

# Biološka terapija u liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva

---

**Milaković, Dora**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:408989>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-20**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dora Milaković**

**Biološka terapija u liječenju bolesnika s upalnim  
bolestima crijeva**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom doc.dr.sc. Marije Crnčević Urek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## Popis kratica

CRP – C reaktivni protein

CT- kompjutorska tomografija

CDAI – indeks aktivnosti Crohnove bolesti (*engl. Crohn's Disease Activity Index*)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (*engl. deoxyribonucleic acid*)

ECCO – Europska organizacija za Crohnovu bolest i ulcerozni colitis (*engl. European Crohn's and Colitis Organization*)

EMA – Europska agencija za lijekove (*engl. European Medicine Agency*)

Fab – regija protutijela na koju se veže antigen (*engl. fragment antigen-binding region*)

Fc – kristalizirajući fragment, konstantna regija protutijela (*engl. fragment crystallizable region*)

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

ICAM – međustanična adhezivna molekula (*engl. intercellular adhesion molecule*)

IFN - interferon

IL- interleukin

IgG – imunoglobulin G

JAK – Janus kinaza (*engl. Janus kinase*)

JC virus – John Cunningham virus

MadCAM – mukozna adresinska stanična adhezijska molekula (*engl. mucosal vascular addressin cell adhesion molecule*)

NYHA – New York heart association

PAF – čimbenik aktivacije trombocita (*engl. platelet-activating factor*)

PDAI – indeks aktivnosti perianalne bolesti (*engl. Perianal Disease Activity Index*)

STAT – prijenosnik signala i activator transkripcije (*engl. signal transducers and activators of transcription*)

T<sub>H</sub> – pomoćnički T-limfocit (*engl. T helper cell*)

TNF – čimbenik tumorske nekroze (*engl. tumor necrosis factor*)

UCEIS - validirani endoskopski indeks aktivnosti (*engl. Ulcerative Colitis Index of Severity*)

VCAM – vaskularna endotelna adhezivna molekula (*engl. vascular cell adhesion molecule*)

# SADRŽAJ

## Sažetak

## Summary

<b>1. Kronične upalne bolesti crijeva .....</b>	<b>1</b>
1.1. Etiopatogeneza kroničnih upalnih bolesti crijeva .....	1
1.2. Klinička slika .....	2
1.3. Dijagnoza .....	2
1.4. Određivanje težine bolesti.....	3
<b>2. Liječenje kroničnih upalnih bolesti crijeva .....</b>	<b>6</b>
2.1. Konvencionalna terapija upalnih bolesti crijeva .....	6
2.2. Liječenje Crohnove bolesti .....	6
2.3. Liječenje ulceroznog kolitisa .....	7
<b>3. Biološki lijekovi .....</b>	<b>9</b>
3.1. Podjela bioloških lijekova.....	9
3.2. Farmakologija anti-TNF lijekova.....	10
3.3. Farmakologija anti-integrinskih lijekova .....	11
3.4. Farmakologija anti IL-12/23 lijekova .....	12
3.5. Farmakologija JAK-inhibitora .....	12
<b>4. Biološka terapija u kliničkoj praksi .....</b>	<b>13</b>
4.1. Biološka terapija Crohnove bolesti .....	14
4.2. Biološka terapija ulceroznog kolitisa.....	14
4.3. Održavanje remisije .....	15
4.4. Kontraindikacije i nuspojave biološke terapije .....	15
4.5. Biološka terapija u trudnoći .....	17
4.6. Biološka terapija u liječenju upalnih bolesti crijeva u djece.....	17
4.7. Prekid uzimanja biološke terapije .....	18
<b>5. Bioslični lijekovi .....</b>	<b>19</b>
<b>6. Zaključak .....</b>	<b>19</b>
<b>7. Literatura.....</b>	<b>20</b>
<b>8. Životopis.....</b>	<b>24</b>
<b>9. Zahvale.....</b>	<b>25</b>

## Sažetak

# BIOLOŠKA TERAPIJA U LIJEČENJU BOLESNIKA S UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

**Dora Milaković**

Upalne bolesti crijeva kronični su upalni poremećaji gastrointestinalnog sustava nepoznatog uzroka u koje ubrajamo Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis i nerazvrstani kolitis (10% bolesnika). Iako je etiologija nepoznata, smatra se da nastaje interakcijom genetske predispozicije i okolišnih čimbenika, kao što su infektivni, imunološki i psihološki uzroci. Klinička slika dostatno je karakteristična što omogućava postavljanje dijagnoze obzirom da ne postoje specifični testovi. Ciljevi liječenja upalnih bolesti crijeva su postizanje i održavanje remisije bolesti, kao i mukozno cijeljenje. Početno liječenje svih oblika kroničnih upalnih bolesti crijeva je konzervativno, a kirurško liječenje primjenjuje se pri specifičnim komplikacijama te u slučaju da konzervativna terapija nije djelotvorna. Konzervativna terapija može se podijeliti na konvencionalnu, u koju ubrajamo aminosalicilate (sulfasalazin, olsalazin, balsalazid i različiti oblici mesalazina), glukokortikoide (prednizon, prednizolon, hidrokortizonske klizme, budesonid), analoge purina (azatioprin i 6-merkaptopurin) te metotreksat i biološku koja se, prema mehanizmu djelovanja, dijeli na anti-TNF- $\alpha$ , anti-integrinske, anti-IL-12/23 lijekove i JAK-inhibitore. Biološka terapija predstavlja značajan napredak u liječenju obzirom da može inhibirati upalnu kaskadu u podlozi kronične upalne bolesti te na taj način modificirati tijek i zaustaviti progresiju bolesti, kao i bioslični lijekovi sa sličnim profilom sigurnosti i učinkovitosti koji su se pojavili u novije vrijeme. Obzirom da je riječ o kompleksnim terapijama s potencijalno ozbiljnim nuspojavama, njihova primjena zahtijeva iskustvo i provodi se prvenstveno u specijaliziranim centrima, ali sve više u općim i županijskim bolnicama.

**Ključne riječi:** biološka terapija; Crohnova bolest; ulcerozni kolitis

## Summary

### **BIOLOGICAL THERAPY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE TREATMENT**

**Dora Milaković**

Inflammatory bowel disease is a chronic inflammatory disorder of gastrointestinal system with unknown cause, which include Crohn's disease, ulcerative colitis and undetermined colitis (10% of patients). Although etiology is unknown, it is considered that it is caused by interaction between genetic predisposition and environment factors, such as infective, immunological and psychological factors. Clinical presentation is characteristic which enables diagnosis since there are not specific tests. The aim of treatment is to induce clinical remission of disease and to achieve mucosal healing. The first step in inflammatory bowel disease treatment is conservative treatment, whereas surgery is used for specific complications and if conservative treatment is not adequate. Conservative treatment can be divided into conventional, which includes aminosalicylates (sulfasalazine, olsalazine, balsalazide and different kinds of mesalamine), glucocorticoids (prednisone, prednisolone, hydrocortisone, budesonide), purine analogues (azathioprine, 6-mercaptopurine) and methotrexate and, and biological therapy, which include anti-TNF- $\alpha$ , anti-integrin, anti-IL-12/23 agents and JAK-inhibitors. Biological therapy is a big progress in treatment because it can inhibit inflammatory cascade found in the basis of chronic inflammatory disease, modify disease and stop its progression, the same like biosimilar agents with similar level of security and efficacy, which appeared in recent time. That therapy is very complex and has many possibly serious side effects, so its use requires experience and it is used mostly in specialised centers, but also more and more in other hospitals.

**Keywords:** biological therapy; Crohn's disease; ulcerative colitis

## **1. Kronične upalne bolesti crijeva**

Upalne bolesti crijeva kronični su upalni poremećaji gastrointestinalnog sustava nepoznatog uzroka u koje ubrajamo Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis i nerazvrstani kolitis (10% bolesnika). Najčešće se pojavljuju u dobi od 15 do 35 godina, no pojavnost je moguća u svakom desetljeću života. Ulcerozni kolitis je češći, no incidencija i prevalencija Crohnove bolesti u 5 je puta većem porastu u Americi i Zapadnoj Europi u odnosu na ulcerozni kolitis (1).

### **1.1. Etiopatogeneza kroničnih upalnih bolesti crijeva**

Etiopatogeneza nije još do kraja razjašnjena, no smatra se da bolest nastaje interakcijom genetskih i okolišnih čimbenika koja vodi do prenaplašenog upalnog odgovora sluznice što rezultira bolešću. Na 16. kromosomu utvrđen je gen koji je odgovoran za povećanu mogućnost za obolijevanje od Crohnove bolesti, no sam, bez interakcije s okolinom nije dovoljan za nastanak bolesti. Također, ako je jedan jednojajčani blizanac bolestan, vjerojatnost da će drugi oboljeti nije 100%, što potvrđuje teoriju da i okolišni čimbenici imaju ulogu u nastanku bolesti. Faktori okoline koji se povezuju s nastankom bolesti su infektivni uzroci, imuni mehanizam, u čiji prilog idu izvancrijevne manifestacije bolesti, kao što su artralgija, artritis, ulceracije u ustina, eritema nodosum, pioderma gangrenozum, uveitis i episkleritis te uspješna terapija azatioprinom i glukokortikoidima koji djeluju imunosupresivno, a također su naglašeni i psihološki faktori s obzirom da se upalne bolesti crijeva nerijetko iskažu nakon velikih psiholoških stresova. Povećana propusnost crijeva, oštećenje membrane sluznice, poremećaj imunoregulacije i adaptivni imunski odgovor uzrokuju kod Crohnove bolesti diferencijaciju CD4+ T-limfocita u Th1 limfocite koji proizvode citokine: interferon  $\beta$ , IL-1, TNF- $\alpha$  i IL-6 koji privlače reaktivne metabolite kisika, čimbenik aktivacije trombocita (PAF) i dušikov oksid, a oni pak dovode do nastanka tipičnih lezija. Kod ulceroznog kolitisa umjesto Th1 odgovora nalazimo Th2 odgovor te nastaju citokini IL-4, IL-5, IL-10. Upravo su navedeni citokini cilj djelovanja biološke terapije (1,2).



## **1.2. Klinička slika**

Klinički Crohnova bolest i ulcerozni kolitis imaju dosta sličnosti, ali i različitosti na temelju kojih ih se može razlikovati. Crohnova bolest može zahvatiti cijeli probavni sustav od usta do anusa dok je ulcerozni kolitis ograničen na rektum te rijetko zahvaća i tanko crijevo. Zajednički simptomi i znakovi su proljev, krvarenje iz rektuma, trbušna bol, fistule, strikture, zahvaćanje rektuma, ekstrakolonska bolest, s tim da je proljev jednako čest u obje bolesti dok se svi ostali navedeni simptomi i znakovi češće nalaze u Crohnoj bolesti, osim krvarenja iz rektuma koje je češće u ulceroznom kolitisu. Nadalje, ekstraintestinalni simptomi nalaze se jednako često, a toksični megakolon i malignitet kao komplikacije češće su u ulceroznom kolitisu. Pri kliničkom pregledu palpabilne mase u abdomenu upućuju na Crohnovu bolest, kao i recidiv nakon kolektomije koji se kod ulceroznog kolitisa ne nalazi (1).

## **1.3. Dijagnoza**

Dijagnostički postupak započinje anamnezom i kliničkim pregledom kojim se obično pronalazi bolna osjetljivost abdomena te u slučaju Crohnove bolesti palpabilne tvorbe ileocekalno. Laboratorijske pretrage služe za isključivanje infektivnih uzroka upalnih bolesti crijeva te za procjenu aktivnosti upale i utvrđivanje nutritivnog manjka (2).

Endoskopske pretrage značajne su za postavljanje dijagnoze, radiološka obrada osigurava temeljne podatke u dijagnozi, a biopsija je potvrđuje. Endoskopski nalaz kod ulceroznog kolitisa pokazuje kontinuirano zahvaćanje mukoze rektuma s eritemom, edemima, eksudatom i, u ozbiljnim slučajevima, ulceracijama. Također se pojavljuju upalni pseudopolipi, skraćivanje kolona, gubitak haustra i rigidnost. Biopsijom se nalaze apscesi kripta i fibroza. Za razliku od ulceroznog kolitisa koji zahvaća samo mukozu, Crohnova bolest može zahvatiti slojeve stijenke crijeva, ali segmentalno i nekontinuirano. Endoskopski su vidljive sitne ulceracije, aftozne erozije ili duboke, uzdužne fistule, a također se mogu vidjeti pseudopolipi, edem i strikture. Biopsija otkriva postojanje granuloma, iako u samo 30-50% slučajeva te pokazuje postojanje fibroze. Zahvaćanje ostalih dijelova probavnog sustava otkriva se radiološkim pretragama, kao što su irigografija, CT, magnetska rezonancija i endoskopska kapsula (3).

## 1.4. Određivanje težine bolesti

Proširenost Crohnove bolesti ocjenjuje se montrealском revizijom Bečke klasifikacije (tablica 1), gdje se uz dob i lokalizaciju bolesti naglašava predominantni fenotip bolesti koji može biti nestrikturirajuće - nepenetrirajući, strikturirajući, penetrirajući i perianalni. Ako bolest zahvaća manje od 30 cm crijeva, riječ je o lokaliziranoj bolesti dok ekstenzivna bolest zahvaća više od 100 cm crijeva.

CDAI (Crohn's Disease Activity Index) koristi se za kliničku ocjenu aktivnosti bolesti (tablica 2), a za perianalni oblik bolesti koristi se PDAI (Perianal Disease Activity Index) s obzirom da ti bolesnici mogu imati niski CDAI (tablica 2).

Tablica 1. Montrealska i Bečka klasifikacija

	Klasifikacija	
	Bečka	Montrealska
<b>Dob prilikom postavljanja dijagnoze</b>	A1 ispod 40 godina	A1 ispod 16 godina
	A2 iznad 40 godina	A2 između 17 i 40 godina
		A3 iznad 40 godina
<b>Lokalizacija</b>	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
<b>Predominantni fenotip</b>	B1 nestrikturirajući	B1 nestrikturirajući, nepenetrirajući
	B2 strikturirajući	B2 strikturirajući
	B3 penetrirajući	B3 penetrirajući
		P perianalna bolest

\*L4 je modificiran i može biti dodan lokalizaciji L1-L3 ako uz nju postoji I bolest gornjeg probavnog sustava.  
 "p" se dodaje fenotipu B1-B3 ako uz njega postoji i pridružena bolest gornjeg probavnog sustava.

Izvor: Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. Acta Med Croatica. 2013; 67 (2013): 93-110.

Tablica 2. CDAI – stupnjevi aktivnosti Crohnove bolesti

Blaga bolest	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 stijenke - 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 <sup>2</sup> ili nalaz opstrukcije ili apscesa - Perzistiranje tegoba unatoč intenzivnom liječenju - Povišen CRP

Izvor: Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. Acta Med Croatica. 2013; 67 (2013): 93-110.

Za ocjenu proširenosti ulceroznog kolitisa koristi se Montrealska klasifikacija na način da se opiše maksimalna makroskopska ekstenzija bolesti kod kolonoskopije (tablica 3). Kategorije su proktitis (E1), lijevostrani kolitis (E2) i ekstenzivni kolitis (E3).

Aktivnost ulceroznog kolitisa procjenjuje se prema kliničkim, endoskopskim i ukupnim kriterijima te se označava kao remisija, blaga bolest, umjerena bolest i teška bolest. Truelove Wittsonov indeks (tablica 3) služi za kliničku procjenu bolesti dok se indeks po Baronu (tablica 4) te validirani endoskopski indeks aktivnosti (UCEIS – Ulcerative Colitis Index of Severity) (tablica 5) koriste za endoskopsku procjenu. Kliničko- endoskopski indeks Mayo (tablica 6) koristi se za ukupnu procjenu aktivnosti i proširenosti ulceroznog kolitisa (4).

Tablica 3. Indeks aktivnosti ulceroznog kolitisa prema Truelove i Wittsu

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

Izvor: Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. Acta Med Croatica. 2013; 67 (2013): 93-110.

Tablica 4. Indeks po Baronu

Indeks	0	1	2	3
<b>Baron JH</b>	Normalan 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

Izvor: Katičić M. Indeksi aktivnosti uplanih bolesti crijeva. Acta Med Croatica. 2013; 67 (2013): 93-110.

Tablica 5. UCEIS score

Najteže zahvaćeno područje na endoskopiji	UCEIS score
<b>Vaskularni uzorak</b>	
Normalan	0
Iregularna obliteracija	1
Obliteracija	2
<b>Krvarenje</b>	
Bez krvarenja	0
Mukozno	1
Luminalno, blago	2
Luminalno srednje ili teško	3
<b>Erozije i ulceracije</b>	
Bez erozija i ulceracija	0
Erozije	1
Površinski ulkus	2
Duboki ulkus	3
<b>Zbroj</b>	Minimalno 0, maksimalno 8

Izvor: Katičić M. Indeksi aktivnosti uplanih bolesti crijeva. Acta Med Croatica. 2013; 67 (2013): 93-110.

Tablica 6. Mayo indeks

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

Izvor: Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. Acta Med Croatica. 2013; 67 (2013): 93-110.

## 2. Liječenje kroničnih upalnih bolesti crijeva

Lijek koji će se primijeniti u upalnoj bolesti crijeva određuje se na temelju lokacije, težine bolesti, osjetljivosti bolesti na lijek te na toksičnosti lijekova. Kod blage bolesti koja reagira na terapiju primjenjuju se 5-aminosalicilati, antibiotici, lokalni kortikosteroidi i budenosid. Azatioprin ili 6-merkaptopurin, metotreksat, oralni kortikosteroidi te TNF- $\alpha$  antagonisti rezervirani su za umjerenu bolest dok se pri teškoj ili bolesti refraktornoj na terapiju primjenjuju intravenski kortikosteroidi, ciklosporin, biološka terapija i kirurško liječenje (5).

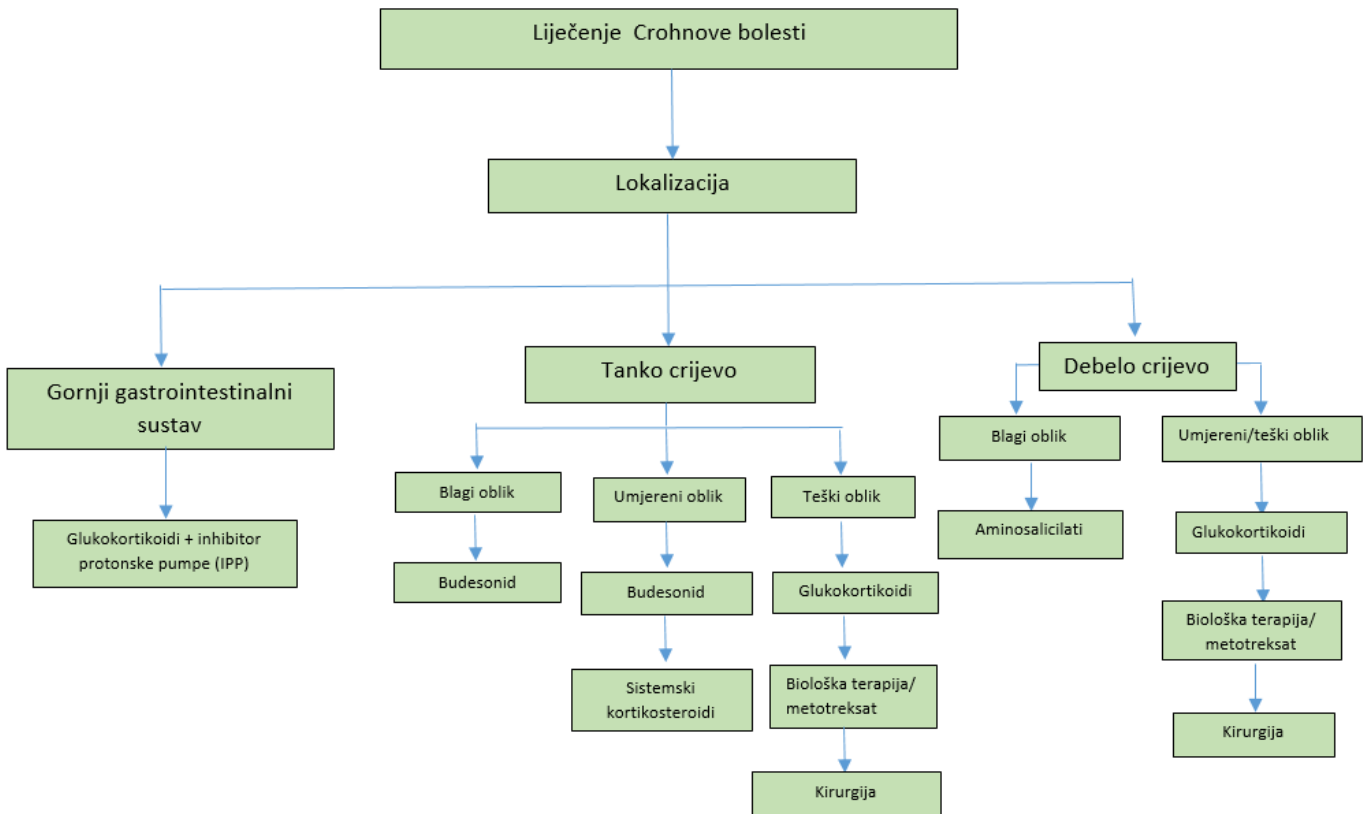
### 2.1. Konvencionalna terapija upalnih bolesti crijeva

U konvencionalnu terapiju koja se može primijeniti u liječenju upalnih bolesti crijeva ubrajamo aminosalicilate (sulfasalazin, olsalazin, balsalazid i različiti oblici mesalazina), glukokortikoide (prednizon, prednizolon, hidrokortizonske klizme, budesonid), analoge purina, azatioprin i 6-merkaptopurin) te metotreksat. Problem konvencionalne terapije su brojne i teške nuspojave te se zato u novije vrijeme sve više pribjegava korištenju biološke terapije (5).

### 2.2. Liječenje Crohnove bolesti

Za liječenje Crohnove bolesti koristi se konvencionalna i biološka terapija te kirurgija u krajnjem slučaju. Na grafu 1 prikazan je postupnik liječenja te upalne bolesti crijeva (3).

Graf 1. Postupnik liječenja Crohnove bolesti

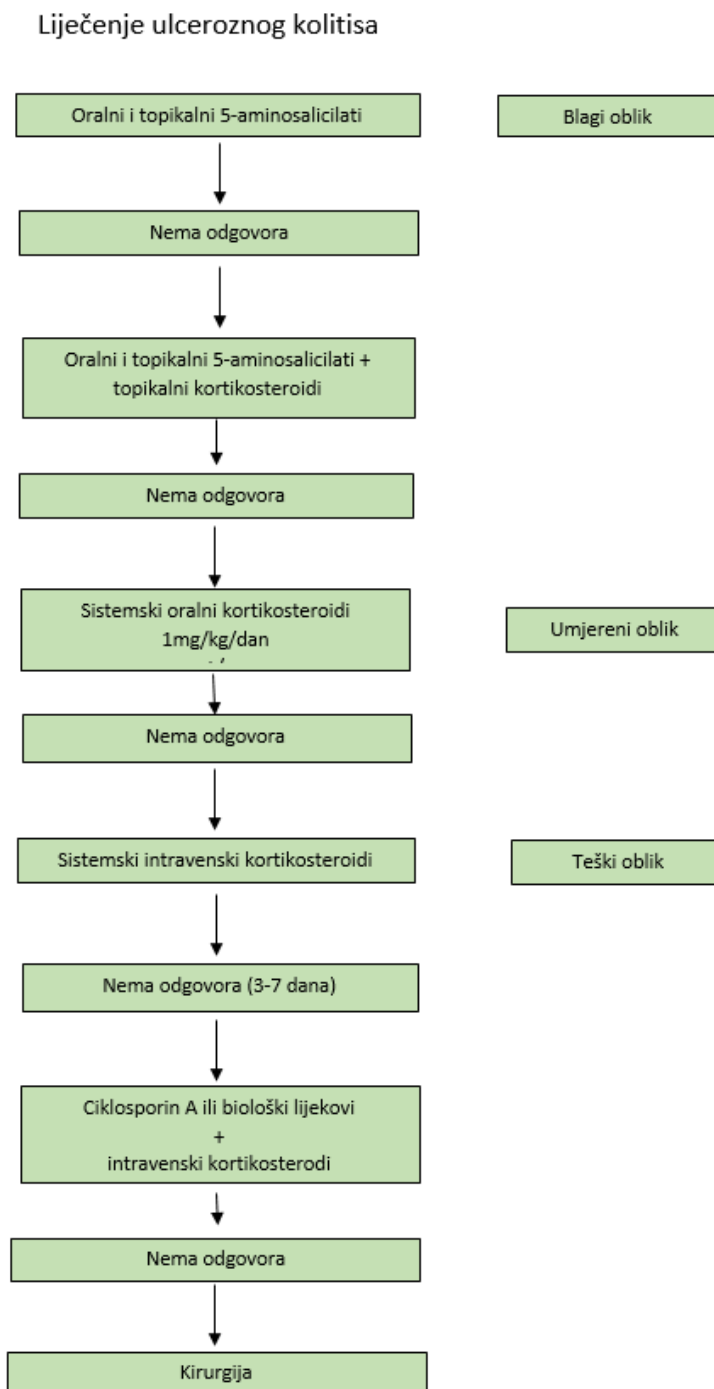


Izvor: Rodríguez Gandía M, Martínez González J. Enfermedad Inflamatoria Intestinal [Internet]. PROMIR Cursos para Médicos Internos Residentes [Pristupljeno 24.10.2019.]. Dostupno na: <https://promir.medicapanamericana.com>

### 2.3. Liječenje ulceroznog kolitisa

Za liječenje ulceroznog kolitisa, kao i Crohnove bolesti, koristi se konvencionalna i biološka terapija te kirurgija u krajnjem slučaju. Na grafu 2 prikazan je postupnik liječenja te upalne bolesti crijeva (3).

Graf 2. Postupnik liječenja ulceroznog kolitisa



Izvor: Rodríguez Gandía M, Martínez González J. Enfermedad Inflamatoria Intestinal [Internet]. PROMIR Cursos para Médicos Internos Residentes [Pristupljeno 24.10.2019.]. Dostupno na: <https://promir.medicapanamericana.com>

### **3. Biološki lijekovi**

Biološki lijekovi definiraju se kao lijekovi s jednom ili više aktivnih supstanci koje su izvedene ili sintetizirane iz bioloških materijala, tj. živih organizama ili kultura stanica, najčešće gljivica, bakterija ili stanica sisavaca. Proizvode se metodom rekombinantne DNA na način da se geni potrebni za sintezu određenog proteina ugrađuju u genom matične stanice pomoću vektora, nakon čega se taj protein sintetizira i na kraju izolira iz stanice te se može upotrijebiti kao aktivna supstanca. Biološka terapija omogućuje vrlo ciljano djelovanje na upalne stanice i molekule koje imaju ulogu u patogenezi upalnih bolesti crijeva zbog čega predstavljaju napredak u liječenju tih bolesti (6).

#### **3.1. Podjela bioloških lijekova**

Biološki lijekovi dijele se na anti-TNF- $\alpha$ , anti-integrinske, anti-IL-12/23 lijekove i JAK-inhibitore, što je prikazano u tablici 7 (7). Anti-TNF- $\alpha$  lijekovi najčešće su korišteni i u njih ubrajamo blokatore TNF- $\alpha$  receptora te solubilne receptore za TNF- $\alpha$  (8). Blokatori TNF- $\alpha$  korišteni u upalnim bolestima crijeva su infliksimab, adalimumab, certolizumab te golimumab, s tim da se infliksimab i adalimumab koriste i kod Crohnove bolesti i kod ulceroznog kolitisa, certolizumab samo kod Crohnove bolesti, a golimumab samo kod ulceroznog kolitisa<sup>4</sup>. Drugu skupinu anti-TNF- $\alpha$  lijekova čine solubilni receptori za TNF, kao što su etanercept i onercept. Anti-integrinski lijekovi djeluju na principu inhibicije stanične adhezije, trenutno su vrlo istraživani lijekovi i u tu skupinu ubrajamo natalizumab i vedolizumab koji se koriste u liječenju Crohnove bolesti dok se za liječenje ulceroznog kolitisa koristi samo vedolizumab (7, 8). Osim TNF- $\alpha$  receptora, biološka terapija uključuje i blokatore receptora drugih citokina, kao što su IL-12 i IL-23, čije receptore blokira ljudsko monoklonsko protutijelo ustekinumab koji je odobren za liječenje psorijaze, psorijatičnog artritisa i Crohnove bolesti (9). JAK-inhibitor tofacitinib odobren je za liječenje ulceroznog kolitisa (10).



Tablica 7. Podjela bioloških lijekova

Crohnova bolest				Ulcerozni kolitis		
Anti-TNF- $\alpha$		Anti-integrinski lijek	Anti-IL-12/23	Anti-TNF- $\alpha$	Anti-integrinski lijek	JAK-inhibitor
<b>Blokatori TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>Solubilni receptori za TNF</b>	Natalizumab*	Ustekinumab	Infliksimab	Vedolizumab	Tofacitinib
Infliksimab	Etanercept*	Vedolizumab		Adalimumab		
Adalimumab	Onercept*			Golimumab		
Certolizumab*						

\*Nisu registrirani u Republici Hrvatskoj

Izvor: Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel JF. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol.* 2018 Nov; 11(6): 1558-1570

### 3.2. Farmakologija anti-TNF lijekova

TNF- $\alpha$  jedan je od ključnih proupalnih citokina u upalnim bolestima crijeva. Proizvode ga imunološke stanice, tj. stanice prirođenog (makrofagi, dendritičke stanice) i stečenog imunološkog sustava (TH1 stanice) te neimunološke stanice kao što su fibroblasti i glatke mišićne stanice. Dva su biološki aktivna oblika TNF- $\alpha$ : topljivi TNF i TNF vezan za membrane. Njihova biološka aktivnost ostvaruje se vezanjem za TNF receptore koji su posebno prisutni na TH1 stanicama, prirođenim imunosnim stanicama i fibroblastima. Vezanjem TNF- $\alpha$  za TNF receptor, receptor se aktivira te dolazi do oslobađanja proinflammatory citokina iz makrofaga, aktivacije i proliferacije limfocita T, proizvodnje kolagena u fibroblastima, regulacije endotelnih adhezijskih molekula odgovornih za migraciju leukocita i poticanje jetrenih reaktanata akutne faze. Četiri su monoklonska protutijela odobrena u liječenju upalnih bolesti crijeva: infliksimab, adalimumab, certolizumab i golimumab (certolizumab nije registriran u Republici Hrvatskoj za liječenje upalnih bolesti crijeva). Infliksimab, adalimumab i golimumab protutijela su skupine IgG<sub>1</sub>, s time da je adalimumab potpuno humanizirano protutijelo, dok su infliksimab i golimumab kimerična protutijela (humanizirana kombinirana s mišjim). Certolizumab je rekombinantno protutijelo koje sadržava kimeričan Fab fragment konjugiran polietilenglikolom kojem nedostaje Fc fragment.

Navedeni anti-TNF- $\alpha$  lijekovi vežu se visokim afinitetom za topljivi i membranski TNF- $\alpha$  te na taj način sprječavaju njegovo vezanje za receptor, a time i aktivaciju receptora i posljedice aktivacije. Vezanje za membranski TNF- $\alpha$  potiče i povratni signal koji smanjuje otpuštanje citokina (5, 11). Infliksimab se primjenjuje u intravenskoj infuziji u standardnoj dozi od 5mg/kg tjelesne težine, ali u skoro vrijeme očekuje se njegov supkutani oblik. Za razliku od njega, ostali anti-TNF- $\alpha$  lijekovi (adalimumab, certolizumab i golimumab) već se primjenjuju supkutano. Adalimumab se primjenjuje svaka 2 tjedna u standardnoj dozi od 40 mg dok se certolizumab i golimumab primjenjuju svaka 4 tjedna, certolizumab u dozi od 400 mg, a golimumab u dozi od 100 mg (5, 7).

### 3.3. Farmakologija anti-integrinskih lijekova

Integrini jesu transmembranski proteini konstitucionalno izraženi na površini svih leukocita koji se vežu za proteine stanične membrane endotelnih stanica, čime se ostvaruje adhezija leukocita i endotelnih stanica. Ta komunikacija omogućuje cirkulirajućim leukocitima da se prihvate za vaskularni endotel, nakon čega se pomiču kroz krvne žile u tkiva. Proteini stanične membrane endotelnih stanica pripadaju skupini imunoglobulina, a među njima su najpoznatiji vaskularna endotelna adhezivna molekula (VCAM, engl. *vascular cell adhesion molecule*) i međustanična adhezivna molekula (ICAM, engl. *intercellular adhesion molecule*) koji su sastavni dio membrane endotelnih stanica, a IL-1 i TNF- $\alpha$  izrazito pojačavaju njihovu ekspresiju. Integrini se sastoje od heterodimera koji sadržavaju  $\alpha$  i  $\beta$  podjedinicu (5, 11).

Natalizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo skupine IgG<sub>4</sub> usmjereno protiv  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 i  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 podjedinica integrina. Blokira interakciju između  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 i VCAM-1 u središnjem živčanom sustavu te između  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 i mukozno adresirane stanične adhezijske molekule (MAdCAM-1, engl. *mucosal vascular addressin cell adhesion molecule*) u gastrointestinalnom sustavu. Obzirom na navedeno, u početku je korišten za liječenje multiple skleroze i Crohnove bolesti, no istraživanja su pokazala da je moguć razvoj progresivne multifokalne leukoencefalopatije zbog reaktivacije ljudskog polioma virusa (JC virus). 2005.godine povučen je s tržišta, no od 2008.godine ponovo je odobren za liječenje bolesnika s umjerenim do težim oblikom Crohnove bolesti u kojih drugi način terapije nije postigao uspjeh. Primjenjuje se u intravenskoj infuziji u dozi od 300 mg svaka 4 tjedna, a prije uporabe preporuča se testiranje na JC virus. Također, ne preporučuje se

kombinirana primjena drugih imunosupresiva (5, 7). Natalizumab nije registriran za liječenje upalnih bolesti crijeva u Republici Hrvatskoj. Vedolizumab je drugi anti-integrinski lijek, također humanizirano monoklonsko protutijelo iz skupine IgG<sub>4</sub>, ali za razliku od natalizumaba, usmjeren je samo protiv  $\alpha4\beta7$  podjedinice te djeluje selektivno u gastrointestinalnom sustavu blokirajući interakciju s MAdCAM-1, stoga nema opasnosti od razvoja progresivne multifokalne encefalopatije. Odobren je za liječenje Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Primjenjuje se u intravenskoj infuziji u dozi od 300 mg, inicijalno u indukcijskoj shemi u tjednu 0,2 i 6, te ukoliko se postigne željeni odgovor na lijek u terapiji održavanja svakih 8 tjedana (7).

### **3.4. Farmakologija anti IL-12/23 lijekova**

Pretklinička istraživanja pokazala su prekomjernu ekspresiju interleukina 12 i 23, kao i prekomjernu sekreciju mononuklearnim stanicama lamine proprije te je dokazana njihova uloga u patogenezi Crohnove bolesti (12). Navedeni interleukini, kao i njihovi receptori građeni su od dviju podjedinica. Riječ je o podjedinicama p35 i p40 u slučaju interleukina 12 te podjedinicama p35 i p40 u slučaju interleukina 23. Obzirom da je jedna podjedinica navedenih interleukina zajednička, zajednička je i jedna podjedinica receptora, IL-12R $\beta$ 1. Preostala podjedinica receptora interleukina 12 je IL-12R $\beta$ 2, a interleukina 23 IL-23R. Trenutačno jedini lijek iz ove skupine koji se primjenjuje u liječenju Crohnove bolesti, psorijaze i psorijatičnog artritisa je ustekinumab, humanizirano IgG protutijelo usmjereno protiv p40 proteina u IL-12 i IL-23, što sprječava vezanje na receptor IL-12R $\beta$ 1 čime se smanjuje imunološki odgovor (9). Prva doza je intravenska i ovisna je o tjelesnoj masi, a zatim se primjenjuje supkutano svakih 8 ili 12 tjedana u dozi od 90 mg (7).

### **3.5. Farmakologija JAK-inhibitora**

Janus kinaze (JAK, engl. *janus kinase*) citoplazmatske su kinaze koje sudjeluju u prijenosu signala od citokinskih receptora, kao što su receptori za INF-1, INF- $\gamma$ , IL-2, 4, 6, 7, 9, 12, 15, 21, 23 i 27 koji sudjeluju u patogenezi upalnih bolesti crijeva, do prijenosnika signala i aktivatora transkripcije (STAT, engl. *signal transducers and activators of transcription*). JAK obitelj uključuje JAK-1, JAK-2, JAK-3 i tirozin-protein kinazu-2 (10). Tofacitinib trenutačno je jedini lijek iz skupine JAK-inhibitora odobren za liječenje upalnih bolesti crijeva, ali u tijeku je treća

faza kliničke studije o uvođenju filgotiniba za liječenje Crohnove bolesti čiji se završetak očekuje do 2022. godine (13). Tofacitinib inhibira sve JAK, ali prvenstveno JAK-1 i JAK-3 te se koristi u liječenju ulceroznog kolitisa. Njegova prednost je to što se može primjenjivati oralno, što bolesnicima olakšava njegovu primjenu (10). Preporučena doza za uvodno liječenje je 10 mg peroralno dva puta dnevno tijekom 8 tjedana dok se za terapiju održavanja preporuča dvostruko manja doza (14).

#### **4. Biološka terapija u kliničkoj praksi**

Biološka terapija prva je terapija kojom se pokušava promijeniti prirodni tijek bolesti, stoga njeno uvođenje u kliničku praksu predstavlja značajan napredak u liječenju kroničnih upalnih bolesti crijeva. Primjena ovih lijekova zahtijeva dobro poznavanje tijeka bolesti i višegodišnje iskustvo liječnika u liječenju ovih bolesti s obzirom na kompleksnost fenotipova bolesti te moguće komplikacije i nuspojave lijekova. Danas se biološka terapija primjenjuje u svim većim kliničkim centrima u Republici Hrvatskoj, a sve je veći broj općih i županijskih bolnica koji se bave liječenjem ovim lijekovima. Primjena ove terapije rezervirana je za uže specijaliste gastroenterologe (15), koji su do sad koristili biološke lijekove isključivo u liječenju kroničnih upalnih bolesti crijeva, no istražuje se mogućnost njihove primjene u liječenju drugih imunoloških gastrointestinalnih bolesti kao što su eozinofilni gastroenteritis, celijakija, eozinofilni ezofagitis, autoimune enteropatije i autoimuni hepatitis (16). Ograničenje primjene bioloških lijekova može biti vrlo visoka cijena, no to se pokušava riješiti biosličnim lijekovima, čiji je aminokiselinski slijed gotovo jednak originalnom lijeku, ali postoji razlika u glikozilacijskom obrascu. Bioslični lijekovi jeftiniji su od originalnog te se na tržištu pojavljuju nakon isteka njegova patenta. U Europskoj uniji Europska agencija za lijekove (EMA) registrira biološke i bioslične lijekove na temelju vrlo visokih kriterija. Proizvođač je obavezan priložiti dokumentaciju kojom se dokazuje kvaliteta lijeka te rezultate kliničkih ispitivanja učinkovitosti i sigurnosti lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, obavezan je pratiti sigurnost lijeka čije su nuspojave liječnici dužni prijaviti (17).

#### **4.1. Biološka terapija Crohnove bolesti**

Za liječenje Crohnove bolesti danas se koriste infliksimab, adalimumab, certolizumab, natalizumab, vedolizumab i ustekinumab, s tim da su od strane Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO-a) u Republici Hrvatskoj odobreni infliksimab, adalimumab, vedolizumab i ustekinumab kao lijekovi s terapijskom indikacijom za Crohnovu bolest. Infliksimab i adalimumab, koji su najdulje prisutni na tržištu, danas se već nazivaju „konvencionalnim biologicima”, indicirani su za liječenje kompleksnih oblika Crohnove bolesti te liječenje odraslih i djece od 6 do 17 godina s teškom aktivnom bolesti refraktornom na terapiju kortikosteroidima i imunomodulatornu terapiju, kao i u slučaju nepodnošenja ili kontraindikacija za njihovu primjenu. Indikacija za primjenu vedolizumaba i ustekinumaba je umjereno do izrazito aktivna Crohnova bolest u odraslih bolesnika. Mogu se primjenjivati kao prva linija biološke terapije ili kao druga u bolesnika koji nisu postigli odgovarajući učinak, koji su izgubili odgovor na konvencionalnu terapiju ili na anti-TNF- $\alpha$  lijekove ili u slučaju dokumentiranog nepodnošenja takve terapije (18). Ukoliko je biološkim lijekom postignuta uspješna remisija, isti se preporučuje u njenom održavanju te nema dokaza koji podržavaju prelazak na drugi biološki lijek (19).

#### **4.2. Biološka terapija ulceroznog kolitisa**

Za liječenje ulceroznog kolitisa u Republici Hrvatskoj odobreni su infliksimab, adalimumab, golimumab, vedolizumab i tofacitinib. Infliksimab, adalimumab i golimumab indicirani su za liječenje umjereno teškog i teškog oblika ulceroznog kolitisa u bolesnika koji nisu adekvatno odgovorili na konvencionalno liječenje kortikosteroidima i 6-merkatopurinom ili azatioprinom te u slučaju nepodnošenja ili kontraindikacija za njihovu primjenu. Kod težih i fulminantnih slučajeva ulceroznog kolitisa infliksimab je prvi lijek izbora u liječenju ovih bolesnika. Pilot studije pokazale su da je indicencija kolektomije u razdoblju od tri mjeseca znatno niža u bolesnika koji su primali infliksimab u odnosu na one koji su primali placebo. Nadalje, zaključeno je da je indukcija u tri doze terapija izbora za prevenciju rane kolektomije (20). Indikacija za primjenu vedolizumaba i tofacitiniba u liječenju ulceroznog kolitisa je liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom koji nisu postigli odgovarajući odgovor ili su izgubili odgovor na konvencionalnu terapiju. Mogu se primjenjivati kao prva linija biološke terapije ili kao druga ukoliko su bolesnici izgubili odgovor ili razvili nepodnošljivost na

dosadašnje liječenje biološkom terapijom (18).

### **4.3. Održavanje remisije**

Prvi cilj liječenja upalnih bolesti crijeva je indukcija remisije, a zatim njezino održavanje. Izbor terapije održavanja remisije ovisi o tijeku i proširenosti bolesti te o učinkovitosti lijekova korištenih u indukciji remisije. Steroid-ovisni bolesnici zahtijevaju liječenje azatioprinom ili metotreksatom sa ili bez anti-TNF- $\alpha$  lijekova. Bolesnicima koji dožive relaps na terapiji azatioprinom treba uvesti u terapiju biološki lijek. Ukoliko je indukcija remisije postignuta biološkom terapijom, treba nastaviti s istom i u održavanju remisije. Terapiju održavanja anti-TNF- $\alpha$  lijekom treba primjenjivati najmanje godinu dana nakon ustanovljene duboke kliničke i endoskopske remisije bolesti. Ne postoje jasne smjernice o terminu prekida liječenja biološkom terapijom. Bolesnike u remisiji treba redovito kontrolirati kliničkim, laboratorijskim i endoskopskim pretragama (15).

### **4.4. Kontraindikacije i nuspojave biološke terapije**

Kontraindikacije za primjenu biološke terapije uključuju preosjetljivost na djelatnu tvar, druge mišje proteine ili neku od pomoćnih tvari, klinički značajna, aktivna infekcija te zatajenje srca NYHA stupnja III i IV. Moguće nuspojave su brojne i mogu zahvatiti gotovo svaki organski sustav, od kojih neke mogu biti vrlo ozbiljne kao što su razvoj ozbiljnih infekcija, reakcija povezanih s infuzijom, sistemskih i respiratornih preosjetljivosti, plućne embolije, intersticijske bolesti pluća, gastrointestinalnih perforacija te malignih i limfoproliferativnih bolesti među kojima valja istaknuti hepatosplenički T-stanični limfom koji do sada ima 100%-tnu smrtnost (14, 21, 22, 23, 24, 25). Nadalje, primjena lijekova koji inhibiraju TNF- $\alpha$  dovodi se u vezu s nastajanjem novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih simptoma i/ili radiološkim nalazom demijelinizacijskih bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu te demijelinizacijske poremećaje perifernog živčanog sustava, uključujući Guillain–Barréov sindrom. Nakon stavljanja infliksimaba u promet, primijećeni su slučajevi žutice i neinfektivnog hepatitisa koji je ponekad imao značajke autoimunog hepatitisa. Postoje zabilježeni izolirani slučajevi zatajenja jetre koji su rezultirali transplantacijom jetre ili smrću (21, 22, 23).

Tablica 8 prikazuje najčešće prijavljene nuspojave pojedinih skupina bioloških lijekova (14, 21, 22, 23, 24, 25).

Tablica 8. Najčešće prijavljene nuspojave pojedinih skupina bioloških lijekova

Grupa nuspojava	Anti-TNF- $\alpha$	Anti-integrinski lijek	Anti-IL-12/23	JAK-inhibitor
<b>Infekcije</b>	Gripa, herpes zoster infekcija, sepsa, celulitis, apsces, infekcija gornjih dišnih puteva, sinusitis, bronhitis, pneumonija, infekcija mokraćnih puteva	Nazofaringitis, bronhitis, gastroenteritis, infekcija gornjeg dišnog sustava, gripa, sinusitis	Infekcija gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis, sinusitis	Pneumonija, gripa, herpes zoster infekcija, infekcija mokraćnih puteva, sinusitis, bronhitis, nazofaringitis
<b>Poremećaj krvi i limfnog sustava</b>	Neutropenija, leukopenija, anemija, limfadenopatija	-	-	Anemija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	Alergijske reakcije dišnog sustava	Anafilaktička reakcija, anafilaktički šok	Manje često: Reakcije preosjetljivosti (osip, urtikarija)	-
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Depresija, nesanica	-	Manje često: depresija	Manje često: nesanica
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Glavobolja, vrtoglavica, omaglica, hipoestezija, parestezija	Glavobolja, parestezije	Omaglica, glavobolja	Glavobolja
<b>Poremećaji oka</b>	Konjunktivitis	Zamućen vid	-	-
<b>Srčano-krvožilni poremećaji</b>	Tahikardija, palpitacije, hipotenzija, hipertenzija, ekhimoza, navala vrućine i crvenila	Hipertenzija	-	Hipertenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava</b>	Dispneja, epistaksa	Bol u ždrijelu i grkljanu, nazalna kongestija, kašalj	Orofaringealna bol	Kašalj
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Bol u abdomenu, mučnina, gastrointestinalno krvarenje, proljev, dispepsija, gastroezofagealni refluks, konstipacija, poremećaj jetrene funkcije	Analni apsces, analna fisura, mučnina, dispepsija, konstipacija, abdominalna distenzija, flatulencija, hemoroidi	Proljev, mučnina, povraćanje	Bol u abdomen, povraćanje, proljev, mučnina, gastritis dispepsija
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Psorijaza, urtikarija, osip, svrbež, hiperhidroza, suha koža, gljivični dermatitis, ekcem, alopecija	Osip, pruritus, ekcem, eritem, noćno znojenje, akne	Pruritus	Osip
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava</b>	Artralgija, mialgija, bol u leđima	Artralgija, mišićni spazmi, bolovi u leđima, mišićna slabost, umor, bol u ekstremitetima	Bol u leđima, mialgija, artralgija	Artralgija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Reakcije vezane uz infuziju, bol u prsištu, umor, vrućica, reakcije na mjestu injekcije, zimica, edem	Pireksija	Umor, eritem i bol na mjestu injekcije	Pireksija, periferni edemi, umor

Izvor: European Medicines Agency (14, 21, 22, 23, 24, 25)

#### **4.5. Biološka terapija u trudnoći**

Danas postoje podaci o liječenju trudnica s anti-TNF- $\alpha$  lijekovima. Drugi biološki lijekovi dostupni na tržištu u Republici Hrvatskoj nemaju dostupne podatke o primjeni u trudnoći. Podaci iz studija s više stotina trudnica oboljelih od upalnih bolesti crijeva i artritisom pokazuju da anti-TNF- $\alpha$  terapija tijekom trudnoće nije povezana s nepovoljnim ishodima trudnoće kao niti s kongenitalnim anomalijama, ali uzimanje tih lijekova u kasnoj trudnoći povezano je s prisutnošću lijeka u krvi novorođenčeta i njihov dugoročni učinak na djecu još je nepoznat. Da bi se smanjila fetalna ekspozicija, preporuča se ograničenje biološke terapije na prvih 30 tjedana trudnoće. Novorođenčad mora biti pomno praćena od strane neonatologa radi prilagodbe kalendara cijepljenja. Anti-TNF- $\alpha$  lijekovi izlučuju se u majčino mlijeko u malim količinama. Mali broj istraživanja pokazao je da nema nepovoljnih ishoda trudnoće u žena čiji su partneri bili na anti-TNF- $\alpha$  terapiji za vrijeme koncepcije (26).

#### **4.6. Biološka terapija u liječenju upalnih bolesti crijeva u djece**

Kronične upalne bolesti crijeva u djece razlikuju se po nekoliko obilježja od istih bolesti u odraslih. U djece je bolest obično agresivnija, zahvaća veće površine crijeva, može se očitovati zastojem u rastu i razvoju te se s vremenom pogoršava, stoga postoje i terapijske razlike. Umjesto kortikosteroida, mesalazinskih preparata i imunomodulatora kao lijek izbora za indukciju remisije Crohnove bolesti vrlo često se koristi totalna enteralna prehrana, a također elektivni pravovremeni kirurški zahvati imaju važnu ulogu. Biološka terapija primjenjuje se i u djece. Prema smernicama Europske organizacije za Crohnovu bolest i ulcerozni colitis (ECCO, engl. *European Crohn's and Colitis Organization*) riječ je o infliksimabu i adalimumabu u slučaju Crohnove bolesti (27) dok se u slučaju ulceroznog kolitisa, osim navedenih lijekova, koriste i golimumab i vedolizumab (28), no Hrvatskoj su odobrena jedino dva lijeka, infiksimab i adalimumab. Indikacija za primjenu biološke terapije u Crohnovoj bolesti je umjereni i teški oblik aktivne bolesti, luminalni i/ili fistulirajući oblik te bolest rezistentna na standardnu terapiju enteralnom prehranom, kortikosteroidima i imunomodulacijskim lijekovima. Uporabu biološke terapije valja razmotriti u liječenju djece s kroničnim, perzistentno aktivnim ulceroznim kolitisom s prijetećim megakolonom, koja su refrakterna na terapiju aminosalicilatima i imunomodulacijskim lijekovima te rezistentna ili ovisna o kortikosteroidima. U indukciji remisije



infliksimab primjenjuje se u tri doze od 5 mg/kg na način da se druga doza daje dva tjedna nakon prve, a treća četiri tjedana nakon druge doze. U terapiji održavanja prethodnu dozu primjenjujemo svakih osam tjedana. Adalimumab se nakon indukcijske terapije primjenjuje u dvotjednim intervalima. Prva doza iznosi 160 mg za djecu s tjelesnom masom većom od 40 kg te 80 mg za djecu s tjelesnom masom nižom od 40 kg, druga doza dvostruko je, a doza održavanja četverostruko niža od početne. Za održavanje učinkovitosti liječenja, u značajnog broja pedijatrijskih bolesnika dozu anti-TNF- $\alpha$  lijeka nužno je povisiti ili interval između aplikacija skratiti. Kontraindikacije i nuspojave biološke terapije ne razlikuju se od kontraindikacija i nuspojava u odraslih (29).

#### **4.7. Prekid uzimanja biološke terapije**

Danas ne postoje jasni stavovi i preporuke o terminu prestanka liječenja biološkom terapijom, neovisno o kojem se biološkom lijeku radi. Ove terapije su dugotrajne s obzirom da je vjerojatnost relapsa po prestanku uzimanja bioloških lijekova izrazito visoka. Studije pokazuju da je rizik relapsa nakon ukidanja anti-TNF- $\alpha$  terapije 30-40% unutar jedne godine te veći od 50% unutar dvije godine. Čini se da bolesnici s prethodnom potrebom za povećanjem doze imaju veći rizik relapsa nakon prestanka uzimanja terapije. Nadalje, bolesnici s perianalnim fistulama imaju veći rizik od onih s luminalnim oblikom Crohnove bolesti i prekid anti-TNF- $\alpha$  terapije kod njih se ne preporučuje. Povlačenje anti-TNF- $\alpha$  lijekova koji su upotrebljeni kao postoperativna profilaksa može biti povezano s većim rizikom recidiva. S druge strane, prekid anti-TNF- $\alpha$  terapije u drugom trimestru trudnoće pokazalo se sigurnim za majku i za dijete. S obzirom na rizik od relapsa, bolesnike koji su prestali uzimati biološku terapiju treba pomno nadzirati. Povišenje CRP-a obično se pojavi nekoliko mjeseci prije relapsa. Nastavak s istom biološkom terapijom obično je siguran i djelotvoran, a istodobna primjena imunomodulatora smanjuje rizik od neuspješnog djelovanja i infuzijske reakcije (30).

## **5. Bioslični lijekovi**

Bioslični lijekovi su, kao što im i ime govori, vrlo slični lijekovi izvornom biološkom lijeku, ali ne potpuno isti. Na tržištu se mogu naći nakon isteka patenta izvornog biološkog lijeka. Razlike bioloških lijekova i biosličnih lijekova nastaju zbog toga što proizvođač biosličnih lijekova ima ograničen pristup informacijama o njegovoj proizvodnji. No, obzirom da se biološki lijekovi proizvode u živoj stanici, ni različite serije istog lijeka istog proizvođača ne mogu biti potpuno identične, a pogotovo ne bioslični lijekovi s ograničenim pristupom informacijama o proizvodnji. Razlika u odnosu na izvorni lijek je glikozilacijski obrazac dok bi aminokiselinska sekvenca trebala biti jednaka, no to je teško postići jer rekombinantna tehnologija ne može kontrolirati posttranslacijske modifikacije. Bez obzira na razlike, odobreni bioslični lijekovi moraju imati jednaku učinkovitost, kvalitetu i sigurnost kao i referentni lijek. U Europskoj uniji Europska agencija za lijekove (EMA) registrira biološke i bioslične lijekove na temelju vrlo visokih kriterija. Proizvođač je obavezan priložiti dokumentaciju kojom se dokazuje kvaliteta lijeka te rezultate kliničkih ispitivanja učinkovitosti i sigurnosti lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, obavezan je pratiti sigurnost lijeka. Prvi biosličan lijek registriran je 2006. godine i riječ je o biosličnom infliksimabu. Prednost biosličnih lijekova u odnosu na izvorne biološke lijekove je to što su jeftiniji i time dostupniji većem broju ljudi (17).

## **6. Zaključak**

Biološka terapija predstavlja revolucionaran zaokret u liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva. U kliničkoj praksi primjenjuje se više od 20 godina, stoga danas predstavlja standardnu metodu liječenja ovih bolesnika. Obzirom na kompleksnost samih bolesti, složenost liječenja, potencijalne nuspojave liječenja, kao i učestale potrebe za upotrebom kombinirane imunosupresije, ovu terapiju treba primjenjivati u centrima s iskustvom u primjeni biološke terapije, uz trajni nadzor bolesnika. Problem visoke cijene donekle rješavaju bioslični lijekovi koji su jeftiniji i imaju jednaku učinkovitost, kvalitetu i sigurnost kao referentni lijek.

## 7. Literatura

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL i sur., ur. (Harrison Principi interne medicine. U: Glickman R.M, ur. Upalne bolesti crijeva (Ulcerozni kolitis i Crohnova bolest). Split: Placebo d.o.o.; 1997. Str. 1226-1233.
2. Mardešić D. i sur. Pedijatrija. U: Dujšin M., ur. Bolesti probavnih organa. 8. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 844-849.
3. Rodríguez Gandía M, Martínez González J. Enfermedad Inflamatoria Intestinal [Internet]. PROMIR Cursos para Médicos Internos Residentes [Pristupljeno 24.10.2019.]. Dostupno na: <https://promir.medicapanamericana.com>
4. Katičić M. Indeksi aktivnosti upalnih bolesti crijeva. *Acta Med Croatica*. 2013; 67 (2013): 93-110.
5. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. U: McQuaid KR, ur. Lijekovi za liječenje probavnog sustava. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 1087-1093.
6. Klanac M. Biološka terapija i drugi noviji pristupi liječenju kronične upalne bolesti crijeva u djece. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2018.
7. Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel JF. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol*. 2018; 11 (6): 1558-1570.
8. Marušić M, Mihaljević M. Farmakologija bioloških lijekova. *Acta Med Croatica*. 2013; 67 (2013): 125-130.
9. Simon EG, Ghosh S, Iacucci M, Moran GW. Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease: can it find its niche? *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9 (1): 26-36.
10. Fernández-Clotet A, Castro-Poceiro J, Panés J. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis, *Expert Review of Clinical Immunology*. 2018; 14 (11): 881-892.
11. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. U: Damjanov I, Aralina G, Batelja Vuletić L, Seiwerth S, ur. Upala. 4. izdanje. Zagreb. Medicinska naklada; 2014. Str.58-60.

12. Strober W, Zhang F, Kitani A, Fuss I, Fichtner-Feigl S. Proinflammatory cytokines underlying the inflammation of Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26(4):310-317.
13. IBD News Today. Filgotinib for Crohn's disease. Comish C, ur. [Internet] Philadelphia: BioNews Services; 2020 [pristupljeno 13.02.2020.]. Dostupno na: <https://ibdnewstoday.com/filgotinib-crohns-disease>
14. European Medicines Agency. Xeljanz: EPAR- Product Information. Colin de Verdière M, ur. [Internet] Amsterdam European Medicines Agency; 2019 [pristupljeno 24.10.2019.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-annex-i-ii-iii\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-annex-i-ii-iii_hr.pdf)
15. Vucelić B, Čuković Čavka S, Banić M, Bilić A, Borzan V, Duvnjak M et al. Hrvatski konsenzus o liječenju upalnih bolesti crijeva biološkom terapijom. *Acta Med Croatica*, 2013; 67 (2013): 75-87.
16. Boban K. Biološka terapija. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2018.
17. Hrvatsko udruženje za Crohnovu bolest i ulcerozni colitis. Biološki i bioslični lijekovi. [Internet] Zagreb: Hrvatsko udruženje za Crohnovu bolest i ulcerozni colitis; 2019 [pristupljeno 24.10.2019.]. Dostupno na: <https://hucuk.hr/bioslicni-lijekovi-biosimilar>
18. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Indikacije smjernice. Matušin M, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje; 2019 [pristupljeno 24.10.2019.]. Dostupno na: <https://www.hzzp.hr/indikacije-smjernice>
19. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2020; 14 (1): 4-22.
20. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017; 11 (7): 769-784.
21. European Medicines Agency. Remicade: EPAR – Product Information. Colin de Verdière M, ur. [Internet] Amsterdam: European Medicines Agency; 2019 [pristupljeno 24.10.2019.].

Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_hr.pdf)

22. European Medicines Agency. Humira: EPAR – Product Information. Colin de Verdière M, ur. [Internet] Amsterdam: European Medicines Agency; 2019 [pristupljeno 24.10.2019.].

Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_hr.pdf)

23. European Medicines Agency. Simponi: EPAR – Product Information. Colin de Verdière M, ur. [Internet] Amsterdam: European Medicines Agency; 2019 [pristupljeno 24.10.2019.].

Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_hr.pdf)

24. European Medicines Agency. Entyvio: EPAR – Product Information. Colin de Verdière M, ur. [Internet] Amsterdam: European Medicines Agency; 2019 [pristupljeno 24.10.2019.].

Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_hr.pdf)

25. European Medicines Agency. Stelara: EPAR – Product Information. Colin de Verdière M, ur. [Internet] Amsterdam European Medicines Agency; 2019 [pristupljeno 24.10.2019.]. Dostupno

na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_hr.pdf)

26. Calligaro A, Hoxha A, Ruffatti A, Punzi L. Are biological drugs safe in pregnancy? Reumatismo. 2015; 66 (4): 304-17.

27. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2014; 8 (10): 1179-1207.

28. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, De Carpi JM, Bronsky J et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care - An Evidence - based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2018; 67 (2): 257-29.

29. Kolaček S. Primjena biološke terapije u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva. *Acta Med Croatica*. 2013; 67 (2013): 89-92.

30. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, Allez M, Papamichael K, Stallmach A et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018; 12 (1): 17-31.

## 8. Životopis

Rođena sam 21. travnja 1995. u Bjelovaru. Završila sam IV. osnovnu školu Bjelovar te sam po završetku osnovnoškolskog obrazovanja proglašena učenicom generacije. Pohađala sam Gimnaziju Bjelovar te sam i nakon srednjoškolskog obrazovanja dobitnica Godišnje nagrade Fonda "Boža Tvrtković" za postignute visoke radne rezultate, za samostalnost i kreativnost u nastavi te za ostvarenja u izvannastavnim aktivnostima. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2014. godine. Od početka fakulteta članica sam odbojkaške sekcije s kojom sam osvojila 2. mjesto na Sveučilišnom prvenstvu akademske godine 2015./2016. i s kojom svake godine sudjelujem na Humanijadi (Sportsko-edukacijski susreti biomedicinskih fakulteta) s koje redovito donosimo medalje. Kao pasivni sudionik sudjelovala sam 2016. godine na studentskom kongresu Balkan SCOPH Weekend u Beogradu. Od 2016. do 2018. godine bila sam asistent u Odboru za razmjene studentske organizacije Croomsic, a na svojoj prvoj razmjeni sudjelovala sam u rujnu 2017. godine u Barceloni. Ondje sam provela mjesec dana na odjelu interne medicine u bolnici Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Iste godine sudjelovala sam i na studentskom simpoziju o ljudskim pravima u Zagrebu. U rujnu iduće godine, 2018. boravila sam na svojoj drugoj razmjeni u Houstonu u Texas Heart Institute gdje sam provela mjesec dana na odjelu kardiologije. Na Ljetnoj školi intervencijske radiologije u Rijeci sudjelovala sam 2019. godine, a iste godine i kao pasivni sudionik na kongresu European Conference on Embolotherapy u Valenciji te na kongresu CIRSE u Barceloni gdje sam pohađala studentske radionice iz intervencijske radiologije. Unazad dvije godine sudjelujem u pisanju radova na Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu Kliničke bolnice Dubrava pod mentorstvom doc.dr.sc. Marije Crnčević Urek.

## **9. Zahvale**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Mariji Crnčević Urek na korisnim savjetima i stručnom vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada. Također, zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom studiranja.