.

Općenito, terapijske preporuke ovise o aktivnosti i težini te proširenosti bolesti i o mogućim komplikacijama, zabilježenima u trenutku dijagnoze ili nastalim u biološkom tijeku bolesti. Budući da je terapija Crohnove bolesti sekvencijskog karaktera razlikujemo razdoblje akutne bolesti i postizanja remisije te razdoblje održavanja postignute remisije. Osim kirurškog pristupa u rješavanju lokalizirane luminalne ileocekalne bolesti - u pravilu - kirurški je pristup indiciran kod definitivnih stenoza/striktura, supurativnih komplikacija, preneoplastičkih i neoplastičkih promjena i kod in-traktabilne bolesti koju nije moguće kontrolirati lijekovima.

2. SELEKCIJA BOLESNIKA

U strategiji odabira bolesnika za anti-TNF terapiju primjenom IFX i ADA važnu ulogu ima nekoliko elemenata: aktivnost bolesti, fenotip i ponašanje bolesti te lokalizacija i proširenost bolesti. Odluka o izboru lijeka mora biti zajednički rezultat suradnje informiranog bolesnika i educiranog zdravstvenog tima. Za razliku od drugih kroničnih, progresivnih i destruktivnih bolesti poput reumatoidnog artritisa, za Crohnovu bolest još ne postoji "zlatni standard" procjene sveukupnih strukturnih oštećenja koji bi predstavljao glavni element selekcije bolesnika i pristupa terapijskoj odluci.

2.1. Aktivnost bolesti

Procjena aktivnosti luminalnog oblika Crohnove bolesti je složena zbog različitih obrazaca očitovanja bolesti u vezi sa sijelom i komplikacijama i otežana je mogućim postojanjem udruženih simptoma u okviru sindroma iritabilnog crijeva ili pridruženih bolesti (interkurentne crijevne infekcije, žučni kamenci, malapsorpcija). Također ne postoji jedinstveni indeks procjene koji bi predstavljao "zlatni standard" aktivnosti bolesti. Procjena aktivnosti luminalne Crohnove bolesti sa svrhom donošenja odluke o primjeni anti-TNF terapije neophodno se temelji se na tri elementa: kliničkoj procjeni koja bi trebala uključivati uporabu kliničkih indeksa aktivnosti, vrijednosti laboratorijskih pokazatelja upale i endoskopskoj procjeni stanja sluznice. Rezultati kliničkih ispitivanja učinka anti-TNF terapije pokazali su da široko prihvaćeni indeks

kliničke aktivnosti CDAI (engl. *Crohn's Disease Activity Index*) dobro korelira s protuupalnim učinkom anti-TNF lijekova na razini sluznice (4,5). Bolesnici s umjerenom (CDAI >220) i teškom (CDAI >450) luminalnom Crohnovom bolešću su skupina bolesnika koju čine potencijalni kandidati za anti-TNF terapiju (6). Zbog složenosti CDAI i potrebe za bolesnikovim dnevnikom simptoma tijekom 7 dana nastao je jednostavniji Harvey-Bradshawov indeks aktivnosti bolesti (HBI) (7). Korelacija između CDAI i HBI je zadovoljavajuća, ali daleko od vrlo dobre i prema rezultatima većine objavljenih studija CDAI je korišten u randomiziranim kliničkim istraživanjima, a HBI većinom u pilot istraživanjima i kohortnim studijama (8). U trenutku pisanja ovog članka u tijeku je projekt izrade novog indeksa aktivnosti bolesti (engl. *Crohn's Disease Digestive Damage score – the Lémann score*) koji bi uzimao u obzir lokalizaciju, težinu, proširenost i reverzibilnost oštećenja crijevne sluznice kao i anamnestičke podatke o ranijim kirurškim intervencijama i resekciji crijeva (9).

Koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) u krvi bolesnika je prihvaćeni i vrlo dostupan biljeg aktivnosti sistemne upale. Koncentracije CRP-a u krvi bolesnika dobro koreliraju s aktivnošću Crohnove bolesti i zacjeljenjem sluznice i povišene vrijednosti CRP-a (>10-20 mg/L) ukazuju na aktivnu bolest (10). Štoviše, visoke inicijalne vrijednosti CRP-a su prediktivne za dobar odgovor na anti-TNF terapiju, a povišene vrijednosti CRP-a (>20 mg/L) i ubrzana sedimentacija (>15 mm/h) su prediktori relapsa bolesti (11,12). Ograničavajući činitelji uporabe CRP-a kao biljega aktivnosti u Crohnovoj bolesti su činjenice da visoke vrijednosti mogu biti odraz bakterijske upale te da CRP ne korelira zadovoljavajuće s aktivnošću bolesti u tankom crijevu (10). Postoje istraživanja koja ukazuju na moguću bolju korelaciju hs-CRP-a (engl. *high-sensitivity C-reactive protein*) s aktivnošću bolesti no očekuje se da navedeni rezultati budu potkrijepljeni reproducibilnim rezultatima budućih istraživanja (13).

Laktoferin i kalprotektin u stolici bolesnika s Crohnovom bolešću također su biljezi crijevne upale na koje u pravilu ne utječe sistemna upala, ali spomenuti biljezi nisu specifični za samu upalnu bolest crijeva već njihove povišene vrijednosti ukazuju na upalno zbivanje u sluznici crijeva. U Crohnovoj bolesti povišene vrijednosti laktoferina i kalprotektina imaju pozitivnu prediktivnu vrijednost za endoskopski aktivnu bolest veću od 90 % (14). U usporedbi s CRP-om i CDAI, fekalni kalprotektin i laktoferin bolje odražavaju aktivnost upale u crijevnoj sluznici i koncentracije laktoferina u stolici djece i odraslih dobro koreliraju sa zacjeljenjem sluznice (15-17). Štoviše, povišena vrijednost kalprotektina je prediktor relapsa u bolesnika s Crohnovom bolešću koji su u kliničkoj remisiji (18-20). Ograniča-

vajući činitelj uporabe kalprotektina i laktoferina jest činjenica da njihove vrijednosti bolje koreliraju s aktivnošću upale u debelom crijevu nego u tankom crijevu (21).

U procjeni stanja sluznice oslanjamo se na dva sukladna endoskopska indeksa aktivnosti: engl. *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* (CDEIS) i engl. *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (CD-SES) (22,23). Oba navedena indeksa su validirana i zabilježena je vrlo dobra reproducibilnost i međusobna podudarnost ispitivača te podudarnost s CDAI (22). Međutim, klinička istraživanja primjene glukokortikoida (GK) u liječenju Crohnove bolesti pokazuju značajnu razliku u postizanju kliničke remisije (93 %) u odnosu na postotak postignute endoskopske remisije (17 %) i u procjeni učinka GK endoskopski indeksi ne koreliraju s kliničkom aktivnosti bolesti (24). Uporaba tih indeksa je vrlo složena i nije pogodna za kliničku praksu te se endoskopski indeksi pretežito koriste u kliničkim ispitivanjima. Rutgeertsov indeks endoskopske rekurencije bolesti nakon resekcije zbog Crohnove bolesti razlikuje bolesnike s odsutnim ili minimalnim lezijama u neoterminalnom ileumu (9 % kliničkog relapsa u sljedećih 7 godina) i bolesnike s izraženim endoskopskim promjenama (klinički relaps unutar 4 godine) što ukazuje na upalu i ulkuse sluznice kao jasnim prediktorima koji prethode kliničkom relapsu bolesti (25). Validirana definicija zacijeljenja sluznice ne postoji no prihvaćen je stav da zacijeljenje sluznice znači odsutnost aktivnih ulkusa sluznice (CD-SES = 0). Osobito su važni rezultati populacijske studije iz Norveške koja i prije ere biologika bilježi važnost zacijeljenja sluznice kao prediktora povoljnijeg dugotrajnog ishoda bolesti i smanjenja potrebe za kirurijom (26). Zacijeljenje sluznice je dokumentirana kategorija u liječenju bolesti i jasni cilj koji je moguće u značajnom broju bolesnika dosegnuti primjenom biološke terapije infliksimabom i adalimumabom. Klinička istraživanja učinkovitosti anti-TNF terapije bilježe postizanje i održavanje zacijeljenja sluznice primjenom infliksimaba i adalimumaba i postotak bolesnika sa zacijeljenjem sluznice je veći ako se nakon indukcijske terapije nastavi planirana terapija održavanja (27-29). Za azatioprin i uz manje dokaza za metotreksat pokazana je učinkovitost u postizanju (AZA i MTX) i održavanju (AZA) zacijeljenja sluznice i rezultati nedavnog istraživanja (tako zvana "StepUp/TopDown study") pokazuju da je rana agresivna terapija kombinacijom primjene indukcijskih doza infliksimaba i kontinuirane primjene azatioprina/metotreksata učinkovitija u odnosu na konvencionalnu terapiju primjenom kortikosteroida u postizanju i održavanju potpunog zacijeljenja sluznice (u 104. tjednu: 73,1 % vs. 30,4 %; $p=0,0028$) (30-32). Važan je podatak da u navedenim istraživanjima potpuno zacijeljenje sluznice nije bilo povezano s kliničkom remisijom bolesti prema CDAI. Endoskopska procjena sta-

nja sluznice crijeva može unijeti svjetlo u neslaganje između kliničke i laboratorijske procjene aktivnosti bolesti i može identificirati neuspjeh liječenja. Potrebno je istaknuti da redovita procjena cijeljenja sluznice uporabom slikovnih metoda (endoskopija, magnetska rezonancija, ultrazvuk) u svakodnevnoj kliničkoj praksi ujedno znači i povećano opterećenje i korištenje zdravstvenih resursa. Realna su alternativa biološki biljezi (kalprotektin, laktoferin) kao mogući prediktori cijeljenja sluznice. Ostaje otvorenim pitanje može li procjena stanja sluznice utjecati na odluku o terapiji, neovisno o kliničkoj aktivnosti.

2.2. Fenotip i ponašanje bolesti

Rezultati kliničkog istraživanja provedenog prije ere biološke terapije čiji su podaci evaluirani modelom Markov pokazuju da je tipični bolesnik s Crohnovom bolesti sveukupno trajanje bolesti provodio: 24 % vremena u remisiji bez lijekova, 41 % vremena u remisiji nakon kirurgije, 27 % vremena na monoterapiji primjenom 5-ASA i 7 % vremena u teškom obliku aktivne bolesti koja je zahtijevala terapiju primjenom steroida i/ili imunosupresiva (33). Budući da je Crohnova bolest kroničnog tijeka koji je obilježen razdobljima pogoršanja zanimljiv je podatak da se u bilo kojem trenutku trajanja bolesti oko 50% bolesnika nalazi u remisiji i manje od 5 % bolesnika ima stalno aktivnu bolest (34). U fenotipskom razlikovanju izvanrednu važnost ima Montrealska revizija Bečke klasifikacije Crohnove bolesti budući da je pokazano da je tijekom vremena lokalizacija bolesti relativno stabilna, a mijenja se ponašanje bolesti, uz povećanu incidenciju progresije u strikturirajući i penetrirajući oblik bolesti (35-38). Istraživanja korelacije genotipa i fenotipa bilježe povezanost polimorfizma za NOD2 i lokalizacije bolesti u ileumu te povezanost haplotipa 5q31 i penetrirajuće perianalne bolesti (39,40). Međutim, u času dijagnoze Crohnove bolesti poznati serološki biljezi nemaju zadovoljavajuću prediktivnu vrijednost za buduće ponašanje bolesti niti postoji združeni genetički i serološki biljeg imunološke reaktivnosti koji bi mogao predvidjeti tijek bolesti (39). Saznanja i svijest o promjeni karakteristika fenotipa tijekom biološkog trajanja bolesti i nepostojanje kompozitnog genetičkog i serološkog biljega koji bi sa dostatnom sigurnošću mogao predvidjeti individualni tijek bolesti neophodno je sagledati u svjetlu novih ciljeva terapije, uključivši postizanje i održavanje makroskopskog (i histološkog) zacijeljenja sluznice koji impliciraju mogućnost promjene sveukupnog biološkog tijeka Crohnove bolesti (41). Sve je više dokaza da je rana intenzivna terapija luminalnog oblika Crohnove bolesti primjenom anti-TNF lijekova i imunosupresiva povezana s povećanom vjerojatnošću cijeljenja sluznice i održavanjem remisije bolesti bez steroida. S druge strane, sve je više podataka o

kliničkim i epidemiološkim biljezima u času dijagnoze koji mogu predskazati nepovoljnu prognozu i nastanak teškog oblika bolesti.

2.3. Lokalizacija bolesti

Endoskopske i radiološke metode su komplementarne tehnike u definiranju lokalizacije i proširenosti luminalne Crohnove bolesti i osobito je važna činjenica da u času dijagnoze 10 % bolesnika ima bolest ileuma izvan dosega endoskopa i/ili bolest u proksimalnom dijelu probavnog sustava, a u 15,5 % bolesnika se kod postavljanja dijagnoze bilježe penetrirajuće promjene (fistula, flegmona, apsces) što ima bitne implikacije na indikaciju o primjeni anti-TNF terapije (42). Anatomska distribucija i aktivnost bolesti imaju veliko značenje u izboru terapije za svakog individualnog bolesnika. Anatomska distribucija je važna za lijekove s ciljanim djelovanjem u pojedinim odsječcima probavne cijevi kao što su sulfasalazin, mesalazin i antibiotici. Steroidi primijenjeni peroralno ili parenteralno, azatioprin, metotreksat, infliksimab, adalimumab, ciklosporin i takrolim pokazuju svoje učinke u čitavoj probavnoj cijevi. U terapijskom pristupu je neophodno uzeti u obzir razlikovanje ograničene (zahvaćeni odsječak kraći od 30 cm: najčešće ileocekalna lokalizacija ili izolirana bolest kolona ili tankog crijeva) i proširene bolesti (zahvaćeni odsječak duži od 100 cm, bez obzira na lokaciju, u kontinuitetu ili kao zbroj zahvaćenih odsječaka) budući da je proširena aktivna bolest i veće "upalno opterećenje" (42).

3. TERAPIJA

3.1. Umjereni i teški oblik luminalne Crohnove bolesti

Sukladno aktivnosti, osim blagog oblika bolesti prepoznajemo umjereni (CDAI 220 - 450) i teški oblik (CDAI >450) luminalne Crohnove bolesti. Umjereni oblik je klinički karakteriziran bolovima u trbuhu praćenim mučninom i povraćanjem, osjetljivom palpabilnom rezistencijom u trbuhu, gubitkom težine (>10 %) i vrijednostima CRP u krvi iznad normale (obično > 10 mg/L). U umjereni oblik bolesti uključujemo i bolesnike s prethodnim blagim oblikom bolesti bez kliničkog odgovora na odgovarajuću konvencionalnu terapiju. Teški je oblik dodatno klinički karakteriziran vrućicom, kaheksijom (engl. "body mass index": BMI <18 kg m⁻²) i značajno povišenim vrijednostima CRP. Važno je istaknuti da luminalni oblik (B1: nestrikturnirajući i nepenetrirajući sukladno Montrealskoj reviziji Bečke klasifikacije) bolesti karakterizira nepostojanje opstrukcije (B2), fistula i kolekcija u trbuhu (B3), ali može biti udružen s perianalnom bolesti (p) (42).

Infliksimab (IFX) je učinkovit u postizanju remisije u bolesnika s umjerenom i teškom luminalnom Crohnovom bolesti koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju aminosalicilatima, antibioticima, steroidima i imunomodulatorima (43,44). Terapija primjenom kimeričnog protutijela IFX u infuziji je učinkovitija u planiranom režimu terapije: nakon indukcije (IFX 5 mg/kg u nultom, 2. i 6. tjednu) slijedi terapija održavanja (IFX 5 mg/kg svakih 8 tjedana) tijekom održane remisije (45). Rezultati objavljenih istraživanja ukazuju da su IFX monoterapija i terapija kombinacijom IFX i AZA učinkovitije od AZA monoterapije u liječenju bolesnika s umjerenim i teškim oblikom Crohnove bolesti koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju aminosalicilatima i steroidima, a nisu prethodno liječeni primjenom imunosupresiva i/ili biološkom terapijom (remisija bez steroida nakon 26 tjedana: IFX + AZA: 56,8 % vs. IFX: 44,4% vs. AZA: 30,0%; p<0,001: AZA vs. IFX+AZA, p=0,006: AZA vs. IFX) (46). Humano anti-TNF protutijelo ADA koje se primjenjuje supkutano je također učinkovito u liječenju bolesnika s umjerenim i teškim oblikom Crohnove bolesti i učinak je pokazan u bolesnika koji prije nisu liječeni biološkom terapijom, kao i u bolesnika koji su prije liječeni primjenom IFX (47,48). Najučinkovitija terapija je planirani režim terapije: nakon indukcije (ADA u prvoj dozi od 160 mg s.c. i nakon dva tjedna druga doza od 80 mg s.c. slijedi terapija održavanja (ADA 40 mg s.c. svaki drugi tjedan), uz napomenu da je u nekih bolesnika potrebno primijeniti ADA 40 mg s.c. svaki tjedan sa svrhom održavanja remisije (3,49,50). Sukladno rezultatima objavljenih istraživanja skupinu bolesnika koji su mogući kandidati za anti-TNF terapiju primjenom IFX ili ADA u obliku monoterapije ili u kombinaciji s AZA čine bolesnici s umjerenim i teškim oblikom upalne (luminalne) Crohnove bolesti koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju aminosalicilatima, antibioticima, steroidima i imunosupresivima (32,46). Skupinu kandidata za primjenu IFX i ADA čine i bolesnici s prethodnim blagim oblikom bolesti bez kliničkog odgovora na odgovarajuću konvencionalnu terapiju. Sve je više dokaza da rana terapija primjenom kombinacije IFX i AZA ima za posljedicu značajno manju potrebu za steroidima u bolesnika s umjerenim i teškim oblikom Crohnove bolesti koji prije nisu uzimali steroide (32). IFX i ADA je moguće primijeniti kao prvi izbor terapije u određenog broja bolesnika s umjerenim i teškim oblikom bolesti koji ne podnose steroide, u kojih bi primjena steroida izazvala značajne neželjene učinke ili u bolesnika koji ne žele steroidnu terapiju.

3.2. Umjereni aktivna, lokalizirana ileocekalna Crohnova bolest

Prihvaćeni stav da su steroidi osnova terapije umjereni lokalizirane ileocekalne Crohnove bolesti nužno je

promatrati kroz činjenicu o potrebi manjeg izlaganja bolesnika steroidima i kroz činjenicu izostanka učinka steroida u održavanju remisije bolesti (51). Odluka o izboru biološke terapije ovisi o kliničkim značajkama bolesti, fenotipu bolesti, pridruženim bolestima i odgovoru na druge terapijske opcije, ali nedavno istraživanje ukazuje da osim bolesti ovisne o steroidima i otporne na steroide dobrobit od rane terapije ima i bolest koja prethodno nije liječena steroidima, imunomodulatorima i anti-TNF terapijom (32). Spomenuta studija u 26. tjednu bilježi značajnu razliku u postotku remisije bez steroida i bez kirurške resekcije između bolesnika na ranoj kombiniranoj terapiji i konvencionalnoj terapiji ("TopDown": IFX+AZA: 60,0 % vs. "StepUp" konvencionalna terapija: 35,9 %; $p=0,006$). Rezultati studije SONIC ističu veću učinkovitost kombinirane terapije (IFX+AZA) u odnosu na monoterapiju primjenom IFX u postizanju i održavanju remisije bolesti bez steroida u bolesnika s ranim stadijem bolesti (46). Anti-TNF terapiju treba smatrati alternativom za bolesnike s jasno dokazanom aktivnom bolesti, poglavito za bolesnike čija je bolest ovisna o steroidima, otporna na steroide ili bolesnici pokazuju netoleranciju na steroide. Odluku o anti-TNF terapiji primjenom IFX i ADA za umjereno aktivnu lokaliziranu ileocekalnu bolest neophodno je detaljno raspraviti s bolesnikom kao alternativu konvencionalnoj terapiji, posebice u vezi s mogućim rizicima terapije.

3.3. Teška aktivna lokalizirana ileocekalna Crohnova bolest

Za ovaj oblik bolesti, osim konvencionalne terapije peroralno ili parenteralno primijenjenim steroidima kirurški pristup je realna opcija i u tom slučaju odluku je neophodno donijeti dogovorno - u suglasju između zdravstvenog tima (gastroenterolog, abdominalni kirurg) i bolesnika. U svjetlu navedenog važna je činjenica da biološka terapija primjenom IFX ili ADA sa svrhom postizanja i održavanja remisije značajno smanjuje potrebu za kirurgijom i hospitalizacijom (oko 30 % u 12 mjeseci) u bolesnika s aktivnom luminalnom Crohnovom bolesti (52). Prema rezultatima istraživanja, u bolesnika koji prethodno nisu liječeni imunosupresivima primjena kombinirane terapije (IFX+AZA) je učinkovitija od primjene IFX monoterapije u postizanju i održavanju remisije te u zacjeljenju sluznice, uz najveću dobrobit od IFX za bolesnike s povišenim vrijednostima CRP i promjenama sluznice na inicijalnoj kolonoskopiji (46). U bolesnika s teškom aktivnom lokaliziranom ileocekalnom Crohnovom bolesti biološka anti-TNF terapija primjenom IFX i ADA u monoterapiji ili u kombinaciji s imunosupresivom odgovarajuća je za bolesnike s relapsom i objektivno dokazanom aktivnom bolesti. Novija istraživanja bilježe učinkovitost IFX u prevenciji postoperativne reku-

rencije (kliničke i endoskopske) Crohnove bolesti nakon kurativne ileocekalne resekcije (53).

3.4. Crohnov kolitis

Upalne promjene u Crohnovu kolitisu dostupne su analizi slikovnim metodama, poglavito primjenom kolonoskopije i biopsije što omogućuje odgovarajuću procjenu i dokumentaciju tijekom inicijalne obrade i daljnjeg nadzora bolesnika, posebice u vezi s primjenom anti-TNF terapije (54). Budesonid pokazuje učinak ako bolest zahvaća proksimalni kolon, a za lokalnu primjenu mesalaminskih formulacija kao dodatnu terapiju kod lijevostranog kolitisa nema jedinstvenog stava. Steroidi su još uvijek terapija prvog izbora u liječenju Crohnova kolitisa, u kombinaciji s imunosupresivima za bolesnike s relapsom ili zbog smanjenja potrebe za steroidima. Za razliku od bolesnika s rijetkim relapsom u kojih je ponovno uvođenje steroida opravdano, bolesnici s potrebom opetovanih ciklusa steroidne terapije su kandidati za primjenu IFX i ADA. U bolesnika s izrazito aktivnim i teškim oblikom upale debelog crijeva, često u kombinaciji s kompliciranom perianalnom bolesti, potrebno je razmotriti postavljanje proksimalne stome sa svrhom oporavka kolona prije uvođenja anti-TNF terapije. Kod izostanka učinka ili gubitka odgovora na anti-TNF terapiju neophodno je razmotriti kiruršku opciju (55).

3.5. Proširena bolest tankih crijeva

U usporedbi s lokaliziranom bolesti, proširena Crohnova bolest tankih crijeva (>100 cm) karakterizirana je značajnim "upalnim opterećenjem" i nastankom nutritivnog deficita te njezin aktivni umjereni i teški oblik zahtijeva agresivnu terapiju u ranoj fazi bolesti, ponajprije u bolesnika s predskazateljima loše prognoze (v. u daljem tekstu). Rezultati objavljenih istraživanja ukazuju na značajno bolji učinak IFX i ADA u ranoj fazi Crohnove bolesti, uključivši i učinak IFX u prevenciji endoskopskog relapsa nakon kurativne ileokolične resekcije (3,32,56). Kirurški pristup u proširenoj bolesti tankih crijeva nosi rizik od nastanka sindroma kratkog crijeva. U odabranih bolesnika je moguće kombinirati strikturoplastiku za dugotrajne i definitivne strikture s nutritivnom potporom i anti-TNF terapijom. Proširenu bolest tankih crijeva opravdano je liječiti primjenom steroida i azatioprina ili metotreksata, a u bolesnika s aktivnim i umjerenim ili teškim oblikom bolesti u relapsu je moguće primijeniti IFX i ADA, eventualno u kombinaciji s imunosupresivnom terapijom (55). U prevenciji ponovne pojave bolesti, nakon resekcije crijeva moguće je primijeniti anti-TNF ili imunomodulacijsku terapiju, pozorno uvažavajući razdoblje proteklo

od prethodne resekcije i razdoblje od dijagnoze Crohnove bolesti do prve potrebe za resekcijom crijeva (57).

3.6. Bolest jednjaka i gastroduodenuma

Montrealaska revizija (2005.) Bečke klasifikacije Crohnove bolesti prepoznaje zahvaćenost gornjeg dijela probavnog sustava, uključivši jednjak, želudac i dvanaesnik (L4). Bolesnici nemaju simptome ili je bolest karakterizirana mučninom, bolovima u epigastriju, povraćanjem, a u težim slučajevima relativnom ili kompletnom stenozom izlaznog dijela želuca (58). Rezultat raširene uporabe gornje endoskopije probavnog sustava, uključivši i njezinu indikaciju u inicijalnoj obradi Crohnove bolesti je i povećano bilježenje pojavnosti Crohnove bolesti u gornjem probavnom sustavu (59). Rezultati istraživanja u bolesne djece pokazuju da prisutnost bolesti u gornjem probavnom sustavu kod djece s izoliranim kolitisom pomaže u razlikovanju Crohnove bolesti od ulceroznog kolitisa, a nalaz fokalnog gastritisa u djece bez dokaza *H. pylori* infekcije upućuje na postojanje Crohnove bolesti (60). Unatoč činjenici loše prognoze, za Crohnovu bolest jednjaka, želuca i dvanaesnika ne postoje kontrolirana istraživanja koja bi dala čvrst odgovor na terapijske dvojbe i najviše podataka pružaju retrospektivna istraživanja na manjem broju bolesnika (61). Preporučena je primjena inhibitora protonске crpke, kada je to potrebno u kombinaciji s konvencionalnom terapijom primjenom steroida i tiopurina ili metotreksata (62). S obzirom na lošu prognozu Crohnove bolesti gornjeg probavnog sustava, sve više prevladava mišljenje o primjeni anti-TNF terapije u ranoj fazi bolesti (63).

3.7. Biološka terapija pravodobnom primjenom infliksimaba i adalimumaba

Na odluku o izboru terapije za Crohnovu bolest bitno je utjecala težnja za ravnotežom između učinkovitosti i mogućih neželjenih učinaka lijeka i prethodnim odgovorom na terapiju, poglavito u bolesnika s ranim ili učestalim relapsom i u bolesnika čija bolest je ovisna ili otporna na steroide. Biološku terapiju pravodobnom primjenom IFX i ADA neophodno je sagledati u svjetlu relativne učinkovitosti konvencionalne terapije u indukciji i održavanju remisije Crohnove bolesti i činjenice o nepovoljnijem tijeku bolesti u pacijenata s ekstenzivnom primjenom steroida. Nepovoljni epidemiološki, klinički i laboratorijski pokazatelji za nastanak teškog oblika bolesti te stanje sluznice impliciraju odluku o primjeni biološke terapije i imaju značajan utjecaj na ranije uvođenje IFX i ADA u liječenje bolesnika s prepoznatim činiteljima loše prognoze bo-

lesti. S druge strane, uvažavajući činjenicu o određenom broju bolesnika koji u času dijagnoze već imaju teški oblik komplicirane bolesti, prije primjene biološke anti-TNF terapije neophodno je isključiti postojanje striktura ili supurativnih komplikacija poput intraabdominalnih fistula i kolekcija.

3.7.1. Rani i učestali relaps bolesti

Rani relaps (ponovna pojava aktivne bolesti unutar tri mjeseca nakon postizanja remisije određenom terapijom), učestali relaps (dva ili više relapsa bolesti unutar godinu dana) i neprekidni relaps (stalno prisutni simptomi aktivne bolesti bez razdoblja postignute remisije) klinički su relevantni pokazatelji tijeka/ponašanja bolesti i učinka primijenjene terapije. Ne postoji jedinstveno mišljenje treba li primijeniti korigiranu dozu i režim primjene istog lijeka za ponovno postizanje remisije ili posegnuti za indukcijskom terapijom koja može postići veći i brži učinak. Prema rezultatima objavljenih studija za očekivati je da će bolesnici s relapsom umjerenog i teškog oblika dobro reagirati na anti-TNF terapiju primjenom IFX ili ADA, uz napomenu da kombinacija IFX i azatioprina pokazuje značajnu prednost u odnosu na monoterapiju primjenom azatioprina ili IFX (46).

3.7.2. Bolest ovisna o steroidima i bolest otporna na steroide

U više od 50 % bolesnika inicijalno liječenih steroidima Crohnova bolest postaje otporna na steroide ili ovisna o steroidima, osobito u pušača i bolesnika s Crohnovim kolitisom i većina bolesnika inicijalno liječena steroidima u narednih godinu dana zahtijeva jedan od oblika specifične terapije održavanja (64-66). Istraživanja pokazuju da su bolesnici inicijalno liječeni steroidima u 38% slučajeva podvrgnuti kirurškom zahvatu unutar prve godine bolesti, a populacijsko istraživanje iz Kanade bilježi učestalost hospitalizacije zbog Crohnove bolesti od 27/100 000 stanovnika, prosječnu dužinu liječenja od 9 dana i potrebu za kirurgijom u oko polovine hospitaliziranih (64,65,67). Važno je istaknuti i podatak da klinička aktivnost bolesti na steroidnoj terapiji ne korelira sa zacjeljenjem sluznice, za razliku od anti-TNF terapije gdje je zabilježena bolja korelacija navedenih elemenata procjene terapijskog učinka (24,45). Rezultati istraživanja pokazuju da je dodatak steroidnoj terapiji u obliku aminosalicilata bez učinka, a AZA i 6-MP uz steroidnu terapiju pokazuju združeni učinak (NNT = 4) (68,69). Intramuskularna ili subkutana primjena MTX u dozi od 25 mg/tjedan je također učinkovita u liječenju bolesnika sa Crohnovom bolesti otpornom na steroide i ovisnom o steroidima (NNT = 5) (70). Rekurencija Crohnove bolesti (prvo

endoskopska, a kasnije i klinička) nakon kurativne resekcije zbog ileocekalne lokalizacije bolesti bilježi se u 25 % bolesnika godišnje ako nije primijenjena profilaktička terapija, a osnovni epidemiološki faktor rizika za rekurenciju predstavlja pušenje (25,71). Steroidi (prednison i budesonid) nisu učinkoviti, a mesalamin i AZA/6-MP pokazuju umjerenu učinkovitost u prevenciji postoperativne rekurencije Crohnove bolesti nakon kurativne ileocekalne resekcije i nedavno istraživanje bilježi učinak IFX u prevenciji kliničke i endoskopske rekurencije bolesti nakon ileocekalne resekcije (53). IFX i ADA u monoterapiji ili u kombinaciji s AZA ili MTX su učinkoviti u liječenju umjerene i teške Crohnove bolesti u bolesnika koji nisu odgovorili na potpunu i odgovarajuću terapiju steroidima ili imunosupresivom. IFX i ADA se mogu primijeniti u selekcioniranih bolesnika koji nisu prethodno liječeni steroidima, a u kojih su steroidi kontraindicirani ili bolesnici ne pristaju na steroidnu terapiju.

3.7.3. Bolesnici s predskazateljima nepovoljne prognoze i teškog tijeka bolesti

Infliksimumab i adalimumab su učinkovitiji ako se primijene u ranoj bolesti (<2 g.) i u bolesnika s endoskopskim promjenama sluznice (46). Sukladno navedenom, potrebno je identificirati one bolesnike s lošom prognozom koji bi imali najviše koristi od rane primjene imunosupresivne i/ili anti-TNF terapije s ciljem postizanja i održavanja remisije te promjene sveukupnog biološkog tijeka bolesti. Postoje dokazi da se određene kliničke značajke kod dijagnoze Crohnove bolesti mogu povezati s nepovoljnom prognozom i razvojem teškog i kompliciranog tijeka bolesti ("engl. *disabling disease*") unutar 5 godina nakon dijagnoze. Ne postoji čvrsta definicija teškog tijeka bolesti, ali takav tijek karakteriziraju smanjenje kvalitete života, opetovana pogoršanja i hospitalizacije, nastanak ireverzibilnih penetrirajućih ili strikturirajućih promjena, potrebom za opetovanim liječenjem steroidima i potreba za kirurškim zahvatom unutar pet godina od početka bolesti (42). Nezavisna kohortna istraživanja dokumentirala su pojedine epidemiološke i kliničke elemente u trenutku dijagnoze Crohnove bolesti koji upućuju na osobito teški tijek bolesti u sljedećih pet godina. U retrospektivnom dijelu istraživanja iz francuskog centra teški tijek bolesti je definiran potrebom za opetovanim steroidnom terapijom (>2 ciklusa), hospitalizacijom, potrebom za imunosupresivnom terapijom i kirurgijom unutar pet godina od dijagnoze (72). Prema rezultatima retrospektivnog dijela navedenog istraživanja, osobito teški tijek bolesti unutar pet godina je u času dijagnoze bio povezan s pojavom bolesti u mlađoj dobi (<40 g.), s inicijalnom potrebom za steroidnom terapijom i s prisutnošću perianalne bolesti. Prospektivni dio istog istraživanja bilježi teški tijek bolesti u

84 % bolesnika koji su imali dva kriterija kod dijagnoze i u 91 % bolesnika koji su imali sva tri kriterija kod dijagnoze Crohnove bolesti. Kohortno istraživanje iz Minnesote (Olmsted County) bilježi teški tijek bolesti u 54 % bolesnika unutar 5 godina od dijagnoze, a drugo istraživanje, uz strožu definiciju teške bolesti (kompleksna perianalna bolest, resekcija kolona, opetovane resekcije tankih crijeva ili definitivna stoma unutar pet godina od dijagnoze) bilježi teški tijek bolesti u 37 % bolesnika (73,74). Navedeno istraživanje potvrđuje prije dokumentiranu povezanost mlađe dobi (<40 g.), perianalne bolesti i potrebe za inicijalnom steroidnom terapijom s teškim tijekom bolesti, ali ukazuje i na strikturirajući oblik bolesti kod dijagnoze i gubitak više od 5 kg na tjelesnoj težini prije dijagnoze kao elemente povezane s nastankom teškog tijeka bolesti unutar pet godina od dijagnoze Crohnove bolesti. Sukladno navedenom, elementi zabilježeni kod dijagnoze – mlađa dob (<40 g.), proširena bolest, inicijalna potreba za steroidnom terapijom, postojanje perianalne bolesti – mogu se smatrati predskazateljima nepovoljne prognoze Crohnove bolesti (55).

U svjetlu mogućnosti primjene anti-TNF terapije u ranom tijeku bolesti neophodno je sagledati trajanje bolesti i prisutnost dubokih ulkusa na inicijalnoj kolonoskopiji koji imaju značajan utjecaj na sveukupni biološki tijek bolesti i učinak terapije. Kraće trajanje bolesti je značajno povezano sa zacjeljenjem sluznice nakon 12 tjedana terapije primjenom ADA (>5 godina: OR=15,27/≥5 godina: OR=1,21) (75). Duboki ulkusi na inicijalnoj kolonoskopiji predstavljaju predskazatelj veće potrebe za kolektomijom nakon tri godine bolesti (62 % vs. 18 %, p<0,0001.) (76). S druge strane, planirani režim anti-TNF terapije (postizanje i održavanje remisije) je učinkovit u postizanju zacjeljenja sluznice i postizanju duboke remisije (46,77). Rezultati objavljenih studija pokazuju da su upravo zacjeljenje sluznice i duboka remisija (CDAI < 150; CD-SES = 0) povezani s povoljnijim budućim tijekom bolesti (78). Mogućnost intervencije primjenom anti-TNF terapije u ranoj fazi bolesti nagovješćuju i rezultati terapije kombinacijom primjene indukcijskih doza infliksimuma i kontinuirane primjene azatioprina/metotreksata koja je učinkovitija u odnosu na konvencionalnu terapiju primjenom kortikosteroida u postizanju i održavanju potpunog zacjeljenja sluznice (u 104. tjednu: 73,1% vs. 30,4%; p=0,0028) (32).

Osnovno je pitanje mogućnosti terapijskog djelovanja u času dijagnoze Crohnove bolesti sa svrhom promjene sveukupnog biološkog tijeka bolesti uvažavajući predskazatelje loše prognoze i dugoročnu projekciju učinka inicijalne terapije. Prema rezultatima objavljenih istraživanja, intenzivna terapija primjenom IFX i ADA u luminalnoj bolesti može biti učinkovitija od konvencionalne terapije u postizanju realnih ciljeva:

postizanju i održavanju kliničke remisije, zacijeljenju sluznice te postizanju i održavanju "duboke remisije". Pri tome je važno istaknuti da u značajnom broju bolesnika Crohnova bolest vjerojatno neće imati osobito težak tijek koji bi zahtijevao intenzivnu inicijalnu terapiju. Stoga je primjena anti-TNF terapije u prvom redu moguća u bolesnika s visokim rizikom za nastanak teškog tijeka bolesti ("disabling disease"). Realni terapijski pristup u primjeni IFX i ADA se ponajprije oslanja na inicijalnu težinu / aktivnost Crohnove bolesti, težinu i učestalost relapsa te učinak prethodne terapije.

L I T E R A T U R A

1. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Suray N i sur. Efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 644-53.
2. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor – alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD006893
3. Colombel JF, Sandborn W, 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.
4. Best WR, Beckett JM, Singleton JW i sur. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's disease study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
5. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116: 1029-34.
6. Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD. A meta-analysis of the placebo rates of the remission and response in clinical trials of the active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1257-69.
7. Harvey JE, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
8. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity from the Harvey-Bradshaw index. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 304-10.
9. Pariente B, Cosnes J, Danese S i sur. Development of the Crohn's Disease Digestive Damage Score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1415-22.
10. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ i sur. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 707-12.
11. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P i sur. A positive response to infliximab in Crohn's disease: association with higher systemic inflammation before treatment but not with 308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 2003; 37: 351-9.
12. Consigny J, Modigliani R, Colombel JF i sur. A simple biological score for predicting of low-risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 551-7
13. Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R i sur. Relationships between disease activity and serum and faecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1218-24.
14. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Fakkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 40-6.
15. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J i sur. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin and PMN elastase, CRP and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 162-9.
16. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1017-20.
17. Canani RB, Terrin G, Rapacciuolo L i sur. Faecal calprotectin as reliable noninvasive marker to assess severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 547-53.
18. Tibble JA, Sightorsson G, Bridger S i sur. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15-22.
19. D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V i sur. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2007-14.
20. Gisber JP Bermejo F, Perez-Calle J i sur. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1190-98.
21. Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P i sur. Fecal calprotectin, lactoferrin and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1392-8.
22. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of severity for Crohn's disease: a prospective multicenter study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989; 30: 983-9.
23. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G i sur. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestinal Endosc* 2004; 60: 505-12.
24. Modigliani R, Mary JY, Simon JF i sur. Clinical, biological and endoscopic picture of Crohn's disease. Evolution of prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98: 811-18.
25. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Koremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-63.
26. Froslic KE, Jahmsen J, Moum BA i sur. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133: 412-22.

27. Sandborn W. One year data from Sonic study: a randomized, double blind trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 2009; 136(Suppl1): 751f.
28. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR i sur. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402-13.
29. Rutgeerts P. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease – First results of Extend trial. *Gastroenterology* 2009; 136(Suppl1): 751e.
30. D'Haens G, Goebes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo)colitis with azathioprine. *Gastrointestinal Endosc* 1999; 50: 667-71.
31. Manosa M, Naves J, Leal C i sur. Does methotrexate induce mucosal healing in Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 377-8.
32. D'Haens G, Baert F, van Assche G i sur. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 660-7.
33. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ i sur. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: a Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999; 117: 549-57.
34. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M i sur. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 699-706.
35. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T i sur. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of Working P of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19(SupplA): 5-36.
36. Gasche C, Schoelmerich J, Brynskov J i sur. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology. *Vienna* 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 8-15.
37. Louis E, Collard A, Oger AF i sur. Behavior of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of disease. *Gut* 2001; 49: 777-82.
38. Cosnes J, Cattan C, Blain A i sur. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244-50.
39. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L i sur. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 61: 105-11.
40. Arnuzzi A, Ahmad T, Ling KL i sur. Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. *Gut* 2003; 52: 1133-9.
41. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: altering the natural history of Crohn's disease – evidence for and against current therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 3-12.
42. Van Assche G, Dignass A, Panes J i sur. 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.
43. Travis SP, Stange EF, Lemann M i sur. European evidence based consensus on diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55(Suppl1): i16-35.
44. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R i sur. American Gastroenterological Association medical position statement on corticosteroids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 935-9.
45. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M i sur. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 433-42.
46. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W i sur. Infliximab, azathioprine or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-95.
47. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-610.
48. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns i sur. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-38.
49. Hanauer S, Lukas M, Macintosh D i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab for the induction of remission in patients with moderate to severely active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 332.
50. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P i sur. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232-9.
51. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 319-30.
52. Feagan BG, Pannacione R, Sandborn WJ i sur. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from CHARM study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1493-9.
53. Regueiro MMD, Schraut WMDP, Baldoo LMD i sur. Infliximab for prevention of Crohn's disease (CD) recurrence after ileal resection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(Suppl): S412.
54. Vermeire S, Louis E, Van Assche G i sur. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2357-63.
55. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO i sur. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 28-62.
56. Regueiro M, Schraut W, Baldoo L i sur. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 136: 441-50.
57. 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.
58. Wagtmans WJ, Verspaget HW, Lamers CB i sur. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1647-71.

59. Turner D, Griffiths AM. Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 475-8.
60. Parente F, Cucino C, Bollani S i sur. Prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 705-11.
61. Jess T, Winther KW, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen county, Denmark. *Gastroenterology* 2002; 122: 1808-14.
62. Tremaine WJ. Gastroduodenal Crohn's disease: medical management. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 127-8.
63. Kwan LJ, Conklin JL, Papadakis KA. Esophageal Crohn's disease treated successfully with adalimumab. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 639-40.
64. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS i sur. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-50.
65. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M i sur. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 360-2.
66. Franchimont DP, Louis E, Croes F i sur. Clinical pattern of corticosteroid dependent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 821-5.
67. Bernstein CN, Nabalamba A. Hospitalizations, surgery and readmission rates of IBD in Canada. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 110-8.
68. Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL i sur. Mesalamine in Crohn's disease with steroid induced remission: effect on steroid-induced withdrawal and steroid maintenance, Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1996; 110: 688-93.
69. Pearson DC, May GR, Fick G i sur. Azathioprine for maintaining remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, CD000067.
70. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, CD003459.
71. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G i sur. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-63.
72. Yamamoto T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3971-9.
73. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 650-6.
74. Seksik P, Loftus EV, Beaugerie L, Harmsen WS i sur. Validation of predictors of 5-year disabling CD in a population-based cohort from Olmsted County, Minnesota 1983 - 1996. *Gastroenterology* 2007; 132: A-17.
75. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 948-54.
76. Sandborn WJ, Panaccione R, Thakkar R i sur. Duration of Crohn's disease affects mucosal healing in adalimumab treated patients: Results from EXTEND. *J Crohn's Colitis* 2010; S36: P060.
77. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 947-53.
78. Colombel JF, Rutgeerts P, Sandborn WJ i sur. Deep remission for adalimumab treated patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease: Results from EXTEND J Crohn's Colitis 2010; S10: P016.
79. Rutgeerts P, Thakkar R, Kaltenboeck A i sur. Mucosal healing predicts long-term clinical benefits for adalimumab treated patients with Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2010; S37: P061.

S U M M A R Y

ANTI-TNF THERAPY IN TREATMENT OF LUMINAL CROHN'S DISEASE

M. BANIĆ and L. PRKA

*Dubrava University Hospital, Division of Gastroenterology,
Section for IBD and Clinical Nutrition, Zagreb, Croatia*

Biologic drugs directed against main proinflammatory mediator in inflammatory bowel disease (IBD) - tumor necrosis factor α (TNF α) – represent very effective and clinically proven therapy of IBD. Meta-analysis and daily clinical practice confirm efficacy of infliximab and adalimumab in induction and maintenance of remission without steroids in patients with luminal Crohn's disease. Main therapeutic goals are reduction of complications, reduction of number of hospitalizations and surgical interventions and improvement of quality of life, work capacity and reproductive ability of patients. There are few very important issues that one must consider before starting an anti-TNF therapy in patients with luminal Crohn's disease. First, it is necessary to identify patients who failed to respond to conventional drugs and who would benefit the most from early application of biologics. It is very important to exclude presence of strictures or other complications like intraabdominal fistulas and collections before starting anti-TNF therapy. Once we decide to start biologic therapy, it is important to apply adequate dose and regime of anti-TNF therapy and to change and adjust treatment to achieve and maintain remission in patients who lose response. In general, treatment recommendations depend on disease activity and severity, extension and localization of lesions, comorbidities and possible complications of disease and/or treatment. There are few clinical instruments and laboratory surrogates that help us to assess disease activity. Most used are Crohn's Disease Activity Index (CDAI), Harvey – Bradshaw index (HBI), concentration of C-reactive protein (CRP) and fecal lactoferrin and calprotectin. In assessment of mucosal injury we rely on two complementary endoscopic indices of activity - Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) and Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (CD-SES). However, in time of diagnosis of Crohn's disease available clinical, serological or laboratory markers do not have acceptably predictive value for future disease behavior and there are still no genetic indicator that could predict disease course. There are some clinical and epidemiologic factors that could be related to unfavorable disease course. Age less than 40 years, extended disease, need for steroid therapy early after diagnosis and perianal disease are considered to predict worse prognosis in patients with luminal Crohn's disease. According to available data, it seems that early intensive therapy with anti-TNF drugs as monotherapy or in combination with immunosuppressive drugs in this group of patients increases possibility of induction of remission, mucosal healing and maintenance of steroid-free remission. Candidates for anti-TNF therapy are also patients who did not respond to conventional treatment, patients with moderate or severe disease who are intolerant to steroids, patients in whom we expect severe adverse effects from steroid treatment, patients who do not accept steroid treatment and patients with frequent relapses and need for steroids.

Key words: biologic drugs, anti-TNF therapy, Crohn's disease, adalimumab, infliximab

LIJEČENJE FISTULIRAJUĆEG OBLIKA CROHNOVE BOLESTI

ANTE TONKIĆ i VLADIMIR BORZAN¹

Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split i ¹Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

Liječenje fistulirajućeg oblika Crohnove bolesti zahtijeva tijesnu suradnju gastroenterologa i kirurga te se temelji na striktnom individualnom pristupu koji uvijek uključuje adekvatnu nutritivnu potporu. Danas još uvijek ne postoje kontrolirane randomizirane studije koje bi adekvatno evaluirale učinkovitost medikamentne kao niti biološke terapije u liječenju neperianalne fistulirajuće Crohnove bolesti. Retroperitonealne fistule sa slijepim završetkom kao i enterovezikalne fistule apsolutna su indikacija za kiruršku intervenciju. Kirurška intervencija je neophodna i u slučaju gastrokoličnih i duodenokoličnih fistula. U većini slučajeva simptomatske enterovaginalne fistule zahtijevaju kirurški tretman. Imunosupresivna terapija (azatioprin ili merkaptopurin) uz antibiotsku terapiju (ciprofloksacin + metronidazol) u kombinaciji s drenažnim kirurškim postupcima danas je prva medikamentna linija terapije kompleksne perianalne Crohnove bolesti. Svakako treba naglasiti potrebu za dugotrajnom terapijom održavanja kliničke remisije koja u selekcioniranih bolesnika uključuje postavljanje setona uz imunosupresivnu terapiju u razdoblju od najmanje godinu dana. Sukladno dostupnim studijama, anti TNF- α terapija (infliksimab ili adalimumab) danas je druga medikamentna terapijska linija u liječenju kompleksnog perianalnog oblika Crohnove bolesti.

Ključne riječi: Crohnova bolest, neperianalne fistule, perianalne fistule

1. NEPERIANALNA BOLEST

Fistulirajući oblik Crohnove bolesti posljedica je transmuralnosti upalnog procesa, a manifestira se u 17-43 % bolesnika (2/3 otpada na perianalne fistule) (1,2). Neperianalne fistule u Crohnoj bolesti mogu penetrirati u susjedne crijevne vijuge (enteroenteralne, enterokolične), ali isto tako i u zdjelčne organe formirajući enterovezikalne, enterovaginalne i rektovaginalne fistule. Pojavnost enterokutanih fistula najčešća je u predjelu abdominalne stijenke, lumbalne regije, duž psoasa te u predjelu bedara (2).

Liječenje fistulirajućeg oblika Crohnove bolesti zahtijeva ekspertni tim koji uključuje gastroenterologe i abdominalne kirurge te se uvijek temelji na striktnom individualnom pristupu. Uz multidisciplinarni pristup, adekvatna korekcija nutritivnog statusa jedan je od ključnih preduvjeta učinkovitog terapijskog postupka (2).

Danas još uvijek ne postoje kontrolirane randomizirane studije koje bi egzaktno evaluirale učinkovitost medikamentne, pa tako ni biološke terapije u liječenju neperianalne fistulirajuće Crohnove bolesti (1,2). Konvencionalna terapija koja uključuje antibiotike i imunosupresive (azatioprin/merkaptopurin) već se duže vremena široko primjenjuje, ali njena učinkovitost u održavanju stabilne kliničke remisije nije čvrsto doka-

zana (1). Iako su danas dostupne kliničke studije koje ukazuju na potencijalnu učinkovitost anti-TNF- α terapije (infliksimab i adalimumab), ta terapija se danas kod neperianalne fistulirajuće Crohnove bolesti primjenjuje samo u strogo selekcioniranih bolesnika u tercijarnim kliničkim centrima (1,3-6).

Enteroenteralne fistule nastaju u 5-10 % bolesnika s Crohnom bolešću, a najčešća je ileosigmoidna fistula (7). Asimptomatske enteroenteralne fistule obično ne zahtijevaju kirurško liječenje (7). Retroperitonealne fistule sa slijepim završetkom, kao i enterovezikalne fistule, su apsolutna indikacija za kiruršku intervenciju (8). Kirurška intervencija je također neophodna u slučaju simptomatskih gastrokoličnih i duodenokoličnih fistula (9). Liječenje enterokutanih fistula često zahtijeva kiruršku resekciju, ali tek nakon adekvatne korekcije nutritivnog statusa (2). Liječenje enterovaginalnih fistula također zahtijeva strogo individualni pristup. Niske asimptomatske anovaginalne fistule u pravilu ne zahtijevaju aktivni tretman (2). Ipak, u većeg broja bolesnica, kompleksne enterovaginalne fistule zahtijevaju resekciju aficiranog segmenta tankog crijeva ili sigmoidnog kolona (2). U strogo odabranih bolesnika kirurški pristup ponekad može uključivati formiranje kliznog sluzničkog reznja, primjenu fibrinskog ljepila, *anal fistula plug* kao i interpoziciju gracilnog mišića (2).

2. PERIANALNA BOLEST

Incidencija perianalnog oblika Crohnove bolesti varira od 21 % do 23 % i u stalnom je porastu. Prevalencija perianalnih fistula u uskoj je vezi s lokalizacijom i stupnjem proširenosti Crohnove bolesti tako da iznosi od 12 %, u slučaju zahvaćenosti terminalnog ileuma, do 92 % u koloničkom obliku bolesti koja zahvaća i rektum (2).

Dijagnostički pristup uključuje klinički pregled u općoj anesteziji, magnetnu rezonanciju rektuma i zdjelice, endoskopski ultrazvuk, te endoskopsku evaluaciju sluznice rektuma jer nalaz popratnog proktitisa bitno utječe na terapijsku strategiju (2,10). U samom planiranju strategije liječenja tih bolesnika ključno je locirati ishodište fistule uz dosljedno utvrđivanje anatomskih odnosa. Uvijek je neophodno utvrditi ili isključiti mogućnost komplicirane fistule s formiranim apscesima, isključiti popratni proktitis te procijeniti nutritivski status bolesnika (2, 10).

Prema Parks, perianalne fistule se dijele na jednostavne i kompleksne (tablica 1). Jednostavne, asimptomatske fistule ne zahtijevaju specijalnu terapiju,

dok liječenje kompleksnih fistula u pravilu zahtijeva tim ekspertnih gastroenterologa i kirurga-proktologa (11,12).

U slučaju prisutnosti perianalnog apscesa nužna je hitna kirurška drenaža s obzirom da nedrenirani perianalni apsces može dovesti do inkompetencije analnog sfinktera. Nadalje, kirurška terapija uključuje fistulotomiju ili fistulektomiju uz postavljanje setona, a u selekcioniranih bolesnika može se indicirati *anal fistula plug* ili reparativni klizni sluznički režanj (2,10). Uz drenažni kirurški postupak nužno je ordinirati i antibiotsku terapiju koja uključuje metronidazol i ciprofloksacin koji se ponekad ordiniraju i tijekom dužeg razdoblja (i do tri mjeseca) (12-14). U kombinaciji s drenažnim kirurškim postupcima, uz navedene antibiotike, imunosupresivna terapija (azatioprin ili merkaptopurin) danas je prva medikamentna linija terapije kompleksne perianalne Crohnove bolesti. Svakako treba naglasiti potrebu za dugotrajnom terapijom održavanja kliničke remisije u tih bolesnika koja uključuje postavljanje setona uz imunosupresivnu terapiju u razdoblju od najmanje godinu dana (2,10,15,16).

Infliksimumab je prvi anti TNF- α agens čija je učinkovitost dokazana kako u indukciji zacjeljenja kompleksnih fistula (55%), tako i u održavanju dugotrajnije stabilne remisije (3). Rezultati studije ACCENT II potvrdili su učinkovitost infliksimumaba pri indukciji zacjeljenja fistula, kao i u održavanju stabilne kliničke remisije (4). Terapija održavanja remisije infliksimumabom smanjuje potrebu hospitalizacija kao i kirurških intervencija (17). Kombinirani terapijski pristup koji uključuje indukcijsku terapiju infliksimumabom, kirurško po-

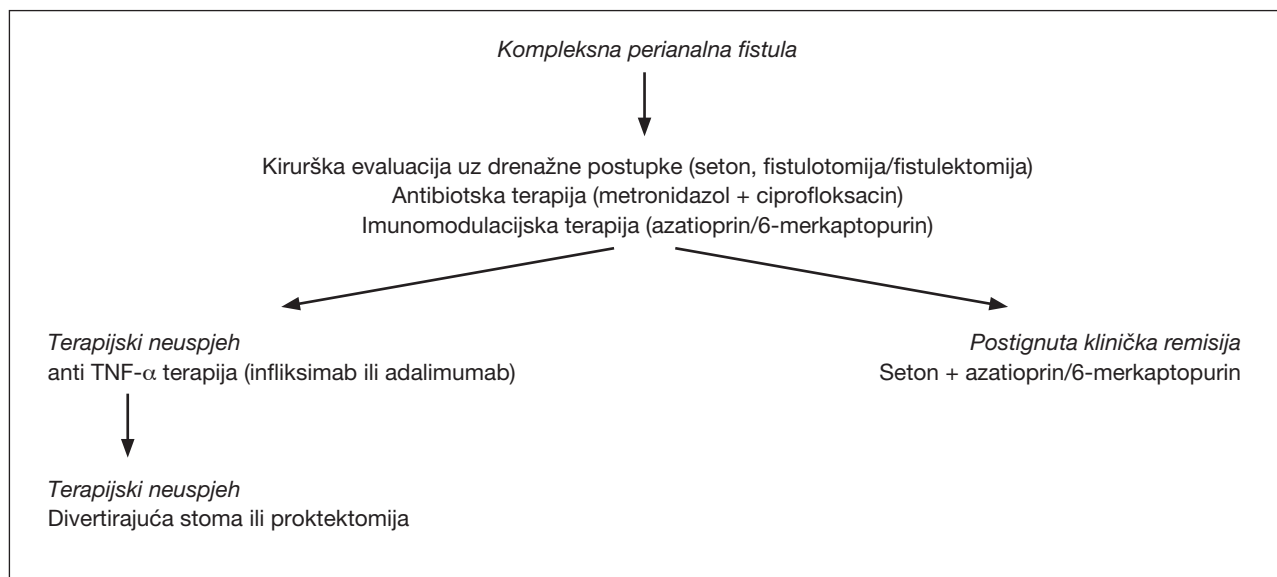
Tablica 1.

Klasifikacija perianalnih fistula prema Parks

Superfijalne
Intersfinkteričke
Transfinkteričke
Suprasfinkteričke
Ekstrasfinkteričke

Tablica 2.

Terapijski algoritam kompleksnog perianalnog fistulirajućeg oblika Crohnove bolesti



stavljanje setona te metotreksat pokazao se učinkovit u induciranju remisije teškog oblika kompleksne perianalne bolesti (u 74 % bolesnika postignuta je klinička remisija koja se u 50% bolesnika održavala u razdoblju od godine dana) (18). Više kontroliranih kliničkih studija u kojima je procjena zacjeljenja perianalnih fistula bila sekundarni cilj pokazalo je učinkovitost adalimumaba kako u indukciji zacjeljenja fistula, tako i u održavanju kliničke remisije (5,19-21).

Bolesnici koji ne pokazuju terapijski odgovor na azatioprin/metotreksat ili anti-TNF- α , kandidati su za divertirajuću stomu ili proktotomiju (2,10,22). Terapijski algoritam kompleksnog perianalnog fistulirajućeg oblika Crohnove bolesti prikazan je u tablici 2.

LITERATURA

1. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN i sur. Infliximab maintenance therapy for fistulating Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
2. Van Assche G, Dignass A, Panes J i sur. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's Disease. *J Crohn Colitis* 2010;4:63-101.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ i sur. Adalimumab for treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 940-48.
7. Levy C, Tremaine WJ. Management of internal fistulas in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 106-11.
8. Poritz LS, Sehgal R, Berg AS i sur. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 771-75.
9. Pichney LS, Fantry GT, Graham SM i sur. Gastrocolic and duodenocolic fistulas in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 205-11.
10. Rutgeerts P. Review article: treatment of perianal fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 4: 106-10.
11. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63: 1-12.
12. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Ann Intern Med* 2001; 35: 906-18.
13. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ i sur. Healing of perianal Crohn's disease: a follow up study. *Gastroenterology* 1980; 79: 357-65.
14. Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor BI, Steinhart AH. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1993; 7: 571-3.
15. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T et al. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1113-20.
16. Lecomte T, Contou JF, Beaugerie L i sur. Predictive factors of response of perianal Crohn's disease to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1469-75.
17. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M i sur. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries and procedures in fistulating Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862-9.
18. Roumeguere P, Bouchard D, Pigot F i sur. Combined approach with infliximab, surgery and methotrexate in severe fistulating anoperineal Crohn's disease: results from a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 69-76.
19. Hanauer S, Lukas M, Macintosh D i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the human anti-TNF- α monoclonal antibody adalimumab for the induction in patients with moderate to severely active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.
20. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R i sur. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-38.
21. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W i sur. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 8: 1-9.
22. Wiese DM, Schwartz DA. Managing perianal Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 153-61.

S U M M A R Y

TREATMENT OF FISTULIZING CROHN'S DISEASE

A. TONKIĆ and V. BORZAN¹

Department of Internal Medicine, Split Clinical Hospital Centre, Split and ¹Department of Internal Medicine, Osijek Clinical Hospital Centre, Osijek, Croatia

The treatment of fistulating Crohn's disease should include a combined medical and surgical approach and should be defined on an individual basis. Asymptomatic enteroenteric fistulas usually require no treatment, but internal fistulas (gastrocolic, duodenocolic, enterovesical) that cause severe or persistent symptoms require surgical intervention. While low asymptomatic anal-introital fistula may not need surgical treatment, in case of a symptomatic enterovaginal fistula surgery is usually required. There are no controlled-randomized trials to assess the effect of medical treatment for non-perianal fistulating Crohn's disease.

The incidence of perianal fistulae varies according to the location of the disease, with its occurrence varying between 21-23%. The diagnostic approach should include an examination under anesthesia, endoscopy, and either MRI or EUS before the treatment begins. Asymptomatic simple perianal fistulas require no treatment. The presence of a perianal abscess should be ascertained and if present should be drained urgently. In case of a complex perianal disease, seton placement should also be recommended. Antibiotics (metronidazole and ciprofloxacin) are useful for treating complex perianal disease, however, when discontinued, most of the fistulas relapse. The current consensus suggests that azathioprine/6-mercaptopurine is the first line medical therapy for complex perianal disease, which is always given in combination with surgical therapy (seton, fistulotomy/fistulectomy). Anti TNF- α agents (infliximab and adalimumab) should be used as a second choice medical treatment. In refractory and extensive complex perianal disease a diverting stoma or proctectomy should be performed.

Key words: Crohn's disease, non-perianal and perianal fistulas

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 striktore 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, azatiopri-
nom, 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/artralgija, 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 potpunog 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, Bansi 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

acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Acta Med. Croatica • Vol. 67 No. 2 • pp 73-204, Zagreb, April 2013.

Table of Contents

Leading Article

75 Croatian consensus on the treatment of inflammatory bowel diseases with biologic therapy

B. Vucelić, S. Čuković-Čavka, M. Banić, A. Bilić, V. Borzan, M. Duvnjak, M. Katičić, S. Kolaček, Ž. Krznarić, M. Kujundžić, M. Marušić, S. Mihaljević, B. Sinčić, Mijandrušić, M. Peršić, M. Šimunić, B. Škurla, D. Štimac, A. Tonkić, B. Troškot

Reviews

89 Role of anti-TNF therapy (biologics) in the treatment of chronic inflammatory bowel disease in children
S. Kolaček

93 Activity indices in IBD
M. Katičić

111 Classical medications in the treatment of inflammatory bowel diseases
M. Duvnjak, A. Bilić, N. Baršić, V. Tomašić, S. Stojsavljević

125 Pharmacology of biologic medications
M. Marušić, S. Mihaljević

131 Side effects and contraindications for biological therapy in inflammatory bowel disease
B. Troškot, M. Šimunić

145 Place of biologic therapy in the treatment of inflammatory bowel diseases and assessment of its efficacy
Ž. Krznarić, D. Štimac, N. Franjić, A. Kunović, D. Ljubas Kelečić

157 Anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases during pregnancy and breast-feeding
M. Peršić

165 Screening for opportunistic infections and vaccination before introduction of biologic therapy
B. Sinčić, Mijandrušić, A. Vince

171 The role of anti-TNF therapy in ulcerative colitis
S. Čuković-Čavka, B. Vucelić, M. Crnčević Urek, M. Brinar, N. Turk

179 Anti-TNF therapy in the treatment of luminal Crohn's disease
M. Banić, L. Prka

191 Treatment of fistulizing Crohn's disease
B. Tonkić, V. Borzan

195 The role of biologic therapy in the treatment of extraintestinal manifestations and complications of inflammatory bowel disease
M. Kujundžić, L. Prka

204 Notes for Contributors

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 67 Br. 2 • Str. 73-204, Zagreb, travanj 2013.

Sadržaj

Uvodnik

- 75 Hrvatski konsenzus o liječenju upalnih bolesti crijeva biološkom terapijom**
B. Vucelić, S. Čuković-Čavka, M. Banić, A. Bilić, V. Borzan, M. Duvnjak, M. Katičić, S. Kolaček, Ž. Krznarić, M. Kujundžić, M. Marušić, S. Mihaljević, B. Sinčić, Mijandrušić, M. Peršić, M. Šimunić, B. Škurla, D. Štimac, A. Tonkić, B. Troškot

Pregledi

- 89 Primjena biološke terapije u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva**
S. Kolaček
- 93 Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva**
M. Katičić
- 111 Klasični lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju upalnih bolesti crijeva**
M. Duvnjak, A. Bilić, N. Baršić, V. Tomašić, S. Stojšavljević
- 125 Farmakologija bioloških lijekova**
M. Marušić, S. Mihaljević
- 131 Nuspojave i kontraindikacije za biološku terapiju u upalnim bolestima crijeva**
B. Troškot, M. Šimunić
- 145 Mjesto biološke terapije u liječenju upalnih bolesti crijeva i procjena njene djelotvornosti**
Ž. Krznarić, D. Štimac, N. Franjić, A. Kunović, D. Ljubas Kelečić
- 157 Primjena anti-TNF lijekova u upalnim bolestima crijeva tijekom trudnoće i dojenja**
M. Peršić
- 165 Probir na oportunističke infekcije i cijepljenje prije početka biološke terapije**
B. Sinčić, Mijandrušić, A. Vince
- 171 Mjesto anti-TNF terapije u liječenju ulceroznog kolitisa**
S. Čuković-Čavka, B. Vucelić, M. Crnčević Urek, M. Brinar, N. Turk
- 179 Liječenje luminalnog oblika Crohnove bolesti biološkom terapijom**
M. Banić, L. Prka
- 191 Liječenje fistulirajućeg oblika Crohnove bolesti**
A. Tonkić, V. Borzan
- 195 Uloga biološke terapije u liječenju ekstraintestinalnih manifestacija i komplikacija upalnih bolesti crijeva**
M. Kujundžić, L. Prka
- 203 Upute autorima**