

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Rogić

**Biološka terapija u kroničnoj upalnoj bolesti
crijeva u djece**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, pod vodstvom doc.dr.sc. Irene Senečić - Čala i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

KRATICE

Anti-TNF – engl. *anti-tumor necrosis factor* – protutijelo na čimbenik tumorske nekroze

PSC – primarni sklerozirajući kolangitis

AZA – azatioprin

6-MP – 6-merkaptopurin

FDA - engl. *Food and Drug Administration* – Agencija za hranu i lijekove u SAD-u

EMA – engl. *European Medicines Agency* – Europska agencija za lijekove

Fab – engl. *fragment antigen-binding region* – regija protutijela na koji se veže antigen

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

IGF-1 – engl. *Insulin-like growth factor 1* – čimbenik rasta sličan inzulinu

ECCO – engl. *European Crohn's and Colitis Organisation* – Europska organizacija za kolitis i Crohnovu bolest

ESPGHAN - engl. *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* – Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu

TT – tjelesna težina

PCDAI – engl. *Pediatric Crohn's disease Activity Index* – Pedijatrijski indeks aktivnosti Crohnove bolesti

PUCAI - engl. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* – Pedijatrijski indeks aktivnosti ulceroznog kolitisa

EBV – Epstein Barrov virus

NHL – Ne-Hodgkinov limfom

IFX – engl. *Infliximab* – infliksimab

ADA – adalimumab

CT-P13 – bioslični infliksimab

Sadržaj

1. Sažetak.....	1
2. Summary	2
3. Kronične upalne bolesti crijeva u djece	3
1. Crohnova bolest.....	3
2. Ulcerozni kolitis	6
3. Konvencionalna terapija kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece.....	8
1. Liječenje Crohnove bolesti	8
2. Liječenje ulceroznog kolitisa	10
3. Nuspojave konvencionalne terapije	11
4. Biološki lijekovi	12
1. Uloga TNF-a u patogenezi kronične upalne bolesti crijeva.....	13
2. Anti-TNF terapija u kroničnim upalnim bolestima crijeva	14
5. Biološka terapija.....	15
1. Biološka terapija (anti-TNF) Crohnove bolesti u pedijatriji	15
2. Biološka terapija (anti-TNF) ulceroznog kolitisa u pedijatriji	20
3. Gubitak odgovora na terapiju.....	22
4. Prestanak terapije	23
5. Imunogeničnost bioloških lijekova i utjecaj njihove koncentracije na klinički odgovor	23
6. Nuspojave biološke terapije.....	27
7. Kombinirana terapija	29
8. Biološka terapija u djece mlađe od 7 godina	31
9. „Step-up“ ili „Top-down“ pristup terapiji.....	32
10. Ostale i buduće biološke terapije	33
6. Bioslični lijekovi.....	34

7. Zāklučak	37
8. Zahvale	38
9. Literatura	39
10. Źivotopis	45

1. SAŽETAK

BIOLOŠKA TERAPIJA U KRONIČNOJ UPALNOJ BOLESTI CRIJEVA U DJECE

Ivan Rogić

Crohnova bolest i ulcerozni kolitis danas predstavljaju sve značajnije bolesti u pedijatrijskoj gastroenterologiji. U svakog četvrtog oboljelog od kronične upalne bolesti crijeva dijagnoza je postavljena u dječjoj dobi. Bolesti su agresivnije, zahvaćaju veći dio probavnog trakta i mogu imati značajne posljedice na rast i psihosocijalni razvoj djece. Terapijski pristup mora biti dobro optimiziran i individualiziran svakom pedijatrijskom pacijentu kako bi doveo do brze indukcije remisije te spriječio relaps bolesti. Korištenje konvencionalne terapije sa sobom nosi povećani rizik od brojnih nuspojava i gubitka odgovora na terapiju. Biološki lijekovi napravili su ogroman iskorak u liječenju i kontroli kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece. Anti-TNF lijekovi pokazali su se superiornim u indukciji remisije i terapiji održavanja. Lijekovi su se posebno pokazali učinkoviti u terapiji djece kojoj se bolest ne može kontrolirati konvencionalnom terapijom i u težim oblicima bolesti. Preporuke za korištenje anti-TNF lijekova temeljene su na ograničenim ispitivanjima provedenim na pedijatrijskim populacijama. Dosta podataka i dalje proizlazi iz ispitivanja provedenih na odraslim pacijentima. Nuspojave su rijetke, ali kada se jave mogu biti vrlo ozbiljne. Zabilježene su teške infekcije te povećan rizik za razvoj malignosti. Zbog takvih težih nuspojava potrebno je više informacija o dugoročnim posljedicama anti-TNF terapije. Stvaranje protutijela na anti-TNF lijekove i njihov utjecaj na terapiju i dalje je tema mnogih ispitivanja. Protutijela na biološke lijekove povezana su s većom incidencijom infuzijskih reakcija i smanjenjem kliničkog odgovora na terapiju. U zadnjih nekoliko godina na tržištu se pojavljuju bioslični lijekovi koji svojim djelovanjem imaju sličan profil učinkovitosti i sigurnosti kao referentni lijekovi. Oni su oslobođeni skupih licenciranja i moguće ih je proizvesti drugim, usporedivim metodama, što dovodi do smanjenja cijene proizvodnje lijeka.

Ključne riječi: kronična upalna bolest crijeva u djece, biološka terapija, anti-TNF, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, infliksimab, adalimumab, bioslični lijekovi

2. SUMMARY

BIOLOGICAL THERAPY IN CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN CHILDREN

Ivan Rogić

In pediatric gastroenterology today, Crohn's disease and ulcerative colitis represent increasingly significant diseases. In every fourth patient with chronic inflammatory bowel disease diagnosis is established in childhood. Diseases are more aggressive, affecting larger portions of the intestines and can have significant effects on the growth and psychological development. Therapeutic approach has to be well optimized and individually adjusted so it can rapidly induce remission and prevent disease relapse. Use of conventional therapy carries a risk of numerous side effects and has greater chance for loss of response. Biological medicines made a huge step forward in the treatment and control of chronic inflammatory bowel disease in children. Anti-TNF medicines have shown great benefits in remission induction and maintenance therapy. The treatment is extremely useful in treatment of uncontrollable diseases or in patients who have lost response to conventional therapies. Treatment guidelines are based on limited studies conducted on pediatric patients. High amount of treatment data is drawn from studies on adult patients. Side effects are rare but they can be very serious. There have been severe infections and an increased risk of malignancy. Because of these, more information is required about long-term side effects of anti-TNF therapies. Formation of antibodies on anti-TNF medicines and their influence on therapy is still topic of many studies. Anti-TNF antibodies are associated with higher incidence of infusion reactions and with reduced clinical response to therapy. In the last couple of years' biosimilar agents have appeared on the market. Biosimilars have the similar efficacy and safety profile as an original agent. They are free of expensive licensing and can be produced through alternative methods, causing reduction in cost of production.

Keywords: Chronic inflammatory bowel disease in children, biological therapy, anti-TNF, Crohn's disease, ulcerative colitis, infliximab, adalimumab, biosimilar agents

3. KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA U DJECE

Kronična upalna bolest crijeva zajednički je naziv za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest. To su idiopatske, inflamatorne i kronične bolesti gastrointestinalnog trakta. Između ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti postoje dobro definirani kriteriji za njihovo razlikovanje, međutim u 10-15% slučajeva te bolesnike je nemoguće jasno razvrstati pa ih svrstavamo u bolesnike s neklasificiranim kolitisom (1). Kronična upalna bolest crijeva javlja se u 20 – 25% bolesnika u dječjoj dobi (2).

3.1. CROHNOVA BOLEST

Crohnova bolest je kronična upalna bolest crijeva koja može zahvatiti cijelu probavnu cijev, od usta do anusa. Iako je uloženo puno truda, točna etiologija bolesti i dalje je nepoznanica. Postoji ograničeno znanje o patofiziologiji upale i njezinim uzrocima. Uvodom biološke terapije i individualiziranim pristupom u zadnje vrijeme ipak je postignut ogroman napredak u liječenju i kontroli bolesti.

U zadnje vrijeme incidencija Crohnove bolesti u djece je u značajnom porastu. Danas smatramo da incidencija bolesti u djece iznosi 4,9/100,000 (1). Incidencija se razlikuje u raznim ispitivanjima, no gotovo sve studije su primijetile porast u javljanju bolesti. Incidencija se značajno razlikuje po državama, pa je tako u ispitivanju u Norveškoj incidencija Crohnove bolesti u djece iznosila 10,9/100,000 (1). S druge strane, incidencija u američkom ispitivanju (u državi Wisconsin) iznosila je 4,56/100,000 (1). Bolest pokazuje bimodalnu distribuciju, s vrhuncima postavljanja dijagnoze u dvadesetima i šezdesetim godinama života. Većina slučajeva u pedijatriji se dijagnosticiraju u ranoj adolescentnoj dobi, s vrhuncem u 11. i 12. godini (1).

Najvažniji čimbenik rizika za nastanak Crohnove bolesti je pozitivna obiteljska anamneza. Kada se bolest javi u užoj obitelji, rizik za javljanje bolesti je za 30-100 puta veći nego u općoj populaciji. Ženska djeca individue s Crohnovom bolesti imaju životni rizik od 12,6% za razvoj bolesti. Muška djeca imaju rizik od 7,9%. Ako oba roditelja imaju bolest, rizik za razvoj bolesti u njihove djece do 28. godine života iznosi 33%. Do danas su otkriveni brojni geni koji sudjeluju u nastanku bolesti. Nedavne studije pokazale su da su varijacije u ATG16L1,

IL23R, IRGM i NOD2 genima, koji daju informacije za izgradnju i funkcioniranje imunološkog sustava, povezane s nastankom bolesti. Također, smatra se da kritičnu ulogu u nastanku bolesti ima i interakcija imunoloških mehanizama s intestinalnom florom. Studije su pokazale da postoji veći rizik za oboljenje od Crohnove bolesti u djece koja su prethodno imala enteritis uzrokovan patogenima poput salmonele i kampilobaktera. Prethodna apendektomija, starija majčina dob i pušenje tijekom trudnoće spadaju u ostale rizične čimbenike koji su povezani s nastankom bolesti (1).

U Crohnovoj bolesti nalazimo kronične upalne promjene u crijevima. Makroskopski u aktivnoj bolesti nalazimo zadebljanje stijenke crijeva kao posljedicu transmuralnog edema i perzistentne upale. Upalnim promjenama je zahvaćena cijela stijenka crijeva. Mezenterični limfni čvorovi su često povećani. Upalne promjene sluznice najčešće ne zahvaćaju crijeva u kontinuitetu, nego su isprekidane s naizgled normalnom sluznicom („preskačuće lezije“). Proliferacija veziva dovodi do stvaranja striktura unutar lumena crijeva. Upalni procesi u serozi i mezenteriju mogu dovesti i do stvaranja fistula, koje mogu biti u komunikaciji sa susjednim strukturama poput crijeva, peritoneuma, mjehura ili vagine.

Postojanje perzistentne upale u tankom i debelom crijevu dovodi do nastanka poremećaja i kliničkih simptoma vezanih uz Crohnovu bolest. Najčešći simptomi su abdominalna bol, proljev i gastrointestinalno krvarenje. Proljevi su zabilježeni u dvije trećine djece. Blago povišena tjelesna temperatura može se naći i najčešće traje dulje vrijeme prije postavljanja dijagnoze. Mučnina i povraćanje su također česti simptomi. Djeca i roditelji često primjećuju umor kao jedan od prvih simptoma. U oboljele djece često vidamo i anoreksiju te gubitak težine. Ekstenzivna bolest može uzrokovati malapsorpciju (1, 2).

U djece oboljele od Crohnove bolesti, upalnim promjenama najčešće su zahvaćeni ileum i kolon (40-60%), tanko crijevo (20-30%) i debelo crijevo (20%). Difuzna zahvaćenost kolona i zahvaćenost gornjeg gastrointestinalnog trakta je češća u djece nego odraslih pacijenata. Gastroduodenalna zahvaćenost može se pronaći u $\leq 30\%$ djece s Crohnovom bolesti.

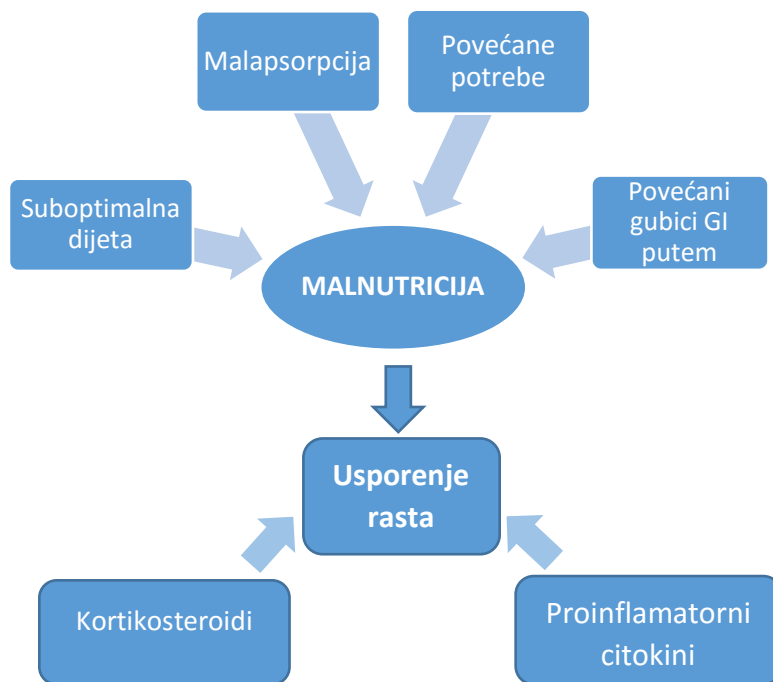
Od gastrointestinalni komplikacija može se javiti masivno akutno krvarenje u manje od 1% slučajeva kojem je potrebno hitno kirurško liječenje. Intestinalna opstrukcija može se javiti zbog zadebljanja stijenke crijeva, formacije apscesa i striktura. Također, do opstrukcije može doći zbog okluzije suženog lumena hranom ili zbog nastanka karcinoma. Perianalne i perirektalne fistule su najčešći oblik fistula. Mogu se, ali u malom broju javiti i eteroenteralne, enterovezikalne i enterovaginalne fistule. Toksični megakolon je teška komplikacija koja je

veoma rijetka u Crohnoj bolesti. Dugoročno gledano, bolesnici imaju povećani rizik od nastanka karcinoma.

Ekstraintestinalne manifestacije bolesti se nađu u 25-35% djece. U djece ekstraintestinalne manifestacije mogu se javiti i prije pojave gastrointestinalnih simptoma. Artralgijske se javljaju u 30-40% djece s Crohnom bolešću. Artritis se javi u 10% slučajeva i može se javiti prije pojave gastrointestinalnih simptoma. Ako su pacijenti pozitivni na HLA-B27, ankilozni spondilitis će se razviti u skoro 50% slučajeva. Muskuloskeletne bolesti poput miozitisa su opisane u djece oboljele od Crohnove bolesti. Promjene na koži poput nodoznog eritema nalazimo u $\leq 10\%$ djece, dok se gangrenozna pioderma javlja u 1-2% slučajeva. Oralni ulkusi se također javljaju u djece. Uveitis, episkleritis i iritis mogu se naći u $\leq 6\%$ oboljelih. Abnormalne razine aminotransferaza su nađene tijekom bolesti u 14% djece, međutim sklerozirajući kolangitis i autoimuni hepatitis se javljaju u manje od 1% bolesnika. Osteopenija se može javiti kao posljedica malnutricije, smanjene apsorpcije kalcija ili zbog deficijencije vitamina D. Formacija kosti može biti usporena i zbog postojanja upalnih medijatora. Anemija se javlja zbog nedostatka željeza, folne kiseline ili B₁₂ deficijencije. Upalni medijatori također mogu suprimirati sintezu eritrocita (1, 2).

Malnutricija je uzrokovana suboptimalnom dijetom bolesnika, proljevima, povraćanjem, malapsorpcijom te povećanom potrebom energije zbog konstantne upale. Anoreksija je povezana s psihološkim strahom djece od egzacerbacije simptoma prilikom unosa hrane. U 40% djece iz navedenih razloga možemo naći smanjenje brzine rasta. Rani početak bolesti može dovesti i do nedostizanja pune predviđene visine. Patofiziološki osim malnutricije razlog usporenju rasta može se naći i u sniženju koncentracije IGF-1 koje je opisano u bolesnika oboljelih od Crohnove bolesti te u slučaju liječenja visokim dozama kortikosteroida (slika 1)(1, 2).

Slika 1: Čimbenici koji pridonose usporenju rasta



3.2. ULCEROZNI KOLITIS

Ulcerozni kolitis je kronična upalna bolest crijeva koja zahvaća debelo crijevo. Kao i u Crohnoj bolesti, etiologija je nepoznata. Uvođenjem biološke terapije, individualiziranim pristupom i kirurškim liječenjem, u zadnje je vrijeme postignut ogroman napredak u liječenju i kontroli bolesti u djece.

U usporedbi s incidencijom Crohnove bolesti, incidencija ulceroznog kolitisa u djece je danas stabilna i iznosi oko 2,2/100,000 (1). U pedijatriji se većina bolesnika otkriva u adolescentnim godinama. Ranije javljanje bolesti nije rijetko. Prema nekim studijama i do 40% djece s ulceroznim kolitisom se dijagnosticira do 10. godine života (1).

Pozitivna obiteljska anamneza nije tako česta. 10-15% djece s ulceroznim kolitisom ima u užoj obitelji nekoga s kroničnom upalnom bolesti crijeva. Genetski čimbenici su važni u razvoju bolesti, ali su manje izraženi nego u Crohnoj bolesti. Od gena čije varijacije su nađene u ulceroznom kolitisu najvažniji su HLA-DR2, HLA-B, HLA-DRB1 i MDR1 geni (1, 2).

Upalne promjene karakteristične za ulcerozni kolitis ograničene su na sluznicu debelog crijeva. Tipični ulcerozni kolitis počinje promjenama sluznice na analnoj granici i širi se oralnije. Promjene na sluznici ovise o težini bolesti. U blagim slučajevima nalazimo eritematoznu sluznicu s gubitkom vaskularnog crteža sluznice. Granuliranost sluznice također može biti prisutna. U težim oblicima bolesti nalazimo ulceracije, eksudatom prekrivenu sluznicu, pseudopolipe i krvarenje sluznice. Sve navedene promjene mogu zahvatiti difuzno velike dijelove crijeva. Pojedine patološke promjene mogu biti različito izražene između pojedinih dijelova crijeva.

U djece se bolest najčešće prezentira s proljevom, rektalnim krvarenjem i abdominalnom boli. Česte su vodenaste stolice s primjesom krvi ili ugrušaka koje se javljaju ujutro, nakon jela ili tijekom noći. Akutni gubitak težine se može naći, no usporenje rasta nije karakteristično za djecu oboljelu od ulceroznog kolitisa. U 40-50% djece nalazimo blagu kliničku sliku s manje od 4 stolice dnevno, intermitentnom hematohezijom i minimalnim sistemskim simptomima. Laboratorijski u takve djece možemo pronaći povišene upalne parametre. Otprilike jedna trećina djece ima umjereni oblik ulceroznog kolitisa. U njih nalazimo gubitak težine, češće proljeve i sistemske simptome. U 10-15% djece nalazimo fulminantni akutni oblik s jakim bolovima, vrućicom, više od 6 stolica dnevno i obilnim krvarenjem. U takve djece najčešće nalazimo i tahikardiju, ortostatsku hipotenziju, difuznu osjetljivost trbušne stijenke i distenziju. Laboratorijski nalazimo leukocitozu, anemiju, trombocitozu i hipoproteinemiju. Iako rijetko, toksični megakolon se može javiti kao najteži oblik akutnog ulceroznog kolitisa.

Anatomska distribucija ulceroznog kolitisa pokazuje veliku varijabilnost u provedenim ispitivanjima. Najnoviji podatci iz američkog registra pokazuju da 80% djece mlađe od 16 godina ima ekstenzivnu bolest crijeva (1). Rektosigmoidni kolon i descendni kolon su najčešće izolirano zahvaćeni dijelovi crijeva (3). Iako se ulcerozni kolitis klasificira kao bolest rektuma i kolona, endoskopski nalazi u pojedinim ispitivanjima pokazala su i moguću zahvaćenost gornjeg dijela GI trakta (1).

Od gastrointestinalnih komplikacija teža hematohezija za koju su potrebne multiple transfuzije se može javiti u manje od 5% slučajeva. Perforacije se mogu javiti u težim oblicima bolesti i biti praćene peritonitisom i sepsom. Toksični megakolon se javlja u manje od 5% djece s ulceroznim kolitisom. Kolorektalni karcinom se može javiti u područjima crijeva koja su zahvaćena upalnim promjenama. Za razliku od sporadičnih karcinoma koji počinju kao adenomatozni polipi, tumori koji nastaju u ulceroznom kolitisu nastaju iz ravnih lezija.

Multifokalni tumori mogu biti prisutni u 10-20% pacijenata. Pacijenti koji razviju ulcerozni kolitis u djetinjstvu imaju veoma visok rizik za razvoj karcinoma zbog dugotrajnog trajanja i proširenosti upalnih promjena. Švedsko ispitivanje provedeno na pacijentima s ulceroznim kolitisom dijagnosticiranim u djetinjstvu pokazalo je veću incidenciju karcinoma naspram normalne populacije. Kumulativna incidencija karcinoma kod bolesnika oboljelih prije 14 godina iznosila je 5% u 20. godini i 40% u 35. godini (1).

Ekstraintestinalne manifestacije ulceroznog kolitisa u djece mogu se javiti u skoro svakom organskom sustavu. Najčešće su zahvaćeni zglobovi, koža, oči i jetra. Artralgiya se javlja u 32% djece. Artritis se dijagnosticira u 10-20%. Ankilozantni spondilitis vezan uz ulcerozni kolitis se rijetko javlja u djetinjstvu. Najteže hepatobilijarne bolesti vezane uz ulcerozni kolitis su primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) i autoimuni hepatitis. PSC se javlja u 3,5% djece oboljele od ulceroznog kolitisa. Autoimuni hepatitis se može naći u manje od 1% bolesnika. Nodozni eritem i rjeđe, gangrenozna pioderma, najčešće su promjene na koži. Manifestacije na očima u obliku episkleritisa i uveitisa su rijetke u djece oboljele od ulceroznog kolitisa (1).

3.3. KONVENCIONALNA TERAPIJA KRONIČNIH UPALNIH BOLESTI CRIJEVA U DJECE

Tradicionalni ciljevi terapije kroničnih upalnih bolesti crijeva su poboljšanje kliničkih simptoma, optimizacija rasta i bolja kvaliteta života. Postizanje kliničke remisije supresijom upale uz minimiziranje toksičnosti lijekova temelj je klasične terapije. U zadnje vrijeme teži se postizanju „duboke remisije“, odnosno postizanju cijeljenja sluznice i mijenjanju prirodnog tijeka bolesti. U bolesnika razlikujemo dva terapijska modela; terapiju indukcije remisije, nakon uspostavljenе dijagnoze aktivne bolesti i terapiju održavanja, čiji je cilj održati remisiju i spriječiti relaps bolesti.

3.3.1. Liječenje Crohnove bolesti

U djece i adolescenata oboljelih od Crohnove bolesti koji nisu završili rast, za terapiju indukcije duboke remisije preporučuje se enteralna prehrana. Kako su nuspojave terapije

zanemarive, enteralna prehrana trebala bi se koristiti za indukciju umjesto kortikosteroida. Provedene meta-analize pokazale su ekvipotentnost enteralne prehrane i kortikosteroida u indukciji remisije. Enteralna prehrana pokazala se superiornijom u postizanju cijeljenja sluznice u odnosu na kortikosteroide (74% naspram 33%) (4). Terapija obično traje 6-8 tjedana uz postepeno vraćanje na normalnu prehranu na kraju provedenog liječenja. Ako nakon 2 tjedna terapije nema kliničkog odgovora trebalo bi prijeći na drugi oblik terapije indukcije (5).

U djece s umjerenom ili teškom aktivnom Crohnovom bolesti u kojoj enteralna prehrana nije učinkovita, koriste se oralni ili parenteralni kortikosteroidi, većinom prednizolon. U većini pedijatrijskih slučajeva doza prednizolona je 1 mg/kg do maksimalnih 40 mg/dan. Budezonid je kortikosteroid više lokalnog djelovanja. Može se primijeniti oralno ili rektalno. Koristiti se za indukciju remisije u blagim do umjerenim slučajevima Crohnove bolesti u kojoj je zahvaćen ileum ili uzlazni kolon. Prilagodba i smanjenje doze kortikosteroida prema preporučenim shemama za liječenje ulceroznog kolitisa preporuča se u svih pedijatrijskih pacijenata oboljelih od Crohnove bolesti (5). Klinička remisija nakon 30 dana u pacijenata liječenih kortikosteroidima iznosi 62%.

U terapiji održavanja imamo nekoliko mogućnosti. Tiopurini se preporučaju kao jedan od samostalnih lijekova u održavanju remisije. Azatioprin se daje u dozi 2-2,5 mg/kg, a 6-merkaptopurin 1-1,5 mg/kg, jedanput dnevno. Maksimalna učinkovitost postiže se u roku 8-12 tjedana. Remisija u odrasloj populaciji nakon prve godine nalazi se u 71% pacijenata na AZA-u i 51% na 6-MP-u (5).

Metotreksat se može koristiti kao primarni lijek u terapiji održavanja, ali i u slučaju gubitka odgovora ili nastanka nuspojava na tiopurine. Metotreksat se primjenjuje oralno ili parenteralno. Parenteralno se daje u dozi od 15 mg/m² supkutano ili intermuskularno jednom tjedno do maksimalne doze do 25 mg. Dozu bi trebalo smanjiti nakon par mjeseci upotrebe. Retrospektivne studije pokazale su učinkovitost u 50-80% djece koja su izgubila odgovor na tiopurine sa postotcima remisije od 37-62% i 25-33% u 6. i 12. mjesecu (6).

Aminosalicilati su samo preporučeni za terapiju veoma blagog oblika Crohnove bolesti, a primjenjuje se mesalazin oralno ili lokalno u vidu čepića ili klizmi. Sulfasalazin se koristi kada bolest zahvaća terminalni ileum i/ili debelo crijevo, a primjenjuje se oralno.

Kirurška terapija Crohnove bolesti može biti indicirana ako se razviju komplikacije bolesti. Indikacije uključuju perforacije, apscese, opstrukcije, strikture, fistule, toksični megakolon i maligne promjene. Kako je u djece najvažnije očuvati relativno normalnu funkciju

crijeva kirurškom zahvatu se treba pristupiti s velikim oprezom i pomno razmotrenim rizicima. Nakon resekcije crijeva obično slijedi faza remisije, ali relaps bolesti se javlja u velike većine bolesnika (endoskopske promjene uočene su u 75%-93% unutar prve godine nakon zahvata). Očuvanje crijeva je bitno i zbog razvoja sindroma kratkog crijeva u kirurški tretiranih pacijenata (2). Ako su djeca podvrgnuta kirurškom zahvatu postoperativna terapija održavanja preporučena je u svih pedijatrijskih bolesnika (5).

3.3.2. Liječenje ulceroznog kolitisa

U blagom i umjerenom obliku ulceroznog kolitisa oralni aminosalicilati su preporučeni kao prva linija terapije za indukciju i održavanje remisije. Kombinacija oralnih i topičkih (klizme rektalno) aminosalicilata pokazala se superiornom u odnosu na samo oralnu primjenu. Oralno se mesalazin daje u dozi od 60-80 mg/kg/dan do maksimalne doze od 4,8 g/dan. Sulfasalazin se daje u dozi od 40-70 mg/kg/dan do maksimalne doze od 4 g/dan. Rektalne doze aminosalicilata iznose 25 mg/kg/dan do 1 g/dan. Nakon 12 tjedana remisija je postignuta u 27% pedijatrijskih bolesnika (7). Topički mesalazin je učinkoviti u liječenju proktitisa i distalnog kolitisa u 67% pacijenata (8).

Oralni kortikosteroidi preporučeni su djece s umjereno teškom bolesti bez ekstraintestinalnih simptoma i bolesnika s teškim oblikom bolesti. Terapija kortikosteroidima upotrebljava se i u djece koja ne odgovaraju na terapiju aminosalicilatima. Terapija prednizolonom trebala bi biti 1 mg/kg do maksimalne doze od 40 mg/dan. Klinički odgovor postiže se u 50-90% djece. Mukozno cijeljenje je zabilježeno u većem postotku nego u bolesnika liječenih od Crohnove bolesti (oko 40%) (9).

Imunomodulatori se koriste kao terapija održavanja i nisu efektivni u terapiji indukcije. Tiopurini se preporučuju kao terapija održavanja u djece s akutnim teškim kolitisom koji je netolerantan na terapiju aminosalicilatima, u bolesnika koji često ulaze u relapse ili u bolesti ovisnoj o steroidima. Imunosupresivi se mogu upotrijebiti kao uvod u terapiju održavanja ali trebali bi se prestati koristiti unutar 4 mjeseca nakon početka i zamijeniti tiopurinima. Azatioprin se administrira u jednoj dozi 2,5 mg/kg a merkaptopurin 1-1,5 mg/kg. U pedijatrijskih pacijenata remisija se postiže u 49% liječenih (9).

U ulceroznom kolitisu kirurški zahvati mogu biti hitne ili elektivne prirode. Indikacije za hitni zahvat su prolongirano krvarenje, toksični megakolon i perforacije. Elektivna

kolektomija indicirana je u pacijenata s aktivnim ulceroznim kolitisom koji je ovisan o steroidima i koji ne odgovara na maksimalnu terapiju aminosalicilatima, tiopurinima i anti-TNF lijekovima. Za razliku od Crohnove bolesti, u terapiji ulceroznog kolitisa proktokolektomija je kurativni zahvat (2).

3.3.3. Nuspojave konvencionalnih terapija

Obzirom da terapija kroničnih upalnih bolesti crijeva najčešće traje dugi niz godina i zahtjeva pomno prilagođavanje lijekova i doza, tijekom terapije javljaju se brojne nuspojave. Zbog učestale primjene, nuspojave kortikosteroidne terapije su i najčešće. Toksičnost kortikosteroidne terapije povezana je s dozom i trajanjem terapije ali i sa senzitivnosti na steroide koja pokazuje varijacije između pojedinaca. Hipertenzija, hiperglikemija, povećani rizik od infekcija, akne, strije, poremećaji spavanja, razvoj Cushingova sindroma, edemi i dobitak težine najčešće su nuspojave. Nepovoljni učinak na rast i mineralizaciju kosti je dodatni problem u djece koja su na učestaloj terapiji kortikosteroidima (10).

Aminosalicilati se obično dobro podnose, najčešće nuspojave su povraćanje i mučnina i to pretežno vezane uz korištenje sulfasalazina. U rijetke nuspojave ubrajamo pankreatitis, hepatitis, nefritis, gubitak kose i perikarditis. Svi imunomodulatori predstavljaju povećani rizik od infekcije. Mijelosupresija je potencijalno ozbiljna nuspojava korištenja azatioprina i 6-merkaptopurina koja se javlja u osoba s TPMT (tiopurin metiltransferaza) deficijencijom. TPMT je enzim koji sudjeluje u metabolizmu tiopurina. Slaba aktivnost enzima može se naći u $\leq 10\%$ populacije. Leukopenija je primijećena i u osoba s normalnom aktivnosti TPMT-a. Alergijske i idiosinkrone reakcije se javljaju u 5-10% sa simptomima poput gripe, vrućicom, osipom i boli u trbuhu. Od ostalih nuspojava povezanih s azatioprinom i 6-merkaptopurinom javljaju se pankreatitis, hepatitis, zimica i artralgiya (11). Danas je prihvaćeno da terapija tiopurinima povećava rizik za nastanak limfoma (apsolutni rizik 3-4/10,000) (1). Terapija metotreksatom povezana je s nastankom hepatitisa, hipersenzitivnog pneumonitisa, mučninom i osipom. Zabilježena je i pojava hepatalne fibroze makar veoma rijetko. Imunosupresivi su nefrotoksični, uzrokuju tremor, hirzutizam i hipertenziju. Opisuju se i učestalije pneumonije uzrokovane mikroorganizmom *pneumocystis jiroveci*, te limfoproliferativne bolesti i bakterijske infekcije (1).

4. BIOLOŠKI LIJEKOVI

Biološki lijekovi u medicini nisu novost. Naime, već par desetljeća u terapiji uspješno koristimo lijekove poput inzulina, hormona rasta i eritropoetina, međutim ciljna mjesta bioloških lijekova bilo da se radilo o genima ili proteinima svakodnevno rastu. Naše shvaćanje gena i staničnih procesa sve je veće i posljedično dolazi do otkrivanja novih ciljnih mjesta na koje je moguće terapijski djelovati. Prema definiciji biološki lijek je lijek koji sadrži jednu ili više aktivnih supstanci koje su sintetizirane ili su izvedene iz bioloških materijala (12).

Biološki lijekovi proizvode se u živom organizmu, tehnologijom rekombinatne DNA na način da se željeni geni ugrade u ciljani živu stanicu i na taj način stvori stanična linija s rekombiniranim genomom koja proizvodi željeni polipeptid. Produkt stanične linije potom se mora ekstrahirati i pročistiti da bi se mogao upotrijebiti kao aktivna supstanca za biološki lijek. Kako samo ime lijeka u sebi sadrži ime „biološki“ većina ljudi smatra da su to lijekovi čije molekule se u svom konačnom obliku nalaze u okolini. Ime „biološki lijek“ su dobili zbog svoje proizvodnje u živim medijima kombinirajući biološke materijale. Ipak, ponajveći razlog za svoj naziv nalazi se u djelovanju bioloških lijekova, koje je usmjereno na promjenu prirodnog odnosno biološkog tijeka bolesti. Regulatorna tijela FDA i EMA jasno razlikuju biološki lijek od kemijski sintetiziranog lijeka. Oba tijela navode tri glavne razlike između biološkog i kemijskog lijeka (12):

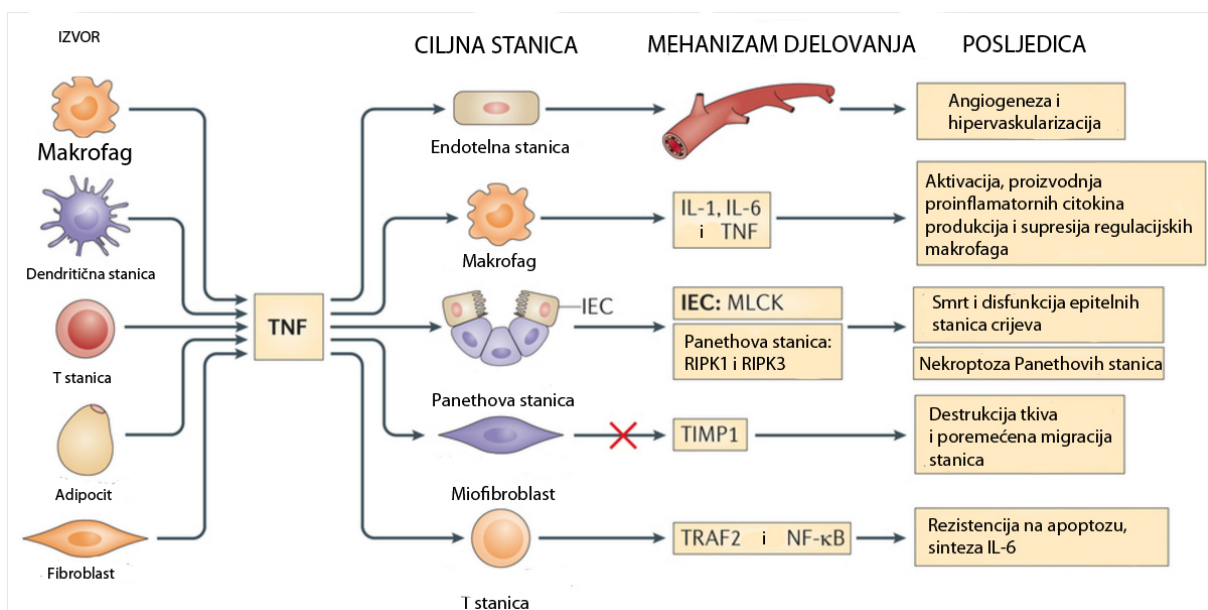
1. Za proizvodnju aktivne supstance biološkog lijeka koriste se živi organizmi (bakterije, virusi, životinje, ljudske stanice ili biljke). Živi organizmi koji služe za dobivanje lijeka moraju se održavati u zadovoljavajućim uvjetima.
2. Proizvodnja biološkog lijeka je kompleksnija od kemijski proizvedenog lijeka. Fragilnost biološke makromolekule i senzitivnost živućeg organizma zahtijevaju stabilnost uvjeta i kontrolu od trenutka pripreme živog organizma pa sve do primjene biološkog lijeka.
3. Dobiveni biološki lijek je kompleksna molekula. Struktura bioloških lijekova je složena i heterogena. Mikroheterogenost molekula nastaje zbog mogućih modifikacija u aminokiselinama, razlike u monosaharidima spojenih na polipeptid i zbog konformacijskih promjena cijelog polipeptida. Sveukupno gledano jedna molekula monoklonalnog protutijela može imati približno 100 miliona svojih varijacija.

Nakon što su biološki lijekovi donijeli značajan napredak u liječenju bolesnika s upalnim reumatskim bolestima njihova primjena se proširila u područje gastroenterologije u

terapiji kroničnih upalnih bolesti crijeva. Najpoznatija skupina bioloških lijekova koja se primjenjuje u reumatologiji i gastroenterologiji su protutijela na čimbenik nekroze tumora.

4.1. ULOGA TNF U PATOGENEZI KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Čimbenik nekroze tumora je multifunkcionalni proinflamatorni citokin koji promiče proliferaciju i diferencijaciju stanica. Njegova uloga u patogenezi kronične upalne bolesti crijeva još uvijek nije u potpunosti jasna. Njegovo proinflamatorno djelovanje može se naći u nizu bolesti kao što su reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis i psorijaza. Vežući se na svoja dva receptora TNF-R1 i TNF-R2, potiče intracelularnu kaskadu reakcija koja konačno dovodi do indukcije gena odgovornih za proliferaciju stanice, apoptozu, onkogenezu i imunski odgovor (slika 2). U kroničnoj upalnoj bolesti crijeva povećane količine TNF-a se produciraju od strane makrofaga, dendritičnih stanica, T stanica, adipocita i fibroblasta. Djelujući na ciljne stanice TNF uzrokuje angiogenezu i hipervaskularizaciju, povećanu proizvodnju proinflamatornih citokina, promjenu funkcije epitelnih stanica i njihovu smrt te rezistenciju T stanica na apoptozu. Takva centralna uloga u mnoštvu patogenetskih kaskada upale, čine ga idealnim ciljnim mjestom za terapiju (13).



Slika 2. Centralna uloga TNF-a u patogenezi kronične upalne bolesti crijeva (Prema: *Nature Reviews Immunology* 14, 2014.)

4.2. ANTI TNF TERAPIJA U KRONIČNIM UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

Idealna terapija u kroničnim upalnim bolestima crijeva trebala bi kratkoročno omogućiti indukciju remisije i poboljšanje kliničke slike, a dugoročno spriječiti relaps, održati pacijenta u stanju remisije, minimizirati kirurške zahvate i spriječiti komplikacije. Mukozno cijeljenje najvažniji je terapijski cilj u terapiji kroničnih upalnih bolesti crijeva. Cilj je postići cjelovitu funkciju crijevnog epitela. Kod pedijatrijskih pacijenata postizanjem potpune funkcije crijeva omogućen je normalan rast i razvoj. Pojavom anti-TNF lijekova omogućena je indukcija i održavanje duboke remisije bolesti djelujući na prirodni tijek bolesti bez nuspojava klasične terapije.

Anti-TNF lijekovi su monoklonalna IgG1 protutijela kojima je dokazana učinkovitost u liječenju Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Monoklonalna protutijela su sintetizirani imunoglobulini G. IgG molekule su konstruirane od 4 osnovna polipeptidna lanca (2 identična teška lanca i 2 identična laka lanca). Svako protutijelo ima dvije regije: varijabilnu Fab regiju na koju se veže specifični antigen i konstantnu Fc regiju. Ovisno o njihovoj strukturi i izotipu razlikujemo murinska protutijela (koji dobivaju sufiks: -omab), kimerična (engl. -ximab, -ksimab), humanizirana (-zumab) ili potpuno humana (-umab). Većina registriranih monoklonalnih protutijela primjenjuje se intravenski. Neki su dizajnirani za ekstravaskularnu primjenu, bilo supkutano ili intramuskularno. Intravenski se primjenjuje infliksimab, dok se adalimumab i certolizumab primjenjuju supkutano. Generalno, način primjene lijeka utječe na njegovu farmakokinetiku. Intravenski možemo dati veće doze lijeka, odmah postići centralnu distribuciju i smanjiti varijabilnosti serumske koncentracije. Primijećena je i veća pojava imunogeničnosti u lijekovima koji se primjenjuju supkutano (14). Primijenjeni lijek distribuira se unutar ekstracelularnog prostora. Zbog svoje veličine, težine i hidrofilnosti ograničen je prodor u stanice. Primarna ruta eliminacije lijeka je putem proteolitičkog katabolizma u stanicama retikuloendotelnog sustava (RES).

Infliksimab je bio prvi anti-TNF lijek kojem je dokazana učinkovitost u liječenju Crohnove bolesti pa je za tu indikaciju dobio odobrenje EMA-e i FDA-a. Infliksimab je kimerično (mišje-ljudsko) IgG1 monoklonalno protutijelo koje neutralizira aktivnost TNF-a, vežući se na njegov solubilni i transmembranozni oblik i na taj način inhibira vezanje TNF-a na njegove receptore. Infliksimab u pedijatrijskog pacijenta prvi put je upotrijebljen 1992. u djevojčice s teškim oblikom Crohnove bolesti (15). Tvorničkog imena Remicade® 1998. je po prvi puta stavljen na listu lijekova za terapiju umjerene ili teške Crohnove bolesti.

Adalimumab je rekombinantno humano IgG1 monoklonalno protutijelo proizvedeno rekombinantnom DNA tehnologijom u stanicama jajnika kineskog hrčka i pročišćen procesima koji uključuje virusnu inaktivaciju. Tvorničkog imena Humira® odobren je od strane FDA-a 2007. za terapiju umjerene i teške Crohnove bolesti a 2012. odobren je i za liječenje ulceroznog kolitisa. Lijek se također veže na TNF i blokira njegovu funkciju odnosno vezanje s staničnim receptorima (14).

5.1. BIOLOŠKA TERAPIJA (anti - TNF) CROHNOVE BOLESTI U PEDIJATRIJI

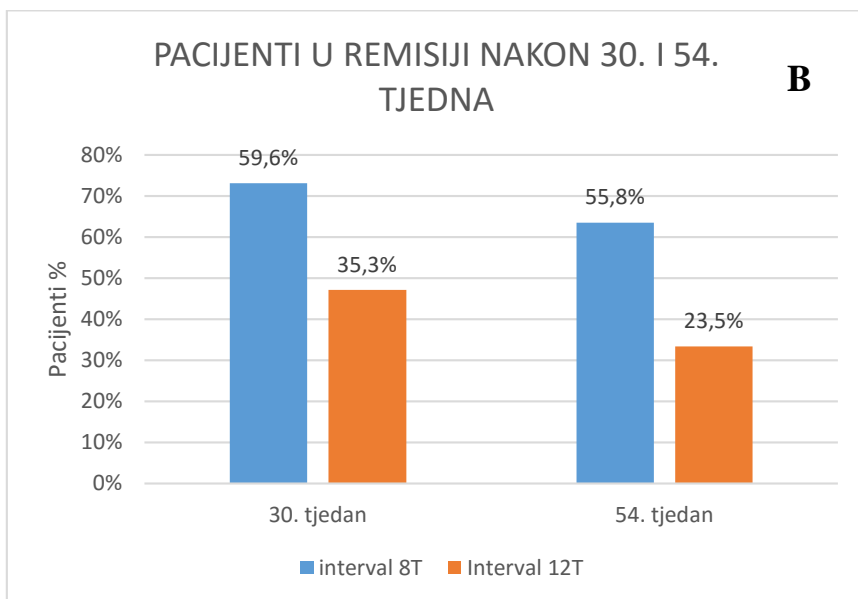
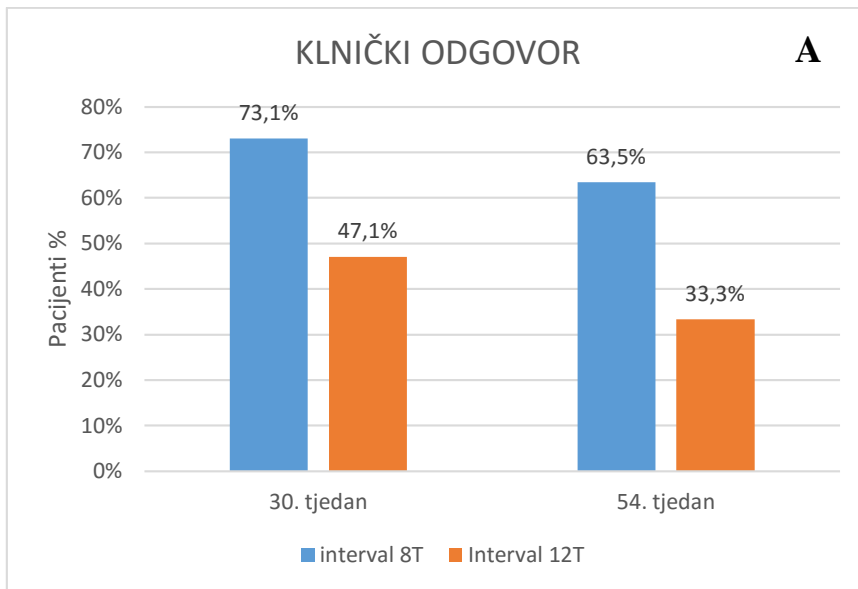
U Hrvatskoj od anti-TNF lijekova za terapiju Crohnove bolesti registrirani su infliksimab (2008.), adalimumab (2013.) i od 2014. biosličan infliksimab (Inflectra®, Remsima®) (16). Prema ECCO/ESPGHAN smjernicama anti-TNF lijekovi su indicirani za induciranje i održavanje remisije u djece s kronično aktivnom Crohnovom bolesti. Preporuča se korištenje biološke terapije u djece koja imaju steroidno ovisnu bolest. Također je preporučena za djecu s aktivnom perianalnom fistulizirajućom bolesti samostalno ili u sklopu kirurškog liječenja.

Infliksimab se u djece primjenjuje za indukciju remisije u dozi od 5 mg/kg u infuziji. Nakon inicijalne doze infuzija se ponavlja drugog i šestog tjedna. Nakon prve tri infuzije, terapija održavanja se nastavlja svakih 6-8 tjedana u istoj dozi od 5 mg/kg. Više doze do 10 mg/kg i u kraćim intervalima mogu se primijeniti u djece koja gube odgovor na terapiju ili kod djece kod koje je koncentracija lijeka u serumu niska (5, 16).

Adalimumab se primjenjuje za indukciju remisije u početnoj dozi od 2.4 mg/kg (do maksimalnih 160 mg). Drugi tjedan doza se smanjuje na 1.2 mg/kg (do maksimalnih 80 mg). Nakon prve dvije doze terapija se nastavlja svaka dva tjedna u dozi od 0.6 mg/kg (do maksimalnih 40 mg). U djece koja gube odgovor na terapiju ili imaju niske koncentracije lijeka u serumu preporuča se skraćanje intervala terapije na svaki tjedan (5). Odabrani intervali indukcije remisije i terapije održavanja prihvaćeni su na temelju REACH (za infliksimab) te IMaGINE (za adalimumab) ispitivanja. Retrospektivno ispitivanje u odraslih usporedilo je učinak terapije infliksimaba i adalimumaba. Uspoređeno je 100 pacijenata na infliksimabu i 100 pacijenata na adalimumabu. Klinički odgovor u prvoj i drugoj godini bio je 62% i 41% kod pacijenata na adalimumabu, dok kod pacijenata na infliksimabu 65% i 49% (17).

REACH (engl. *A Randomized, multicenter, open-label study to Evaluate the safety and efficacy of Anti-TNF- α Chimeric monoclonal antibody in pediatric subjects with moderate to severe Crohn's disease*) studija je randomizirano ispitivanje napravljeno radi evaluacije učinkovitosti i sigurnosti infliksimaba u djece s umjerenim ili teškim oblikom Crohnove bolesti (PCDAI indeks ≥ 30). U procjeni učinkovitosti korišten je PCDAI (engl. *Pediatric Crohn's disease Activity Indeks*; pedijatrijski indeks aktivnosti Crohnove bolesti). PCDAI indeks u svojoj procjeni koristi objektivne parametre (težinu, visinu, broj i oblik stolice, status abdomena, zahvaćenost peri-rektalnog područja, ekstraintestinalne manifestacije, hematokrit, albumin i sedimentaciju eritrocita) i subjektivne parametre (bol, funkcije pacijenta). Prema indeksu Crohnovu bolest dijelimo na bolest u remisiji (PCDAI < 10), blagi (PCDAI 10-27,5), umjereni (PCDAI 30-37,5) i teški oblik (PCDAI > 40) bolesti.

Studija je provedena u 34 centra u Americi, zapadnoj Europi i Izraelu. 112 pacijenata (66 muške djece, 46 ženske djece) dobi 6 do 17 godina primilo je početnu dozu infliksimaba (5 mg/kg). U drugom i šestom tjednu pacijenti su primili istu dozu. U desetom tjednu 99 pacijenata (88%) od 112 je postiglo odgovor na terapiju (klinički odgovor: smanjenje PCDAI ≥ 15), dok 66 pacijenata (59%) je bilo u kliničkoj remisiji (PCDAI < 10). Djeca koja su odgovorila na terapiju su potom bila randomizirana u dvije skupine: prva skupina je primila infliksimab (5 mg/kg) svakih 8 tjedana nakon doze primljene šestog tjedna i druga skupina koja je primila infliksimab (5mg/kg) svakih 12 tjedana nakon doza indukcije. Intervali od 8 tjedana pokazali su se učinkovitiji u terapiji od intervala od 12 tjedana. Od ispitanika u skupini intervala od 8 tjedana u 54. tjednu 33 od 52 ispitanika su imala klinički odgovor dok 29 od 52 ispitanika su bila u kliničkoj remisiji. Od ispitanika u skupini intervala od 12 tjedana u 54. tjednu 17 od 51 ispitanika su imala klinički odgovor dok 12 od 51 ispitanika su bila u kliničkoj remisiji. (Grafikon 1,2) (18).

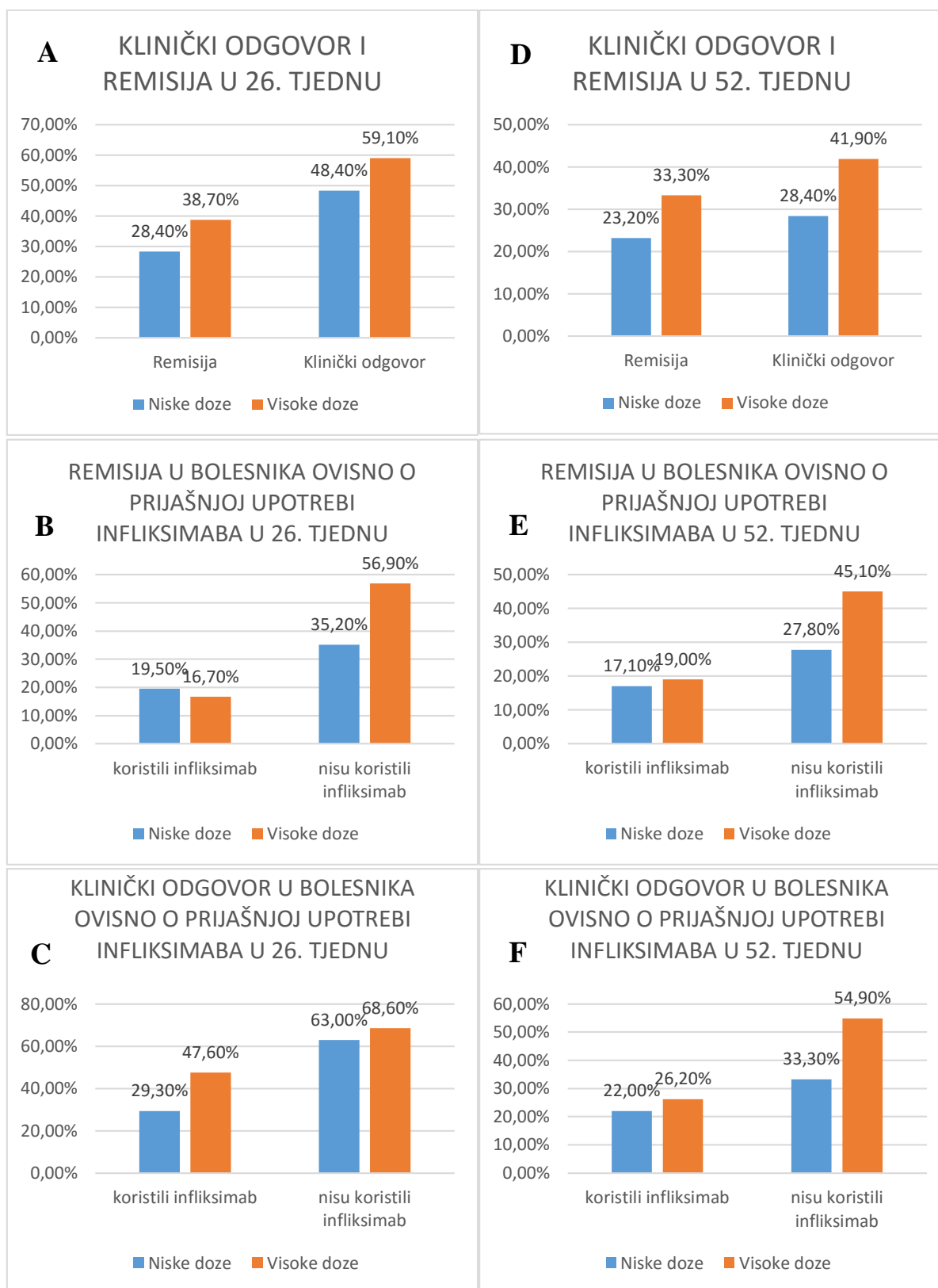


Grafikon 1-2, A-B: Usporedba kliničkog odgovora (A) i remisije (B) u dvije ispitivane skupine s različitim intervalima terapije (REACH)

U Francuskoj je također provedeno randomizirano ispitivanje radi evaluacije učinkovitosti infliksimaba. Ispitivanje je provedeno na 40 pedijatrijskih pacijenata. Rezultati ispitivanja pokazali su da je 34 od 40 pacijenata ušlo u remisiju u desetom tjednu. Nakon postignute remisije pacijenti su randomizirani u dvije skupine. Jedna skupina primala je infliksimab svakih 8 tjedana, što se pokazalo za najbolji interval u terapiji održavanja, dok je druga skupina primila infliksimab samo ako su razvili egzacerbaciju bolesti. Rezultati ispitivanja pokazali su da je skupina na regularnoj zakazanoj terapiji svakih osam tjedana u većoj mogućnosti da ostane u remisiji bolesti (83% naspram 63%) (19).

IMAgINE studija je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje provedeno na 192 pedijatrijska pacijenta (6 – 17 godina) kojem je cilj bio evaluirati učinkovitost adalimumaba i njegovo doziranje u terapiji Crohnove bolesti. Pacijenti su primili terapiju indukcije u 0. i 2. tjednu (160 i 80 mg za tjelesnu težinu veću od 40 kg i 80 i 40 mg za tjelesnu težinu manju od 40 kg). U četvrtom tjednu pacijenti su randomizirano podijeljeni u skupinu koja je primala visoke doze adalimumaba (40 mg ako je TT veća od 40 kg ili 20 mg ako je TT manja od 40 kg) i skupinu koja je primala niske doze adalimumaba (20 ili 10 mg) svaka 2 tjedna. Grupe su stratificirane prema odgovoru nakon četvrtog tjedna i prijašnjoj izloženosti terapiji infliksimabu. Od 188 pacijenata koji su primili indukcijsku terapiju u četvrtom tjednu 155 (82,4%) ih je odgovorilo na terapiju (klinički odgovor: sniženje indeksa PCDAI ≥ 15). Od 155 pacijenata 52 (27,7%) su bila u remisiji. U 52. tjednu 31 od 93 pacijenata (33,3%) u skupini s visokom dozom adalimumaba su bila u kliničkoj remisiji. U skupini s niskom dozom 22 od 95 pacijenata (23,2%) su bila u kliničkoj remisiji. Također, u skupini s visokom dozom adalimumaba i podskupini koja nije prethodno bila liječena s infliksimabom remisija je bila u 45,1% (23 od 51) ispitanika. U pacijenata koji su prethodno bili izloženi terapiji infliksimabom remisija se postigla u 19% (8 od 42) ispitanika (Grafikoni 3-8) (20).

U djece s fistulizirajućim oblikom bolesti biološka terapija je obično terapija izbora. Podatci o učinkovitosti terapije infliksimaba bazirani su malom broju pacijenata. Post-hoc analiza subpopulacije od 31 bolesnika u REACH ispitivanju pokazala je pozitivan efekt infliksimaba (5). 22 bolesnika je imalo perianalnu bolest na početku terapije. 2 tjedna nakon jedne doze infliksimaba, 41% bolesnika imalo je parcijalno ili kompletno cijeljenje. U 54. tjednu kompletno cijeljenje je postignuto u 68% a parcijalno u 5% bolesnika. U nedavnom pedijatrijskom GETAID ispitivanju kompletno zatvaranje fistule postignuto je u 54% bolesnika nakon 12 mjeseci anti- TNF terapije (5).



Grafikoni 3-8, A-F: IMAgINE studija; rezultati u 26. tjednu (A-C) i 52. tjednu (D-F). (A) Remisija i klinički odgovor u niskim i visokim dozama održavanja u 26. tjednu. (B) Remisija i (C) klinički odgovor u bolesnika ovisno o prethodnoj terapiji infliksimabom u 26. tjednu. (D) Remisija i klinički odgovor u niskim i visokim dozama održavanja u 52. tjednu. (E) Remisija i (F) klinički odgovor u bolesnika ovisno o prethodnoj terapiji infliksimabom u 52. tjednu.

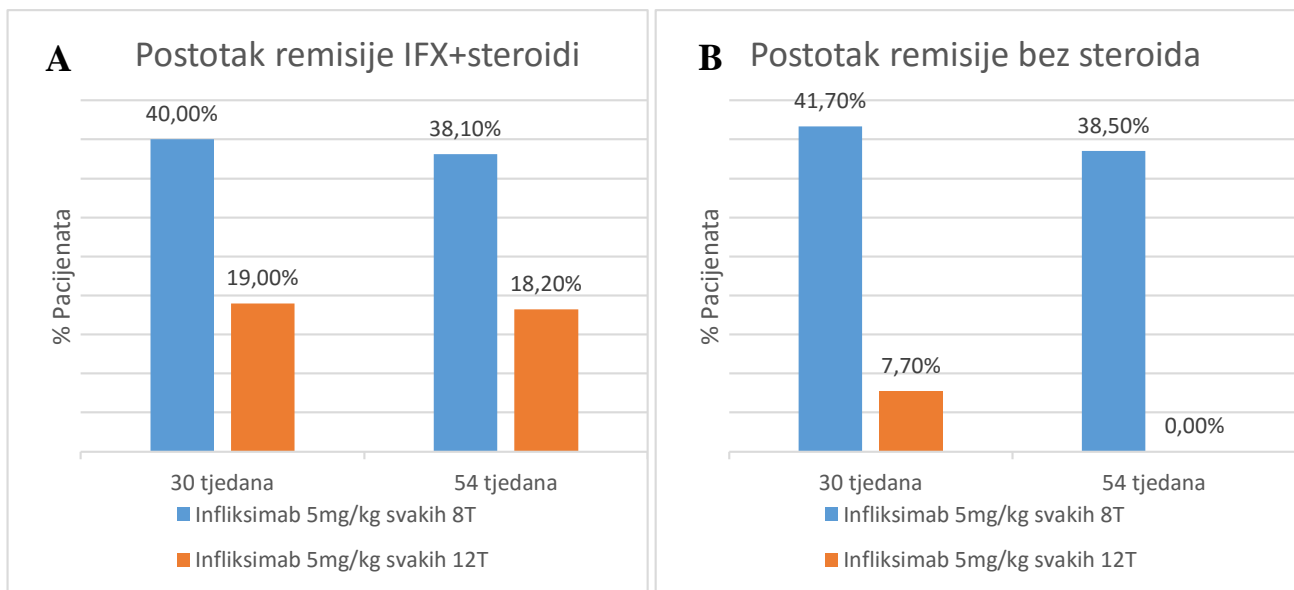
5.2. BIOLOŠKA TERAPIJA (anti-TNF) ULCEROZNOG KOLITISA U PEDIJATRIJI

Kortikosteroidi su učinkoviti u postizanju brze remisije, međutim u gotovo 45% pedijatrijskih pacijenata u tijeku prve godine razvije se ovisnost ili rezistencija na kortikosteroide. Biološka terapija se koristi u terapiji djece s akutnim, teškim ulceroznim kolitisom koji je rezistentan na intravensko davanje kortikosteroida. Uporabu infliksimaba valja razmotriti i u liječenju djece s kroničnim, perzistentnim aktivnim ulceroznim kolitisom koji je rezistentan ili ovisan o kortikosteroidima i rezistentan na terapiju aminosalicilatima i imunomodulacijskim lijekovima. Terapija adalimumabom bi trebala biti rezervirana za pacijente koji su izgubili odgovor ili bili primarno rezistentni na terapiju infliksimabom (16).

Prema ECCO/ESPGHAN smjernicama za pedijatrijski ulcerativni kolitis infliksimab se daje u 3 indukcijske doze (5mg/kg) u tjednima 0, 2, i 6. Nakon indukcijskih doza terapija održavanja daje se svakih 8 tjedana u dozi 5 mg/kg (9). U 2005. objavljeni su rezultati randomiziranog dvostruko slijepog ispitivanja infliksimaba u odraslih pacijenata za indukciju i održavanje remisije ulceroznog kolitisa. Ispitivanje *Active Ulcerative Colitis Trials* (ACT 1 i ACT 2) provedeno je na 728 bolesnika koji su primili placebo ili infliksimab (5mg/kg ili 10 mg/kg) intravenozno 0, 2, i 6 tjedan nakon kojih je slijedila terapija održavanja svakih 8 tjedana. Remisija u 8., 30. i 54. tjednu uspoređujući infliksimab i placebo je bila 33% naspram 10%, 33% naspram 13% i 35% naspram 17%. Remisija bez steroida u 30. tjednu bila je 22% u pacijenata na infliksimabu naspram 13% u placebo skupini (21).

Komparabilni rezultati nađeni su u ispitivanju provedenom na 60 pedijatrijskih pacijenata. Pacijentima u dobi 6 do 17 godina koji su imali aktivni umjereni i teški ulcerativni kolitis dana je indukcijska doza (5 mg/kg) u tjednima 0, 2 i 6. Pacijentima je stabilizirana terapija kortikosteroidima i imunomodulatorima prije terapije indukcije. U osmom tjednu pacijenti koji su postigli klinički odgovor randomizirani su u dvije skupine: skupinu koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana i skupinu koja je terapiju održavanja primala svakih 12 tjedana. Učinkovitost terapije procijenjena je 8. i 54. tjedan koristeći *Mayo* indeks i PUCAI indeks. *Mayo* indeks ocjenjuje frekvenciju stolice, rektalno krvarenje, opće stanje pacijenta i stanje mukozne sluznice ocjenom 0-3. PUCAI (engl. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Indeks*; Pedijatrijski indeks aktivnosti ulceroznog kolitisa) je neinvazivni indeks koji ocjenjuje abdominalnu bol, konzistentnost stolice, ograničenost pacijenta i prisutnost noćnih

proljeva ocjenom 0-10, frekvenciju stolica ocjenom 0-15 i rektalno krvarenje ocjenom 0-30. Prema PUCAI indeksu ulcerozni kolitis dijelimo na bolest u remisiji (PUCAI <10), blagi oblik (PUCAI 10-34), umjereni (PUCAI 35-64) i teški (PUCAI 65+). U 8. tjednu klinički odgovor (smanjenje PUCAI indeksa za ≥ 15) je bio postignut u 73,3% (44/60) pacijenata. Remisija (ukupni PUCAI <10) je bila postignuta u 40% pacijenata (24/60). Remisija u randomiziranim skupinama uspoređujući skupinu s intervalom od 8 tjedana i skupinu s intervalom od 12 tjedana, bila je u 30. tjednu postignuta u 40% (8/20) naspram 19% (4/21). U 54. tjednu remisija je bila u 38,1% (8/21) i 18,2% (4/22) (Grafikoni 9-10) (22). Slični rezultati postignuti su i u kohortnom ispitivanju objavljenom 2009. provedenom u Americi i Kanadi na 52 pedijatrijska pacijenta. Klinički inaktivna bolest bez dodatne terapije kortikosteroidima bila je u 38% u 12. mjesecu i 21% u 24. mjesecu (23).



Grafikon 9-10, A,B: Postotak remisije u pacijenata s UC na infliksimabu (A), Postotak remisije u pacijenata koji ne primaju dodatnu kortikosteroidnu terapiju (B)

Za terapiju ulceroznog kolitisa adalimumabom, u pedijatriji nema provedenih kliničkih ispitivanja. Njegovo korištenje ekstrapolira se iz rezultata ispitivanja za odrasle. Tako je u randomiziranom kliničkom ispitivanju ULTRA 1 390 odraslih pacijenata primilo terapiju adalimumabom. Klinička remisija u osmom tjednu bila je 19% u skupini koja je primala visoke doze (160/80/40/40 mg) adalimumaba i 10% u skupini koja je primala niske doze (80/40/40/40 mg) adalimumaba. U 52. tjednu stope kliničke remisije su bile 17% (visoke doze) i 9% (niske

doze). Treba napomenuti da su ovi rezultati uočeni u pacijenata koji nisu prethodno bili izloženi anti-TNF terapiji. Stope kliničke remisije u odraslih pacijenata koji su prethodno bili na anti-TNF terapiji iznosile su 10% (visoke doze) i 3% (niske doze) u 52. tjednu (9).

5.3. GUBITAK ODGOVORA NA TERAPIJU

Gubitak odgovora na terapiju anti-TNF lijekom možemo podijeliti na primarni gubitak odgovora i sekundarni gubitak odgovora. Primarni gubitak odgovora definiramo kao nedostatak odgovora na indukciju anti-TNF lijekovima kroz prvih 6 tjedana. Do sekundarnog gubitka odgovora dolazi ako je pacijentu koji je prethodno imao odgovor na terapiju pogoršano stanje ili je došlo do relapsa bolesti tijekom terapije. Čimbenici povezani s uzrokom nastanka gubitka djelovanja nalaze se u pojačanju upale, stvaranja novih patofizioloških puteva upale, fenotipu bolesti koji ne odgovara na terapiju, stvaranju protutijela i nastanku komplikacija na koje terapija ne djeluje. Neoptimalne doze lijeka i krivi intervali davanja, također mogu biti uzrokom gubitka odgovora na terapiju. Sekundarni gubitak je veliki ograničavajući čimbenik u terapiji održavanja.

U REACH ispitivanju broj pedijatrijskih pacijenata koji su izgubili odgovor u prvoj godini, iznosio je 36,5% (18). Kohortno istraživanje koje je pratilo dugoročnu učinkovitost infliksimaba u pedijatrijskih pacijenata pokazalo je da je nakon prve godine 26% pacijenata na infliksimabu imalo inaktivnu bolest, 44% u drugoj godini i 33% u trećoj godini, dok stope pacijenata na terapiji infliksimabom su bile 93% u prvoj godini, 78% u drugoj i 67% u trećoj godini (23). U slučaju gubitka odgovora terapiju možemo prilagoditi povećavajući dozu lijeka ili skraćujući interval davanja. Retrospektivne studije nisu našle razlike između povećanja doze i skraćivanja intervala terapije. Prilagodbu možemo učiniti i kombiniranom terapijom u kojoj uz anti-TNF lijek dodajemo i imunomodulator poput tiopurina ili metotreksata. Takvom obliku prilagodbe treba pristupiti oprezno zbog povećanog rizika od nastanka limfoma koji je opisan u nuspojavama biološke terapije. Postoji i korelacija između sekundarnog gubitka odgovora i stvaranja protutijela na infliksimab (24).

5.4. PRESTANAK TERAPIJE

Ako se pokaže učinkovitom, anti-TNF terapija u pedijatrijskih pacijenata s kroničnom upalnom bolesti crijeva trebala bi se nastaviti kroz produženi period vremena, barem nekoliko godina. Potpuni prestanak uzimanja anti-TNF lijeka može se razmotriti u pacijenata koji su u potpunoj remisiji bez steroidne terapije nekoliko godina te nakon savjetovanja s pacijentom i njegovom obitelji. Potpuni prestanak terapije poželjno je odgoditi do kraja puberteta i rasta pacijenta bez obzira na vrijeme proteklo u potpunoj remisiji. Promjena terapije „na niže“, odnosno prestanak uzimanja kombinacije anti-TNF lijeka i imunomodulatora preporučeno je nakon šest mjeseci kombinirane terapije i uspostavljene kliničke remisije s dokazanim mukoznim cijeljenjem (5).

5.5. IMUNOGENIČNOST BIOLOŠKIH LIJEKOVA I UTJECAJ NJIHOVE KONCENTRACIJE NA KLINIČKI ODGOVOR

Od početka primjene bioloških lijekova za liječenje kroničnih upalnih bolesti crijeva primijećeno je i stvaranje njihovih protutijela. Struktura monoklonalnog anti-TNF protutijela je veoma imunogenična. Infliksimab i adalimumab su velika protutijela koja mogu biti obrađena fagocitozom od strane imunološkog sustava i biti prezentirana za stimulaciju nastanka protutijela. Kao što je već navedeno, infliksimab je kimerično protutijelo koje se sastoji od humane i mišje komponente koja je ujedno i imunogeničnija. Adalimumab je dizajniran baš iz razloga da smanji imunogeničnost mišje komponente infliksimaba, no ispitivanja su pokazala nastanak protutijela i na to potpuno humano protutijelo. Formirana protutijela mogu biti svih imunoglobulinskih klasa i vezati se na više mjesta monoklonalnog protutijela. Vežući se na Fab regiju protutijela uzrokuju inaktivaciju lijeka. Za mjerenje protutijela na anti-TNF lijekove, u ispitanika možemo upotrijebiti više testova. Najčešće korištena metoda mjerenja je ELISA test (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*; enzimski vezan imunosorbent test). U ELISA testu nanosimo serum ispitanika na pločice koje su obložene infliksimabom. Serumska protutijela, ako postoje, vežu se na obloženi infliksimab. Nakon ispiranja nanosimo označeni infliksimab koji se spaja na drugi dio serumskog protutijela i omogućuje njihovu detekciju. U mjerenju razine protutijela koristimo i RIA test (engl. *radioimmunoassay*; radioimunološki test) te novi HMSA test (engl. *homogeneous mobility shift assay*)(24).

Mnoge studije su provedene u cilju pronalaska čimbenika koji utječu na formaciju protutijela. Do danas dva su glavna čimbenika povezana s nastankom protutijela: interval davanja terapije i konkomitantno uzimanje imunosupresiva i imunomodulatora. Povezanost nastanka protutijela i neregularnog davanja terapije potvrđeno je u mnogim ispitivanjima. U ACCENT I studiji na odraslim pacijentima svi ispitanici su primili infliksimab kao terapiju indukcije. U terapiji održavanja su potom randomizirani u skupinu koja je primala regularnu terapiju održavanja i placebo skupinu. Protutijela su se javila u 6-10% ispitanika na regularno zakazanoj terapiji održavanja. Javljanje protutijela na infliksimab bilo je značajno veće u skupini koja je primala placebo (28-30%). Također, u jednom prospektivnom kohornom ispitivanju tijekom 88 tjedana praćene su razine protutijela u dvije skupine bolesnika. U skupini na regularno zakazanoj terapiji protutijela su se razvila u 16% ispitanika. Skupina na epizodnom primanju terapije imala je veću incidenciju nastanka protutijela na infliksimab (39%) (24). Brojna ispitivanja su pokazala manju učestalost nastanka protutijela u bolesnika koji su uz anti-TNF terapiju primali i neki imunosupresiv ili imunomodulator. Primjerice, u ispitivanju dugoročne učinkovitosti infliksimaba i njegove imunogeničnosti provedenog na 125 pacijenata pokazalo je da su pacijenti bez konkomitantne terapije imali veću učestalost razvoja protutijela od onih koji su uzimali i neki imunosupresivni ili imunomodulacijski lijek (75% naspram 43% u pacijenata na dodatnoj terapiji azatioprinom, 6-MP ili metotreksatom)(25).

Utjecaj protutijela na klinički odgovor bolesnika danas je područje aktivnog istraživanja. Primijećeno je da povećana koncentracija protutijela na infliksimab dovodi do skraćanja trajanja odgovora na terapiju. Primjerice, koncentracije protutijela veće od 8 µg/mL dovele su do kraćeg trajanja odgovora na terapiju Crohnove bolesti (24). Većina gubitaka odgovora na terapiju nađena su u ispitivanjima koja su koristila epizodično davanje terapije. Danas se smatra da povećana koncentracija protutijela ima pozitivan utjecaj na ubrzan proteolitički katabolizam monoklonalnih protutijela u RES sustavu. Osim povećane proteolize monoklonalnog protutijela i samo vezanje na Fab regiju uzrokuje inaktivaciju anti-TNF lijeka. Snižena serumska koncentracija infliksimaba posljedično dovodi do smanjene učinkovitosti lijeka. Iako su u ispitivanjima primijećena i protutijela na adalimumab i certolizumab njihova povezanost s razinom navedenih lijekova i gubitkom odgovora za sada nije potvrđena (24).

Povezanost serumske koncentracije lijeka i kliničkog odgovora ispitana je u mnogim studijama. Primjerice, u jednom kohornom ispitivanju 4 tjedna nakon infuzije infliksimaba uspoređene su razine serumske koncentracije infliksimaba i duljine trajanja kliničkog odgovora. Serumska koncentracija lijeka veća od 12 µg/mL rezultirala je duljim trajanjem kliničkog

odgovora na infliksimab (81.5 dana naspram 68.5 dana u pacijenata s nižom serumskom koncentracijom lijeka). U SONIC ispitivanju, 72,8% (110 od 151) pacijenata oboljelih od Crohnove bolesti koji su primali infliksimab ili kombinaciju infliksimaba i azatioprina te imali serumsku koncentraciju infliksimaba $>1.0 \mu\text{g/mL}$, bili su u remisiji u tridesetom tjednu. Usporedno, 58,2% (32/55) bolesnika su bila u remisiji sa serumskim koncentracijama manjim od $1,0 \mu\text{g/mL}$ (26). Povezanost serumске koncentracije primijećena je i u terapiji ulceroznog kolitisa, gdje je postotak remisije bio 69% u pacijenata s mjerljivom razinom infliksimaba u usporedbi s stopom remisije od 15% u pacijenata s nemjerljivom razinom lijeka (27).

Ispitivanje na 483 bolesnika od Crohnove bolesti je provedeno radi procijene korelacije koncentracije infliksimaba i protutijela na infliksimab s kliničkom remisijom (CRP $\leq 5\text{mg/L}$ je bio jedan od pokazatelja remisije). Koncentracija infliksimaba u serumu $>2.79 \mu\text{g/mL}$ koja je bila izmjerena u pacijenata tijekom terapije održavanja bila je povezana s kliničkom remisijom. Također, koncentracija protutijela na infliksimab $<3,15 \text{ U/ml}$ bila je povezana s kliničkom remisijom. Porast koncentracije protutijela u serumu bio je praćen s većom koncentracijom CRP-a odnosno većom aktivnosti bolesti (28).

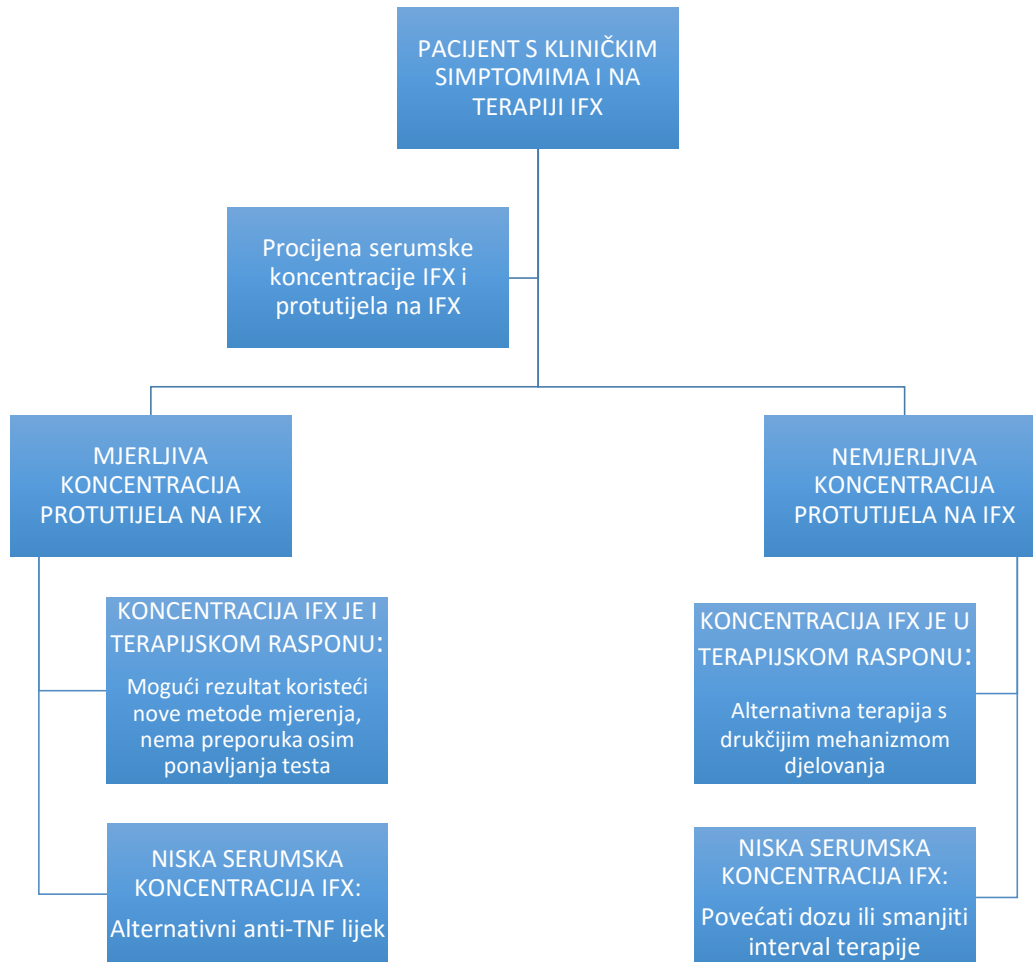
U pedijatriji nemamo puno provedenih ispitivanja vezanih za koncentraciju infliksimaba i protutijela na infliksimab u serumu. Jedno pedijatrijsko ispitivanje mjerilo je koncentracije lijeka tijekom terapije održavanja. U 37 pedijatrijskih pacijenata koncentracija serumskog infliksimaba tijekom terapije indukcije (5mg/kg) iznosila je $17,6 \mu\text{g/mL}$. Tijekom terapije održavanja u djece serumска koncentracija iznosila je $3,55 \mu\text{g/mL}$. Serumске koncentracije bile su podjednake u djece oboljele od Crohnove bolesti i u djece oboljele od ulceroznog kolitisa. 6,8% pacijenata imalo je nemjerljive razine infliksimaba, te su u njih nađena protutijela na infliksimab (29).

Ispitivanja vezana za serumsku koncentraciju adalimumaba nisu dala konkretne rezultate i potrebna su daljnja ispitivanja. U CLASSIC I i CLASSIC II studijama primijećena je mala korelacija između veće koncentracije adalimumaba i kliničke remisije u 4. tjednu, međutim korelacija nije primijećena tijekom daljnjeg praćenja (24).

Nastanak protutijela povezan je i s većim rizikom za nastanak infuzijskih reakcija. Relativni rizik za nastanak infuzijske reakcije iznosio je 2,4 u pacijenata s koncentracijama protutijela $>8 \mu\text{g/mL}$ (25). U ACCENT-I studiji 38% pacijenata s protutijelima na infliksimab imalo je infuzijske reakcije naspram 24% u pacijenata bez protutijela (24).

Obzirom na korelaciju serumskih razina infliksimaba i kliničkog odgovora u zadnje vrijeme u literaturi se pojavljuju brojni radovi koji opisuju prednosti mjerenja koncentracije lijeka i protutijela te njihov utjecaj na prilagodbu terapije. Predloženo je više algoritama, no većina autora se slaže oko sljedećeg (algoritam 1):

Algoritam 1: Postupak s pacijentom na terapiji infliksimabom koji ima kliničke simptome (24)



Mnoge su studije pokušale procijeniti utjecaj provođenja navedenog algoritma ili sličnog u kliničkoj praksi. Nedavno retrospektivno ispitivanje provedeno na kohorti od 155 pacijenata pokazalo je rezultate primjene algoritma. 71% (110) bolesnika je imalo gubitak kliničkog odgovora ili nepotpuni odgovor na terapiju te su bili podvrgnuti serumskom mjerenju razine protutijela i infliksimaba. 35 bolesnika je imalo protutijela; od tih bolesnika, 12 ih je promijenilo terapiju na drugi anti-TNF lijek s odgovorom od 92% (11 ispitanika). 6 ispitanika od navedenih 35 podvrgnuto je povišenju doze lijeka uz malu pojavu kliničkog odgovora (17%). Promatrajući razine serumskog infliksimaba, 63 ispitanika su imala subterapijske razine

lijeka. 25 od 29 (83%) pacijenata koji su podvrgnuti povišenju doze imali su klinički odgovor. Zamjena anti-TNF lijeka napravljena je u 6 pacijenata sa subterapijskim razinama infliksimaba. Klinički odgovor je nađen u 2 ispitanika (33%). Ova studija pružila je prve dokaze koji su dali potporu korištenju podataka o razinama lijeka i protutijela u modifikacijama terapije. Ovo je ispitivanje imalo svoja ograničenja, poput retrospektivnog skupljanja podataka i definicije kliničkog odgovora na terapiju (24). Većina današnjih ispitivanja ograničena su metodama provedbe mjerenja serumskih koncentracija protutijela i biološkog lijeka. Već spomenuti ELISA test najčešće se koristi zbog svoje jednostavnosti, no nedostaci metode, poput vezanja na druge serumske imunoglobuline i loša senzitivnost na infliksimab, mogu dovesti do lažno pozitivnih ili krivih rezultata. Radioimunološki testovi nisu prikladni zbog svoje duge inkubacije i potrebe za radioaktivnim izotopima. HMSA test (engl. *homogeneous mobility shift assay*) je relativno nova metoda i potrebne su daljnje validacije njezinog korištenja. Također je u ispitivanjima primijećena pojava prolaznih protutijela, tj. nađena je razlika u serumskim razinama protutijela na infliksimab između mjerenja (30). Takvi nalazi predmet su ispitivanja i potrebno je više podataka o utjecaju takvih protutijela.

Sveukupno gledano, formiranje protutijela na biološke lijekove povezano je s većom incidencijom infuzijskih reakcija i smanjenjem kliničkog odgovora zbog smanjene koncentracije lijeka u serumu. Do danas su ispitivanja pokazala povezanost razine protutijela na infliksimab s smanjenjem kliničkog odgovora. Daljnja ispitivanja su potrebna za druge anti-TNF lijekove da bi se dokazala njihova povezanost nastanka protutijela i smanjenja kliničkog odgovora. Isto tako, s razvojem preciznijih metoda mjerenja serumskih razina protutijela moći se točnije povezati njihovo postojanje s razinama lijeka u serumu i smanjenjem kliničkog odgovora na terapiju. Na temelju provedenih ispitivanja i njihovih rezultata, simultano praćenje serumske koncentracije anti-TNF lijeka i njegovih protutijela može pomoći u optimizaciji terapije bolesnika.

5.6. NUSPOJAVE BIOLOŠKE TERAPIJE

Primjena anti-TNF lijekova relativno je sigurna, a alergijske reakcije i infekcije gornjih dišnih puteva su najučestalije nuspojave terapije. Nuspojave su najčešće blagog intenziteta, javljaju se rano nakon davanja terapije i primijećene su češće u djevojčica. Blage infekcije u REACH ispitivanju bile se glavna nuspojava i javile su se u 74,6% djece. Infekcije gornjih

dišnih puteva prema REACH ispitivanju najčešće su infekcije i nađene su u 19/53 (35,8%) pacijenata koji su primali infliksimab svakih 8 tjedana. Anemija je isto bila česta nuspojava u djece javljajući se u 6/53 (11,3%) pacijenata (18). Od ozbiljnijih infekcija, u pacijenata REACH ispitivanja pneumoniju je dobilo 3 ispitanika, herpes zoster 2 a apsces 5 ispitanika (18). Rizik od oportunističkih infekcija je povećan, pogotovo u pacijenata koji su na kombiniranoj terapiji i u djece s malnutricijom. Teške infekcije javljaju se u 3,3% pacijenata (49/1483 pedijatrijskih pacijenata liječenih infliksimabom, ujedinjene studije). Od teških infekcija javile su se: *Listeria monocytogenes meningitis* (n=1), herpes zoster ili varicela zoster (n=12), teška reaktivacija EBV (n=1), pneumonija (n=5), apsces (n=14), kožna tineja (n=3), oportunistička gljivična infekcija (n=1), osteomijelitis (n=1), celulitis (n=1), *Pseudomonas* (n=1), pseudomembranozni kolitis (n=1), gastroenteritis (n=1), apendicitis (n=1) i pankreatitis (n=1) (31). U djece liječene adalimumabom učestalost teških infekcija je vrlo slična (3%) (31).

Stoga, kao i u odraslih bolesnika, prije uvođenja biološke terapije treba provesti *screening* testove na tuberkulozu, viruse hepatitisa A, B, C kao i na EBV i CMV. Također je u bolesnika s Crohnovom boleću potrebno učiniti MR male zdjelice kako bi se otkrili ili isključili apsceci i fistule. Aktivna infekcija bilo bakterijska, mikobakterijska ili virusna, predstavlja rizik za egzacerbaciju ili diseminaciju infekcije što može dovesti do sepse i fatalnog ishoda. Djeca kojoj se planira uvesti biološka terapija bi trebala biti uredno procijepljena, a koja nisu preboljela infekciju *varicella zoster* virusom preporučeno je cijepljene. Sva djeca na biološkoj terapiji bi trebala biti cijepljena protiv pneumokoka i primiti godišnje cjepivo protiv influence. Također se preporuča cijepljenje protiv humanog papilomavirusa (5, 33). Paradoksalno primijećena je pojava infliksimab inducirane psorijaze u 8-10% djece. Promjene se javljaju pretežno na licu i nisu pustularne dok u odraslih lezije su dominantno pustularnog oblika. Lezije najčešće nisu ozbiljne i reagiraju na lokalnu terapiju, ali imaju veliki negativni psihološki efekt na djecu i adolescente (33).

Infuzijske reakcije u djece su česte i javile su se u oko 18% ispitanika (REACH studija) (18). Reakcije su blage, a najčešći simptomi su dispneja, crvenilo, mučnina, glavobolja, hipoksemija i tahikardija. Trenutno zaustavljanje infuzije ili produljenje trajanja davanja infuzije rješavaju većinu simptoma. Ako se u djece javi hipoksemija, hipotenzija ili teška dispneja tijekom infuzije, kontraindiciran je nastavak terapije i trebalo bi razmotriti promjenu biološkog lijeka (5). Za premedikaciju antihistaminicima i steroidima koja se često koristi, nije dokazano da pruža značajnu zaštitu od nastanka akutne infuzijske reakcije (34). Odgođene hipersenzitivne reakcije mogu se javiti nakon barem jednog dana poslije infuzije,

Karakterizirane su s artralgijom, otokom zglobova, vrućicom i osipom. Ove reakcije mogu se javiti u $\leq 8\%$ liječene djece (5). Pozitivna antinuklearna protutijela (ANA) bez pratećih simptoma, nađena su u 20-29% djece (5). Klinička značajnost ovakvog porasta titra još uvijek je predmet ispitivanja, iako je zabilježen barem jedan slučaj terapijom inducirano lupusa (35). Od ostalih autoimunih bolesti opisuje se vaskulitis nastao tijekom terapije infliksimabom (36).

Dugoročno gledano, pedijatrijski bolesnici na anti-TNF terapiji potencijalno imaju veći rizik za nastanak hepatospleničnog T-staničnog limfoma (*engl. Hepato-splenic T cell lymphoma, HSTCL*). HSTLC je rijedak oblik ne-Hodgkinovog limfoma i prezentira se hepatosplenomegalijom i općim simptomima poput vrućice, gubitka težine i umora. Tumor je izrazito agresivan i medijan preživljenja s terapijom iznosi jednu godinu. HSTLC se uglavnom javlja u muških adolescenata nakon 12. godine života (36). HSTLC je zabilježen u preko 30 pedijatrijskih pacijenata liječenih anti-TNF terapijom međutim sva djeca su bila na kombiniranoj terapiji i primala tiopurine. Iz navedenog postoji mogućnost da HSTLC povezan s anti-TNF terapijom je uzrokovan primarno tiopurinima dok anti-TNF ima ulogu katalizatora u nastanku tumora. Sveukupno do 2008. godine u Americi FDA je registrirala 48 malignih slučajeva u djece pod anti-TNF terapijom. U većini slučajeva radilo se o HSTLC (n=24), dok u ostalih su se pojavili: NHL-om (koji nije HSTLC) (n=4), Hodgkinov limfom, leukemija, leiomiosarkom, nefroblastom, melanom, hepatocelularni, tiroidni i kolorektalni karcinom. Svi pacijenti su primali kombiniranu terapiju (36). Trenutni podatci nisu dovoljni da bi se zaključila točna povezanost između nastanka malignih tumora i terapije (5). Veća populacijska ispitivanja su potrebna da bi se moglo zaključiti je li malignost povezana s težinom i aktivnošću upale, dugotrajnom primjenom imunomodulatora, primjenom anti-TNF terapije ili kombinacijom ovih čimbenika. Stopa malignosti je veći nego u normalnoj populaciji i sigurno treba obratiti pozornost na nastanak tumora pogotovo u djece kojoj je potrebna kombinirana terapija imunomodulatorima i anti-TNF lijekovima.

5.7. KOMBINIRANA TERAPIJA

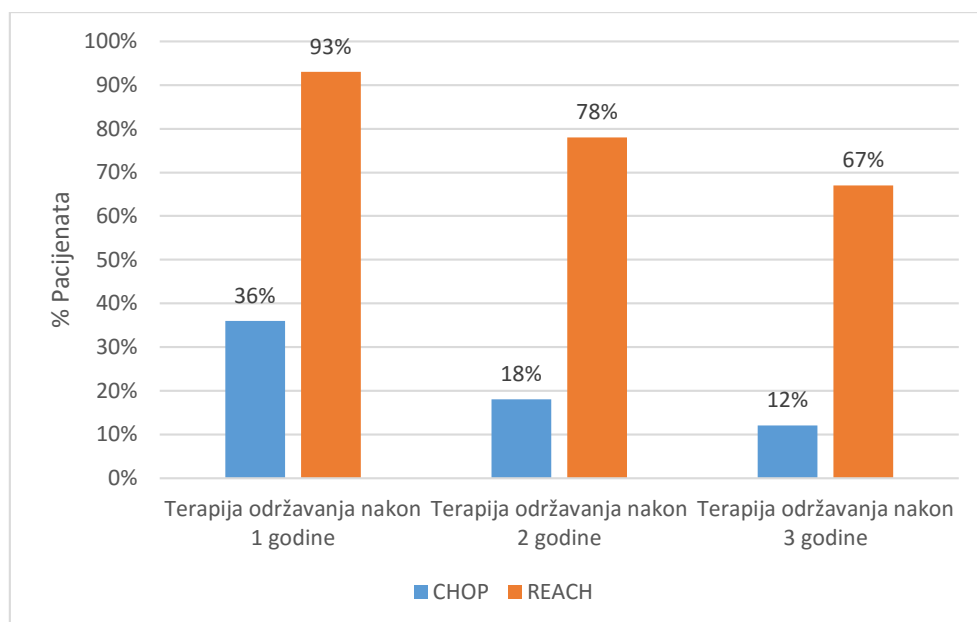
Korištenje anti-TNF monoterapije ili kombinacije anti-TNF lijeka i imunomodulatora i dalje predstavlja kontroverzno pitanje pogotovo u pedijatriji. Kako trenutno nema velikih ispitivanja provedenih u svrhu utvrđivanja učinkovitosti kombinirane terapije u pedijatriji svi podatci su uzeti iz studija provedenih na odraslim pacijentima. U prvim godinama korištenja bioloških

lijekova u liječenju kroničnih upalnih bolesti crijeva, davanje imunomodulacijskih lijekova obično se nastavilo uz terapiju održavanja anti-TNF lijekovima. U većini slučajeva djeca su primala tiopurine ili metotreksat uz infuzije anti-TNF lijeka. Glavno opravdanje ovakvog pristupa bilo je poboljšanje kliničkog odgovora, brža indukcija remisije i smanjenje stvaranja protutijela na anti-TNF lijek. U bolesnika naivnih na terapiju tiopurinima ili metotreksatom dodatna terapija pokazala je umjereno poboljšanje učinkovitosti terapije.

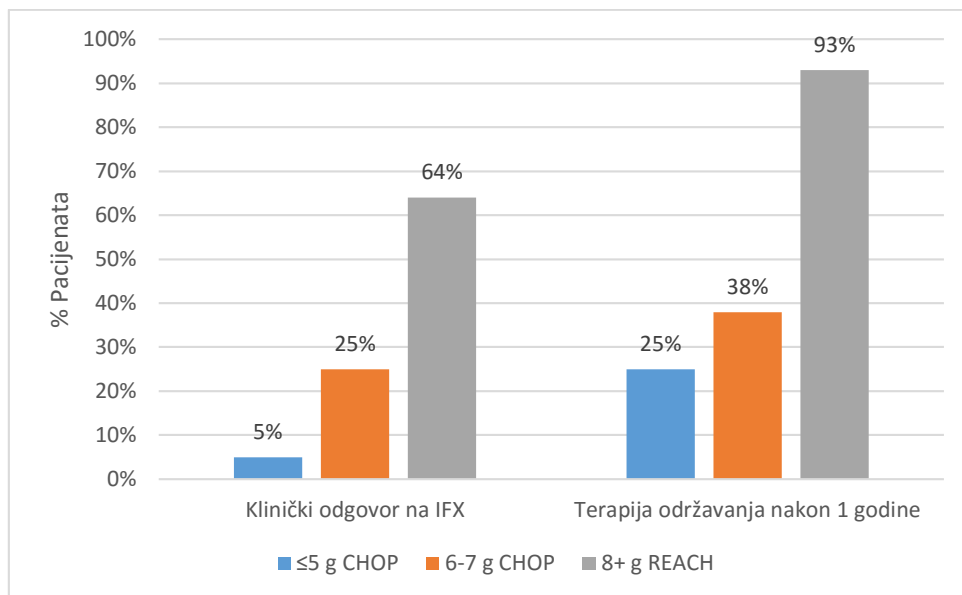
U SONIC-u, velikom dvostruko slijepom randomiziranom ispitivanju, uspoređeno je davanje infliksimaba kao monoterapije i infliksimaba i azatioprina kao kombinirane terapije. U 508 odraslih bolesnika s Crohnovom bolesti koji dosad nisu primili imunomodulacijsku ili biološku terapiju ispitana je njihova učinkovitost. Bolesnici su bili randomizirani da primaju infliksimab i placebo, azatioprin i placebo i infliksimab i azatioprin. Remisija u 26. tjednu bila je viša u pacijenata s kombinacijom infliksimaba i azatioprina nego u pacijenata na monoterapiji infliksimabom (57% naspram 44%) ili na monoterapiji azatioprinom (57% naspram 30%). Slične stope remisije ispitane su i u 50. tjednu (36). Loša strana SONIC ispitivanja je što nije uzelo u obzir koji su bolesnici bili na prethodnoj terapiji i koji su izgubili odgovor na terapiju, a većina bolesnika koji se nađu na kombiniranoj terapiji su baš oni koji su prethodno već bili tretirani. ACCENT I i II ispitivanja nisu pronašla razliku u remisiji i odgovoru između skupina na kombiniranoj terapiji i monoterapiji infliksimabom (5). Nedavna meta-analiza zaključila je da kombinirana terapija imunomodulatora i infliksimaba u odraslih pacijenata pruža prednost u prevenciji imunogeničnosti terapije, poboljšava serumske koncentracije infliksimaba te je povezana je s boljom indukcijom i održavanjem remisije. Rezultati su striktno vezani uz kombinaciju s infliksimabom i nisu viđeni u kombinaciji s drugim anti-TNF lijekovima (5). Nedavno randomizirano ispitivanje provedeno na pedijatrijskim pacijentima pokazalo je da nema značajne razlike nakon 1. godine terapije između grupe koja je nakon 6 mjeseci od početka terapije prestala uzimati azatioprin i grupe koja je uzimala cijelu godinu kombiniranu terapiju azatioprina i infliksimaba (5).

5.8. BIOLOŠKA TERAPIJA U DJECE MLAĐE OD 7 GODINA

Kako većina ispitivanja provedena na pedijatrijskim pacijentima uključuje djecu stariju od 7 godina, do danas nemamo podatke o učinkovitosti anti-TNF terapije u mlađih pacijenata. Retrospektivna studija je provedena na pacijentima mlađim od 7 godina između 1999.-2011. u *The Children's Hospital of Philadelphia* (CHOP). U 33 bolesnika dobi 2,4-7 godina, 20 ih je imalo Crohnovu bolest, 4 bolesnika su imala ulcerozni kolitis i 9 bolesnika je imalo neklasificirani kolitis. Od 33 bolesnika koja su započela terapiju 36% ih je bilo na terapiji održavanja nakon prve godine, 18% nakon druge i 12% nakon treće godine. Za usporedbu u REACH ispitivanju stope bolesnika koji su bili na terapiji održavanja nakon prve, druge i treće godine su bile 93%, 78% i 67%. Također, što je skupina promatranih bolesnika bila mlađa primijećen je slabiji odgovor na terapiju. U bolesnika mlađih od 5 godina odgovor na terapiju bio je prisutan u samo 5% promatranih. Sveukupno gledano u mlađe djece postoji slabiji odgovor na anti-TNF terapiju, što može biti uzrokovano posebnosću imunoloških i genetičkih čimbenika koji uzrokuju ovako ranu pojavu bolesti (Grafikoni 11,12) (37).



Grafikon 11: Usporedba postotka pacijenata na terapiji održavanja nakon 1, 2, i 3 godine između djece mlađe od 7 godina (CHOP = *The Children's Hospital of Philadelphia*) i starije djece (REACH ispitivanje)



Grafikon 12: Klinički odgovor i postotak pacijenata na terapiji održavanja. Usporedba djece ≤5g (CHOP = *The Children's Hospital of Philadelphia*), CHOP 6-7g i 8+ godina (REACH)

5.9. „STEP-UP“ ILI „TOP-DOWN“ PRISTUP TERAPIJI

Većina pedijatrijskih pacijenata koji su na anti-TNF terapiji liječeni su pristupom „*step-up*“. U „*Step-up*“ pristupu u blagim i umjerenim oblicima bolesti obično se počinje konvencionalnom terapijom te tek nakon gubitka odgovora ili pojave nuspojava konvencionalne terapije prelazi se na anti-TNF terapiju. U slučaju gubitka odgovora na anti-TNF terapiju pokušava se modifikacija davanja, skraćivanjem intervala ili povećanjem doze lijeka. Daljnja stepenica u terapiji je upotreba kombinirane terapije imunomodulatora i anti-TNF lijeka. S druge strane pristup terapiji „*top-down*“ uključuje počinjanje liječenja najjačom mogućom kombinacijom što je u slučaju Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa korištenje kombinirane terapije imunomodulatora i anti-TNF lijeka. Za ovakav pristup u pedijatriji trenutno nema dovoljno podataka da bi se procijenila učinkovitost.

Nedavno, južnokorejska studija retrospektivno je usporedila pristup terapiji u 36 novodijagnosticiranih slučajeva pedijatrijske Crohnove bolesti s minimalnim praćenjem od 2 godine. Grupa A (n=10) primila je oralni prednizolon i mesalazin za terapiju indukcije, grupa B (n=13) primila je prednizolon i azatioprin i grupa C (n=13) koja je za terapiju indukcije primila infliksimab, a za terapiju održavanja primila je kombiniranu terapiju infliksimaba i azatioprina. Nakon godine dana grupi C je ukinuta anti-TNF terapija i nastavljena je

monoterapija azatioprinom. Nakon godine dana praćenja primijećene su značajne razlike u stopi relapsa bolesti između grupe A i C (80% naspram 23%) i grupe B i C (62% naspram 23%). Nakon 2 godine stope relapsa su bile 90%, 77% i 39% u grupama A, B i C. Ova studija je ograničena jako malim brojem pacijenata, retrospektivnim skupljanjem podataka i subjektivnom procjenom učinkovitosti terapije (36).

Iako ovako ograničeni podatci postoje i pokazuju na relativne prednosti „*top-down*“ pristupa terapiji zbog rizika nastanka malignih promjena i nemogućnošću modifikacije kombinirane terapije u slučaju gubitka odgovora, sve pedijatrijske smjernice za sada preporučuju individualizirani „*step-up*“ pristup terapiji (5, 9, 16, 36).

5.10. OSTALE I BUDUĆE BIOLOŠKE TERAPIJE

Kako je u pozadini nastanka kroničnih upalnih bolesti crijeva složena imunologija i interakcija između velikog broja imunoloških čimbenika moguće je biološkom terapijom ciljati i ostale imunološke puteve. Velika pozornost se daje inhibitorima migracije leukocita. Adhezijske molekule integrini ($\alpha4\beta7$, $\alpha4\beta1$) locirani su na površini endotelnih stanica i igraju važnu ulogu u transportu leukocita iz krvotoka u crijevno tkivo. Natalizumab je humano igG4 monoklonalno protutijelo koje je usmjereno na inhibiciju $\alpha4$ -integrina i posljedično inhibiciju adhezije i migracije leukocita u upalno tkivo. Bolesnici pokazuju slične rezultate u indukciji i održavanju remisije kao bolesnici na anti-TNF terapiji međutim povezanost s nastankom progresivne multifokalne leukoencefalopatije smanjile su njegovo korištenje i danas je odobren od strane FDA u pacijenata koji su izgubili odgovor na anti-TNF terapiju i modifikacije terapije. Vedolizumab je lijek razvijen po uzoru na djelovanje natalizumaba, inhibirajući $\alpha4\beta7$ integrin. Tvorničkog imena Entyvio® odobren je od strane FDA-a za liječenje Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Ispitivanje o dugoročnoj sigurnosti lijeka je još uvijek u tijeku (GEMINI LTS *Trial*).

Anti IL-12/IL-23 protutijela poput ustekinumaba trenutno su odobrena za liječenje psorijaze. Klinička ispitivanja na bolesnicima s Crohnovom bolesti pokazala su obećavajuće rezultate. Anti IL-6 protutijela također djeluju u sinergiji s proinflamatornim citokinima i dokazana je njihova povezanost s inhibicijom apoptoze T-stanica. Tocilizumab, anti IL-6 lijek,

odobren je za liječenje reumatoidnog artritisa. Trenutno je u 2. fazi ispitivanja za liječenje umjerene do teške Crohnove bolesti.

Certlizumab Pegol je pegilirani humani Fab fragment anti-TNF protutijela koji je odobren 2008. godine od strane FDA-a za liječenje Crohnove bolesti.

Tofacitinib je inhibitor janus kinaze (JAK), trenutno u 3. fazi ispitivanja za teški oblik ulceroznog kolitisa. Odobren je za liječenje reumatoidnog artritisa 2012. godine. Davanje rekombinantnog humanog IL-10 pokazalo je obećavajuće rezultate na animalnim modelima. Klinička ispitivanja su dala razočaravajuće rezultate. Epidermalni čimbenik rasta (EGF) i granulocitno-makrofagni stimulirajući čimbenik (GM-CSF/G-CSF) su trenutno u kliničkim ispitivanjima, a njihove preliminarne studije pokazale su se obećavajuće (38).

6. BIOSLIČNI LIJEKOVI

Kao i kod kemijski dobivenih lijekova, nakon što patent istekne, biološki se lijekovi mogu početi proizvoditi u drugim tvrtkama i pod drugim tvorničkim imenom. Proizvesti sličnu biološku molekulu znači proizvesti sofisticirani lijek visoke kakvoće za čiju su proizvodnju potrebna ekspertna znanja i vrhunska tehnologija.

Zbog njihove složene strukture, skupe i komplicirane proizvodnje, ispitivanja i registracije, naziv „generički“ nije podložan uporabi pa danas koristimo naziv „biosličan lijek“. Uz to, obzirom da svaki proizvođač koristi svoju staničnu liniju genetski modificiranih stanica za proizvodnju određenog biološkog lijeka te kako su postupci ekstrakcije i pročišćavanja djelatne tvari vrlo kompleksni, biološki lijekovi različitih proizvođača ne mogu biti identični. Iz navedenih razloga, proizvedeni biološki lijekovi nisu i ne mogu biti identični nego slični referentnom lijeku, pa se zbog toga nazivaju biosličnim lijekovima. Prema WHO definiciji biosličan lijek je biološki lijek koji je sličan već licenciranom referentnom biološkom lijeku u kvaliteti, sigurnosti i učinkovitosti uporabe (39).

Biosličnost treba biti utvrđena na svim razinama (kakvoća/sigurnost/djelotvornost). Za dokaz biosličnosti potrebno je provesti opsežna ispitivanja usporedbe strukture i biološke aktivnosti lijeka te provesti klinička ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti kako bi se utvrdilo da ne postoje klinički relevantne razlike između biosličnog i referentnog lijeka, uključujući i rizik od imunoloških reakcija.

Bioslični lijekovi oslobođeni su skupih licenciranja i moguće ih je proizvesti alternativnim metodama što dovodi smanjenja cijene proizvodnje i posljedično tome većem

pristupu ovim lijekovima. Bez obzira na razlike koje se ne mogu izbjeći, odobreni bioslični lijekovi moraju imati veoma sličan profil učinkovitosti kao i referentni lijek. Proizvodnja biosličnih lijekova je vrlo složen i osjetljiv proces koji zahtjeva visoku razinu tehničke ekspertize. U tijeku proizvodnje radi se približno 250 testova, što je pet puta više nego kod klasičnih generičkih lijekova. U Europskoj uniji bioslične lijekove registrira isključivo EMA, Europska agencija za lijekove. U Europskoj uniji je 10.09.2013. odobreno prvo bioslično monoklonsko protutijelo, infliksimab, pod zaštićenim nazivom Inflectra®/Remsima®. Inflectra® je registrirana za sve indikacije kao i referentni lijek Remicade®. Lijek je uvršten na listu lijekova HZZO-a te je od siječnja 2014. dostupan na hrvatskom tržištu.

Osim dokumentacije kojom se dokazuje kvaliteta lijeka, proizvođač je kod registracije obavezan priložiti rezultate kliničkih ispitivanja učinkovitosti i sigurnosti primjene lijeka, odnosno dokazati usporedivosti s referentnim lijekom. Kriteriji registracije biosličnih lijekova su rigorozni na što upućuje podatak da je od 2006. godine kada je registriran prvi biosličan lijek pa do danas, od strane EMA- registriran samo 21 biosličan lijek (1 etanrecept, 1 somatropin, 1 inzulin, 1 folitropin alfa, 5 eritropoetina, 9 filgrastima, 2 infliksimaba) (40). Kako u svijetu trenutno ističu mnogi patenti za biološke lijekove veliko tržište će se otvoriti biosličnim lijekovima.

Trenutno nema podataka iz randomiziranih kliničkih ispitivanja o učinkovitosti biosličnih lijekova u terapiji kronične upalne bolesti crijeva. CT-P13 je biosličan lijek, komercijalnog imena Remsima®/Inflectra® kojeg je odobrila EMA u rujnu 2013. godine. Odobren je kao biosličan infliksimab, u terapiji za reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis i kroničnu upalnu bolest crijeva u odraslih i djece. Učinkovitost biosličnog infliksimaba ekstrapolira se iz dva istraživanja u pacijenata s reumatoidnim artritismom (PLANETRA) (41) i ankilozantnim spondilitisom (PLANETAS) (42). Nedavno kohortno istraživanje u Mađarskoj opisalo je učinkovitost biosličnog infliksimaba u terapiji kronične upalne bolesti crijeva (43).

PLANETAS je randomizirano, dvostruko slijepo, prospektivno istraživanje provedeno radi usporedbe učinkovitosti i sigurnosti biosličnog lijeka CT-P13 (biosličan infliksimab) tvorničkog imena Remsima®/Inflectra® i referentnog Infliksimaba u pacijenata s ankilozantnim spondilitisom. Cilj istraživanja je bio usporediti farmakokinetiku i maksimalne serumske koncentracije između 22. i 30. tjedna. Pacijentima je randomizirano dan CT-P13 ili IFX 0, 2, 6. tjedan te potom svakih 8 tjedana do 30. tjedna. Serumske vrijednosti CT-P13 i IFX tijekom ispitivanja su bile usporedive. Učinkovitost lijeka je bila slična između praćenih

grupa pacijenata. Također, između praćenih grupa nije pokazana značajna razlika u imunogeničnosti. U nastavku istraživanja (dodatna 48 tjedna) od 174 pacijenta 88 ih je nastavilo terapiju održavanja CT-P13 dok je 86 pacijenata promijenilo terapiju s IFX na CT-P13 (zamjena). Nisu bile zabilježene razlike u aktivnosti bolesti niti razlike u nastanku protutijela između grupe na terapiji održavanja i grupe kojoj je napravljena zamjena (44).

PLANETRA je randomizirano, dvostruko slijepo, prospektivno ispitivanje provedeno radi usporedbe CT-P13 (biosličan Infliksimab) tvorničkog imena Remsima®/Inflectra® i referentnog Infliksimaba u pacijenata s aktivnim reumatoidnim artritismom. Pacijentima je randomizirano dan CT-P13 ili IFX 0., 2., i 6. tjedan te potom svakih 8 tjedana do 30. tjedna. Pacijenti su uz navedene lijekove primali i metotreksat. Cilj istraživanja je bio usporediti učinkovitost terapije promatrajući aktivnost bolesti u 30. tjednu u pacijenata na CT-P13 i pacijenata na IFX. Između praćenih grupa u 30. tjednu nije nađena značajna razlika u aktivnosti bolesti. Klinički odgovor na terapiju u obje grupe je bio podjednak (60,9% i 58,6%) kao i farmakokinetika te imunogeničnost. U nastavku istraživanja (dodatna 48 tjedna) od 302 pacijenta 158 ih je nastavilo terapiju održavanja CT-P13, dok je 144 pacijenata promijenilo terapiju s IFX na CT-P13 (zamjena). Kroz 102 tjedna nisu bile zabilježene razlike u aktivnosti bolesti niti razlike u nastanku protutijela između grupe na terapiji održavanja i grupe kojoj je napravljena zamjena (41).

Ove studije pokazale su sličnost u učinkovitosti između biosličnog CT-P13 i infliksimaba u pacijenata s ankilozantnim spondilitisom i reumatoidnim artritismom. Kako do danas nije objavljeno randomizirano kontrolirano ispitivanje koje zahvaća pacijente s kroničnom upalnom bolesti crijeva, prihvaćena je ekstrapolacija podataka iz ovih studija. Ekstrapolacija je prihvaćena od strane EMA-e zbog istog mehanizma djelovanja infliksimaba (supresija TNF-a), zbog dokaza biosličnosti s referentnim lijekom, preklapanja patofiziologije spondiloartropatija i upalnih bolesti crijeva, zbog in vitro i ex vivo modela koji podupiru ekstrapolaciju i zbog rezultata pilot ispitivanja u pacijenata s kroničnim upalnim bolestima crijeva. Princip ekstrapolacije za bioslične lijekove primjenjuje se već 8 godina. Bioslični lijekovi čije su indikacije odobrene temeljem ekstrapolacije podataka primjenjuju se već dvije godine u Hrvatskoj (za bioslični filgrastim i epoetin) te nekoliko godina u drugim državama EU. 2015 na ECCO kongresu predstavljena su prva iskustva u odraslih pacijenata te su pokazala da biosličan infliksimab ima sličan profil učinkovitosti i sigurnosti kao referentni lijek (45, 46). Iako se bioslični lijekovi primjenjuju u djece, do danas još uvijek nemamo provedena randomizirana ispitivanja koja bi potvrdila učinkovitost i sigurnost.

7. ZAKLJUČAK

U zadnjih se deset godina biološka terapija sve češće koristi u liječenju kroničnih upalnih bolesti crijeva. Kako se pedijatrijski bolesnici s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom prezentiraju kao više komplicirani slučajevi, koji imaju teži tijek bolesti, anti-TNF terapija omogućila je bolji klinički odgovor i kontrolu bolesti. Anti-TNF terapija učinkovitija je od konvencionalne terapije u postizanju i održavanju kliničke remisije, cijeljenju sluznice i postizanju „duboke remisije“. Upotreba biološke terapije smanjuje broj hospitalizacija, potrebe za kirurškim zahvatima i što je najbitnije poboljšava kvalitetu života bolesnika. Važno je racionalno pristupiti svakome pedijatrijskom bolesniku i procijeniti potrebu za anti-TNF terapijom. Anti-TNF terapija trebala bi biti rezervirana za umjerene ili teške oblike bolesti refraktorne na konvencionalnu terapiju. Nuspojave biološke terapije su rijetke, ali mogu biti vrlo ozbiljne. Zbog povezanosti s povećanim rizikom za razvoj limfoma i zbog pojave oportunističkih i teških infekcija, anti-TNF lijekovi su još uvijek predmet mnogih ispitivanja. Financijski teret koji predstavlja biološka terapija relativno je smanjen korištenjem biosličnih lijekova, koji su terapijska alternativa referentnim lijekovima. Sa svojim sličnim profilom djelotvornosti i sigurnosti omogućili su veći pristup biološkoj terapiji i definitivno predstavljaju budućnost biološke terapije. Boljim shvaćanjem patogeneze kroničnih upalnih bolesti crijeva također se očekuje i otkriće novih bioloških lijekova s ciljem promjene prirodnog tijeka bolesti.

8. ZAHVALE

Posebnu zahvalu upućujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Ireni Senečić-Čala na korisnim sugestijama, strpljenju i pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se i svojim roditeljima i obitelji na podršci koji su mi pružali tijekom studiranja te svima onima koji su moj studentski život uljepšali time što su bili i jesu dio njega.

9. LITERATURA

1. Wyllie R, Hyams J, Kay M. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease: Crohn's Disease, Ulcerative Colitis. 472-504, 4th ed. Elsevier; 2011.
2. Geibel J. Pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(20): 3204-3212.
3. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel diseases in early childhood and adolescence: special consideration. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 32(2003): 967-995.
4. Seidman EGA, Jones A, Issenman R. Semi-elemental (S-E) diet versus prednisone in pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 104: A778.
5. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on medical management of pediatric Crohn's disease, *JCC*, 2014; 8, 1179-120.
6. Turner D, Grossman AB, Rosh J, et al, Metotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease, *Am J Gastroenterol* 2007;102(12): 2804-2812.
7. Romano C, Famiani A, Comito D, et al. Oral beclomethasone dipropionate in pediatric active ulcerative colitis: a comparison trial with mesalazine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50: 385-389.
8. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9: 293-300.
9. Turner D, Levine A, Escger JC, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. 2012 *JPGN*;55(3): 340-361.

10. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 1119-1124.
11. Bradley GM, Oliva-Hemker M. Pediatric ulcerative colitis: current treatment approaches including role of infliximab. *Biologics: Targets and Therapy*. 2012;6: 125-134.
12. Geigert J. The challenge of CMC Regulatory Compliance for Biopharmaceuticals and Other Biologics. Springer Science + Business Media New York 2013 DOI 10.1007/978-1-4614-6916-2_2.
13. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature reviews Immunology* 2014;14: 329-342.
14. Ordas I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: Pharmacokinetics-Based Dosing paradigms. *Clinical pharmacology and Therapeutics*, 2012. DOI 10.1038/clpt.2011.328.
15. Derkx B, Taminiau J, Radema S, et al. Tumor-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet*. 1993;342: 173–174.
16. Kolaček S. Primjena biološke terapije u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva, *Acta Med Croatica* 2013;67: 89-92.
17. Kestens C, va Oijen MG, Mulder CL et al. Adalimumab and Infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor-alpha. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(7): 826-31.
18. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132(3): 863-73.

19. Ruemmele FM, Lachaux A, Cezard JP, et al. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *InflammBowel Dis.* 2009;15(3):388-94.
20. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab for Moderate to Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology* 2012;143(2):3042-9.
21. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2005;353(23): 2462-76.
22. Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al. Induction and Maintenance Therapy With Infliximab for Children With Moderate to Severe UC, *Clinical Gastroenterology and hepatology* 2012;10:391-399.
23. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Outcome Following Infliximab Therapy in Children with Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 1430-1436.
24. Scott FI, Lichtenstein GR. Therapeutic Drug Monitoring of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2014; 12(1): 59-75. doi: 10.1007/s11938-013-0004-5.
25. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *The New England journal of medicine.* 2003; 348(7):601–608.
26. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010; 362(15):1383–1395.
27. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut.* 2010; 59(1):49–54.

28. Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, Stitt L, Zou GY et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. 2014; 0:1-7. doi 10.1136/gutjnl-2014-307883.
29. Hamalainen A, Sipponen T, Kolho K. Serum infliximab concentration in pediatric inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2013; 48: 35-41.
30. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *The American journal of gastroenterology*. 2013; 108(6):962–971.
31. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Long-term Outcome of Maintenance Infliximab Therapy in Children with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*.2009;15(6):816-22.
32. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(7):542-53.
33. Gouldthorpe O, Catto-Smith AG, Alex G. Biologics in Paediatric Crohn's disease. *Gastroenterology Research and Practice* 2011. DOI 10.1155/2011/287574.
34. Lahdenne A, Wikstrom AM, Aalto K, Kolho KL. Prevention of acute adverse events related to infliximab infusions in pediatric patients. *Arthritis Care and Research*. 2010 DOI 10.1002/acr.20246.
35. Zella GC. Drug induced lupus associated with infliximab and adalimumab in an adolescent with crohn disease, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009;49(3): 355-358.
36. De Bie IC, Escher JC, de Ridder L. Antitumor Necrosis Factor Treatment for Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*.2012;18(5): 981-98.

37. Kelsen JR, Grossman AB, Pauly-Hubbard H. Infliximab Therapy in Pediatric Patients 7 years of age and younger, *JPGN* 2014;59(6): 758-762.
38. Reenaers C, Louis E, Belaiche J. Current directions of biologic therapies in inflammatory bowel disease, *Ther Adv Gastroenterol*. 2010;3(2): 99-106.
39. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars—why terminology matters. *Nat Biotechnol* 2011;29: 690–3.
40. European public assessment report (Internet), European Medicines Agency:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&keyword=Enter%20keywords&searchType=inn&alreadyLoaded=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&jsenabled=false&searchGenericType=biosimilars&orderBy=activeSubstance&pageNo=1.
41. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomized, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA stud. *Ann Rheum Dis*. 2013;72: 1613–20
42. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1605–12.
43. Gecse K, Farkas K, Lovasz B, et al. Biosimilar infliximab in inflammatory bowel diseases: first interim results from a prospective nationwide observational cohort. <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/congress-abstract-s/abstracts-2015/item/p314-biosimilarinfluximab-in-inflammatory-bowel-diseases-first-interim-results-from-a-prospective-nationwide-observational-cohort.html>. Accessed September 9, 2015.

44. Park W, Miranda P, Brzosko M, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (infliximab biosimilar) over two years in patients with ankylosing spondylitis: comparison between continuing with CT-P13 and switching from infliximab to CT-P13 [abstract]. Paper presented at the American College of Rheumatology annual meeting. San Diego, CA; October 25– 30, 2013.
45. Murphy C, Sugrue K, Mohamad G, McCarthy J, Buckley M. P505 Biosimilar but not the same. ECCO-IBD conference abstract 2015: P505. <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/congress-abstract-s/abstracts-2015/item/p505-biosimilar-but-not-the-same.html>
46. Jarzebicka D, Banaszkiwicz A, Plocek A, Gawronska A, et al. Preliminary assessment of efficacy and safety of switching between originator and biosimilar infliximab in paediatric Crohn disease patients. ECCO-IBD conference abstract 2015: P295. <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/congress-abstract-s/abstracts-2015/item/p295-preliminary-assessment-of-efficacy-and-safety-of-switching-between-originator-and-biosimilar-infliximab-in-paediatric-crohn-disease-patients.html>

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 14.07.1989. godine u Vukovaru. Osnovnu školu sam završio u Zagrebu gdje sam i maturirao u X. gimnaziji „Ivan Supek“. Pohađao sam i završio Osnovnu Glazbenu školu Vatroslav Lisinski u Zagrebu.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2009. godine. U posljednje dvije godine član sam vodstva Sekcije za kirurgiju pri Medicinskom fakultetu. U sklopu Sekcije aktivno sudjelujem u organizaciji raznih radionica za studente.

Aktivno govorim engleski jezik i završio sam A2 stupanj talijanskog jezika u školi za strane jezike SOVA.