

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Maja Pavić

**Povezanost infekcija i biološke terapije u
reumatologiji**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Maja Pavić

**Povezanost infekcija i biološke terapije u
reumatologiji**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc.dr.sc. Mislava Cerovec i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

POPIS KRATICA

AS – ankilozantni spondilitis

DAS28 – ocjena aktivnosti bolesti na 28 zglobova (eng. Disease Activity Score 28)

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

HAQ – upitnik procjene zdravstvenog stanja (eng. Health Assessment Questionnaire)

HIV – virus humane imunodeficijencije (eng. Human immunodeficiency virus)

HLA - ljudski leukocitni antigen (eng. Human leukocyte antigen)

IGRA – test otpuštanja interferona gama (eng. Interferon Gamma Release Assay)

IL-1 – interleukin-1

IL-6 – interleukin-6

MBK- međunarodna klasifikacija bolesti

MTX – metotreksat

NSAID – nesteroidni protuupalni lijek (eng. Nonsteroidal anti-inflammatory drug)

PPD – pročišćeni proteinski derivat (eng. purified protein derivate)

PsA - psorijatični artritis

RA- reumatoidni artritis

RF - reumatoidni faktor

SA – septički artritis

SMR – standardizirani mortalitetni omjer (eng. Standardized Mortality Ratio)

TB – tuberkuloza

TNF- α – čimbenik tumorske nekroze α (eng. tumor necrosis factor α)

SADRŽAJ

1. Sažetak

2. Summary

| | |
|--|-----------|
| 3. Uvod | 1 |
| 3.1. Upalne reumatske bolesti..... | 1 |
| 3.2. Biološka terapija | 2 |
| 3.2.1. Inhibitori TNF- α | 3 |
| 3.2.2. Antagonisti IL-1 receptora..... | 4 |
| 3.2.3. Inhibitori IL-6 | 4 |
| 3.2.4. Inhibitori B-limfocita..... | 5 |
| 3.2.5. Lijekovi usmjereni prema T-limfocitima..... | 5 |
| 4. Infekcije u reumatologiji | 6 |
| 4.1. Septički artritis..... | 8 |
| 4.2. Oportunističke infekcije..... | 9 |
| 4.2.1. Tuberkuloza | 10 |
| 4.2.2. Herpes zoster..... | 12 |
| 5. Povezanost infekcija i biološke terapije | 13 |
| 5.1. Infekcije i inhibitori TNF- α | 13 |
| 5.2. Infekcije i tocilizumab | 13 |
| 5.3. Infekcije i rituksimab..... | 14 |
| 5.4. Infekcije i abatacept..... | 16 |
| 6. Zaključak | 17 |
| 7. Zahvala | 19 |
| 8. Literatura | 20 |
| 9. Životopis | 24 |

1. Sažetak

Povezanost infekcija i biološke terapije u reumatologiji

Maja Pavić

Unatoč napretku u dijagnozi i liječenju, infekcije su veliki uzrok morbiditeta i mortaliteta te glavni uzrok bolničkih komplikacija u bolesnika oboljelih od upalnih reumatskih bolesti liječenih biološkim lijekovima. Infekcije su relativno česta i moguća teška komplikacija koja se javlja u pacijenata liječenih biološkom terapijom.

U ovom preglednom radu analizirala se dostupna recentna medicinska literatura u kojoj se analizira sklonost infekcijama u pacijenata oboljelih od sistemskih upalnih reumatskih bolesti, prije svega reumatoidnog artritisa, koji su liječeni biološkim lijekovima.

Ključne riječi: infekcija, biološka terapija, reumatologija, rizik

2. Summary

Association of infections and biological therapy in rheumatology

Maja Pavić

Despite rapid advances in diagnosis and treatment, infections are a major cause of morbidity and mortality and the leading cause of hospital complications in patients with inflammatory rheumatoid diseases treated with biologics. Infections are a relatively common and potentially severe complication that occur in patients who are treated with biologics.

In this scientific review, recent and available medical literature which describes the incidence of infections in patients treated with biological therapy who have been diagnosed with systemic inflammatory rheumatoid diseases, primarily rheumatoid arthritis, has been analyzed.

Keywords: infection, biologic therapy, rheumatology, risk

3.Uvod

3.1. Upalne reumatske bolesti

Upalne reumatske bolesti smatraju se jednom od starijih skupina bolesti koje su se pojavile kroz povijest ljudske civilizacije. Klasifikacija reumatskih bolesti ponekad je zahtjevna zbog relativno nepoznate etiologije i heterogenosti simptoma i znakova kojima se manifestiraju u kliničkoj slici. Osteoartritis kao degenerativna i reumatoidni artritis kao upalna reumatska bolest čine dvije najčešće reumatske bolesti i važan uzrok nastanka invaliditeta u svijetu. Gospodarsko je i socijalno opterećenje je veliko, a utjecaj bolesti na pojedince i društvo rezultat je smanjene kvalitete života, gubitka radne sposobnosti te povećanja troškova zdravstvene zaštite (1). Reumatske su bolesti vodeći uzrok ograničenja aktivnosti između 18 i 64 godine (2). Bez adekvatnog dijagnosticiranja, liječenja i kontrole te zbog činjenice da se produžuje životni vijek bolesnika, može se očekivati porast broja oboljelih od upalnih reumatskih bolesti. Jednako se tako može očekivati veći broj oboljelih s ograničenjem aktivnosti i radne sposobnosti (1).

Reumatoidni artritis kronična je sistemska upalna bolest nejasne etiologije. Očituje se progresivnim i destruktivnim poliartritisom, a može zahvatiti i druge organe i tkiva u tijelu. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, laboratorijskih nalaza (upalni parametri, reumatoidni faktor, anticitrulinska protutijela), radioloških nalaza i dijagnostičkih kriterija ACR (American College of Rheumatology) (3). Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) u pravilu čine prvu liniju liječenja kod pojave muskuloskeletnih simptoma. U suvremenom se liječenju rijetko upotrebljavaju bez lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). Glukokortikoidi dovode do brze i snažne supresije upale i značajnog poboljšanja općeg stanja bolesnika, a obično su terapija na početku, dok DMARD-ovi ne počnu djelovati (4). DMARD lijekovi imaju utjecaj na tijek bolesti, a primjenjuje se najmanje dva DMARD-a tokom 6 mjeseci u punoj dozi, od kojih je jedan obavezno metotreksat primijenjen najmanje tokom 2 mjeseca, 20 mg/tjedno. Biološki se lijekovi primjenjuju u kombinaciji s metotreksatom ili nekim drugim sintetskim DMARD-om, a po potrebi se primjenjuju po monoterapijskom načelu (5). Od bioloških lijekova prvi su izbor lijekovi usmjereni prema blokadi tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF- α) (4).

Seronegativne spondiloartropatije su skupina sistemskih, upalnih, reumatskih bolesti nepoznate etiologije. Obilježje im je pojava upalne križobolje, periferni artritis, zahvaćanje sakroilijakalnih zglobova, imunogenetski nalaz ljudskog leukocitnog antigena B27 (HLA-B27) i negativan nalaz reumatoidnog faktora (RF). U skupinu seronegativnih spondiloartritisa ubrajaju se ankilozantni spondilitis (AS) i psorijatični artritis (PsA) kao najvažniji predstavnici te skupina reaktivnih artritisa, enteropatskih artritisa, juvenilnih idiopatskih artritisa i nediferencirani spondiloartritisi. Temelj liječenja čine nesteroidni protuupalni lijekovi, zatim DMARD-ovi i lokalna infiltracija kortikosteroida. Ako rezultati nisu zadovoljavajućih, u liječenje se uključuju biološki lijekovi (6).

Reumatske bolesti klasificirane su prema kategorijama u MKB-10, čime se liječnici koriste u svakodnevnom radu. Kao kronične upalne nezarazne bolesti, imaju svoje mjesto u javno-zdravstvenoj problematici. Reumatske su bolesti izuzetno rijetko izravan uzrok smrti. Posljednjih godina brojne su zemlje razvile registre za pojedine reumatske bolesti, a takvi registri predstavljaju dobar temelj za skupljanje i analizu podataka, ali i za povezivanje podataka pojedinih pacijenata kroz različite registre. Prikupljanjem podataka omogućeno je praćenje incidencija i prevalencija za bolesti kroz određeno razdoblje i za određenu populaciju. Moguće je analiziranje rizičnih čimbenika koji mogu utjecati na samo pojavljivanje, odnosno tijek bolesti. Podaci za Hrvatsku uglavnom se temelje na literaturi iz bivše države (7).

Činjenica da je reumatoidni artritis, u skupini upalnih reumatskih bolesti, relativno česta bolest koja neliječena uzrokuje nesposobnost za rad i invalidnost, razlog je što je većina istraživanja usmjerenih na učinak biološke terapije vezana upravo za tu bolest, zbog lakšeg odabira i prikupljanja ispitanika.

3.2. Biološka terapija

Napredak u temeljnim istraživanjima i biotehnologiji te razumijevanje patofiziologije upalnih reumatskih bolesti, doveli su do razvoja cijele nove skupine lijekova koje nazivamo biološkom terapijom. Radi se o rekombinantnim proteinima koji se vežu na specifične molekule koje sudjeluju u imunološkom i upalnom procesu. Biološki lijekovi obuhvaćaju monoklonska protutijela, rekombinantne citokine i inhibitore citokina, te fuzijske proteine solubilnih receptora (4).

3.2.1. Inhibitori TNF- α

Citokin TNF- α je homotrimerični proupalni citokin te zajedno s TNF-receptorima pripada obitelji molekula koje posjeduju ključne regulatorne funkcije, a to uključuje staničnu aktivaciju i apoptozu. TNF- α nastaje intracelularno djelovanjem specifične metaloproteinaze, TNF α -konvertirajućeg enzima, koji iz prekursorske molekule stvara topljivi biološki aktivan TNF. Receptori, kod kojih se razlikuju dvije forme (TNFR1 i TNFR2), prisutni su na gotovo svim tipovima stanica, osim na eritrocitima, čime je naglašen širok raspon bioloških učinaka TNF- α . Vezanje TNF- α na receptor može pokrenuti nekoliko signalnih puteva, uključujući aktiviranje transkripcijskih faktora, protein-kinaza i proteaza, koje značajno utječu na imunološke i upalne reakcije. TNF- α sudjeluje u upali poticanjem stanične aktivacije i nakupljanja leukocita na mjesto upale. Stvaraju ga prvenstveno monociti i makrofazi, ali mogu i druge vrste stanica kao što su limfociti B, limfociti T, mastociti i fibroblasti. Također, TNF- α sudjeluje u nastanku interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), aktivaciji neutrofila i eozinofila, u poticanju sinteze proteina akutne faze te enzima sinoviocita i/ili hondrocita (matriksne metaloproteinaze) koji sudjeluju u razgradnji tkiva. Iako inhibitori TNF- α imaju zajedničke biološke, kliničke i moguće štetne učinke, ipak postoje razlike u njihovoj farmakokinetici (8).

Infliksimumab je kimerično (25% mišje i 75% humano) monoklonsko protutijelo klase imunoglobulina G1 (IgG1). Uobičajena doza je 3-5 mg/kg, a primjenjuje se intravenski u infuzijama u 0., 2., 4. i 8. tjednu, a zatim svakih 8 tjedana. Istodobnom se primjenom metotreksata izrazito smanjuje pojava humanih antikimeričnih protutijela te se poboljšava učinak liječenja. Infliksimumab je odobren za uporabu u reumatoidnom artritisu (RA), ankilozantnom spondilitisu, psorijatičnom artritisu i Crohnovoj bolesti. Također se koristi i u liječenju drugih bolesti poput psorijaze, ulceroznog kolitisa, juvenilnog kroničnog artritisa, Wegenerove granulomatoze, arteritisa divovskih stanica i sarkoidoze.

Adalimumab je potpuno humano monoklonsko protutijelo klase IgG1 usmjereno protiv TNF- α . Rezultat interakcije je supresija aktivnosti makrofaga i funkcije limfocita T. Primjenjuje se subkutano u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, a više doze lijeka ili kraći interval primjene induciraju jači terapijski odgovor. Lijek je odobren u liječenju reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, psorijatičnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnih plakova i Crohnove bolesti.

Etanercept je rekombinantni fuzijski protein koji na sebe veže molekule TNF- α i inhibira limfotoksin- α . Primjenjuje se subkutano u dozi od 50 mg tjedno. Odobren je za liječenje RA, juvenilnog kroničnog artritisa, psorijaze, psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa. Može se upotrebljavati i u liječenju sindroma poput skleroderme, Wegenerove granulomatoze, arteritisa divovskih stanica i sarkoidoze (9). Učinkovitiji je u kombinaciji s metotreksatom (MTX).

Certolizumab-pegol je pegilirani antigen vezujući fragment (Fab) humanog antitijela. Primjenjuje se subkutano, 200 mg svaki drugi tjedan ili 400 mg mjesečno. Bolje kliničke učinke pokazuje u kombinaciji s metotreksatom, a povezuje se s niskom stopom reakcija na mjestu ubrizgavanja lijeka.

Golimumab je potpuno humano protutijelo koje se primjenjuje subkutano u dozi od 50mg jednom mjesečno u kombinaciji s metotreksatom, zbog bolje učinkovitosti i zbog prevencije stvaranja neutralizirajućih protutijela na lijek (4). Odobren je za liječenje reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i juvenilnog idiopatskog artritisa (10).

3.2.2. Antagonisti IL-1 receptora

Interleukini 1 (IL-1) su upalni citokini koji sudjeluju u lokalnoj i sistemske upali. Imaju važnu imunoregulacijsku funkciju u pojačavanju i smirivanju upalne reakcije. Izlučuju ih makrofazi, endotelne stanice, fibroblasti, keratinociti, limfociti B, limfociti T, stanice glatkih mišića, astrociti i stanice mikroglije (11).

Anakinra je antagonist receptora IL-1. Primjenjuje se subkutano u dozi od 100 mg dnevno. Koristi se u liječenju reumatoidnog artritisa kod odraslih kao monoterapija ili u kombinaciji s metotreksatom (12). Postoji jasna kontraindikacija za istodobno liječenje s anti-TNF lijekovima (11).

3.2.3. Inhibitori IL-6

Interleukin-6 je multifunkcionalni citokin kojeg proizvode limfociti T, limfociti B, monociti, fibroblasti, keratinociti, endotelne stanice, mezanglijske stanice i nekoliko

tumorskih stanica. IL-6 ima širok raspon djelovanja, uključujući imunološku regulaciju, hematopoezu, upalu i onkogenezu (12).

Tocilizumab je monoklonsko humano protutijelo koje se veže na receptor za IL-6. Zbog sistemskog učinka, osim poboljšanja zglobnih manifestacija bolesti primjenom ovog lijeka, značajno se poboljšavaju i izvanzglobne manifestacije te opći simptomi kao što su slabost, umor i febrilitet. Koristi se za liječenje reumatoidnog artritisa i juvenilnog idiopatskog artritisa. Primjenjuje se intravenski 4-8 mg/kg svaka četiri tjedna. Tocilizumab je prvi lijek izbora u pacijenata u kojih je kontraindicirana primjena temeljnog antireumatika kao konkomitantna terapija uz biološki lijek (4).

3.2.4. Inhibitori B-limfocita

CD20 je antigen eksprimiran na B limfocitnim stanicama svih stupnjeva diferencijacije, osim na matičnim i plazma stanicama (13). Biološka funkcija trenutno je relativno nepoznata, a istraživanja upućuju na njegovo sudjelovanje u lučenju kemokina i interakciji limfocita B (14).

Rituksimab je mišje/humano kimerično monoklonsko protutijelo usmjereno na CD20, površinski biljeg limfocita B koji se nalazi u svim stadijima sazrijevanja limfocita B, osim ranog pro-limfocita i plazma stanica. Iako njegova primjena dovodi do deplecije limfocita B, uglavnom ne dolazi do pada u razini imunoglobulina, upravo zbog očuvanja plazma stanica. Rituksimab se primjenjuje intravenski u dozi od 2x1000 mg unutar dva tjedna, potom svakih 6 mjeseci (4).

3.2.5. Lijekovi usmjereni prema T-limfocitima

Abatacept je humani rekombinantni fuzijski protein. On sprječava interakciju CD28 s T stanicama te tako modulira kostimulaciju. Primjenjuje se kao 30-minutna intravenozna injekcija 1., 15., i 30.dana liječenja te nakon toga svaka četiri tjedna, u dozi od 500-1000 mg. U kombinaciji s MTX koristi se za liječenje umjerenog ili teškog aktivnog RA, kod odraslih osoba koje su pokazale neadekvatan odgovor ili netoleranciju na DMARD-ove i / ili

antagoniste TNF- α . Indiciran je kao monoterapija kod bolesnika s umjerenim ili teškim aktivnim RA koji su imali neadekvatan odgovor na jedan ili više DMARD-ova i /ili antagoniste TNF- α . Koristi se i kao terapija za juvenilni idiopatski artritis (15).

4. Infekcije u reumatologiji

Od pedesetih godina prošlog stoljeća mnoga istraživanja koja su se provodila u bolesnika oboljelih od upalnih reumatskih bolesti, posebno u bolesnika oboljelih od reumatoidnog artritisa, bila su usmjerena na proučavanje i analiziranje odnosa reumatoloških bolesti i infekcija (16).

Sve veći broj lijekova s različitim mehanizmom liječenja pruža niz različitih mogućnosti za liječenje bolesnika. Ipak, kako se mogućnosti liječenja povećavaju, postaje sve veći izazov individualizirati terapiju prema svakom pacijentu pojedinačno. Kliničari u odabiru opcija liječenja ne uspoređuju samo učinkovitosti, već i rizike. Kao jedan od rizika biološke terapije, često se spominje rizik od infekcija, koji je predmet mnogih analiza u brojnim istraživanjima i kliničkim studijama, osobito za tri anti-TNF lijeka: infliksimab, etanercept i adalimumab. Rizik se također istražuje i kod novijih bioloških lijekova rituksimaba, tocilizumaba, abatacepta i tofacitiniba. Podaci za novije lijekove, koji bi učvrstili dosadašnja saznanja, se tek očekuju u narednim godinama istraživanja.

Registri koji su spomenuti u prethodnom tekstu, uspostavljeni su i u Europi kao nacionalni registri koji obuhvaćaju višestruka međunarodna istraživanja o sigurnosti biološke terapije, eksperimentalna randomizirana kontrolirana i opservacijska istraživanja. Randomizirani kontrolirani pokusi su tipično kratkog trajanja, imaju stroge kriterije uključivanja i obično isključuju pacijente sa značajnim komorbiditetima. Opservacijska istraživanja daju podatke kroz duži vremenski period i uključuju moguće rijetke ishode, uz veću mogućnost gubitka praćenja pacijenata. Upravo je relativno kratko vrijeme upotrebe u kliničkoj praksi razlog aktualnosti navedenih istraživanja u znanstvenoj literaturi (17).

Kako je već spomenuto, prvi lijekovi odobreni za kliničku upotrebu bili su inhibitori TNF- α (etanercept, adalimumab, infliksimab) i antagonisti IL-1 receptora. Noviji lijekovi koji se počinju upotrebljavati su abatacept, inhibitori kostimulacije T-stanica i rituksimab. Nakon

njihova uvođenja, povećanje infekcija u kliničkoj upotrebi, u prvom redu bakterijskih infekcija, prvenstveno se veže uz liječenje anti-TNF- α lijekovima, uzevši u obzir da su oni najduže i najčešće u kliničkoj upotrebi (9).

Od infekcija najčešće se spominju infekcije donjeg respiratornog trakta, infekcije kože i mekih tkiva, a slijede ih infekcije kostiju, zglobova i mokraćnog sustava (17). Infekcije su najčešće uzrokovane bakterijama. Većinu infekcija kože i mekog tkiva uzrokuju *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus*, dok su kod pneumonije uzročnici *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* i gram-negativni bacili (11).

Biološka terapija obično se propisuje bolesnicima s teškom aktivnom bolesti, gdje postoje nezavisni čimbenici rizika kao što su visoka aktivnost bolesti, komorbiditeti, funkcionalna nesposobnost te dugogodišnje liječenje drugim lijekovima. Ozbiljne infekcije koje se spominju u literaturi u korelaciji s biološkim lijekovima definirane su kao infekcije koje najčešće dovode do hospitalizacija, zbog potrebe liječenja parenteralnim antibioticima ili do smrti (17).

Istraživanje provedeno u Finskoj, započelo je 1988. godine kada je uključeno 604 pacijenta s reumatoidnim artritismom (470 žena i 134 muškarca) i 447 ispitanika (352 žene i 105 muškaraca) u kontrolnoj skupini koji su istraživani prospektivno, a 438 (183 žene i 81 muškarac) retrospektivno. Ispitanici u kontrolnoj skupini nisu morali biti isključivo zdravi, jedini uvjet bio je izostanak kronične upalne reumatske bolesti. Na kraju istraživanja određen im je vitalni status i uzroci smrti, a smrtnost u ukupnoj populaciji bolesnika s reumatoidnim artritismom uspoređena je s kontrolnom skupinom i s podacima o općoj populaciji.

Rezultati su pokazali da je 384 (37%) pacijenata s RA i 71 (16%) ispitanika iz kontrolne skupine umrlo. Iz rezultata se vidjelo da su pacijenti s RA imali povećanu smrtnost u usporedbi s općom populacijom (standardizirani mortalitetni omjer SMR 2,64) te u usporedbi s kontrolnom skupinom (1,71). Više od 40% smrti u svim skupinama bilo je posljedica kardiovaskularnih bolesti. Pacijenti s RA imali su povećan rizik od umiranja kao posljedicu urogenitalnih, gastrointestinalnih, respiratornih i kardiovaskularnih bolesti te od infekcija i karcinoma, u usporedbi s općom populacijom i kontrolnom skupinom.

Infekcije su kao trenutni uzrok smrti zastupljene kod ukupno 109 (28%) pacijenata s reumatoidnim artritismom, a 77% infekcija bile su upale pluća. Promatrajući spol, u

slučaju pneumonije nije bilo značajne razlike (21,9% žena, 21,7% muškaraca), dok su žene, za razliku od muškaraca, češće umirale od sepse (4,8% žena, 2,2% muškaraca).

Istraživanje je pokazalo da je smrtnost od infekcija povećana kod pacijenata koji boluju od upalne reumatske bolesti te da je, ako se uzmu u obzir neposredni uzroci smrti, učestalost infekcija također veća (18).

4.1. Septički artritis

Čimbenici rizika za septički artritis uključuju dob, ortopedske proteze, infekcije kože i već postojeće oštećenje zglobova. Pacijenti s reumatološkom bolešću mogu imati neke od tih čimbenika koji u kombinaciji s imunosupresivnim lijekovima mogu pospješiti razvoj komplikacija. Iako su istraživanja oskudna, dokazano je da je rizik za septički artritis (SA), kod pacijenata kojima je dijagnosticiran reumatoidni artritis, povećan 4-15 puta u odnosu na opću populaciju (19).

Podaci pokazuju da anti-TNF terapija, kao najviše istraživana skupina bioloških lijekova, ima mali, ali značajan rizik za infekcije, osobito tijekom prvih mjeseci liječenja. Prospektivna studija o procjeni rizika bolesnika s RA, koji su liječeni anti-TNF terapijom, koristila je podatke registra Britanskog društva za reumatologiju (The British Society for Rheumatology Biologics Register). Autori su usporedili rizik za septički artritis između 11 881 pacijenta liječenih anti-TNF terapijom i 3 673 pacijenta liječenih nebiološkim DMARD lijekovima. Ukupno je 199 pacijenata oboljelo od septičkog artritisa, od čega 179 liječenih s anti-TNF lijekovima i 20 s nebiološkim temeljnim antireumatikom.

Rizik se nije bitno razlikovao za adalimumab, etanercept i infliksimab. Značajnim u istraživanju se pokazala činjenica da je najveći rizik upravo u prvim mjesecima terapije. Uporaba biološke terapije (anti-TNF) povezana je s udvostručenjem rizika za septički artritis, a to je bitna činjenica s obzirom na to da se radi o potencijalno životno ugrožavajućem stanju (20).

4.2. Oportunističke infekcije

Početak liječenja biološkom terapijom pokazao se velikim napretkom u liječenju bolesnika s upalnim reumatskim bolestima, a bitnim se pokazalo i poznavanje profila infekcija, koje su se pojavile kao moguće komplikacije liječenja.

U preglednom članku o oportunističkim infekcijama opisani su zaključci sustavnog pregleda objavljivanja oportunističkih infekcija povezanih s korištenjem bioloških lijekova. Lijekovi obuhvaćeni u ovom istraživanju su antagonisti TNF- α , adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliksimab i golimumab, kao i lijekovi s drugim mehanizmima djelovanja uključujući abatacept, anakinru, belimumab, rituksimab, tocilizumab, i tofacitinib. Pregledom su obuhvaćeni brojni prikazi kliničkih slučajeva te 368 kliničkih istraživanja i 195 opservacijskih istraživanja (pojedinačna istraživanja i istraživanja koja uključuju velike registre). Sustavni pregled literature pokazao je povećan rizik od oportunističkih infekcija kod pacijenata liječenih biološkim lijekovima. Najčešće infekcije uključuju tuberkulozu, pneumoniju uzrokovanu s *Pneumocystis jirovecii*, herpes zoster i reaktivaciju hepatitisa B.

Prevladavaju podaci o tri anti-TNF lijeka (infliksimab, etanercept i adalimumab) gdje je zabilježena relativno visoka učestalost infekcija. Zanimljiva je usporedba podataka iz velikih registara pa je tako za britanski biološki registar zabilježen podatak da je stopa 200/ 100 000 kod bolesnika liječenih trima anti-TNF lijekovima. Slična stopa zabilježena je i u francuskom istraživanju RATIO od 268/ 100 000.

Rezultati koje su objavili istraživači Sjeverne Amerike (CORONA) odstupali su od prethodnih rezultata zbog različitog tumačenja i uvrštavanja podataka za infekcije herpes zoster. U njihovo istraživanje uključeni su podaci za sve oblike infekcija herpes zoster, uključujući i oblik gdje je zahvaćen jedan dermatom, a ne samo za infekcije sa zahvaćenih više dermatoma. Malo je podataka obuhvaćeno za novije anti-TNF lijekove (21).

U kohortnom prospektivnom istraživanju Britanskog društva za reumatologiju na temelju podataka britanskog registra analizirani su podatci o 11 881 pacijentu iz skupine liječenih anti-TNF lijekovima i 3 673 pacijenta iz kontrolne skupine. Rezultati dobiveni ovim istraživanjem pokazali su 309 ozbiljnih infekcija kože i mekih tkiva (269 anti-TNF, 39 nebiološki DMARD lijekovi), od čega je 73% (227/309) klasificirano kao celulitis, a kao najčešći uzročnici izdvojeni su stafilokoki. U povezanosti skupine pacijenata liječenih anti-

TNF lijekovima i ozbiljnim infekcijama kože i mekih tkiva dokazan je povećani rizik, međutim on nije statistički značajan (18).

4.2.1. Tuberkuloza

Tuberkuloza je kronična, zarazna, granulomatozna bolest uzrokovana mikobakterijom (*Mycobacterium tuberculosis*). Bolest koja se uglavnom povezuje s prošlošću, u zadnje vrijeme često se spominje kao jedan od glavnih javno-zdravstvenih problema. Trećina svjetske populacije izložena je uzročniku, *M. tuberculosis*. Zaražene osobe obično nemaju simptome, pa se tako kod većine zaraženih bolest pojavljuje kao latentna tuberkulozna infekcija.

Narušen imunološki sustav (zbog infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV), imunosupresivnim lijekovima, malnutricijom, starenjem) može biti uzrok nastanka aktivne tuberkuloze. Kao jedan od uzroka navodi se i upotreba anti-TNF lijekova (22). Bolest obično zahvaća pluća, ali može zahvatiti bilo koji drugi organ ili tkivo u organizmu. Najveći rizik za razvoj bolesti je u prve dvije godine nakon izlaganju uzročniku. Rizik je veći ako je pacijent istovremeno liječen imunosupresivnom terapijom te ako boluje od autoimunih bolesti (23).

Obrađeni podaci istraživanja dobiveni su analizom podataka temeljenih prema FAERS (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System) sustavu. Analizirano je 147 000 bolesnika diljem svijeta koji su liječeni infliksimabom. Rezultati su pokazali 70 prijavljenih slučajeva tuberkuloze nakon liječenja infliksimabom. U 48 bolesnika tuberkuloza se razvila nakon tri ili manje infuzija. Četrdeset je slučajeva tuberkuloze (TB) klasificirano kao ektrapulmonalna tuberkuloza (17 slučajeva milijarne tuberkuloze, 11 slučajeva tuberkuloznog limfadenitisa, 4 tuberkuloznog peritonitisa, 2 slučaja pleuralne tuberkuloze , jedan tuberkulozni meningitis te po jedna tuberkuloza probavnog sustava, tuberkuloza kostiju i zglobova i tuberkuloza mokraćno-spolnog sustava). Dijagnoza je utvrđena biopsijom kod 33 pacijenta. Iz zemalja s niskom incidencijom bolesti bilo je 64 slučaja tuberkuloze.

Kao zaključak ustanovljeno je da je učestalost tuberkuloze kod pacijenata liječenih infliksimabom znatno veća od učestalosti drugih oportunističkih infekcija. Također, u pacijenata se češće pojavljuje ekstrapulmonalni oblik tuberkuloze.

Bitna je činjenica da se aktivna tuberkuloza može razviti vrlo brzo nakon početka terapije, stoga je važno da liječnici, koji odlučuju u liječenju, prije propisivanja lijeka naprave klinički pregled i adekvatnu laboratorijsku, mikrobiološku i radiološku obradu prije započinjanja liječenja blokatorima TNF- α , sukladno smjernicama i preporukama nacionalnih stručnih društava (24).

Podaci iz švedskih nacionalnih registara, registra za tuberkulozu i švedskog registra biološke terapije korišteni su za provođenje prospektivne kohortne studije na populaciji od 2002. do 2011. godine. Cilj je bio procjena rizika od tuberkuloze u bolesnika s reumatoidnim artritismom i u općoj populaciji. Uspoređivane su stope incidencije u općoj populaciji, u skupini pacijenata oboljelih od reumatoidnog artritisa koji nisu liječeni biološkom terapijom i u skupini pacijenata s dijagnozom reumatoidnog artritisa koji su liječeni biološkom terapijom. U usporedbi s općom populacijom, skupina liječena lijekovima koji nisu u skupini biološke terapije imala je 4 puta veći rizik TB. Kada je uspoređena skupina pacijenata koji nisu liječeni biološkim lijekovima sa skupinom pacijenata liječenih biološkom terapijom, rezultati su pokazali da je skupina pacijenata liječenih biološkim lijekovima imala 2,5 puta veći rizik za obolijevanje od tuberkuloze. U istraživanje su uključeni bolesnici liječeni s adalimumabom, infliksimabom i etanerceptom.

Rizik od tuberkuloze u bolesnika s reumatoidnim artritismom liječenih biološkom terapijom, smanjio se tijekom proteklih godina, ali on ipak ostaje veći nego kod pacijenata koji nisu liječeni biološkim lijekovima (25).

Obzirom na navedeno, prije započinjanja liječenja biološkim lijekovima potrebno je utvrđivanje osobne i obiteljske anamneze, tuberkulinskog kožnog testa (Purified Protein Derivative, PPD test), testa otpuštanja interferona gama (IGRA-testovi), radiološki nalaz te ovisno o potrebi mikrobiološka obrada sputuma iskašljaja ili drugog kliničkog uzorka, a kako bi se na vrijeme otkrila moguća latentna tuberkuloza i provela adekvatna kemoprofilaksa tuberkuloze. Navedene preporuke su važna mjera za adekvatno liječenje i sprječavanje nastanka aktivne tuberkuloze (26).

4.2.2. Herpes zoster

Britansko društvo za reumatologiju (The British Society of Rheumatology) 2001. godine pokreće registar bolesnika liječenih biološkim lijekovima (The British Society of Rheumatology Biologics Register). U registar su uključeni pacijenti liječeni u Ujedinjenom Kraljevstvu, a cilj takvog praćenja je proučavanje dugoročne sigurnosti primjene bioloških lijekova. Ovo je ujedno najveći registar takve vrste u svijetu i uključuje više od 20 000 registriranih bolesnika.

U ovom kohortnom prospektivnom istraživanju od samog početka studije uključeni su pacijenti liječeni infliksimabom i etanerceptom, dok je kohortna skupina liječena adalimumabom uključena 2003. Kontrolna skupina predstavlja pacijente s aktivnim reumatoidnim artritism liječene standardnim (nebiološkim) temeljnim antireumaticima. Svi pacijenti uključeni u istraživanje imali su dijagnozu reumatoidnog artritisa. Podaci koji su se prikupljali svakih 6 mjeseci uključivali su demografske podatke, podatke o trajanju bolesti, procjenu aktivnosti bolesti DAS28 (Disease Activity Score), bolesnikovu ocjenu funkcionalne sposobnosti iz HAQ (Health Assessment Questionnaire) upitnika, podatke o upotrebi steroida, povijesti pušenja i komorbiditetima. Analizirani su podaci o 11,881 pacijentu iz skupine liječenih anti-TNF lijekovima i 3,673 pacijenta iz kontrolne skupine. Posebno su analizirani podaci za ozbiljne infekcije kože i mekih tkiva, a posebno za infekcije kože uzrokovane *herpes zosterom*. Dvjesto sedamdeset i pet slučajeva infekcija klasificirano je kao infekcije *herpes zoster* u skupini pacijenata liječenih anti-TNF lijekovima, a 45 u kontrolnoj skupini. Povezanost liječenih biološkim lijekovima i kožne infekcije virusom *herpes zoster* pokazala je statistički značajan povećani rizik.

U ovom pogledu korisno je razmatranje korištenja cjepiva u skupini bolesnika starijih od 60 godina. Ono je što je zanimljivo u ovom znanstvenom članku podaci su o lijekovima iz skupine biološke terapije, gdje je u obje promatrane skupine adalimumab pokazao najmanji rizik, a infliksimab najveći, s tim da se u skupini pacijenata s virusnim kožnim infekcijama ova razlika pokazala statistički značajnom (20).

5. Povezanost infekcija i bioloških lijekova

5.1. Infekcije i inhibitori TNF-a

Lijekovi iz ove skupine najviše su istraživani od bioloških lijekova, s obzirom da su prvi koji su se pojavili na tržištu u liječenju upalnih reumatskih bolesti. Mnoga istraživanja, koja su usmjerena prema dokazivanju povezanosti bioloških lijekova i povećanog rizika za infekcije, pokazala su da terapija anti-TNF lijekovima povećava rizik u usporedbi sa standardnim temeljnim antireumaticima. Najveći broj tih istraživanja koncentriran je na pacijente kojima je dijagnosticiran reumatoidni artritis (27).

Korištenjem podataka američke zdravstvene organizacije u razdoblju od 2005. do 2009. godine, analizirani su podatci za pacijente s dijagnozom reumatoidnog artritisa. Rezultati su pokazali razlike kod pacijenata liječenih infliksimabom, abataceptom, adalimumabom i rituksimabom. Rezultati pokazuju da je rizik infekcija kod infliksimaba bio najveći u usporedbi s ostalim biološkim lijekovima uključenim u ovom istraživanju (28).

U istraživanju, gdje su analizirani podatci iz nizozemskog registra za reumatoidni artritis, cilj je bio utvrditi da li je rizik od ozbiljnih infekcija različit unutar skupina pacijenata liječenih različitim lijekovima usmjerenim protiv TNF- α . Istraživanje je ograničeno na adalimumab, infliksimab i etanercept. Vrijeme praćenja bilo je 5 godina. Stopa incidencije prvih teških infekcija kod bolesnika s reumatoidnim artritisom bila je 2,61/100 osoba-godina (95% CI 2,21 do 3,00) za adalimumab, 3,86/100 osoba-godina (95% CI 3,33 do 4,40) za infliksimab i 1,66/100 osoba-godina (95% 1,09 do 2,23) za etanercept.

Razlika u procjeni rizika između infliksimaba i adalimumaba u ovom istraživanju nije se pokazala značajnom, dok je rizik kod etanercepta, u usporedbi s infliksimabom i adalimumabom, bio znatno niži (29).

5.2. Infekcije i tocilizumab

Nuspojave tocilizumaba uključuju infekcije, neutropeniju i povećanu razinu aminotranferaza (30).

Objavljeni pregledni članak o nuspojavama tocilizumaba, antitijela usmjerenog na IL-6 receptor, obuhvatio je objavljene randomizirane kontrolirane studije do 2010. godine. Literatura je sustavno pretražena u Cochrane knjižnici, PubMedu i EMBASE-u. Cilj je bio dobivanje podataka o usporedbi u liječenju tocilizumabom u kombinaciji s metotreksatom i liječenja monoterapijom. Rezultati pretraživanja pokazali su da nisu zabilježene povećane incidencije zloćudnih bolesti, aktivne tuberkuloze i hepatitisa. Tocilizumab je u kombinaciji s metotreksatom povezan s malim, ali značajno povećanim rizikom za obolijevanje od teških infekcija (31).

U drugom su istraživanju uspoređivani podatci za pacijente liječene monoterapijom tocilizumabom i monoterapijom metotreksatom. U dvostruko slijepom randomiziranom istraživanju, u trajanju od 24 tjedna, uključeno je ukupno 673 pacijenta koji su bili podijeljeni u 3 skupine. Jedna skupina je liječena tocilizumabom 8mg/kg svaka 4tjedna, druga metotreksatom počevši od 7,5 mg/tjedan do 20 mg/tjedan nakon 8 tjedana i treća skupina koja je uzimala placebo 8 tjedana, a zatim tocilizumab 8mg/kg. Rezultati su pokazali sličnu incidenciju infekcija između promatranih skupina. Slična incidencija zabilježena je za *herpes zoster*, ali teške infekcije zabilježene su dvostruko češće u skupini pacijenata liječenih monoterapijom tocilizumabom. Zanimljivo je da su gljivične kožne infekcije zabilježene samo u bolesnika liječenih metotreksatom. Istraživači su na temelju svih podataka koji su uključivali korist i rizike u liječenju, monoterapiju tocilizumabom proglasili boljom od monoterapije metotreksatom, uz brže poboljšanje znakova i simptoma bolesti kod bolesnika oboljelih od reumatoidnog artritisa (32).

5.3. Infekcije i rituksimab

Klinička ispitivanja s rituksimabom, naročito istraživanja u bolesnika s dijagnozom reumatoidnog artritisa, nisu pokazala značajno veći rizik od ozbiljnih infekcija (33).

2010. godine objavljeni su podaci iz velikog francuskog registra, AIR (Autoimmunity and Rituximab), za pacijente s dijagnozom RA kod kojih su zabilježene teške infekcije. U istraživanje je uključeno 1,303 pacijenta s praćenjem od najmanje 3 mjeseca (SD je 1,2±8,9 godina). Sedamsto dvanaest pacijenata liječeno je rituksimabom (466 pacijenata primilo je 2 ciklusa, 176 primilo je 3 ciklusa, 45 sa 4 ciklusa i 25 pacijenata koji su primili 5 i više

ciklusa). Trideset i jedan pacijent izgubljen je iz praćenja. Kod 214 pacijenta (20,3%) uključenih u istraživanje zabilježene su prijašnje infekcije od kojih je 40 pacijenata ranije imalo dijagnozu aktivne tuberkuloze, a kod 139 (13%) zabilježena je maligna bolest. Analiza podataka pokazala je da su čimbenici rizika povezani s nastankom infekcija dob, kronične bolesti pluća, srčana insuficijencija, prethodno liječenje anti-TNF lijekovima, doza kostikosterioda, prethodne infekcije, hipogamaglobulinemija te niska razina IgG prije terapije rituksimabom. Osamdeset i dvije ozbiljne infekcije zabilježene su kod 78 pacijenata, od čega su 34 klasificirane kao bronhopulmonalne (41,5%), 13 kao kožne infekcije/infekcije mekog tkiva (15,9%), 11 infekcija mokraćnog sustava (13, 4%), 11 infekcija gastrointestinalnog sustava (13,4%), 10 osteoartikularnih infekcija (12,2%), 2 otorinolaringološke infekcije (2,4%) i jedna sepsa (1,2%). U rezultatima istraživanja navedena je samo jedna oportunistička gljivična infekcija, a zanimljivo je da nije zabilježen nijedan slučaj aktivne tuberkuloze.

Najviše infekcija dogodilo se nakon prvog ciklusa liječenja (56 infekcija, 68,3%), manje nakon drugog ciklusa (22 infekcije, 26, 83%), a najmanje nakon trećeg (3 infekcije, 3,66%) i četvrtog (jedna infekcija, 1,21%) ciklusa. Gledajući raspored infekcija kroz vrijeme koje je proteklo nakon liječenja rituksimabom, u prvih 6 mjeseci nastalo je 65 infekcija (79,3%), od čega je 42 u roku od 3 mjeseca (51,2%), a 23 između 3 i 6 mjeseci (28,0%). 17 slučajeva infekcija (29,75%) nastalo je 6-12 mjeseci nakon liječenja (34).

U još jednom istraživanju analizirani su podaci o pacijentima s dijagnozom RA koji su bili liječeni rituksimabom umjesto TNF- α antagonistima zbog prijašnjih teških ili učestalih infekcija. U retrospektivnom istraživanju praćena su 32 pacijenta kroz 6-36 mjeseci, a samo je jedan pacijent izgubljen iz praćenja. Šesnaest pacijenata nije liječeno anti-TNF lijekovima, a kod ostale polovice liječenje je prekinuto zbog infekcije, a prije početka liječenja rituksimabom. U 22 slučaja rituksimab je kombiniran s klasičnim temeljnim lijekovima koji nisu u skupini biološke terapije. Evidentirane su 4 infekcije (pneumonija, postoperativna infekcija rane, apsces na uhu, bakterijski bronhitis). Nije zabilježena niti jedna rekurentna infekcija. U navedenom istraživanju rituksimab se pokazao kao sigurniji lijek u usporedbi s TNF- α antagonistima s relativno nižom stopom rekurentnim infekcija (35).

Rituksimab se u istraživanjima pokazao kao sigurnija mogućnost za liječenje u usporedbi s lijekovima koji su usmjereni protiv TNF- α . Raspored se infekcija kroz vremenski

period također poklapa s ostalim biološkim lijekovima jer je rizik za nastanak infekcija veći rano nakon početka liječenja.

5.4. Infekcije i abatacept

Za abatacept neka klinička istraživanja pokazuju mali povećan rizik od teških infekcija, osobito respiratornih. Rizik se povećava kada je u terapiji abatacept kombiniran s anti-TNF terapijom (36). U usporedbi s infliksimabom, u pacijenata liječenih abataceptom zabilježen je manji rizik od infekcija (37).

Malo je podataka dostupno o ozbiljnim infekcijama kod bolesnika s reumatološkim bolestima liječenim abataceptom u svakodnevnoj praksi. Objavljeni su podatci jednog prospektivnog istraživanja gdje su analizirani podatci iz francuskog registra za reumatoidni artritis. Ozbiljna infekcija definirana je kao infekcija koja zahtjeva hospitalizaciju, terapiju intravenoznim antibioticima ili rezultira smrću. Uključeno je 976 pacijenata koji su praćeni najmanje 3 mjeseca (1903 osoba-godina), od čega je kod 69 bolesnika zabilježeno 78 ozbiljnih infekcija (4,1/100 osoba-godina). Značajno je da su kao čimbenici rizika izdvojeni starija dob, prijašnje infekcije, dijabetes i prijašnja niža razina TNF- α , a samo su se dob i prijašnje infekcije u osobnoj anamnezi pokazali kao statički značajni. Iako je zabilježen manji rizik od infekcija, u kliničkoj praksi on je često nešto veći, zbog razlike u komorbiditetima (38).

6. Zaključak

Saznanja o infekcijama u pacijenata liječenih biološkim lijekovima temelje se na istraživanjima koja je teško povezati u cjelinu, no unatoč relativnim razlikama u rezultatima i ograničenjima moguće je izvesti određene zaključke. Velika većina istraživanja vezana za biološke lijekove u reumatologiji usmjerena je na reumatoidni artritis, zbog lakšeg pronalaženja i uključivanja ispitanika. Isto tako većina se bavi učincima i nuspojavama anti-TNF lijekova zbog njihove najduže upotrebe u kliničkoj praksi te samim tim i velikog broja pacijenata koji se njima liječe.

Pacijenti s upalnim reumatskim bolestima imaju veći rizik za obolijevanje od infekcija zbog same patofiziologije osnovne bolesti koja utječe na imunološki sustav. Biološki lijekovi uz standardnu temeljnu antireumatsku terapiju i glukokortikoide dodatno povećavaju rizik od infekcija.

Najčešće infekcije koje se spominju i navode kao vodeće su infekcije donjeg respiratornog trakta, gdje je tuberkuloza zauzela značajno mjesto. Pacijenti liječeni biološkim lijekovima imaju 2,5 puta veći rizik za obolijevanje od tuberkuloze. Septički artritis također je češći u skupini infekcija, a uporaba biološke terapije veže se uz udvostručenje rizika što je bitna činjenica s obzirom da se radi o moguće potencijalno životno ugrožavajućem stanju. Važna je činjenica da na neke infekcije možemo utjecati probirom (tuberkuloza) ili cijepljenjem (*herpes zoster*).

Značajno se pokazalo da su infekcije različite po učestalosti kroz vrijeme koje je proteklo od početka liječenja pa se tako rizik od nastanka infekcija smanjuje kod bolesnika koji ostaju na terapiji već nakon prva tri mjeseca liječenja, a značajno smanjenje rizika je nakon 6 mjeseci.

Na razvoj infekcija značajno utječu i prateći čimbenici kao što su dob, uznapredovalost i aktivnost bolesti, prethodne infekcije i različiti komorbiditeti.

Najviše istražena skupina lijekova su lijekovi usmjereni protiv TNF-a i za njih se sa sigurnošću može reći da je njihova povezanost s infekcijama velika. Unutar te skupine lijekova postoje razlike, pa je tako infliksimab najviše povezan s nastankom infekcija. Razlog tome dijelom je i njegova česta upotreba u kliničkoj praksi. Etanercept i adalimumab također su povezani s infekcijama, ali u manjoj mjeri od infliksimaba. Tocilizumab je također

povezan s malim, ali značajnim rizikom za nastanak infekcija. Rituksimab se pokazao kao relativno sigurna varijanta u liječenju jer je u usporedbi s anti-TNF lijekovima pokazao značajno manju povezanost s rizikom.

Kako znanost napreduje razvijaju se novi lijekovi, pa tako i biološki lijekovi, s čime rastu izazovi u liječenju, kliničkim kontrolama i praćenju bolesnika. Razvoj lijekova, uz poboljšanje skrbi za bolesnike, prati i porast mogućih nuspojava odnosno komplikacija liječenja, što uključuje i infekcije kao jednu od češćih komplikacija. Zbog navedenog je potreban adekvatan probir i dobar odabir bolesnika koji su kandidati za liječenje biološkim lijekovima te adekvatna priprema bolesnika prije započinjanja liječenja.

7. Zahvala

Zahvaljujem svim profesorima i asistentima koji su mi prenijeli svoje znanje, posebno zahvaljujem svojem mentoru doc.dr.sc. Mislavu Cerovcu koji je uvijek imao vremena saslušati me i pomoći mi u pisanju ovoga rada.

Najviše hvala mojim roditeljima i bratu, na velikoj podršci tijekom studija.

Hvala Leonori, Anji, Sandri i Petri, što su mi uljepšale studentski život.

8. Literatura

1. Sangha O, Epidemiology of rheumatic diseases, *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Dec;39 Suppl 2:3-12.
2. Coste J, Henrard JC, Paolaggi JB, Epidemiological research in rheumatology: current status and prospects. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1991;39(6):543-61
3. Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C, Ortiz-Prado E, Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-49:26-30.
doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.027. Epub 2014 Feb 22.
4. Novak S, Zekić T, Ravlić-Gulan J, Liječenje reumatoidnog artritisa. *Medicina Fluminensis* 48:414-421
5. Anić B, Babić-Naglić Đ, Grazio S, Harjaček M, Kehler T, Martinović-Kaliterna D i sur., Hrvatsko reumatološko društvo, Preporuke za primjenu bioloških lijekova kod reumatoidnog artritisa, (ažurirano 5.2.2015., pristupljeno 5.6.2017.) Dostupno na: <http://www.reumatologija.org/Preporuke.aspx?link=HRDPreporuka022015>
6. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, *Interna medicina*. Zagreb, Naklada Ljevak, 2008
7. Anić B, Epidemiologija upalnih reumatskih bolesti. *Reumatizam*. 2014. 61(2), 13-18
8. Taylor PC, Tumor necrosis factor-blocking therapies. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, bWeisman MH, *Rheumatology*, Elsevier Health Sciences. 2014. 63, 492-510
9. Furst DE, Ulrich RW, Varkey-Altamirano, Nesteroidni protuupalni lijekovi, antireumatici koji modificiraju bolest, neopioidni analgetici i lijekovi za liječenje uloga. U: Katzung BG, Maters SB, Trevor AJ, *Temeljna i klinička farmakologija*, Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str.621-643
10. Frampton JE, Golimumab: A Review in Inflammatory Arthritis. *BioDrugs*. 2017 Jun;31(3):263-274. doi: 10.1007/s40259-017-0217-6
11. Winthrop KL, MD, MPH, Infections and Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2012-11-01, Volume 38, Issue 4, Pages 727-745, 2012 Elsevier Inc
12. Keystone E, Omair MA, Interleukin-6 inhibition. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, *Rheumatology*. 2014. Elsevier Health Sciences (62, 485-491)

13. Vital EM, Dass S, Emery P, B-cell depletion. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, *Rheumatology*. 2014. Elsevier Health Sciences (60, 472-478)
14. Pavlasova G, Borsky M, Seda V, Cerna K, Osickova J, Doubek M i sur., Ibrutinib inhibits CD20 upregulation on CLL B cells mediated by the CXCR4/SDF-1 axis, *Blood*. 2016 Sep 22;128(12):1609-13.
doi: 10.1182/blood-2016-04-709519. Epub 2016 Aug 1.
15. Choy EH, T-cell costimulation and other directed therapies. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, *Rheumatology*. 2014. Elsevier Health Sciences (59, 468-471)
16. Listing J, Gerhold K, Zink A, The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)* (2013) 52 (1): 53-61. DOI:<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes305>
17. Lahiri M, Dixon WG, Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology* 2015-04-01, Volume 29, Issue 2, Pages 290-305, 2015 Elsevier Ltd
18. S Sihvonen, M Korpela, P Laippala, J Mustonen & A Pasternack, Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*.2004.; 33:4, 221-227,
DOI: 10.1080/03009740410005845
19. Kaandorp C J, Van Schaardenburg D, Krijnen P, Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 1819 – 25
20. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Ustianowski AP, Helbert M i sur., Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy:results from the British Society for Rheumatology Biologics Register, *Ann Rheum Dis*. 2011.;70:1810–1814. doi:10.1136/ard.2011.152769
21. Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, Calabrese L, Chiller T, Polgreen P i sur., Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis* 2015;74:2107–2116. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207841
22. Yasui K, Immunity against Mycobacterium tuberculosis and the risk od biologic and TNF- α reagents. *Pediatric Rheumatology*,2014; doi:10.1186/1546-0096-12-45

23. Xie X, Fen L, Chen JW, Wang J, Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- α biological therapy. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2014-08-01, Volume 47, Issue 4, Pages 268-274
24. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD i sur., Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001 Oct 11;345(15):1098-104, doi:10.1056/NEJMoa011110
25. Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, Bruchfeld J, Feltelius N, Askling J, Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments?. *Ann Rheum Dis*., 2015 Jun;74(6):1212-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204960. Epub 2014 Mar 7
26. Hrvatsko reumatološko društvo, Smjernice za TB-2008, (ažurirano 30.5.2008., pristupljeno 25.4.2017.), dostupno na: http://www.reumatologija.org/Preporuke.aspx?link=Smjernice_za_TB_2008
27. Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD i sur., Risk of hospitalised infection in rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun; 74(6): 1065–1071. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204011. Epub 2014 Mar 7.
28. Curtis JR, Xie F, Chen L, Baddley JW, Beukelman T, Saag KG i sur., The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents. *Ann Rheum Dis*. 2011 August ; 70(8): 1401–1406. doi:10.1136/ard.2010.146365
29. van Dartel SA, Fransen J, Kievit W, Flendrie M, den Broeder AA, Visser H i sur., Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):895-900. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201338.
30. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I i sur., Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2385-95. doi: 10.1056/NEJMoa1112802.
31. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Ostor AJ, Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Mar;50(3):552-62. doi: 10.1093/rheumatology/keq343

32. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, *i sur.*, Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):88-96. doi: 10.1136/ard.2008.105197
33. Salliot C., Dougados M., and Gossec L., Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: pp. 25-32
34. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Candragrel A, Combe B *i sur.*, Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis & Rheumatism*,2010; Vol. 62, No. 9, pp 2625–2632, DOI 10.1002/art.27555
35. Xanthouli P, Sailer S, Fiehn C, Rituximab (RTX) as an alternative to TNF-alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis and high risk of severe infections: a systematic analysis of the experience in one center. *The Open Rheumatology Journal*, 2012, 6, 286-289
36. Rozelle A.L, Genovese M.C, Efficacy results from pivotal clinical trials with abatacept. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: pp. S30-S34
37. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S *i sur.*, Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008 Aug; 67(8): 1096–1103, doi: 10.1136/ard.2007.080002
38. Salmon JH, Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, Combe B, Flipo RM *i sur.*, Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept in common practice: results from the Oencia and Rheumatoid Arthritis (ORA) registry. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):1108-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207362.

9. Životopis

Studentica sam šeste godine Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Rođena sam 3. prosinca 1989. godine u Zagrebu. Odrasla sam u Slatini, gdje sam završila Osnovnu školu Josipa Kozarca 2004. godine. Nakon završetka osnovne škole, 2004. godine upisala sam Opću gimnaziju u Slatini, a maturirala sam 2008. godine s odličnim uspjehom. Od 2008. godine studiram na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Aktivno se koristim engleskim jezikom i u govoru i u pismu. Od tehničkih vještina dobro se snalazim na računalu. Nemam radnog iskustva u struci, a izvan njega bavila sam se volonterskim radom.