

Povezanost biološke terapije i malignih bolesti u upalnim reumatskim bolestima

Jambrović, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:105:272535>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Martina Jambrović

**Povezanost biološke terapije i malignih
bolesti u upalnim reumatskim bolestima**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Martina Jambrović

**Povezanost biološke terapije i malignih
bolesti u upalnim reumatskim bolestima**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad je izrađen na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“ pod vodstvom dr.sc Mislava Cerovca, dr.med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

POPIS KRATICA

aCCP – antitijela na ciklički citrulinski peptid

ACR (eng. *American College of Rheumatology*) – Američko reumatološko društvo

ADA – adalimumab

AS – ankilozantni spondilitis

BCC (eng. *basal cell carcinoma*) – bazocelularni karcinom

BSRBR-RA (eng. *British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis*) – Britansko društvo za reumatološke biološke lijekove za reumatoidni artritis

CI (eng. *confidence interval*) – interval pouzdanosti

CRP – C reaktivni protein

DMARD (eng. *Disease-Modifying Antirheumatic Drug*) – lijek koji modificira tijek bolesti

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

ETN – etanercept

EULAR (eng. *The European League Against Rheumatism*) – Europska liga za borbu protiv reumatizma

FDA (eng. *US Food and Drug Administration*) – Američka agencija za hranu i lijekove

GOL – golimumab

HLA-B27 – humani leukocitni antigen B27

HLZ – Hrvatski liječnički zbor

HR (eng. *hazard ratio*) – omjer rizika

HRD – Hrvatsko reumatološko društvo

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IBD (eng. *Inflammatory bowel disease*) – upalne crijevne bolesi

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

IL-15 – interleukin 15

IL-18 – interleukin 18

IFX – infliksimab

JIA – juvenilni idiopatski artritis

MCP – metakarpofalangealni zglob

MR – magnetska rezonacija

MTP – metatarzofalangealni zglob

MTX – metotreksat

OR (eng. *odds ratio*) – omjer šansi

PIP – proksimalni interfalangealni zglob

PsA – psorijatički artritis

RA – reumatoidni artritis

RF – reumatoidni faktor

RR – relativni rizik

SCC (eng. *squamos-cell carcinoma*) – planocelularni karcinom

SE – sedimentacija eritrocita

SIR – standardizirani omjer incidencija

TNF- α – faktor tumorske nekroze α

UZV – ultrazvuk

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. UPALNE REUMATSKE BOLESTI	4
2.1. Reumatoidni artritis	4
2.2. Ankilozantni spondilitis	5
2.3. Psorijatički artritis	6
2.4. Juvenilni idiopatski artritis.....	7
3. BIOLOŠKI LIJEKOVI	8
3.1. Lijekovi koji djeluju na TNF- α	8
3.2. Lijekovi koji djeluju na IL-1.....	9
3.3. Lijekovi koji djeluju na IL-6.....	10
3.4. Zaustavljanje aktivacije limfocita T	10
3.5. Lijekovi koji djeluju na CD-20 antigen.....	10
4. RIZIK OBOLIJEVANJA OD MALIGNIH BOLESTI	11
5. PREGLED STUDIJA.....	13
5.1. Studije ukupnog rizika za malignu bolest	13
5.2. Rizik od malignih hematoloških bolesti.....	16
5.3. Rizik od solidnih malignih tumora	19
5.4. Rizik od karcinoma kože i melanoma	21
5.5. Rizik od novih malignoma kod bolesnika sa ranije dijagnosticiranim malignomom.....	24

6. ZAKLJUČAK.....	26
7. ZAHVALE	27
8. LITERATURA	28
9. ŽIVOTOPIS	33

SAŽETAK

Povezanost biološke terapije i malignih bolesti u upalnim reumatskim bolestima,
Martina Jambrović

Biološki lijekovi su nova generacija protuupalnih lijekova koji se, između ostalog, koriste i u liječenju sistemskih upalnih reumatskih bolesti. Oni djeluju na način da interferiraju sa imunološkim sustavom, najčešće na razini proupalnih citokina, odnosno citokinskih receptora. Iako je učinkovitost bioloških lijekova u liječenju upalnih reumatskih bolesti dobra, potreban je oprez zbog mogućih nuspojava – primjerice razvoja maligne bolesti. Provedena su brojna epidemiološka istraživanja s ciljem da se utvrdi koji su rizici za obolijevanje od maligne bolesti kod osoba oboljelih od upalnih reumatskih bolesti koji su liječeni biološkom terapijom. Podaci za studije su najčešće dobivani iz nacionalnih registara reumatskih bolesti, odnosno registara bolesnika liječenih biološkom terapijom. Rezultati provedenih istraživanja se razlikuju, neke studije govore u prilog povišenog rizika za razvoj malignih bolesti, dok neke ističu da rizik nije povišen u odnosu na rizik koji proizlazi iz same bolesti ili u odnosu na rizik u općoj populaciji. Rezultate treba uzeti s oprezom, jer su mnoga istraživanja ograničena već samim odabirom ispitanika koji često nije reprezentativan ili se u studijama pojavljuje sistemska greška koja dovodi do pogrešnih rezultata. U ovom radu su prikazane studije koje su proučavale koliki je ukupni povišeni rizik za razvoj karcinoma bilo kojeg sijela, rizik od pojave malignih hematoloških bolesti, solidnih i kožnih tumora, melanoma te rizik pojave novog malignoma kod osoba sa ranije dijagnosticiranim malignim tumorom (prije uvođenja biološke terapije). Zbog sve veće primjene i brzog razvoja novih bioloških lijekova svakako je opravdan velik broj istraživanja koja se bave sigurnošću primjene tih lijekova.

KLJUČNE RIJEČI: biološka terapija, maligne bolesti, upalne reumatske bolesti

SUMMARY

The association between biological therapy and malignancies in rheumatic diseases,
Martina Jambrović

Biologics are a new generation of anti-inflammatory drugs which are used in the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases. They interfere with immunologic system, mostly on proinflammatory cytokine level. Although their efficiency is very effective, they can cause some very serious side effects as malignancy. Many epidemiological studies are conducted in order to determine the risk of developing malignant disease in people with inflammatory rheumatic disease receiving biological therapy. Data for the study were mostly received individually from the national register of rheumatic diseases. The results of the study are twofold, some studies suggest a higher risk for the development of malignancies, and while others point out that the risk was not increased in relation to the risk arising from the disease itself or in the relation to the risk in the general population observed. The results should be taken with caution, because many studies are limited just by selecting subjects that are often not representative, or a system error occurs which leads to wrong results. This paper provides an overview of studies, looking at how increased is the overall risk of developing cancer of any sites, the risk of malignant hematological diseases, solid and skin tumors, melanoma, and the risk of new tumors in patients with previous diagnosis of cancer. Due to increasing administration and a rapid development of new drugs, a number of studies dealing with the safety medications is certainly justified.

KEY WORDS: biologics, malignancy, inflammatory rheumatic diseases

1. UVOD

Sistemske upalne reumatske bolesti su skupina kroničnih upalnih bolesti nepoznate etiologije koje zahvaćaju različite organe i organske sustave. Radi se o bolestima sa malom incidencijom, no porastom socio-ekonomskog standarda i boljom dostupnosti zdravstvene zaštite, te produženjem očekivanog životnog vijeka mišićno-koštane bolesti postaju vodeći zdravstveni problem u svijetu zbog kroničnog tijeka i funkcionalnog deficita koji uzrokuju. Reumatske bolesti imaju direktni utjecaj na mogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti time što onemogućuju bolesnika u uobičajenom dnevnom funkcioniranju te indirektni utjecaj time što onesposobljuju bolesnika za rad. Pogađaju prvenstveno radno sposobnu populaciju te su vodeći uzrok trajne nesposobnosti za rad (Klippel 2013).

U užem smislu reumatske bolesti dijelimo na upalne, degenerativne i metaboličke (Ćurković et al. 2004). Upalne reumatske bolesti su skupina autoimunih bolesti karakterizirane pretjeranom imunološkom reakcijom organizma na tvari prisutne u vlastitom organizmu (Vrhovac et al. 2008). To su kronične, progresivne bolesti koje zahvaćaju periferne zglobove i aksijalni skelet. Najčešći predstavnici te skupine su reumatoidni artritis (RA), ankilozantni spondilitis (AS) i psorijatički artritis (PsA) u odrasloj populaciji, a juvenilni idiopatski artritis (JIA) kod pedijatrijske populacije. Bol je najčešći i vodeći simptom koji bolesnika dovodi liječniku. Bol upalne etiologije je najjača ujutro te se smanjuje razgibavanjem (Vrhovac et al. 2008), dok je mehanička bol najizraženija u aktivnosti. Upala perifernih zglobova se očituje bolovima, crvenilom, oteklinom i toplinom zahvaćenog zgloba te gubitkom funkcije. Sama upala dovodi do proliferacije sinovijalne ovojnice što u konačnici rezultira oštećenjem zgloba i ankilozom. Tipični upalni parametri poput sedimentacije eritrocita (SE) ili C-reaktivnog proteina (CRP) su najčešće povišeni. Od ostalih manifestacija vrlo su često prisutni i opći, nespecifični simptomi poput slabosti, umora, povišene tjelesne temperature, gubitka apetita, gubitka tjelesne težine, itd. Osim mišićno-koštanog sustava (zglobova, tetiva, mišića) upala može zahvatiti i različite unutrašnje organe i organske sustave što dovodi do sistemskih manifestacija bolesti i oštećenja funkcije zahvaćenog organa ili organskih sustava (centralni i periferni živčani sustav, bubrezi, pluća, probavni sustav, koža).

Osnovni cilj liječenja upalnih reumatskih bolesti je zaustaviti odnosno modificirati upalni proces, te samim time i zaustaviti odnosno usporiti tijek bolesti. Osnova liječenja ovih bolesti je farmakoterapija, uz koju je u očuvanju funkcije perifernih zglobova i aksijalnog skeleta vrlo bitan aspekt i fizikalne terapije i medicinske gimnastike te različite opće mjere (Grazio 2012). U medikamentnom liječenju osnova terapije su nesteroidni protuupalni lijekovi, glukokortikoidi i temeljni antireumatici koji mijenjaju odnosno usporavaju tijek bolesti – DMARD-ovi (sulfasalazin, metotreksat, leflunomid i sintetski antimalarici (Grazio 2012)). Zahvaljujući napretku znanosti i boljem poznavanju patofiziologije sistemnih upalnih reumatskih bolesti razvijene su nove generacije lijekova, biološki DMARD-ovi. To su lijekovi koji se proizvode u živim stanicama primjenom rekombinantne tehnologije. Učinci bioloških lijekova ostvaruju se prvenstveno blokadom učinaka pojedinih proinflammatoryh citokina. Jedan od prvih blokiranih citokina je čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF- α) koji ima jednu od ključnih uloga u poticanju sistemskog upalnog odgovora.

Rano postavljanje dijagnoze i rano započinjanje adekvatnog liječenja značajno pridonosi očuvanju zdravlja, kvaliteti života i radne sposobnosti bolesnika.

Prema Zdravstveno-statističkom ljetopisu iz 2014. godine bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva zauzimaju treće mjesto po broju utvrđenih bolesti i stanja u ordinacijama liječnika obiteljske medicine u Hrvatskoj sa ukupno 1.190.530 odnosno udjelom 11,7% ukupno utvrđenih bolesti i stanja (HZJZ 2015).

Hrvatsko reumatološko društvo (HRD) pri Hrvatskom liječničkom zboru (HLZ) je 2014. godine osnovalo registar odraslih bolesnika s RA, PsA i AS koji se liječe biološkim lijekovima – CROBIT. Cilj osnivanja registra je dobiti stvarne epidemiološke podatke o broju oboljelih bolesnika, aktivnosti njihove bolesti, načinu liječenja, funkcionalnoj sposobnosti, radnom statusu, danima izostanka s posla te nuspojavama liječenja. Prema podacima Statističkog ljetopisa iz 2014. godine u registar je upisano ukupno 556 bolesnika sa RA, PsA i AS što iznosi 2/3 svih reumatoloških bolesnika na biološkoj terapiji (HZJZ 2015). Od upisanih bolesnika najviše je oboljelih od RA, ukupno 299. Oboljelih od AS ima 164, a od PsA 93 upisana bolesnika. Podatci iz registra nisu potpuni zbog nedostatka podataka iz pojedinih centara, a s obzirom na kompleksnost samog registra. Obzirom na

navedeno bit će potrebne neke preinake i modifikacije postojećeg registra kako bi se olakšao unosi i obrada podataka iz registra.

2. UPALNE REUMATSKE BOLESTI

U skupini upalnih reumatskih bolesti najčešće su reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis i juvenilni idiopatski artritis.

2.1. Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je kronična sistemska autoimuna upalna bolest nepoznate etiologije. Žene obolijevaju 2,5 puta češće nego muškarci, a ukupna prevalencija u populaciji iznosi 0,5 do 1% u Europi i Sjevernoj Americi (Klippel et al. 2013). Kombinacijom genetske predispozije i vanjskih čimbenika, poput pušenja, bakterija ili virusa, dolazi do aktivacije imunološkog sustava i razvoja bolesti. Aktiviraju se antigen prezentirajuće stanice (makrofazi, dendritičke stanice) te sinovijalne stanice koje u sljedećem koraku aktiviraju humoralni odgovor B limfocita koji se očituje nastankom specifičnih autoantitijela na antitijela – reumatoidnog faktora (RF) i antitijela na ciklički citrulinirani protein (aCCP) (Anić & Mayer 2014). Posljedično navedenome dolazi do pretjerane proizvodnje različitih proinflamatornih citokina (IL-1, IL-6) i drugih proupalnih medijatora (TNF- α) koji dovode do povećane vaskularizacije, hipertrofije sinovije, nastanka panusa i kronične upale zglobova. Bolest se klinički prezentira sa simetričnim poliartritisom malih zglobova šaka i stopala. Zahvaća metakarpofalangealne (MCP), proksimalne interfalangealne (PIP) i metatarzofalangealne (MTP) zglobove i male zglobove karpusa odnosno tarzusa. Karakteristična klinička slika je jutarnja ukočenost, artritis tri ili više zglobnih razina, koji se manifestira kao bol, crvenilo, toplina i oteklina zglobova, ograničena pokretljivost te u kasnijim fazama i prisustvo potkožnih reumatoidnih čvorića. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, specifičnih laboratorijskih nalaza (RF i aCCP) i radioloških nalaza (klasični rentgenogram, UZV, MR). Pri postavljanju dijagnoze uvelike su od pomoći i revidirani klasifikacijski kriteriji Američkog reumatološkog društva (ACR) i Europske lige za borbu protiv reumatizma (EULAR) iz 2010. godine. Radi se o klasifikacijskim kriterijima, koji se u svakodnevnoj praksi koriste i kao alat pri postavljanju dijagnoze, odnosno kao dijagnostički kriteriji. Klasifikacijski kriteriji uzimaju u obzir različite kliničke i laboratorijske parametre. Od seroloških parametara za postavljanje dijagnoze

bitni su pozitivan RF i aCCP u krvi koji su podjednako osjetljivi, dok je aCCP specifičniji od RA. Laboratorijski nalazi koji idu u prilog dijagnozi reumatoidnog artritisa su ubrzana SE i povišeni CRP. Oni su povišeni u akutnoj fazi bolesti te su korisni u praćenju bolesti. Bitno je naglasiti da se revizijom klasifikacijskih kriterija stavlja naglasak na rano otkrivanje bolesti, kada su i mogućnosti usporavanja progresije bolesti veći. Slikovne metode poput magnetske rezonancije (MR) ili ultrazvuka (UZV) mogu koristiti u otkrivanju rane faze bolesti. Bolest može zahvatiti i ostale organske sustave pa može biti prisutna anemija kronične bolesti, splenomegalija, perikarditis, uveitis, atrofija mišića, vaskulitis malih krvnih žila te mnoge druge bolesti.

Tablica 1. Klasifikacijski kriteriji za reumatoidni artritis iz 2010. godine prema ACR/EULAR

ZAHVAĆENOST ZGLOBOVA (0-5)	1 veliki zglob	0
	2-10 velika zgloba	1
	1-3 mala zgloba	2
	4-10 mala zgloba	3
	>10 zglobova	5
SEROLOGIJA (0-3)	Negativni RF i negativni ACPA	0
	Blago povišeni RF ili blago povišeni ACPA	2
	Visoko povišeni RF ili visoko povišeni ACPA	3
TRAJANJE SIMPTOMA (0-1)	<6 tjedana	0
	≥6 tjedana	1
REAKTANTI AKUTNE FAZE (0-1)	Normalni CRP i SE	0
	Povišeni CRP ili ubrzana SE	1

2.2. Ankilozantni spondilitis

Ankilozantni spondilitis je upalna reumatska bolest koja je klasificirana u skupinu seronegativnih spondiloartopatija. Bolest se klinički prezentira kao kronična upala – križobolja. Bolest najčešće zahvaća aksijalni skelet – kralježnicu i sakroilijakalne zglobove, a nešto rjeđe periferne zglobove.

Prevalencija bolesti varira između 0,1 i 6% ovisno o promatranoj populaciji (Klippel et al. 2013). Bolest se najčešće pojavljuje kod mlađih muškaraca u dobi od 20 do 40 godine. Iako se točan uzrok bolesti još nezna, mnoga istraživanja dokazuju snažnu povezanost između HLA-B27 alela i pojave ankilozantnog spondilitisa. Proizvodnja proupalnih citokina TNF- α i IL-6 dovodi do aktivacije proupalne kaskade i kronične upale. Početni simptomi je križobolja, koja se pogoršava noću i u mirovanju te umor. Progresijom bolesti dolazi do sinovitisa i entezitisa zahvaćenih zglobova i na kraju, ukoliko bolest nije liječena – ankiloze zahvaćenih segmenata kralježnice i zglobova te ograničene pokretljivosti. Bolest rjeđe zahvaća i druge organe, odnosno organske sustave. Mogu se javiti lezije oka poput uveitisa ili iridociklitis, upalna bolest crijeva i zahvaćenost kardiovaskularnog, dišnog i neurološkog sustava. Pri postavljanju dijagnoze uz tipičnu anamnezu, kliničku sliku i nalaz HLA-B27 pomaže i tipičan nalaz upalnih promjena na MR kralježnice i sakroilijakalnih zglobova po protokolu za AS.

2.3. Psorijatički artritis

Psorijatični artritis također pripada skupini upalnih seronegativnih spondilortropatija, a pojavljuje se u bolesnika oboljelih od psorijaze. Psorijatički artritis se manifestira u oko 26% bolesnika oboljelih od psorijaze. Točna prevalencija se ne zna zbog neujednačenih dijagnostičkih kriterija, ali procjenjuje se da prevalencija iznosi od 0,1 do 1% (Klippel et al. 2013). Točna etiologija bolesti se ne zna, no izvjesno je da nastaje interakcijom genetskih i okolišnih čimbenika. Zglobne manifestacije bolesti nastaju posredovanjem proupalnih citokina, u čemu uz IL-1, IL-8 i IL-15 dominantnu ulogu ima proupalno djelovanje TNF- α . Iako može zahvatiti kralježnicu, najčešće zahvaća male zglobove šaka (najčešće DIP), a može biti oligoartikularni ili poliartikularni. Zglobovi su bolni, crveni i otečeni, a prisutan je tenosinovitis i entezitis što u konačnici rezultira „kobasičastim“ izgledom zahvaćenog prsta – daktilitisom. Uz psorijazu, najznačajnije ekstraartikularne manifestacije bolesti su iritis, uretritis i kolitis. Dijagnostički je vrlo bitno diferencijalno dijagnostički razlučiti radi li se o RA ili PsA u čemu nam uz različitu distribuciju zahvaćenih zglobova pomaže odsustvo RF i aCCP u serumu bolesnika.

2.4. Juvenilni idiopatski artritis

JIA je kronična bolest nepoznate etiologije koja se pojavljuje kod djece mlađe od 16 godina. Tu spada cijeli niz poremećaja kojima je zajednička kronična upala zglobova u djece (Klippel et al. 2013). To su sistemski JIA, oligoartritis, poliartritis sa pozitivnim ili negativnim RF, artritis povezan sa entezitisom, psorijatični i nedefinirani artritis. Prema meta-analizi koja je obuhvatila primarnu zdravstvenu zaštitu i kliničke studije prevalencija iznosi 132 oboljela na 100 000 djece (Klippel et al. 2013). Upala se manifestira kao bol, oteklina i toplina zgloba, smanjena pokretljivost te kod sistemskog JIA prisustvo općih simptoma poput vrućice, eritematoznog osipa, hepatosplenomegalije ili serozitisa. Profil proupalnih medijatora se razlikuje u svakom podtipu bolesti, a najznačajniji citokini u patofiziologiji bolesti su IL-1, IL-6, IL-18 i TNF- α .

3. BIOLOŠKI LIJEKOVI

Napretkom znanosti i medicine te razvojem novih tehnologija razvio se novi način liječenja upalnih reumatskih bolesti – liječenje biološkim lijekovima. To je nova generacija takozvanih „pametnih“ lijekova koji su ciljano stvarani i sintetiziraju se u biološkim sustavima (stanicama), radi specifičnog liječenja pojedinih bolesti. Njihovo djelovanje je protuupalno i imunomodulatorno, a samim time i immunosupresivno (Doko 2014). Lijekovi djeluju na način da interferiraju sa procesima u stanici, najčešće antagonizirajućim učinkom na proupalne citokine. Osim toga, neki od njih inhibiraju i signal potreban za aktivaciju T limfocita ili pak djeluju na depleciju B limfocita.

Većina bioloških lijekova su monoklonska protutijela koja su zapravo klonovi iste osnovne imunološke stanice sa visokim afinitetom da se vežu za ciljani antigen u organizmu. Monoklonska protutijela se sastoje od Fc fragmenta humanog imunoglobulina G i kimeričnog ili humaniziranog Fab fragmenta (Stone 2012). Generička imena lijekova govore nam o specifičnoj strukturi samog lijeka. Sufiks “-cept” znači da je došlo do spajanja receptora sa Fc fragmentom IgG-a, sufiks “-mab” upućuje na monoklonsko protutijelo, sufiks “-ksimab” upućuje na kimerično, a “-zumab” na humanizirano monoklonsko protutijelo.

Selektivnim djelovanjem na određeni protein smanjuje se broj sistemskih nuspojava koje su prisutne kod uzimanja drugih vrsta lijekova (<http://www.arthritis.org/living-with-arthritis/treatments/medication/drug-guide/drug-class/biologics.php>). Pri propisivanju terapije treba biti oprezan jer iako biološki lijekovi imaju selektivno djelovanje na specifične molekule imunološkog sustava, oni smanjuju opću obrambenu funkciju organizma pa su bolesnici podložniji infekcijama, ali i nekim malignim bolestima poput limfoma, karcinoma kože, dojke ili melanoma.

3.1. Lijekovi koji djeluju na TNF- α

Tumor nekrotizirajući faktor alfa (TNF- α) je stanični signalni protein, citokin, koji ima važnu ulogu u aktivaciji staničnih signalnih puteva poput apoptoze, upale, imunološkog odgovora i stanične diferencijacije. Ima ključnu ulogu u lokalnom imunološkom odgovoru stanice jer uglavnom djeluje proupalno. Sintetiziraju ga u prvom redu makrofazi i monociti ali i druge stanice poput limfocita i fibroblasta.

Učinak ostvaruje vezanjem na receptore TNFR1 i TNFR2 na površini ciljne stanice nakon čega dolazi do aktivacije niza transkripcijskih faktora (npr. AP-1 i NFκB). Djelovanje TNF-α se očituje u aktivaciji neutrofila i makrofaga, potiče migraciju upalnih stanica na mjesto upale, inducira sintezu proteina akutne faze te dovodi do stvaranja novih citokina IL-1 i IL-6. Lokalni porast koncentracije TNF-α će dovesti do simptoma upale kao što su crvenilo, bolovi, toplina i gubitak funkcije. Inhibitori TNF-α su danas jedni od najčešće korištenih lijekova u liječenju upalnih reumatskih bolesti. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je pet različitih inhibitora TNF-α za liječenje upalnih reumatskih bolesti. To su monoklonska protutijela: infliksimab (IFX), adalimumab (ADA), certolizumab i golimumab (GOL) te solubilni receptor TNF-α etanercept (ETN). U Republici Hrvatskoj je također registrirano istih 5 inhibitora TNF-α. Pojedini od navedenih lijekova se primjenjuju intravenski, pojedini subkutano ili pak postoje preparati istog lijeka za oba načina primjene, a načelno se dobro podnose. Pretpostavke da primjena inhibitora TNF-α dovodi do povećane učestalosti infekcija nije se dokazala u kliničkim istraživanjima, iako kod primjene visokih doza može dovesti do atipičnih infekcija kod osoba sa brojnim komorbiditetima. Neke studije dokazale su da njihova primjena može dovesti do povišenog rizika za razvoj malignih bolesti, prije svega limfoma, kod osoba sa aktivnim oblikom RA (Askling et al 2005). Ostale nuspojave uključuju srčano popuštanje, hepatotoksičnost, hematološke poremećaje, npr. pancitopeniju i „lupus like sindrom“ (Francetić 2015).

3.2. Lijekovi koji djeluju na IL-1

IL-1 je prototip proupalnog citokina u čijem stvaranju i otpuštanju prednjače tkivni makrofazi. Osim što sudjeluje u regulaciji akutne upale, djeluje na pregradnju kosti, sekreciju inzulina i inducira vrućicu. IL-1 receptorski antagonist (IL-1Ra) je glikoproteinski antagonist receptora koji se veže na visokoafinitetno mjesto na površini IL-1 receptora bez da ga aktivira (Stone 2012). IL-1Ra djeluje na sinovijalne stanice i zglobne hondroците koji smanjuju sekreciju prostaglandina i infiltraciju zgloba mononuklearima. Anakinra je lijek, rekombinantni humani IL-1Ra koji se koristi u terapiji RA i JIA. Razlikuje se od prirodnog IL-1Ra po tome što nije glikozilirani i ima u sastavu 1 aminokiselinu više. Ne preporučuje se u terapiji zajedno sa inhibitorima TNF-α zbog uočene povišene incidencije infekcija i neutropenije kod kombinirane primjene sa etanerceptom (Stone 2012).

3.3. Lijekovi koji djeluju na IL-6

Interleukin-6 je proupalni citokin te vrlo važan medijator akutne faze upale. Stimulira transkripciju medijatora akutne faze upale, može aktivirati T i B limfocite, makrofage, ostoklaste. Lokalno povećanje IL-6 u sinovijalnoj tekućini ukazuje na aktivnost RA, a povećana razina u sistemske cirkulaciji je prisutna kod aktivnog JIA. Tocilizumab je humanizirano protutijelo klase IgG1 koje se veže na membranski i solubilni citokinski receptor (IL-6R) te time blokira vezanje prirodnog IL-6 te koči njegovo djelovanje. Odobren je za liječenje RA i JIA (Stone 2012).

3.4. Zaustavljanje aktivacije limfocita T

U patogenezi RA vrlo je važna aktivacija limfocita T od strane antigen prezentirajućih stanica. Da bi se limfociti T aktivirali potrebna su dva signala, jedan nastaje spajanjem T staničnog receptora sa kompleksom molekula MHC II, a drugi signal je interakcija sa molekulama CD80 i CD86. Abatacept je solubilni fuzijski protein koji ima visoki afinitet za vezanje na kompleks CD80/CD86 i sprječava njihovo vezanje na molekulu CD28 na površini limfocita pri čemu izostaje ključni sekundarni stimulacijski signal za aktivaciju limfocita T (Stone 2012). Abatacept je odobren u liječenju RA rezistentnog na liječenje inhibitorima TNF- α .

3.5. Lijekovi koji djeluju na CD-20 antigen

Limfociti B na svojoj površini sadrže antigen CD-20 čija je glavna uloga da omogućiti optimalni imunološki odgovor limfocita B. Antigen CD-20 je eksprimiran na svim razvojnim oblicima B limfocita. Rituksimab je kimer, humano-mišje monoklonsko protutijelo usmjereno na molekulu CD-20. Vezanjem rituksimaba na CD-20 dolazi do aktivacije komplementa te lize ili apoptoze stanice (http://www.invivogen.com/anti-hcd20?gclid=CN_OoYat8soCFUu6GwodCm0F2A). U reumatologiji se rituksimab primjenjuje u liječenju RA, kod pacijenata kod kojih terapija sa inhibitorima TNF- α nije dovela do remisije bolesti.

4. RIZIK OBOLIJEVANJA OD MALIGNIH BOLESTI

Biološka terapija predstavlja veliko postignuće u farmakoterapiji upalnih reumatskih bolesti te je zadnjih dvadesetak godina promijenila tijek bolesti tisućama bolesnika diljem svijeta. Zbog imunološke podloge patogeneze bolesti i općenito imunosupresivnog pristupa u liječenju tih bolesti sa nebiološkim DMARD-ovima i biološkim DMARD-ovima, rizik od pojave malignih bolesti je svakako opravdan (Wolfe & Michaud 2007). Kronična upala može doprinijeti procesu tumorogeneze (Grivennikov et al. 2010), a na animalnim modelima je demonstrirano da TNF- α može inhibirati, ali i promovirati razvoj tumora ovisno o dozi i biološkim uvjetima (Bertazza & Mocellin 2010). Biološka terapija rezultira jakom imunomodulacijom te svakako postoji zabrinutost pri dugoročnoj primjeni tih lijekova. Stoga je povezanost biološke terapije i razvoja malignih bolesti predmet kontinuiranog interesa brojnih istraživača. Epidemiološke studije su pokazale da je incidencija karcinoma pluća, malignih hematoloških bolesti i kožnih karcinoma kod pacijenata sa RA veća nego u općoj populaciji, dok je incidencija karcinoma dojke i debelog crijeva manja kod oboljelih od RA. Skupno gledajući, zaključuje se da općenito postoji nešto veća učestalost malignih oboljenja u bolesnika oboljelih od RA u odnosu na opću populaciju (Wolfe & Michaud 2007).

Inhibitori TNF- α se povezuju s različitim potencijalno opasnim štetnim učincima. Ti rizici se moraju interpretirati u kontekstu korisnih učinaka pri liječenju inhibitorima TNF- α , a isto tako i u kontekstu sa štetnim učincima konvencionalnih lijekova pri liječenju upalnih reumatskih bolesti, a i sa učincima same bolesti (Hyrich 2015).

Dokazati povezanost između bioloških lijekova i malignih bolesti je vrlo teško iz nekoliko razloga:

- Postoji opasnost od podcjenjivanja same bolesti jer pacijenti sa RA često imaju nasljeđenu predispoziciju za razvoj karcinoma na temelju osnovne bolesti. Bolesnici koji boluju od RA imaju 10 do 15% veći ukupni rizik za karcinom u usporedbi sa općom populacijom (Askling et al. 2009).
- Povećani rizik može biti povezan sa istodobnim uzimanjem drugih lijekova. Pacijenti sa upalnim reumatskim bolestima često uzimaju niz lijekova koji također mogu povećati rizik za razvoj karcinoma (Symmons 1995). Prema

nekim studijama MTX, koji se često koristi u kombinaciji sa inhibitorima TNF- α , je povezan sa povećanim rizikom od limfoma (Wolfe & Michaud 2007).

- Mnoge provedene studije su premale po opsegu ispitanika da bi se sa sigurnošću dobio pouzdani rezultat o povećanom riziku za razvoj maligne bolesti.
- Provedene su brojne studije o utjecaju TNF- α inhibitora u RA, dok su za ostale autoimune bolesti i za neke biološke lijekove podaci o povećanom riziku još uvijek nedostatni.

U studijama koje su proučavale rizike pojave malignih bolesti u upalnim reumatskim bolestima mjere koje su se pretežno koristile su standardizirani omjeri incidencija (SIR), relativni rizik (RR) i omjer šansi (OR). Prednost korištenja relativnog rizika je da je više specifičan za analizu rizika povezanog sa terapijom nego standardizirani omjer incidencija.

Smatram bitnim napomenuti da se biološki lijekovi, prije svega inhibitori TNF- α , sve više istražuju u kontekstu liječenja malignih bolesti. Provedeno je kliničko istraživanje u kojem su analizirani bioptati karcinomskih stanica bubrega i uočeno je da su prisutne povećane razine TNF- α i njegovih receptora. Ovaj nalaz autori smatraju jednim od glavnih dokaza da bi TNF- α mogao biti glavna ciljna molekula u liječenju karcinoma bubrega (Harrison et al 2007).

5. PREGLED STUDIJA

5.1. Studije ukupnog rizika za malignu bolest

Neke studije govore u prilog, a neke protiv povećanog ukupnog rizika za razvoj maligne bolesti, neovisno o sijelu maligne bolesti. Sam dizajn studije može vrlo jako utjecati na rezultate istraživanja. U literaturi su prije svega opisane kliničke studije za TNF- α inhibitore. Neke meta-analize tih kliničkih studija uspjele su dokazati povezanost primjene inhibitora TNF- α i malignih bolesti, a deskriptivna istraživanja, posebno ona iz registara nisu potvrdila spomenutu povezanost (Hyrich 2015; Mariette et al. 2011). Ova diskordantnost se može objasniti time da se o rezultatima kliničkih studija vrlo temeljito i cjelovito izvještava dok su izvještaji u rutinskom radu liječnika često nedostatni ili se zbog nedostataka pojedinih registara uopće ne bilježe takvi slučajevi.

Početna zabrinutost o mogućoj povezanosti inhibitora TNF- α i malignih bolesti temeljila se na izvješću američke Agencije za hranu i lijekove iz 2002. godine koja je izvjestila o 26 slučajeva limfoma, pretežno non-Hodgkin limfoma kod pacijenata sa RA i Chronovom bolesti koji su bili liječeni etanerceptom ili infliksimabom. U 2 od navedenih 26 bolesnika verificirana je remisija limfoma nakon prestanka liječenja sa inhibitorima TNF- α . Međutim, u spomenutom izvješću agencije, prikazani su podatci bez usporedbe sa kontrolnom skupinom (Brown et al. 2002). Sljedeći izvještaj iste agencije još je više podigao zabrinutost jer je govorio o povezanosti malignih bolesti i navedenih lijekova u djece i adolescenata koji su bili liječeni od JIA i upalnih bolesti crijeva (IBD) (Hyrich 2015). FDA analiza je ukazala na ukupno 48 slučajeva malignih oboljenja u periodu od 10 godina (1998-2008) kod svih bolesnika liječenih inhibitorima TNF- α . Gotovo polovica od 48 bolesnika su oboljeli od Hodgkin i non-Hodgkin limfoma, a ostalo su bile leukemije, melanomi i solidni tumori (Hyrich 2015).

Na temelju tih izvješća je napravljena meta-analiza koja je uključivala 9 kliničkih studija sa ukupno 3.493 bolesnika oboljelih od RA koji su bili liječeni inhibitorima TNF- α (adalimumab i infliksimab) i 1.512 pacijenata koji su dobivali placebo (Bongartz et al. 2006). Dobiveni su sljedeći rezultati:

- Omjer šansi (OR) za sve maligne bolesti kod bolesnika liječenih sa inhibitorima TNF- α je bio 3,3 (95% CI 1,2 – 9,1) što znači da je rizik veći 3,3 puta i da je rezultat statistički značajan.
- Učestalost karcinoma je bila veća kod bolesnika tretiranih sa višim dozama lijekova u usporebi sa onima koji su dobivali niže doze lijeka.
- Od 26 malignih bolesti registriranih u bolesnika liječenih TNF- α inhibitorima bilo je 15 solidnih tumora. U kontrolnoj skupini je zabilježen samo 1 solidni tumor.

Nasuprot tome, neke studije su pokazale da nema povećanog rizika za razvoj malignih tumora u bolesnika oboljelih od RA liječenih sa TNF- α inhibitorima u usporedbi sa drugom terapijom ili općom populacijom.

- Meta-analiza 6 randomiziranih kliničkih studija koja je obuhvatila 3.419 pacijenata sa ranim RA, liječenih sa inhibitorima TNF- α (IFX, ADA i ETN) ili MTX-om nije našla značajnu razliku u povećanom riziku za razvoj maligne bolesti kod te dvije grupe (OR = 1,08, 95% CI 0,50 – 2,32) (Thompson et al. 2011). Pacijenti sa ranim stadijem RA nemaju povećan rizik za razvoj bilo kojeg karcinoma neovisno o tome primaju li biološku terapiju ili DMARD-ove.
- Sigurnost primjene adalimumaba u RA, PsA, AS, JIA i Chronovoj bolesti prikazana je u studiji koja je obuhvatila podatke iz 71 kliničkog istraživanja. Obuhvaćeno je 23.458 bolesnika liječenih adalimumabom. Rizik za razvoj bilo kojeg tumora kod bolesnika liječenih adalimumabom, neovisno od koje upalne reumatske bolesti liječeni, je gotovo isti kao kod referentne opće populacije. SIR za RA je iznosio 0,93 (95% CI 0,82 – 1,06), za AS 0,51 (95% CI 0,16 – 0,19) i za PsA 0,68 (95% CI 0,22 – 1,59). Kod oboljelih od JIA nije zabilježen niti jedan karcinom (Burmester et al. 2013).
- U Švedskoj je 2009. godine provedena studija s ciljem da se utvrdi ukupni rizik za razvoj karcinoma kod primjene inhibitora TNF- α . Skupljeni su podaci iz švedskih registara bioloških lijekova, reumatskih bolesti i karcinoma te je napravljena analiza. Ukupni broj oboljelih od RA i liječenih inhibitorima TNF- α je bio 6.366. Ta skupina je uspoređena sa populacijom oboljelih od RA koji nisu primali biološku terapiju (61.160), sa skupinom koja je počela terapiju

MTX-om (5.989), skupinom koja je počela liječenje ostalim DMARD-ovima (1.838) i na kraju sa općom populacijom Švedske. U skupini bolesnika liječenih inhibitorima TNF- α zabilježeno je 240 slučajeva maligne bolesti, a u skupini koji nisu primali biološku terapiju zabilježeno je 4.244 slučajeva malignog oboljenja što statističkom obradom daje rezultat relativnog rizika od 1,0 što znači da prema ovom istraživanju nema razlike u riziku od obolijevanja od malignih bolesti u bolesnika liječenih inhibitorima TNF- α i DMARD-ovima (RR = 1,0, 95% CI 0,86 – 1,15) (Askling et al. 2009). Slični rezultati su zabilježeni i u usporedbi sa druge dvije skupine oboljelih, onih liječenih MTX-om i skupinom bolesnika koji nisu liječeni DMARD-ovima niti MTX-om, kao i u općoj populaciji. Incidencija i relativni rizik za razvoj karcinoma nisu se povećali sa duljinom trajanja terapije.

- Studija provedena na temelju podataka iz Danskog registra za biološku terapiju u reumatologiji (DANBIO) u razdoblju od 2000. do 2008. godine dala je slične rezultate. Uspoređeni su podaci 3.347 bolesnika oboljelih od RA koji su liječeni inhibitorima TNF- α i 3.812 bolesnika sa RA koji nisu bili liječeni inhibitorima TNF- α . Omjer rizika u skupini liječenih inhibitorima TNF- α je iznosio 1,02 (95% CI 0,80 – 1,30) u usporedbi sa skupinom koja nije primala biološku terapiju (Dreyer et al. 2013). U navedenom istraživanju nije nađen ukupni povećani rizik obolijevanja od maligne bolesti kod liječenih inhibitorima TNF- α . Uspoređujući sa općom populacijom, rizik obolijevanja od malignih bolesti je nešto veći (SIR = 1,27, 95% CI 1,08 – 1,49) (Dreyer et al. 2013).
- Još jedan dokaz u prilog tome da nema povećanog rizika dolazi iz meta-analize provedene 2012. godine koja je objedinjavala 63 randomizirane studije koje su uključile ukupno 29.423 pacijenata. Studija je usporedila pacijente oboljele od RA liječene inhibitorima TNF- α ili drugim biološkim lijekovima (abatacept, anakinra, rituksimab, tocilizumab) i njihove kombinacije s DMARD-ovima s kontrolnom skupinom. U istraživanju nije dokazana povećana stopa incidencije malignih bolesti kod pacijenata liječenih biološkim lijekovima (abatacept, rituximab, tocilizumab, anakinra) u vremenu praćenja od najmanje 24 tjedana osim jedne iznimke. Utvrđen je blago povišen rizik kod pacijenata liječenih sa kombinacijom inhibitora TNF- α i MTX (OR = 2,1, 95% CI 1,1 – 3,9)

u trajanju od 52 tjedana. U studiji je naglašeno da s drugim statističkim analizama rezultat nije bio statistički značajan te da je važnost ovog podatka zapravo upitna (Lopez-Olivio et al. 2012).

- Japanska studija je između ostalih štetnih učinaka pručavala i rizik obolijevanja od malignih bolesti kod bolesnika liječenih inhibitorom IL-6 (tocilizumabom). U kohorti od 5.573 pacijenata koji su praćeni tijekom 3 godine, zabilježeno je 0,83/100 osoba-godina novih slučajeva karcinoma (2,24%). Standardizirani omjer incidencija je iznosio 0,79 (95% CI 0,66 – 0,95) (Yamamoto et al. 2015) što ukazuje da nema ukupnog povišenog rizika za razvoj karcinoma kod liječenih tocilizumabom.
- Istraživanje u Finskoj na temelju podataka iz nacionalnog registara je analiziralo kolika je učestalosti pojave malignih bolesti kod bolesnika oboljelih od RA liječenih inhibitorima TNF- α (infliksimab, etanercept, adalimumab), rituksimabom ili konvencionalnim DMARD-ovima. U studiji su sudjelovala 3.762 bolesnika i zabilježene su 92 maligne bolesti. Omjer incidencija je iznosio 8,4 (95% CI 6,7 - 10). Omjer je bio najveći kod bolesnika liječenih konvencionalnim DMARD-ovima (IR = 12, 95% CI 8,6 - 17) i rituksimabom (IR = 9,5, 95% CI 3,8 – 2,0), a najniži kod liječenih infliksimabom (IR = 5,8, 95% CI 2,8 - 11) (Aaltonen et al. 2015). Nakon analize podataka prema dobi i spolu nije nađena statistički značajna razlika u omjeru incidencija malignih bolesti kod liječenih konvencionalnim DMARD-ovima ili istraživanim biološkim lijekovima. Također, usporedivši biološku terapiju i konvencionalne DMARD-ove rizik za razvoj maligne bolesti je manji kod bioloških lijekova, osim kod terapije rituksimabom. Iako, nakon analize svih podataka prema dobi i spolu, jedini rizik povezan sa razvojem maligne bolesti je dob, zaključuju u studiji.

5.2. Rizik od malignih hematoloških bolesti

Podaci koji govore o povezanosti terapije inhibitorima TNF- α i povećanom riziku za razvoj malignih hematoloških bolesti kod bolesnika oboljelih od sistemskih upalnih reumatskih bolesti, posebice limfoma, su dvojaki. Neki autori smatraju da je kronična upala, a ne njezino liječenje, povezana sa povećanim rizikom od limfoma kod oboljelih od RA (Baecklund et al. 2006).

- FDA je 2003. godine prikazala podatke prema kojima je zabilježeno 70 slučajeva limfoma u skupini od ukupno 140.000 bolesnika koji su bili liječeni etanerceptom (Hyrich 2015). Standardizirani omjer incidencija (SIR) za etanercept je iznosio 2,3 – 3,5. Omjer incidencija za oboljele od RA je procijenjen na 2.
- FDA je 2004. godine proizvođačima infliksimaba u SAD-u izdala upozorenje o povećanom riziku za razvoj limfoma koji je morao stajati na svim pakiranjima lijeka (Everitt 2004).
- Podaci iz regionalnog registra u južnoj Švedskoj (eng. *The South Swedish Arthritis Treatment Group*) također upućuju na mogući povećani rizik od razvoja limfoma. Registar obuhvaća oko 90% bolesnika sa RA navedenog područja. 757 bolesnika uključenih u registar je liječeno etanerceptom ili infliksimabom. Oni su uspoređeni sa grupom od 800 pacijenata liječenih konvencionalnim DMARD-ovima. U grupi koja je liječena biološkom terapijom zabilježeno je ukupno 16 tumora, od toga 5 limfoma, dok je u kontrolnoj grupi zabilježeno 69 tumora, uključujući 2 limfoma. Omjer incidencija (SIR) za razvoj bilo koje maligne bolesti je za prvu grupu iznosio 1,1 (95% CI 0,6 – 1,8) a za kontrolnu grupu 1,4 (95% CI 1,1 – 1,8). Omjer incidencija (SIR) za limfom je u grupi liječenih TNF- α inhibitorima bio 11,5 (95% CI 3,7 – 26,9) što je statistički značajan rezultat u odnosu na omjer incidencija za grupu liječenu DMARD-ovima koji je iznosio 1,3 (95% CI 0,2 – 4,5) (Geborek et al. 2005).
- Studija iz Japana na uzorku od 5.573 pacijenata je proučavala koliki je rizik pojave limfoma u bolesnika oboljelih od upalnih reumatskih bolesti liječenih tocilizumabom. Od svih zabilježenih sijela malignih bolesti, samo učestalost limfoma je bila znatno povišena kod bolesnika liječenih tocilizumabom u usporedbi sa općom japanskom populacijom (SIR = 3,13, 95% CI 1,82 – 5,39), dok učestalost leukemije nije bila veća u usporedbi sa općom populacijom (SIR = 0,54, 95% CI 0,08 – 3,83) (Yamamoto et al. 2015).

Provedeno je nekoliko velikih studija koje su imale za cilj dokazati povezanosti liječenja inhibitorima TNF- α i obolijevanje od limfoma u bolesnika oboljelih od

upalnih reumatskih bolesti. Sve provedene studije, unatoč nekim ograničenjima nisu uspjele dokazati povezanost.

- Retrospektivno kohortno istraživanje u Švedskoj provedeno na oboljelima od RA koje je uključivalo više od 50.000 ispitanika dovelo do sljedećih rezultata: bolesnici oboljeli od RA su bili pod povećanim rizikom za limfom (SIR 1,9) i leukemiju (SIR 2,1) u usporedbi sa općom populacijom, dok su oni na terapiji inhibitorima TNF- α imali gotovo tri puta veći rizik za obolijevanje od limfoma (SIR 2,9). No, nakon obrade i standardizacije podataka prema spolu, dobi i trajanju bolesti rizik kod pacijenata na TNF- α terapiji je bio isti kao i kod onih koji nisu bili liječeni inhibitorima TNF- α (Askling et al. 2005).
- U SAD-u je provedeno istraživanje na temelju podataka dostupnih iz Nacionalnog registra za reumatske bolesti. U istraživanje je bilo uključeno 19.591 bolesnika koji su u razdoblju od 1998. do 2005. ispunjavali upitnike o svom stanju. 55,3% bolesnika je bilo liječeno inhibitorima TNF- α , a 68% je liječeno MTX-om. Omjer šansi (OR) za limfom kod pacijenata sa RA na terapiji inhibitorima TNF- α u usporedbi s RA pacijentima koji nisu liječeni inhibitorima TNF- α je bio 1,0 (95% CI 0,6 – 1,8) što je statistički neznačajan rezultat i govori da nema povezanosti između terapije inhibitorima TNF- α i rizika za razvoj limfoma. Omjer šansi za limfom u bolesnika koji su liječeni konkomitantno inhibitorima TNF- α i MTX-om u usporedbi sa bolesnicima koji su liječeni samo MTX-om je iznosio 1,1 (95% CI 0,6 – 2,0). Promatrano zasebno, ni infliksimab ni etanercept ne povezuju se sa povećanim rizikom za limfom (Wolfe & Michaud 2007).
- Analiza već prije spominjanog DANBIO registra u Danskoj je pokazala da ne postoji povećani rizik za razvoj non-Hodgkin limfoma u pacijenata oboljelih od reumatoidnog artritisa i drugih upalnih artropatija liječenih sa inhibitorima TNF- α u usporedbi sa neliječenim pacijentima (Hyrich 2015).
- RATIO registar u Francuskoj je osnovan s ciljem da se skupe podaci o svim slučajevima oportunističkih infekcija i limfomima povezanih sa liječenjem inhibitorima TNF- α neovisno o osnovnoj bolesti, te da se identificiraju rizični faktori i usporedi rizik među različitim biološkim lijekovima. Na temelju analize

podataka prikupljenih od 2004. do 2006. godine provedeno je *case-control* istraživanje u kojem je zabilježeno 38 limfoma (29 non-Hodgkin limfoma, 5 Hodgkin limfoma i 2 Hodgkin-like limfoma) kod bolesnika oboljelih od upalnih reumatskih bolesti liječenih inhibitorima TNF- α . Isto istraživanje je uključilo i 74 bolesnika liječena inhibitorima TNF- α u kojih se nije zabilježio razvoj limfoma, koristeći francusku populaciju kao referentnu (Mariette et al. 2011). Rizik za razvoj limfoma kod bolesnika liječenih inhibitorima TNF- α je bio povećani u odnosu na opću populaciju (SIR 2,4, 95% CI 1,7 – 3,2), dok je rizik kod populacije s teškim upalnim reumatskim bolestima koji nisu bili liječeni inhibitorima TNF- α bio gotovo isti kao kod bolesnika liječenih inhibitorima TNF- α . Studija nije uspjela dokazati povećani rizik za razvoj limfoma kod pacijenata oboljelih od teških upalnih reumatskih bolesti na terapiji inhibitorima TNF- α , već je rizik u obje skupine gotovo identičan. Veći rizik se pokazao za infliksimab i adalimumab nego za etanercept (Hyrich 2015).

- U Švedskoj je provedeno istraživanje kojemu je bio cilj utvrditi rizik za razvoj limfoma kod oboljelih od AS i PsA na biološkoj terapiji. Prikupljeni su podaci iz nacionalnih registara u razdoblju od 2001. do 2011. godine. Oboljelih od AS je bilo 8.707 od čega je 1.908 liječeno inhibitorima TNF- α . Oboljelih od PsA je bilo 19.283, od čega je 2.605 liječeno inhibitorima TNF- α . Podaci su uspoređeni sa općom populacijom. U studiji nije nađen povećani rizik za razvoj limfoma kod pacijenata sa AS u odnosu na opću populaciju (HR = 0,9, 95% CI 0,5 – 1,6) dok kod oboljelih od PsA postoji blago povišeni rizik (HR = 1,2, 95% CI 0,9 - 1,7). Kada se oboljeli od PsA liječeni inhibitorima TNF- α usporede sa onima liječenima MTX-om ili sulfasalazinom rizik je nešto veći kod konvencionalne terapije (HR = 1,7, 95% CI 1,0 – 3,1) (Hellgren et al. 2014). Studija zaključuje da nema povećanog rizika za razvoj limfoma kod oboljelih od AS dok je kod PsA tek malo povišen.

5.3. Rizik od solidnih malignih tumora

Pri primjerni biološke terapije postoji određena zabrinutost za razvoj solidnih tumora. Najčešći solidni tumori koji se javljaju zabilježeni u dostupnoj literaturi su: karcinom pluća, dojke, kolorektalni i gastroezofagelani karcinom, karcinomi ženskog

reproduktivnog sustava i prostate. U sljedećim navedenim istraživanjima predmet interesa je bio upravo rizik od razvoja solidnih malignih tumora.

- S ciljem da se ispita sigurnost inhibitora TNF- α , provedena je meta-analiza 18 randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja koja je uključivala 8.808 pacijenata oboljelih od RA liječenih adalimumabom, infliksimabom i etanerceptom. Navedena analiza nije pronašla statistički značajno povećanje rizika za razvoj solidnih malignih tumora (Leombruno et al. 2009).
- Švedska studija koja se bazirala na podacima iz švedskog nacionalnog registra također nije našla povećani rizik za razvoj karcinoma, već navodi da rizik nije ništa veći od onog koji proizlazi iz same dijagnoze upalne reumatske bolesti (Hyrich 2015).
- Studija provedena također u Švedskoj sastojala se od tri skupine pacijenata sa RA. Prva skupina se sastojala od bolesnika već oboljelih od RA koja je uključivala 53.067 bolesnika u razdoblju od 1990. do 2003. godine. Druga skupina je uključivala 3.703 novooboljela bolesnika u razdoblju od 1995. do 2003. godine. U trećoj skupini su bili pacijenti liječeni inhibitorima TNF- α , ukupno 4.160 bolesnika, u razdoblju od 1999. do 2003. godine. Da bi bili potpuni, podaci su obrađeni zajedno sa podacima iz švedskog nacionalnog registra za rak. U prvoj skupini zabilježeno je ukupno 3.379 karcinoma i ta skupina je bila pod neznatno povećanim rizikom za razvoj karcinoma (SIR = 1,05, 95% CI 1,01 – 1,08). U 20 - 50% je bio povećani rizik za karcinome povezane sa pušenjem i čak 70% povećan rizik za sve kožne karcinome osim melanoma. Nasuprot tome, rizik za razvoj karcinoma dojke je bio smanjen za 20%, a za kolorektalni karcinom 25%. U drugoj skupini bolesnika zabilježeno je ukupno 138 karcinoma sa gotovo identičnim rizikom (SIR = 1,01, 95% CI 0,9 – 1,3) za sve gore navedene solidne karcinome, osim što rizik za kolorektalni karcinom nije bio smanjen. U skupini liječenih sa TNF- α inhibitorima zabilježeno je ukupno 67 solidnih karcinoma te je rizik bio također gotovo identični kao kod ostalih pacijenata sa RA (SIR = 0,9, 95% CI 0,7 – 1,2) (Askling et al. 2005).

- Prema podacima BSRBR-RA (eng. *British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis*) također nema povećanog rizika za solidne tumore kod bolesnika liječenih inhibitorima TNF- α u usporedbi sa bolesnicima koji nikad nisu primili biološku terapiju. Studija je obuhvatila bolesnike oboljele od RA i to 11.767 bolesnika liječenih blokatorima TNF- α i 3.249 pacijenta koji su liječeni standardnim DMARD-ovima. U grupi bolesnika liječenih biološkom terapijom zabilježen je 427 solidni tumor, dok su u skupini bolesnika liječenih standardnim DMARD-ovima zabilježena 136 tumora. Najčešća sijela karcinoma su bila pluća, dojka, kolorektalni karcinom, karcinomi ženskog reproduktivnog sustava i gastroezofagealni karcinomi. Nakon obrade podataka zaključak je bio da nema povećanog rizika kod liječenih inhibitorima TNF- α (HR = 0,83, 95% CI 0,64 – 1,07). Relativni rizik također nije bio povišen (Mercer et al. 2015).
- Studija iz 2015. godine provedena od strane švedskih znanstvenika nije našla povećani rizik od razvoja solidnih malignih tumora. U kliničkoj studiji koja je trajala 11 godina praćena je populacija oboljelih od RA koji su liječeni rituksimabom. Cilj studije je bio ustanoviti eventualne dugoročne posljedice terapije. Najčešći solidni tumor je bio karcinom dojke (0,14/100 osoba-godina, 95% CI 0,08 – 0,22) (van Vollenhoven et al. 2015), što je manje u usporedbi sa prijašnjim deskriptivnim istraživanjima za RA (0,21/100 osoba godina, 95% CI 0,17 – 0,26) (Wolfe & Michaud 2007). Standardizirani omjer incidencija za karcinom dojke je iznosio 0,63 (95% CI 0,79 – 0,90) što govori da nema povišenog rizika u usporedbi sa prethodnim epidemiološkim istraživanjima sigurnosti rituksimaba kod RA (SIR = 0,84, 95% CI 0,79 – 0,90) (Smitten et al. 2008).

5.4. Rizik od karcinoma kože i melanoma

Provedeno je mnogo studija koje su htjele dokazati povećani rizik bazocelularnog (BCC) i spinocelularnog (SCC) karcinoma te invazivnog melanoma, kod bolesnika liječenih inhibitorima TNF- α . Meta-analize podataka iz registara, deskriptivna istraživanja i randomizirane studije su i dokazale nešto veći rizik za navedene tumore (Hyrich 2015). Međutim, velike deskriptivne studije nisu to potvrdile, već

su pokazale da je povećan ukupni rizik od razvoja malignih kožnih tumora kod svih bolesnika sa RA neovisno o tome jesu li liječeni inhibitorima TNF- α .

- Britanska studija je analizirala podatke iz britanskog registra biološke terapije za bolesnike oboljele od RA (BSRBR-RA) od 2001. do 2008. godine s ciljem da se utvrdi koliki je rizik za obolijevanje od BCC i SCC u bolesnika oboljelih od RA u usporedbi sa općom populacijom. 11.881 bolesnik je liječen nekim od inhibitora TNF- α , dok je 3.629 bolesnika liječeno standardnim nebiološkim DMARD-ovima. Rezultati studije su pokazali da je rizik za razvoj BCC i SCC povećan u bolesnika oboljelih od RA u odnosu na opću populaciju kod bolesnika liječenih inhibitorima TNF- α (SIR = 1,72, 95% CI 1,43 – 2,04) i kod terapije bolesnika liječenih klasičnim DMARD-ovima (SIR = 1,83, 95% CI 1,30 – 2,50). Obzirom na navedeno istraživači zaključuju da je povećan rizik od BCC i SCC kod bolesnika oboljelih od RA, no nije se dokazao dodatni povećani rizik pri primjeni lijekova iz skupine TNF- α blokatora (Mercer et al. 2012).
- Analizirajući dostupne podatke iz britanskog registra biološke terapije za bolesnike oboljele od RA (BSRBR-RA) provedena je studija koja je proučavala rizik za razvoj „novog“ BCC i SCC kod bolesnika liječenih od upalne reumatske bolesti koji su ranije, prije početka studije, imali dijagnosticiran BCC ili SCC. Od ukupno 283 bolesnika uključena u istraživanje, 177 ih je liječeno blokatorima TNF- α , a 106 nebiološkim DMARD-ovima. Gruba stopa incidencije za BCC je bila 10 puta veća u skupini bolesnika sa ranije dijagnosticiranim BCC i SCC u usporedbi sa onim bolesnicima koji prije provođenja studije nisu imali dijagnozu BCC ili SCC. Međutim, rizik nije bio povećan u skupini koja je liječena biološkim lijekovima, već kod pacijenata na terapiji klasičnim DMARD-ovima. Rizik za bolesnike liječene inhibitorima TNF- α je iznosio 0,70 (95% CI 0,26 – 1,94) (Mercer et al. 2012).
- Sistematski pregled literature i meta-analiza na temelju podataka koji su prikupljeni iz raznih baza podataka (*MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews*) te iz podataka objavljenih od uglednih

reumatoloških društava (*American College of Rheumatology, European League against Rheumatism, British Society for Rheumatology*) dali su vrlo iscrpne rezultate o riziku liječenja inhibitorima TNF- α i kožnih karcinoma. Rezultati 4 studije koje su uključivale preko 28.000 bolesnika su pokazali da bolesnici koji su liječeni inhibitorima TNF- α imaju veći rizik za razvoj BCC i SCC (RR = 1,45, 95% CI 1,15 – 1,76). Osim toga, studija je prikazala podatke i za razvoj invazivnog melanoma, prema kojima je povećan relativni rizik od njihovog razvoja u bolesnika liječenih inhibitorima TNF- α (RR = 1,79, 95% CI 0,92 – 2,67) (Mariette et al. 2011).

- EMA (*European Medicines Agency*) je u svrhu boljeg prepoznavanja nuspojava liječenja inhibitorima TNF- α zatražila da se provedu istraživanja o mogućim štetnim učincima. Provedena je meta-analiza podataka 74 randomizirane kliničke studije o terapiji inhibitorima TNF- α koja je uključivala 15.418 pacijenata. Rezultati su pokazali značajno povećani rizik za razvoj karcinoma kože kod bolesnika liječenih inhibitorima TNF- α (RR = 2,02, 95% CI 1,11 – 3,95) (Askling et al. 2006).
- Studija danskog registra za liječenje biološkim lijekovima u reumatologiji (DANBIO) je usporedila podatke za 3.347 pacijenata na terapiji inhibitorima TNF- α i 3.812 pacijenata koji nisu liječeni biološkim lijekovima. U studiju su uključeni bolesnici oboljeli od RA, PsA i AS. Podatci su pokazali da nema značajno povećanog rizika za razvoj karcinoma kože u bolesnika liječenih blokatorima TNF- α u odnosu na bolesnike liječene klasičnim, nebiološkim DMARD-ovima (HR = 1,10, 95% CI 0,69 – 1,76), dok je rizik u odnosu na opću populaciju ipak bio povećan (SIR = 1,92, 95% CI 1,42 – 2,59) (Dreyer et al. 2013).
- Velika prospektivna kohortna studija provedena u Švedskoj, u razdoblju od 2001. do 2010. godine koja je uključivala bolesnike oboljele od RA je proučavala rizik za razvoj melanoma kože. U istraživanje je uključeno 10.878 bolesnika liječenih nekim od inhibitora TNF- α i 42.198 bolesnika koji nisu liječeni biološkom terapijom. Spomenute kohorte su uspoređene sa općom švedskom populacijom koja je brojila 162.743 osobe. Kod

bolesnika koji nisu primali biološku terapiju zabilježeno je 113 slučaja invazivnog melanoma (HR = 1,2, 95% CI 0,9 – 1,5). U skupini koja je primala inhibitore TNF- α zabilježeno je 38 slučajeva melanoma (HR = 1,5, 95% CI 1,0 – 2,2) što ukazuje na povećani rizik za razvoj invazivnog melanoma. Kod opće populacije zabilježeno je 393 slučaja melanoma (Raaschou et al. 2013). Studija zaključuje da bolesnici oboljeli od RA koji nisu liječeni inhibitorima TNF- α nisu pod značajnim rizikom za razvoj invazivnog melanoma u usporedbi sa općom populacijom, dok su bolesnici liječeni inhibitorima TNF- α izloženi 50% većem riziku za razvoj invazivnog melanoma.

5.5. Rizik od novih malignoma kod bolesnika sa ranije dijagnosticiranim malignomom

Provedena su brojna istraživanja kojima je cilj bio utvrditi postoji li kod osoba oboljelih od RA sa već dijagnosticiranom malignom bolešću povećani rizik od nastanka nekog drugog malignog tumora ukoliko primaju biološku terapiju. Manjak podataka o toj skupini bolesnika nije mogao iznjedriti značajnije rezultate što je i prihvatljivo jer su ti bolesnici pod iznimnim rizikom (Hyrich 2015).

U Velikoj Britaniji je na osnovi podataka prikupljenih u BSRBR-RA provedena studija koja se bavila upravo tom problematikom. U studiju je uključeno 14.000 bolesnika s RA, od kojih je njih 293 imalo primarni karcinom. 177 bolesnika je liječeno inhibitorima TNF- α , a 117 klasičnom terapijom nebiološkim DMARD-ovima (1 pacijent je zamijenio skupine). U skupini koja je liječena inhibitorima TNF- α verificirano je 25,3 karcinoma/1000 osoba-godina, dok je u skupini liječenih DMARD-ovima zabilježeno 38,3 karcinoma/1000 osoba-godina. Rizik za razvoj novog karcinoma je bio gotovo isti u obje skupine, odnosno nakon analize svih podataka omjer šansi je iznosio 0,58 (95% CI 0,23 – 1,43) za grupu liječenih inhibitorima TNF- α . Iako, u grupi liječenih inhibitorima TNF- α bolesnici koji su već od ranije bolovali od melanoma, razvili su novi karcinom (3 od 17 osoba, 18%) u usporedbi sa pacijentima na terapiji klasičnim DMARD-ovima kod kojih nije zabilježen razvoj niti jednog novog karcinoma (Dixon et al. 2010). Prema ovoj studiji nema povećanog rizika za liječenje inhibitorima TNF- α kod oboljelih od RA i maligne bolesti, iako je potreban veliki

oprez. Sami autori zaključuju da je moguće da rezultati nisu reprezentativni zbog pogreške prilikom određivanja kriterija za uključivanje bolesnika u kliničko ispitivanje i samim time odabira bolesnika. Je li dijagnoza melanoma sama za sebe veći rizik za razvoj nekog drugog karcinoma pokazat će neke buduće studije.

Iako su podaci iz postojećih studija zapravo malobrojni, oni ukazuju da terapija inhibitorima TNF- α ne utječe na prognozu kod pacijenata koji razviju karcinom tijekom liječenja što pokazuju rezultati sljedećih istraživanja. Cilj istraživanja je bio dati podatke o kliničkoj prezentaciji i ishodu karcinoma koji su dijagnosticirani tijekom ili nakon završetka terapije inhibitorima TNF- α . Istraživanje je provedeno u Švedskoj, sa podacima dostupnim iz nacionalnih registara, a uključivalo je ukupno 78.483 ispitanika. Rezultati su pokazali da ne postoji razlika u riziku za napredovanje stadija karcinoma ili smrti kod oboljelih od karcinoma, bilo da su liječeni inhibitorima TNF- α ili klasičnim DMARD-ovima (RR = 1,1, 95% CI 0,8 – 1,6) (Raaschou et al. 2011).

6. ZAKLJUČAK

Uvođenjem biološke terapije kao standardnog modaliteta liječenja upalnih reumatskih bolesti poboljšala se kvaliteta života bolesnika i njihov funkcionalni status. Obzirom da biološki lijekovi postaju sve više zastupljeni u liječenju bolesnika oboljelih od upalnih reumatskih bolesti postavlja se pitanje sigurnosti njihove primjene. Rizik od razvoja maligne bolesti kao nuspojave liječenja biološkim lijekovima je stoga opravdan.

Provedene su brojne epidemiološke studije koje su istraživale sigurnost primjene bioloških lijekova u oboljelih od različitih upalnih reumatskih bolesti sa svrhom da se utvrdi sigurnost primjene upravo u aspektu rizika od razvoja malignih bolesti. Najviše studija dostupnih u literaturi je provedeno za inhibitore TNF- α , obzirom da su to lijekovi koji su najduže u primjeni, dok je broj provedenih studija za ostale biološke lijekove manji. Rezultati se razlikuju, neka istraživanja su našla značajnu povezanost u primjeni biološkog lijeka sa obolijevanjem od maligne bolesti dok neka nisu. Rezultati su različiti ovisno o tome koji je biološki lijek korišten i koje je sijelo maligne bolesti. Prema navedenim istraživanjima rizik je najveći za obolijevanje od maligne hematološke bolesti te razvoja nove maligne bolesti kod bolesnika sa već ranije dijagnosticiranom malignom bolesti. Obzirom na ranije navedeno, tumačenju rezultata treba pristupiti oprezno, uvažavajući napomene autora istraživanja da se uzme u obzir vrsta studije (deskriptivna, kohortno istraživanje, klinička studija), način prikupljanja podataka, veličina uzorka, sustavne greške i moguća greška u uzorkovanju.

Potrebno je prikupiti dodatne podatke i provesti dodatne studije na većem broju bolesnika kako bi se dobili reprezentativniji i pouzdani rezultati.

Primjena bioloških lijekova u liječenju bolesnika oboljelih od upalnih reumatskih bolesti je svakako veliki napredak u zaustavljanju progresije bolesti i razvoju oštećenja. Ukoliko se biološki lijekovi primjenjuju prema preporukama i smjernicama nacionalnih reumatoloških društava, odnosno smjernicama Europske lige za borbu protiv reumatizma, učinkovitost njihove primjene je svakako opravdana.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru dr.sc. Mislavu Cerovcu, dr.med na predloženoj temi, uloženom trudu, stručnoj pomoći i savjetima u pisanju ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci, ljubavi i savjetima koje su mi pružili tijekom studiranja.

Hvala Antoniu na svemu.

Hvala svim prijateljima i onima koji su uljepšali moje studentske dane.

8. LITERATURA

1. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, Sokka T, Aronen P, Relas H, Valleala H, Rantalaiho V, Piriälä L, Puolakka K, Uusitalo T, Blom M, Konttinen YT, Nordström D (2015) Rates of Serious Infections and Malignancies Among Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Either Tumor Necrosis Factor Inhibitor or Rituximab Therapy. *J Rheumatol* 42:372-378.
2. Anić B, Mayer M (2014) Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Reumatizam* 61(2):19-23.
3. Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A, Sundström C, Bertilsson L, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, Klareskog L, Feltelius N (2005) Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 64:1414-1420.
4. Askling J, Fored CM, Geborek P, Jacobsson LT, van Vollenhoven R, Feltelius N, Lindblad S, Klareskog L (2006) Swedish registers to examine drug safety and clinical issues in RA. *Ann Rheum Dis* 65(6):707-712.
5. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Fored CM, Baecklund E, Dackhammar C, Feltelius N, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, Klareskog L (2009) Cancer risk in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapies: Does the Risk Change With the Time Since Start of Treatment? *Arthritis Rheum* 60:3180-3189.
6. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, Catrina AI, Rosenquist R, Feltelius N, Sundström C, Klareskog L (2006) Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54(3):692-701.
7. Bertazza L, Mocellin S (2010) The Dual Role of Tumor Necrosis Factor (TNF) in Cancer Biology. *Curr Med Chem* 17(29): 3337-3352.
8. Bongartz T, Alex JS, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V (2006) Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies: Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. *JAMA* 295: 2275-2285.

9. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM (2002) Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy and Lymphoma Development: Twenty-six Cases Reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 46: 3151-3158.
10. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda APM (2013) Adalimumab: long term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 72: 517-524.
11. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Ivanišević G, Jelić M, Kovač I, Laktašić Terjavić N, Perić P, Tepšić N (2004) *Fizikalna i rehabilitacijska medicina*. Zagreb. Medicinska naklada.
12. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Hyrich KL, Symmons DPM (2010) Influence of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy on Cancer Incidence in Patients With Rheumatoid Arthritis Who Have Had a Prior Malignancy: Results From the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res* 62: 755-763.
13. Doko S. *Biološka terapija upalnih artropatija* (Internet). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2014. Datum pristupa: 15. veljače 2016.
14. Dreyer L, Mellekjær L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE, Juulsgaard Ellingsen TJ, Hansen TH, Jensen DV, Linde L, Lindegaard HM, Rasmussen Loft AG, Nordin H, Omerovic E, Rasmussen C, Schlemmer A, Tarp U, Hetland ML (2013) Incidences of overall and site specific cancers in TNF α inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides- a follow- up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis* 72: 79-82.
15. Everitt, DE. Important drug warning. www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/remicade_dearhcp.pdf. Datum pristupa 15. ožujka 2016.
16. Francetić I (2015) Sigurnost i korist bioloških lijekova. http://www.cybermed.hr/clanci/sigurnost_i_korist_bioloskih_lijekova. Datum pristupa 24. ožujka 2016.
17. Geborek P, Bladström A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, Olsson H, Jacobsson LTH (2005) Tumour necrosis factor blockers do not increase

- overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 64:699-703.
18. Grazio S (2012) Nove terapijske strategije u reumatologiji. *Vaše zdravlje*. <http://www.vasezdravlje.com/izdanje/clanak/2636/>. Datum pristupa 9. travnja 2016.
 19. Grivennikov S, Greten F, Karin M (2010) Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell* 140: 883-899.
 20. Harrison M, Obermueller E, Maisey N, Hoare S, Edmonds K, Li N, Chao D, Hall K, Lee C, Timotheadou E, Charles K, Ahern R, King DM, Eisen T, Corringham R, DeWitte M, Balkwill F, Gore M (2007) Tumor Necrosis Factor α As a New Target for Renal Cell Carcinoma: Two Sequential Phase II Trials of Infliximab at Standard and High Dose. *J Clin Oncol* 25:4542-4549.
 21. Hellgren K, Smedby KE, Backlin C, Sundstrom C, Feltelius N, Eriksson JK, Baecklund E, Askling J (2014) Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and Risk of Malignant Lymphoma. *Arthritis Rheum* 66:1282-1290.
 22. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (2015) Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu. Zagreb. Web izdanje.
 23. Hyrich KL (2015) Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Risk of malignancy. <http://www.uptodate.com>. Datum pristupa 20. siječnja 2016.
 24. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC (2009) The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 68: 1136-1145.
 25. Lopez-Olivio MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Polo-Cueto J, Gonzales-Crespo MR, Fulton S, Suarez-Almazor ME (2012) Risk of Malignancies in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Therapy: A Meta-analysis. *JAMA* 308(9): 898-908
 26. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, Walsh C, Lawson R, Reynolds A, Emery P (2011) Malignancies associated with tumr necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 70:1895-1904.
 27. Mercer LK, Green AC, Galloway JB, Davies R, Lunt M, Dixon WG, Watson KD, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre

- Consortium, Symmons DPM, Hyrich KL (2012) The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 71:869-874.
28. Mercer LK, Lunt M, Low ALS, Dixon WG, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL, BSRBR Control Centre Consortium (2015) Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 74: 1087-1093.
29. Raaschou P, Simard JF, Neovius M, Askling J (2011) Does Cancer That Occurs During or After Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Have a Worse Prognosis? A National Assessment of Overall and Site-Specific Cancer Survival in Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Biologic Agents. *Arthritis Rheum* 63:1812-1822.
30. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J (2013) Rheumatoid arthritis, anti-tumor necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ* 346: 1939.
31. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S (2008) A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 10:R45.
32. Stone J (2012) Overview of biologic agents in the rheumatic diseases. <http://www.uptodate.com>. Datum pristupa 20. siječnja 2016.
33. Symmons D (1995) Excess mortality in rheumatoid arthritis-is it the disease or the drugs? *J Rheumatol* 22:2200.
34. Thompson AE, Rieder SW, Pope JE (2011) Tumor Necrosis Factor Therapy and the Risk of Serious Infection and Malignancies in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 63: 1479-1485.
35. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB (2015) Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol* 42: 1761-1766.
36. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (2008) *Interna medicina*. Zagreb. Naklada Ljevak.

37. Wolfe F, Michaud K (2007) Biologic Treatment of Rheumatoid Arthritis and the Risk of Malignancy: Analyses From a Large US Observational Study. *Arthritis Rheum* 56: 2886-2895.
38. Yamamoto K, Goto H, Hirao K, Nakajima A, Origasa H, Tanaka K, Tomobe M, Totsuka K (2015) Long-term Safety of Tocilizumab: Results from 3 Years of Followup Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. *J Rheumatol* 42: 1368-1375.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 9. kolovoza 1991. godine u Čakovcu. Srednju školu Gimnaziju Josipa Slavenskog Čakovec završila sam s odličnim uspjehom 2010. godine. Za vrijeme gimnazijskog školovanja sudjelovala sam u brojim izvannastavnim aktivnostima te trenirala rukomet. Iste godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, te kao redovna studentica upisujem šestu godinu studija u akademskoj godini 2015./2016.

Tijekom studija obavljala sam dužnost demonstratora na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC Zagreb iz predmeta Klinička propedeutika kroz dvije akademske godine. Također, sudjelovala sam na nekoliko studentskih kongresa – CROSS, te kao volonter i član Udruge mladih Efekt u suradnji sa Zavodom za javno zdravstvo Međimurske županije držala niz predavanja o spolno-prenosivim bolestima u srednjim školama u sklopu Zdravstvenog odgoja. Pohađala sam TRAUMA edukaciju studentske udruge StEPP te satove njemačkog jezika.

U slobodno vrijeme volim putovati.

Služim se njemačkim i engleskim jezikom.