

SVEUČILIŠTE U RIJECI FAKULTET
ZDRAVSTVENIH STUDIJA
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
SESTRINSTVO – MENADŽMENT U SESTRINSTVU

Anka Grahovac

NUSPOJAVE BIOLOŠKE TERAPIJE U BOLESNIKA S UPALNIM
BOLESTIMA CRIJEVA

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

UNIVERSITY OF RIJEKA FACULTY OF
HEALTH STUDIES GRADUATE
UNIVERSITY STUDY OF NURSING –
HEALTHCARE MANAGEMENT

Anka Grahovac

ADVERSE EFFECTS OF BIOLOGICAL THERAPY IN PATIENTS WITH
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Final thesis

Rijeka, 2019.

ZAHVALA

Veliku zahvalnost dugujem svojoj mentorici prof.dr.sc.Brankici Mijandrušić-Sinčić, dr.med. na susretljivosti, savjetima, te strpljivosti tijekom izrade ovog diplomskog rada. Hvala i mojoj obitelji na pomoći i podršci tijekom ovog studija.

Mentor rada: prof.dr.sc. Brankica Mijandrušić – Sinčić, dr.med.

Diplomski rad obranjen je dana _____ u/na _____,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Sandra Milić, dr.med.
2. prof.dr.sc. Brankica Mijandrušić – Sinčić, dr.med.
- 3.doc.dr.sc. Vanja Licul, dr.med.

Izješće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podatci o studentu:

Sastavnica	Fakultet zdravstvenih studija
Studij	Diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo - Menadžment u sestrinstvu
Vrsta studentskog rada	Diplomski rad
Ime i prezime studenta	Anka Grahovac
MBAG	0351006141

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	Nuspojave biološke terapije u bolesnika s upalnim bolestima crijeva
Ime i prezime mentora	Brankica Mijandrušić Sinčić
Datum predaje rada	23. rujna 2019.
Identifikacijski br. podneska	1175005636
Datum provjere rada	18. rujna 2019.
Ime datoteke	Anka_Grahovac_diplomski_rad
Veličina datoteke	1.26M
Broj znakova	69657
Broj riječi	11250
Broj stranica	55

Podudarnost studentskog rada:

Podudarnost (%)	4%
-----------------	----

Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	Rad je izvoran
Datum izdavanja mišljenja	18. rujna 2019.
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	da <input type="checkbox"/>
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	

Datum	Potpis mentora
18. rujna 2019.	

Sadržaj:

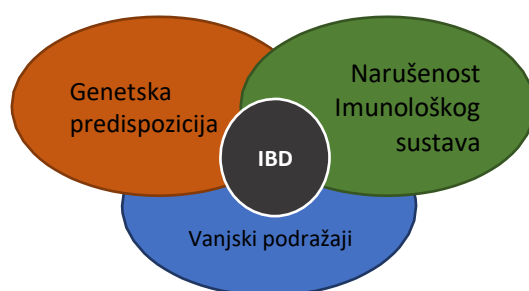
1. Uvod	5
1.1. Epidemiologija upalnih bolesti crijeva	7
1.2. Crohnova bolest	8
1.2.1. Uzroci.....	9
1.2.2. Simptomi	9
1.2.3. Čimbenici rizika i komplikacije	10
1.3. Ulcerozni kolitis	12
1.3.1. Uzroci.....	12
1.3.2. Simptomi	13
1.3.3. Čimbenici rizika i komplikacije	13
2. Terapija upalnih bolesti crijeva	15
2.1. Konvencionalna terapija	15
2.1.1. Aminosalicilati	15
2.1.2. Kortikosteroidi	16
2.1.3. Imunosupresivi	17
2.1.4. Antibiotici	17
2.2. Biološka terapija	18
2.2.1. Skupine bioloških lijekova	21
2.2.1.1. Anti-TNF lijekovi	21
2.2.1.1.1. Infliksimab	22
2.2.1.1.2. Adalimumab	23
2.2.1.1.3. Golimumab.....	23
2.2.1.2. Anti-interleukin IL-12/IL-23	24
2.2.1.3. Anti-integrini	26
2.2.2. Indikacije, probir i priprema pacijenata za biološku terapiju	27
2.2.3. Nuspojave biološke terapije	29
3. Cilj rada.....	32
4. Bolesnici i metode	33
4.1. Bolesnici.....	33
4.2. Metode	33
5. Rezultati.....	35
5.1. Sociodemografski podaci.....	35
5.2. Biološka terapija	36
5.3. Razlozi prekida biološke terapije	39
5.4. Nuspojave na biološku terapiju	39
6. Rasprava	44
7. Zaključak.....	47
9. Literatura.....	50
10. Prilozi	54
10.1. Popis kratica	54

10.2.	Popis slika	54
10.3.	Popis tablica.....	55
10.4.	Popis dijagrama	55

1. Uvod

Pojam upalna bolest crijeva (IBD) predstavlja skupinu poremećaja koji rezultiraju upalnim promjenama u probavnom traktu. Često se smatralo autoimunom bolešću, ali istraživanja sugeriraju da razlog upale može biti uzrokovan disreguliranim imunološkim odgovorom na crijevnu mikrofloru domaćina. Dvije vrste upalne bolesti crijeva su ulcerozni kolitis (UC) i Crohnova bolest (CD). UC je ograničen na debelo crijevo a CD s druge strane, može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog trakta, od usta do anusa. Ipak najčešće zahvaća završni dio tankog crijeva ili debelo crijevo ili oboje [1].

Obje ove bolesti karakterizira kroničan tijek, koji ponekad zahtjeva agresivni terapijski pristup kako bi se spriječile komplikacije. I CD i UC pokazuju veliki broj fenotipova bolesti i različitu težinu aktivnosti bolesti. Iz toga proizlazi da se i terapija razlikuje ovisno o fenotipu i aktivnosti bolesti. U nekih se bolesnika bolest može dobro kontrolirati bez imunosupresije, dok je u drugim slučajevima potrebna biološka i/ili imunomodulatorna terapija. Kako se prevalencija i učestalost CD a i UC povećavaju širom svijeta tako je i upotreba biološke terapije sve veća. Biološka terapija je vrlo učinkovita u liječenju CD i UC, međutim i ona je povezana sa štetnim učincima uključujući infekcije, alergije, maligne komplikacije [2].



Dijagram 1. Uzroci upalne bolesti crijeva

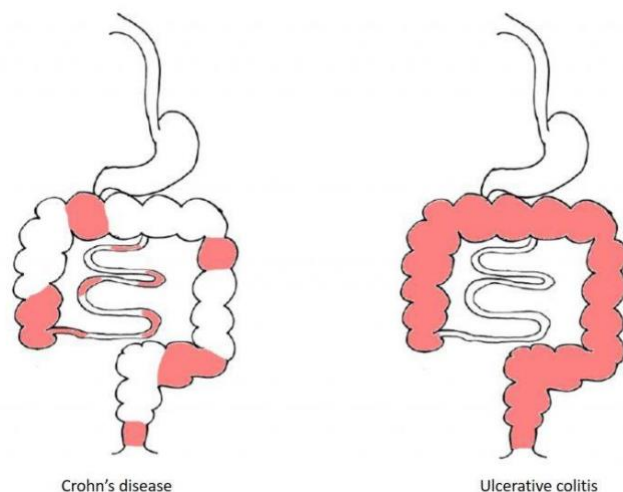
Crohnova bolest može zahvaćati bilo koji dio gastrointestinalnog trakta, no najčešće zahvaća završni dio tankog crijeva. Upala zahvaća sve slojeve stjenke crijeva. Ulcerozni kolitis zahvaća debelo crijevo u rektumu i širi se dalje kontinuirano u debelo crijevo. Upala je

prisutna samo u površinskom sloju sluznice debelog crijeva. Najčešći simptomi upalnih bolesti crijeva su proljev, bol u trbuhu, rektalno krvarenje – krvava stolica, gubitak težine i umor.

Točan uzrok nastanka upalnih bolesti crijeva nije poznat, ali upalna bolest crijeva je rezultat promijenjenog imunološkog sustava, uz genetsku osjetljivost u kombinaciji s čimbenicima okoliša.

Upalna bolest crijeva se dijagnosticira kombinacijom endoskopije i slikovnih pretraga poput kontrastne radiografije, magnetske rezonance (MR) i kompjuterizirane tomografije (CT). Također se radi pretraga uzorka stolice kako bi bili sigurni da simptomi nisu uzrokovani infekcijom ili pretragama krvi kako bi se potvrdila dijagnoza [1].

Za liječenje upalnih bolesti crijeva se koristi nekoliko vrsta lijekova, aminosalicilati, kortikosteroidi, imunomodulatori i biološki lijekovi. Za prevenciju infekcija preporučuje se nekoliko cijepljenja za pacijente sa upalnom bolesti crijeva. Teški oblici upalnih bolesti crijeva mogu zahtijevati operativni zahvat, ali napredak u liječenju lijekovima je doveo do smanjenja broja operacija u odnosu na razdoblje pred dvadesetak godina. Budući da Crohnova bolest i ulcerozni kolitis zahvaćaju različite dijelove gastrointestinalnog trakta također su i kirurški zahvati različiti za svaku bolest [3].

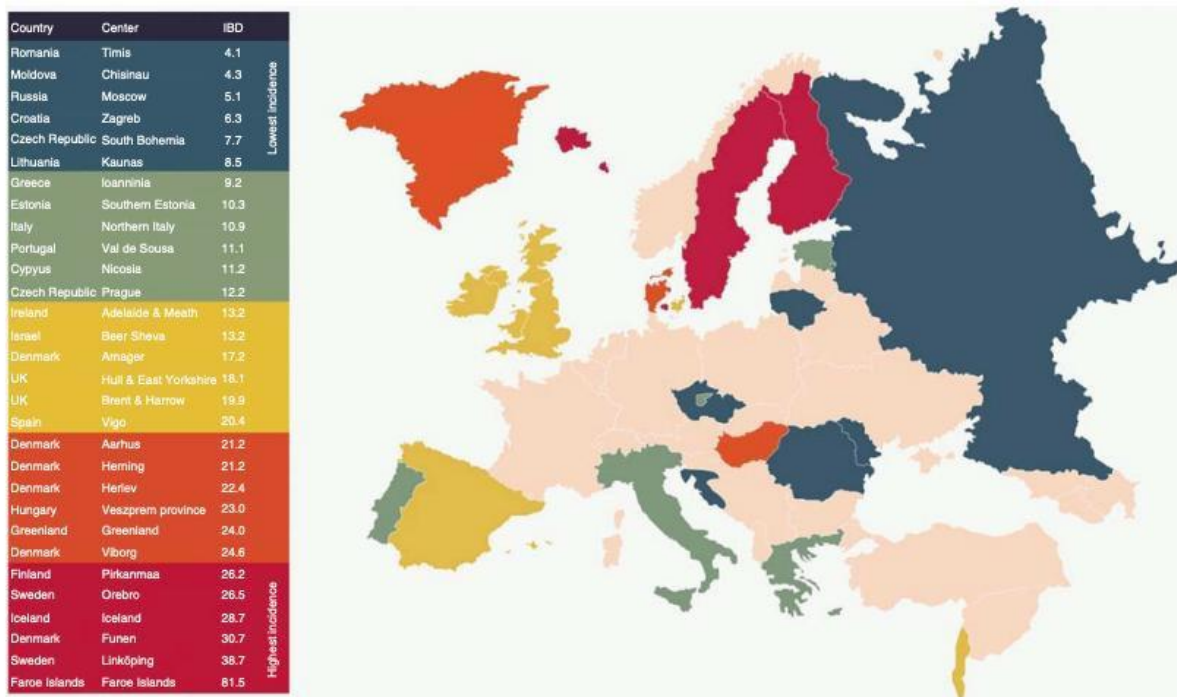


Slika 1. Zahvaćena područja kod IBD-a

1.1. Epidemiologija upalnih bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva, Crohnova bolest i ulcerozni kolitis su kronični relapsni poremećaji nepoznate etiologije.

Zlatni standard podataka o epidemiologiji, tijeku bolesti i prognozi bolesnika s upalnom bolesti crijeva temelji se na neselektivnim kohortnim studijama na cjelokupnom stanovništvu. Incidencija ulceroznog kolitisa (UC) i Crohnove bolesti (CD) bilježi porast u Europi gdje je UC porastao sa 6,0 na 100 000 stanovnika na godinu, na 9,8 u 100 000 stanovnika na godinu, a CD sa 1.0 na 100 000 stanovnika na godinu, na 6,3 na 100 000 stanovnika na godinu od 1962. do 2010. godine.



Slika 2. Pojava IBD-a u populaciji (na 100 000) za slučajeve europskih pacijenata starijih od 15 godina u 2010. godini

U većini populacija UC se dijagnosticira u 30-im i 40-im godinama starosti, dok kod pacijenata s CD-om općenito 5-10 godina ranije, između 20. i 30. godine života. Međutim, upalna se bolest crijeva može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi od 0 do 90 godina.

CD se javlja češće kod žena, osobito u područjima s visokom učestalošću, dok se u ponekim područjima s niskom učestalošću, češće javlja kod muškaraca. Suprotno tome, ne postoji

značajna razlika u učestalosti prema spolu kod UC, iako neke populacije imaju utvrđenu neznatnu prevagu muškaraca.

Pojava IBD-a je učestalija u industrijaliziranim u odnosu na neindustrijalizirane zemlje. Broj oboljelih nastavlja rasti diljem svijeta, posebice u područjima koja su nekoć bila slabije zahvaćena, kao primjerice Azija ili istočna Europa. Najveća učestalost IBD-a nalazi se na Farskim otocima.

Stopa operacija opada tijekom posljednjih desetljeća, dijelom zbog agresivne medicinske terapije. Među pacijentima s IBD-om rizik od smrtnosti se povećao čak do 50% kod CD, no to nije slučaj za UC. Kod CD 25 - 50% smrtnosti ima posljedicu specifičnu za bolest, kao što su pothranjenost, postoperativne komplikacije i rak crijeva. Uzroci smrti specifični za UC uključuju kolorektalni karcinom (CRC) te kirurška i postoperativne komplikacije. Rizik od CRC-a i karcinoma tankog crijeva povećava se dva do osam puta među pacijentima s IBD-om. Razne podskupine nose povećan rizik od pojavu malignih bolesti, npr. oni s trajnom upalom, dugogodišnjom bolešću, opsežnom bolešću, dijagnozom u mlađoj životnoj dobi, obiteljskom anamnezom CRC-a te postojećim primarnim sklerozirajućim kolangitisom. Rizik od izvan-crijevnih karcinoma, uključujući limfoproliferativne poremećaje (LD) i intra- i ekstrahepatički kolangiokarcinom, značajno je veći među pacijentima s IBD-om [4].

Posljednjih godina, poticanjem samopomoći i osnaživanjem pacijenata, u kombinaciji s evolucijom online informiranja, postignuto je veće epidemiološko saznanje o fenotipovima bolesti i poboljšano vrijeme prilagodbe terapijama te je na taj način optimizirana učinkovitost individualizacijom lijekova u okruženju.

1.2. Crohnova bolest

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva koja može zahvatiti različita područja probavnog trakta što može dovesti do bolova u trbuhu, proljeva, umora, gubitka težine i pothranjenosti.

Upala uzrokovana Crohnovom bolešću širi se kroz sve slojeve crijeva, a težina bolesti može varirati od blage do teške a ponekad bolest može dovesti do teških komplikacija. Iako ne postoji poznati lijek za Crohnovu bolest terapija može u velikoj mjeri smanjiti simptome, pa

čak i donijeti dugoročnu remisiju. Uz liječenje, mnogi bolesnici se dobro rehabilitiraju za normalan život.

1.2.1. Uzroci

Točan uzrok Crohnove bolesti ostaje nepoznat. Prije se sumnjalo na prehranu i stres, no sada je poznato da ti čimbenici mogu pogoršati a ne uzrokovati Crohnovu bolest. Brojni čimbenici kao što su nasljednost i poremećen imunološki sustav, vjerojatno igraju ulogu u razvoju bolesti. Što se tiče imunološkog sustava moguće je da virus ili bakterija budu okidač za nastanak bolesti. Kad se imunološki sustav pokuša boriti protiv invazivnog mikroorganizma, dolazi do prekomjernog imunološkog odgovora koji dovodi do oštećenja probavnog sustava. Crohnova bolest je češća kod ljudi koji imaju članove obitelji s tom bolešću, pa bi geni mogli igrati ulogu u stvaranju osjetljivosti na nastanak bolesti. Međutim, većina ljudi s Crohnom bolešću nema pozitivnu obiteljsku anamnezu.

1.2.2. Simptomi

Kod nekih osoba s Crohnom bolešću zahvaćen je samo segment tankog crijeva (ileum¹). Kod drugih je bolest ograničena na debelo crijevo (dio debelog crijeva). Najčešća područja zahvaćena Crohnom bolešću su završni dio tankog i debelo crijevo. Znakovi i simptomi Crohnove bolesti mogu biti u rasponu od blage do teške. Obično se razvijaju postupno, ali ponekad će nastupiti iznenada, bez upozorenja. Također mogu biti razdoblja kada nema znakova ili simptoma bolesti (remisija).

Kad je bolest aktivna, znakovi i simptomi mogu uključivati: proljev, temperaturu, umor, bol i grčeve u trbuhu, krv u stolici, afte u ustima, smanjeni apetit i gubitak težine, bol ili drenažu, blizu ili oko anusa iz fistule². Osobe s teškim oblikom Crohnove bolesti također mogu imati: upalu kože, očiju i zglobova, upalu jetre ili žučnih kanala te kod djece odgođen rast ili seksualni razvoj.

¹ Ileum – završni dio tankog crijeva

² Fistula – neprirodan kanal koji vezuje neko patološko žarište ili organ s površinom kože ili sluznice ili dva ili organa među sobom kroz koji se luči sekret ili ekskret

1.2.3. Čimbenici rizika i komplikacije

Čimbenici rizika za Crohnovu bolest mogu uključivati :

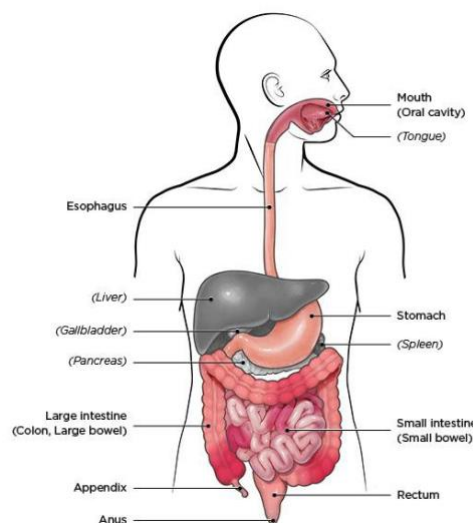
- Dob: Crohnova bolest može se pojaviti u bilo kojoj dobi, češće kod mladih ljudi. Većina ljudi koji razviju Crohnovu bolest dijagnosticira se prije 30. godine života.
- Etnička pripadnost: Iako Crohnova bolest može zahvatiti bilo koju etničku skupinu bijelci i ljudi istočnoeuropskog (aškenazijskog) židovskog porijekla imaju najveći rizik. Međutim, učestalost Crohnove bolesti raste među pripadnicima crne rase koji žive u Sjevernoj Americi i Velikoj Britaniji.
- Obiteljska anamneza: Rizik nastanka bolesti je veći ako je bliski srodnik poput roditelja, braće, sestara ili djeteta s tom bolešću. Čak 1 od 5 osoba s Crohnovom bolešću ima člana obitelji s tom bolešću.
- Pušenje cigareta: Pušenje cigareta je najvažniji je kontrolirani faktor rizika za razvoj Crohnove bolesti. Pušenje također dovodi do teže bolesti i većeg rizika od operacije.
- Nesteroidni protuupalni lijekovi: Oni uključuju ibuprofen, diklofenak natrij i druge. Iako ne izazivaju Crohnovu bolest mogu dovesti do pogoršanja bolesti.
- Mjesto stanovanja: Život u urbanom području ili u industrijski razvijenoj zemlji ima veću vjerojatnost za razvoj Crohnove bolesti. Ovo ukazuje da okolišni čimbenici, uključujući prehranu s visokim udjelom masne i rafinirane hrane, mogu igrati ulogu u Crohnovoj bolesti.

Crohnova bolest može dovesti do jedne ili više komplikacija:

- Opstrukcija crijeva: Crohnova bolest utječe na debljinu stijenke crijeva. S vremenom može doći do suženja crijeva i tako opstruirati protok crijevnog sadržaja. U takvim je situacijama vrlo često potreban operacijski zahvat. .
- Ulceracije: Kronična upala može dovesti do otvorenih ulceracija bilo gdje u probavnom traktu, uključujući usta i anus te u genitalnom području (perineum).
- Fistule: Ponekad se ulceracije mogu u potpunosti proširiti kroz crijevnu stjenku, stvarajući fistulu. Fistule se mogu razviti između crijeva i kože, ili između crijeva i nekog drugog organa. Fistule blizu i oko analnog područja (perianalne) su najčešća vrsta. Fistule se mogu pojaviti između vijuga crijeva, u mjehuru, vagini ili kroz kožu, uzrokujući neprestano dreniranje sadržaja crijeva kroz kožu. U neki slučajevima

fistula se može inficirati i stvoriti apsces³ što može biti opasno po život ako se ne liječi.

- Analna fisura: To je mala ulceracija (rascjep) sluznice anusa ili kože oko anusa gdje se mogu javiti infekcije. Često je povezana s bolnim pražnjenjem crijeva i može dovesti do perianalne fistule.
- Pothranjenost: Proljev, bolovi u trbuhu i grčevi mogu otežati prehranu i apsorpciju dovoljno hranjivih sastojaka. Česta je i pojava anemije zbog niskog željeza ili vitamina B12 uzrokovanog bolešću.
- Rak crijeva: Crohnova bolest debelog crijeva povećava rizik za nastanak raka debelog crijeva.
- Ostali zdravstveni problemi: Crohnova bolest može uzrokovati anemiju, kožne bolesti, osteoporozu, artritis, bolesti žučnoga mjehura i jetre.
- Rizici lijekova: Određeni lijekovi za Crohnovu bolest koji djeluju blokirajući funkcije imunološkog sustava povezani su s malim rizikom za razvoj karcinoma, poput limfoma i karcinoma kože. Oni također povećavaju rizik od infekcije. Kortikosteroidi mogu biti povezani s rizikom od osteoporoze, prijeloma kostiju, katarakte, glaukoma, dijabetesa, i visokog krvnog tlaka [5].



Slika 3. Crohnova bolest

³ Apsces – bolna, gnojna upala uzrokovana bakterijskom infekcijom

1.3. Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva koja uzrokuje dugotrajne upale i ulceracije u probavnom traktu. Ulcerozni kolitis zahvaća sluznicu debelog crijeva i rektuma. Simptomi se obično razvijaju tijekom vremena, a ne iznenada. Ulcerozni kolitis može biti blagog tijeka a ponekad može dovesti do ozbiljnih po život opasnih komplikacija. Iako je bolest kronična, liječenje može u velikoj mjeri smanjiti znakove i simptome bolesti pa čak i donijeti dugoročnu remisiju.

Klasifikacija ulceroznog kolitisa prema mjestu nastanka:

- Ulcerozni proktokolitis – upala je ograničena na područje najbliže anusu (rektum), a rektalno krvarenje može biti jedini znak bolesti. Ovaj oblik ulceroznog kolitisa najčešće je blaži oblik.
- Proktosigmoiditis – Upala uključuje rektum i sigmoidni dio debelog crijeva (donji kraj debelog crijeva). Znakovi i simptomi uključuju krvavi proljev, bol i grčeve u trbuhu, bolni nagon na pražnjenje crijeva iako je crijevo prazno (tenezmi).
- Lijevi kolitis – Upala se proteže od rektuma prema gore kroz sigmoidni i silazni dio debelog crijeva. Znakovi i simptomi uključuju krvavi proljev, bol i grčeve u trbuhu, bol na lijevoj strani trbuha i nenamjerno mršavljenje.
- Pankolitis – pankolitis često pogađa cijelo debelo crijevo i uzrokuje krvave proljeve koji mogu biti obilni, bol i grčevi u trbuhu, umor i značajan gubitak kilograma.
- Akutni teški ulcerozni kolitis: Ovaj rijetki oblik kolitisa zahvaća cijelo debelo crijevo i uzrokuje jaku bol u trbuhu, prodoran proljev, krvarenje, visoku temperaturu i često proširenje debelog crijeva.

1.3.1. Uzroci

Točan uzrok ulceroznog kolitisa ostaje nepoznat. Prije se sumnjalo na prehranu i stres, no sada se smatra da ti čimbenici mogu pogoršati bolest, ali je ne uzrokuju.

Jedan od mogućih uzroka je poremećaj imunološkog sustava. Kad se imunološki sustav pokuša boriti protiv invazivnog virusa ili bakterije nenormalan imunološki odgovor dovodi do

oštećenja probavnog sustava. Čini se da nasljednost također igra ulogu, ali manje nego u Crohnoj bolesti. Bolest je češća u članova obitelji oboljeli od ulceroznog kolitisa. Međutim većina ljudi nema pozitivnu obiteljsku anamnezu.

1.3.2. Simptomi

Simptomi ulceroznog kolitisa mogu se razlikovati, ovisno o ozbiljnosti upale i mjestu gdje se javlja. Znakovi i simptomi mogu uključivati: proljev, često krv ili gnoj, bol i grčeve u trbuhu, rektalna bol, rektalno krvarenje – prolazak male količine krvi sa stolicom, hitnost za defekaciju, lažni pozivi na defekaciju, gubitak težine, umor, temperatura, kod djece zaostajanje u rastu.

Većina ljudi s ulceroznim kolitisom ima blage do umjerene simptome. Tijek ulceroznog kolitisa može varirati, a neki ljudi imaju dugačka razdoblja remisije.

1.3.3. Čimbenici rizika i komplikacije

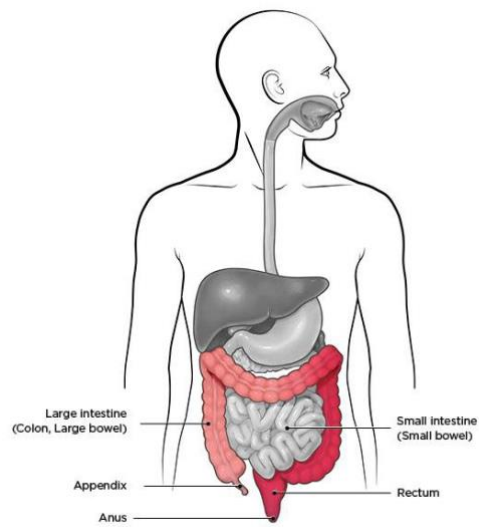
Ulcerozni kolitis pogađa otprilike isti broj žena i muškaraca. Čimbenici rizika mogu uključivati:

- Dob: ulcerozni kolitis obično započinje prije 30. god života. No, može se pojaviti u bilo kojoj dobi, a neki ljudi mogu razviti bolest tek nakon 60. godine.
- Rasa ili nacionalnost: iako bijelci imaju najveći rizik od bolesti, ona se može pojaviti u bilo kojoj rasi. Veći rizik imaju ljudi židovskog porijekla.
- Obiteljska anamneza: rizik je veći ako je bliski srodnik poput roditelja, brata, sestre ili djeteta s tom bolešću.

Moguće komplikacije ulceroznog kolitisa uključuju:

Obilno krvarenje, perforacija debelog crijeva, teška dehidracija, bolest jetre (rijetko), gubitak koštane mase (osteoporoza), upala kože, zglobova i očiju, povećan rizik od raka debelog crijeva, toksični megakolon⁴, povećan rizik od tromboze krvnih žila [6].

⁴ Megakolon – prirodno ili stečeno proširenje ili hipertrofija jednog dijela debelog crijeva



Slika 4. Ulcerozni kolitis

2. Terapija upalnih bolesti crijeva

Upalnu bolest crijeva karakterizira kronična upala gastrointestinalnog trakta i ona utječe na kvalitetu života pacijenata. Liječenje upalnih bolesti crijeva uključuje indukciju i održavanje remisije. Farmakološka sredstva su okosnica terapije za indukciju i održavanje remisije upalnih bolesti crijeva, a ponekad je potrebna i kirurška intervencija. Izbor farmakološke terapije temelji se na težini i mjestu bolesti, djelotvornosti lijeka i smanjenju nuspojava na najmanju moguću mjeru. Trenutno dostupne terapije uključuju protuupalne lijekove: aminosalicilate i kortikosteroide, imunosupresivna sredstva, antibiotike i biološke lijekove. Neki pacijenti ne reagiraju u potpunosti na uobičajeno liječenje ili s vremenom gube učinkovitost lijeka. Bolesnici koji se liječe biološkom terapijom mogu s vremenom izgubiti odgovor na terapiju, što rezultira pogoršanjem simptoma, a prvenstveno zbog razvoja antitijela na lijek koji se uzima. Da bi smanjili simptome može se empirijski prilagoditi terapija smanjenjem intervala doziranja ili povećanjem ukupne doze ili prelaskom na drugu terapiju [7].

2.1. Konvencionalna terapija

Lijekovi korišteni u konvencionalnoj terapiji upalnih bolesti crijeva:

- Aminosalicilati
- Kortikosteroidi
- Imunosupresivi
- Antibiotici

2.1.1. Aminosalicilati

Aminosalicilati su obično prvi lijekovi koji se koriste za liječenje upalne bolesti crijeva. Koriste se za indukciju i održavanje remisije blage do umjerene upalne bolesti crijeva. Aminosalicilati mogu biti osobito korisni u ulceroznom kolitisu jer su učinkovitiji u usporedbi s primjenom u Crohnoj bolesti. Mesalazin, također poznat kao 5-aminosalicilna kiselina (5-ASA), aktivna je komponenta koja djeluje lokalno protuupalno unutar gastrointestinalnog

trakta oralno ili rektalnim putem. Lokalna primjena putem supozitorija ili klizme učinkovitija je od oralnih pripravaka za distalnu bolest. Lokalni i oralni pripravci mogu se kombinirati za dodatnu učinkovitost [8].

2.1.2. Kortikosteroidi

Kortikosteroidi kao i mnogi drugi lijekovi koji se koriste u liječenju upalnih bolesti crijeva bili su prvo primjenjivani za liječenje reumatoidnog artritisa. Kortikosteroidi djeluju gotovo inhibirajući svaki aspekt imunološkog odgovora. Inhibiraju ekspresiju molekula adhezije i transport upalnih stanica svih ciljnih tkiva uključujući crijeva. Oni također induciraju apoptozu⁵ aktiviranih limfocita i smanjuju ekspresiju upalnih citokina. Zbog toga su sustavni kortikosteroidi i dalje široko korišteni za indukciju remisije i liječenje akutnih pogoršanja ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti. Međutim njihova dugoročna upotreba ograničena je negativnim učincima [9]. Profil nuspojava povezan sa sustavnim kortikosteroidima potaknuo je razvoj topičkih kortikosteroida, s manjim brojem nuspojava.

Studije pokazuju da su oralni sistemski kortikosteroidi djelotvorni u remisiji u aktivnoj bolesti u ulceroznom kolitisu. Također studije pokazuju djelotvornost oralnih kortikosteroida za indukciju remisije u aktivnoj Crohnovoj bolesti. U sustavnom pregledu usporedbe topičkih kortikosteroida u liječenju aktivne Crohnove bolesti pokazano je da oni nisu toliko učinkoviti kao sistemski kortikosteroidi pri indukciji remisije ali imaju manje nuspojava. Unatoč učinkovitosti u indukciji remisije, nema podataka koji bi podržali uporabu kortikosteroida bilo sistemskih ili topičkih za održavanje remisije kod upalnih bolesti crijeva [10].

Nuspojave kortikosteroida dobro su opisane. Kratkoročne mogu biti: imunosupresija, glaukom, edemi, hipertenzija, hiperglikemija, debljanje i psihijatrijske bolesti. Dugotrajne posljedice uključuju smanjenu mineralnu gustoću kostiju, kataraktu, insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, sporije zacjeljivanje rana, šećernu bolest. Kortikosteroidi druge generacije kao što su budesonid imaju manju sistemsku bioraspodjelu od sistemskih kortikosteroida i blaže nuspojave [11].

⁵ Apoptoza - "programirana smrt stanice" je mehanizam kojim stanica aktivno uz utrošak energije i sintezu određenih proteina pokreće vlastitu smrt kao sastavni dio fizioloških procesa ili kao odgovor na određena patološka stanja

2.1.3. Imunosupresivi

Imunosupresivna sredstva rezervirana su za bolesnike s upalnom bolesti crijeva koji ne uspiju održavati remisiju bolesti meslazinom, oni su k tom najčešće ovisni o kortikosteroidima. Azatiopirin, 6 – merkaptopurin, metotreksat, ciklosporin su imunosupresivi korišteni za liječenje UC i CD. Njihovi puni učinci kasne i mogu potrajati šest mjeseci pa ovi lijekovi nisu korisni za indukciju remisije. Tiopurini se povezuje s ozbiljnim štetnim učincima kao što su pankreatitis, alergijska reakcija te supresija koštane srži. Metotreksat je koristan za terapiju održavanja Crohnove bolesti kao alternativa azatiopirinu [12].

Azatiopirin je učinkovit u liječenju perianalne fistule dok se ciklosporin najčešće koristi u bolesnika s kortikosteroid-refraktornim ulceroznim kolitisom kao „terapija spasa“ prije kolektomije. Zabrinjavajući štetni učinci kod ciklosporina su nefrotoksičnost i oportunističke infekcije. Prijavljeni su i neki smrtni slučajevi od sekundarne oportunističke infekcije. U više malih serija istraživanja, primjena ciklosporina prijeoperacijski u ulceroznom kolitisu nije pokazala porast štetnih događaj za vrijeme i nakon operacije. Na žalost, trenutni klinički podaci nisu dovoljni za daljnje preporuke o ciklosporinu u perioperativnom razdoblju za Crohnovu bolest [9]. Međutim bolesnike koji se liječe treba pomno nadzirati zbog pogoršanja bubrežne funkcije i oportunističkih infekcija.

2.1.4. Antibiotici

Antibiotici (ciprofloksacin i metronidazol) najčešće se koriste u liječenju enterokutanih i perianalnih fistula i često su djelotvorni u poboljšavanju simptoma. No, terapija antibioticima dovodi do visoke stope recidiva. Metronidazol i ciprofloksacin mogu pružiti privremeno olakšanje dok kombinirana terapija ne postigne puni učinak [13]. Unatoč uključivanju antibiotika širokog spektra u mnoge protokole liječenja teškog oblika UC, kontrolirani pokusi koji su ispitivali oralni vankomicin, intravevenski metronidazol i intravenski ciprofloksacin u nedostatku dokazane infekcije nisu uspjeli pokazati terapijsku korist. Dugotrajna primjena

antibiotika povećava vjerojatnost bakterijske otpornosti i razvoja infekcije *Clostridium difficile*⁶ [9].

2.2. Biološka terapija

U liječenju IBD-a posljednjih se nekoliko godina koriste biološki lijekovi. Aktivni sastojci u biološkoj terapiji su organske tvari, odnosno antitijela, izrađena i uzgojena u laboratoriju, proizvedena od živih organizama. Antitijela u tim lijekovima djeluju na različite načine kako bi se smanjilo upalu u tijelu. To čine ciljajući i utječući na specifične proteine i tvari koji su uključeni u upalni proces.

Upalni proces važan je dio imunološkog odgovora našeg tijela. Kad imunološki sustav bude potaknut infekcijom ili drugim agensom, pokreće se proces upale kako bi se tijelo moglo boriti protiv štetnog agensa. Osobe s IBD-om imaju imunološki sustav koji uzrokuje preveliki obim upale u probavnom traktu, a kronična upala može oštetiti probavni trakt i izazvati mnoge različite simptome. Biološki lijekovi djeluju tako što posebno utječu na taj proces upale kako bi smanjili upalu i utjecali na nestanak simptoma [15].

Iako je točna etiopatogeneza upalnih bolesti crijeva još uvijek uvelike nepoznata, pojava naprednijih tehnika u molekularnoj i staničnoj biologiji je znatno doprinijela razumijevanju upalnih puteva koji pokreću oštećenje tkiva kod ovih bolesti. Ova su otkrića dovela do specifičnijeg i usmjerenijeg farmakološkog tretmana IBD [12].

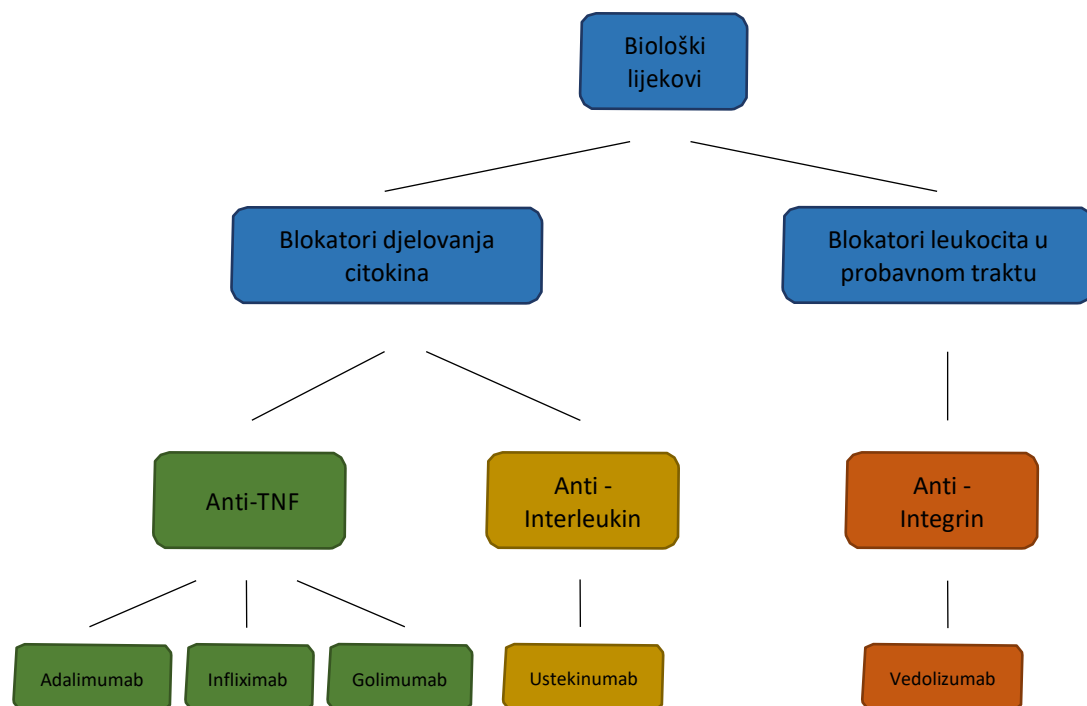
Upala crijeva u CD i UC uzrokovana je prekomjernom aktivnošću imunološkog sustava. Biološki lijekovi djeluju na način da blokiraju dio te aktivnosti, smanjuju upale i tako ublažavaju simptome.

Djeluju na različite načine:

- Blokiranjem aktivnosti citokina (TNF alfa ili interleukina).
 - Citokini su specifični proteini koji se obično proizvode kao odgovor na infekciju ili ozljedu. Smatra se da je prekomjerna proizvodnja ovih proteina djelomično odgovorna za upale u crijevima.

⁶ *Clostridium difficile* – bakterija koja izaziva infekciju u crijevima i uzrokuje proljev. Često se manifestira kod pacijenata koji se liječe antibioticima.

- Infliximab, adalimumab i golimumab su anti-TNF lijekovi. Oni djeluju tako što blokiraju protein pod nazivom faktor nekroze tumora-alfa (TNF-alfa). Vežu se na TNF-alfa, što smanjuje upalu i pomaže ublažavanju simptoma. Poznati su kao anti-TNF.
- Ustekinumab - anti-interleukin 12/23. Ustekinumab blokira interleukin-12 (IL-12) i interleukin-23 (IL-23) koji doprinose kontinuirano upali u crijevima. Ustekinumab se veže na oba ova proteina i sprječava ih u djelovanju, pomažući u smanjenju upale i ublažavanju simptoma.
- **Blokiranje leukocita koji se nalaze u crijevinim krvnim žilama – anti integrin.**
 - Bijele krvne stanice stvara imunološki sustav za borbu protiv infekcije, ali u upalnim bolestima crijeva, prekomjerna proizvodnja ovih stanica dovodi do upale crijeva.
 - Vedolizumab - Anti-integrin. Vedolizumab djeluje zaustavljanjem bijelih krvnih zrnaca od ulaska u sluznicu crijeva i time sprječava upalu. Lijek djeluje samo na imunološki sustav crijeva i zbog toga što je djelovanje lokalno, izaziva manje sistemskih immunosupresivnih nuspojava u odnosu na druge molekule [15]



Dijagram 2. Podjela bioloških lijekova

Terapija anti-TNF lijekovima je dovela veliku promjenu u liječenju upalnih bolesti crijeva. Pokazalo se da ovi agensi induciraju zacjeljivanje sluznice crijeva, smanjuju broj operacija i hospitalizacija te poboljšavaju kvalitetu života pacijenata s IBD-om. Ipak, 30% pacijenata ne pokazuje klinički odgovor nakon indukcijske terapije (primarna neučinkovitost lijeka), a drugih 30-40% izgubi odgovor tijekom prve godine liječenja te zahtjeva pojačanje doze ili prelazak na drugi biološki lijek. Ovi neželjeni terapijski ishodi najčešće nastaju zbog imunogeničnosti, tj. razvoja antitijela na anti-TNF. Iako je takva skupina bioloških lijekova sigurna za upotrebu, moguća je pojava infekcija, alergija i nekih rijetkih malignoma poput melanoma i limfoma. Zbog svega navedenog važan je razvoj novih bioloških lijekova s različitim mehanizmima djelovanja, a s jednakim i čak poboljšanim profilima sigurnosti i učinkovitosti [16].

Napredak u poznavanju imunologije i patofiziologije upalnih procesa u crijevima doveo je do otkrivanja novih molekula, kao ciljeva bioloških lijekova te naprednijih terapijskih pristupa u liječenju IBD. Trenutno postoje tri anti-TNF lijeka za liječenje IBD, (infliksimab, adalimumab i golimumab), zatim humanizirano IgG1 monoklonsko antitijelo koje selektivno blokira $\alpha 4\beta 7$ integrin (vedolizumab) te potpuno ljudski IgG1 monoklonsko antitijelo usmjereno protiv zajedničke p40 podjedinice interleukina IL-12, IL-23 (ustekinumab). Osim tih lijekova razvija se nekoliko novih bioloških lijekova koji će u doglednoj budućnosti dostići na tržište [17, 18].

Biološki lijekovi su vrlo složeni i njihova je proizvodnja zahtjevna i skupa. Po isteku patenta pojedinog lijeka moguće je da i druge tvornice proizvode istu molekulu. No, sinteza identičnih molekula nije moguća, pa takve lijekove koji su visoko slični, ali ne identični zovemo biosličnim lijekovima ili biosimilarima. Oni se minimalno razlikuju od originatora, ali imaju jednaku učinkovitost i sigurnost. Da bi se biosličan lijek registrirao mora u kliničkim ispitivanjima pokazati sličnost u učinkovitosti i sigurnosti u odnosu na originator. U početku je postojala izvjesna skepsa oko biosličnih lijekova, ali podatci studija i kliničke prakse su dokazali sigurnost i djelotvornost biosličnih lijekova. Trenutno su biosimilarima odobreni za infliksimab i adalimumab. Unatoč napretku u liječenju, još uvijek je ponekad potrebna kirurška intervencija [19].

2.2.1. Skupine bioloških lijekova

Skupine lijekova u biološkoj terapiji upalnih bolesti crijeva dijelimo na sljedeće:

- Anti-TNF lijekovi
- Anti-citokini IL-12/ IL-23
- Anti-integrini

2.2.1.1. Anti-TNF lijekovi

Antagonisti tumor nekrotizirajućeg faktora alfa su: infliksimab, adalimumab i golimumab, biološki lijekovi koji svojom blokadom TNF smanjuju upalu sluznice kroz više mehanizama.

TNF inhibitori su obično prvi lijek koji se propisuje kada pacijent započne biološku terapiju. Oni imaju najopsežniju povijest kliničkih dokaza jer su najduže u uporabi, najdostupniji i najjeftiniji. U početku se mislilo da inhibitori TNF-a inaktiviraju proupalni citokin izravnom neutralizacijom. No, nedavna istraživanja pokazuju da inhibitori TNF-a mogu djelovati složenijim mehanizmom od jednostavne blokade.

Infliksimab je himeričko protutijelo, IgG1 koje se veže na TNF. Uveden je u kliničku praksu krajem devedesetih godina i bio prvi biološki lijek za liječenje upalnih bolesti crijeva. Aplicira se intravenski. Adalimumab i golimumab su humanizirana IgG1 antitijela na koja se vežu TNF i apliciraju se potkožno. Šezdeset posto pacijenata klinički će odgovoriti na liječenje anti-TNF-om unutar 2 do 6 tjedana od aplikacije. Višestruka ispitivanja pokazala su da je učinkovitije induksijsko doziranje uz redovito održavanje, u usporedbi s povremenim doziranjem na temelju simptoma.

Gubitak odgovora na terapiju može se pripisati stvaranju antitijela, promijenjenoj farmakokinetici ili promjenama dominantnog mehanizma upale. Otkriveno je da je liječenje anti-TNF-om djelotvorno u liječenju fistula u Crohnovoj bolesti [20].

Reakcije na mjestima potkožne injekcije (adalimumab, golimumab) i intravenske infuzije (infliksimab) mogu se pojaviti tijekom biološke terapije. Bolesnici koji su razvili protutijela

na infliksimab najviše su skloni infuzijskim reakcijama i mogu se pojaviti sa sindromom boli u prsima, dispnejom, osipom i hipotenzijom. Također se može pojaviti i odgođena reakcija preosjetljivosti koja se javlja u roku od nekoliko dana do 2 tjedna od primjene infuzije. Simptomi uključuju tešku poliartralgiju, mijalgiju, edem lica, urtikariju i osip. Liječenje tih nuspojava uključuje simptomatsku terapiju i kratkotrajnu terapiju kortikosteroidima. Infekcije su ozbiljna komplikacija terapije anti-TNF-om, a istodobna uporaba imunosupresiva može povećati rizik od infekcije. Ispitivanja pokazuju ukupni rizik od ozbiljne komplikacije od 2% do 4%. U praćenju pacijenata treba razmotriti bakterijske, virusne i gljivične infekcije te tuberkulozu. Zbog toga je prije započinjanja terapije potreban probir na viruse i tuberkulozu (radiogram pluća i Quantiferonski test) [5]. Podaci o tome riziku za limfom su nekonzistentni, ali je povećani rizik prisutan ako bolesnici istovremeno s anti-TNF lijekom primaju i azatioprin. Centralna i periferna demijelinizacija i polineuropatija su rijetke neurološke nuspojave anti-TNF terapije [21].

2.2.1.1.1. Infliksimab

Infliksimab je himerno imunoglobulinsko IgG1 monoklonsko antitjelo usmjereno protiv topivog i stanično vezanog TNF-a koji pomaže u ograničenju kroničnog upalnog procesa povezanog s upalnim bolestima crijeva pa je stoga učinkovit u indukciji i održavanju remisije upalnih bolesti crijeva.

Infliksimab je izvorno proizveden pod imenom Remicade®. Bioslični infliksimabi su: Flixabi®, Inflectra® i Remsima®, a učinak im je identičan originalnom lijeku. Infliksimab se aplicira u bolničkim uvjetima, intravenskom infuzijom kroz dva sata. Indukcija se provodi po shemi 0-2-6 tjedana. Nakon treće infuzije procjenjuje se učinak induksijske terapije i kod dobrog odgovora na terapiju nastavlja se terapija održavanja remisije svakih osam tjedana, najmanje godinu dana.

Infliksimab može izazvati nuspojave koje u većini slučajeva nisu ozbiljne. Uobičajene nuspojave su blage respiratorne infekcije, glavobolje, osip, probavne smetnje. S obzirom da infliksimab utječe na imunološki sustav, može doći do infekcije. Također može doći do alergijske reakcije na intravensku infuziju, a ukoliko je pauza od liječenja infliksimabom dulja od 16 tjedana može doći do alergijske reakcije. Anti-TNF lijekovi su povezani s nekim

vrstama raka kože ili lupusom. Prije početka terapije, a nakon probira na viruse, preporučuje se cijepljenje protiv hepatitisa B kod seronegativnih bolesnika, cjepivo protiv gripe jednom godišnje, polivalentno pneumokokno cjepivo svakih pet godina. Aplikacija živih cjepiva je kontraindicirana [22].

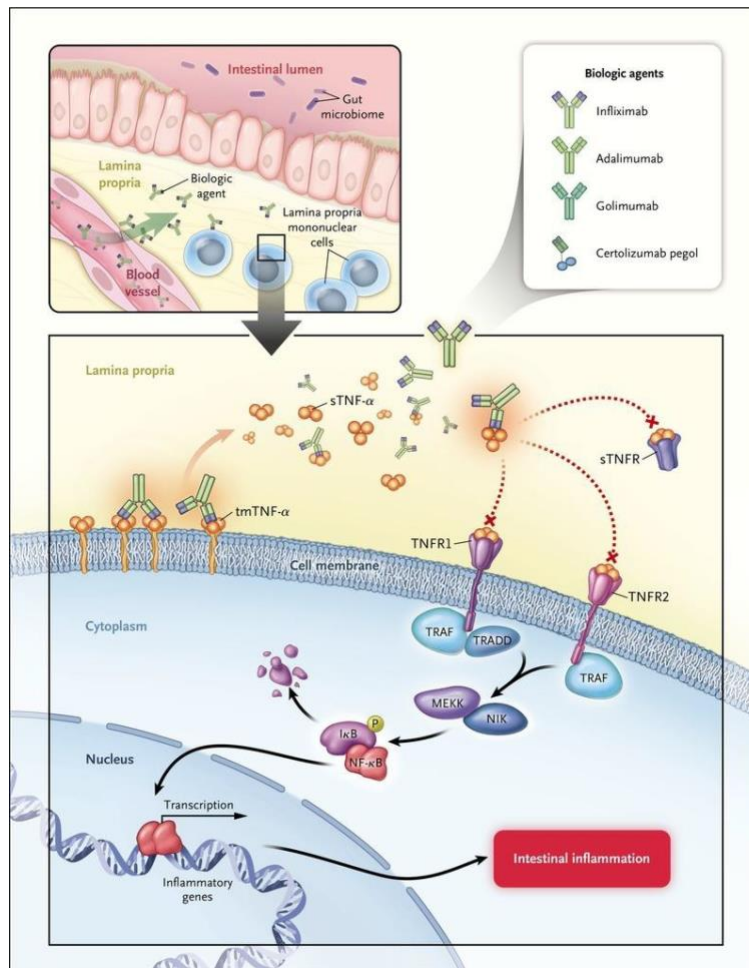
2.2.1.1.2. Adalimumab

Adalimumab je humano monoklonalno antitijelo koje blokira djelovanje citokina tumor nekroze faktora alfa ili TNF-a. Inhibiranjem TNF-a, adalimumab, osim što može ublažiti simptome upalne bolesti crijeva, može ih i dugotrajno držati pod kontrolom. Daje se kod umjereno do teških simptoma kod pacijenata s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom. Adalimumab se daje potkožnom injekcijom, a početna doza je 160 mg, nakon dva tjedna 80 mg te u pravilnim razmacima 40 mg svaki drugi tjedan.

Adalimumab je izvorno bio dostupan samo pod imenom Humira®. No, od 2019. su dostupni bioslični lijekovi: Hulio®, Hyrimoz® ili Imraldi®. Ovi biosimilari imaju jednaki učinak. Budući da adalimumab utječe na imunološki sustav može doći do infekcije, a u nekim slučajevima može doći i do alergijske reakcije. Vrlo rijetko može uzrokovati rak kože ili lupus. Nuspojave uključuju ozbiljne infekcije, alergijske reakcije, neurološke probleme, snižene leukocite i trombocite u krvnoj slici. Rizik za maligne bolesti podjednak je riziku infliksimaba [23].

2.2.1.1.3. Golimumab

Golimumab je vrsta biološkog lijeka poznat pod imenom Simponi®. Golimumab je indiciran samo u ulceroznom kolitisu, a aplicira se subkutano jednom mjesečno. Većina pacijenata nema nikakve nuspojave ili su one prisutne u blažem obliku. Neke od nuspojava su crvenilo ili oteklina na mjestu uboda, glavobolja, vrtoglavica, slabost mišića; rijetko i alergijska reakcija. Kao i kod drugih anti-TNF lijekova, kao nuspojave lijeka moguće su infekcije [24].



Slika 5. Ilustracija djelovanja Anti-TNF skupine lijekova

2.2.1.2. Anti-interleukin IL-12/IL-23

Citokini⁷ igraju važnu ulogu u bilo kojem upalnom odgovoru ljudskog tijela u koordinaciji između pomagačkih T-1 (TH1), TH2 i citotoksičnih limfocita. Nekoliko upalnih interleukina⁸, uključujući IL-12 i IL-23, sastavni su dio TH1 ili TH2 odgovora i povišen su kod IBD.

IL-12 je upalni citokin koji potiče put TH1 u upali. Nadalje, dokazano je da otklanjanje ili deaktivacija IL-12 smanjuje crijevni upalni odgovor. IL-12 se sastoji od nekoliko podjedinica. Podjedinicu p40 dijeli se s drugim protuupalnim interleukinom, IL-23, a pokazalo se da će silazni signal ovog kompleksa aktivirati ostale T stanice i mijeloidne stanice za oslobađanje

⁷ Citokin – kategorija proteina važna kod međustanične signalizacije

⁸ Interleukin – vrsta citokina koju proizvode leukociti za reguliranje imunološke signalizacije

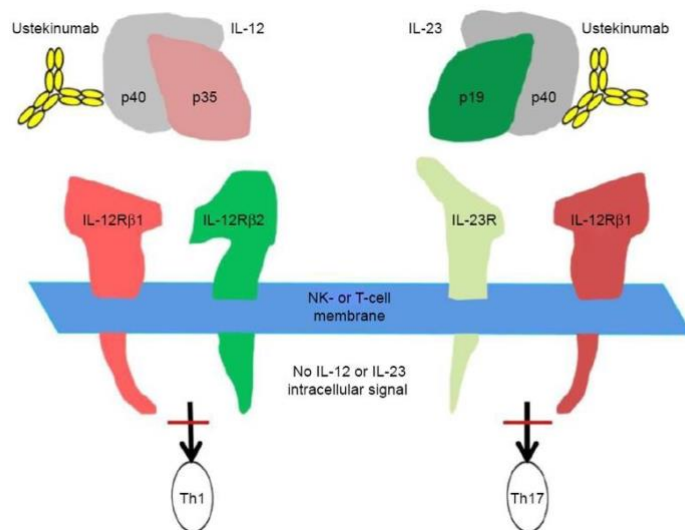
TNF- α , IL-6, interferona- γ (IFN - γ)⁹ i IL-17 u crijevima, mozgu i zglobovima. I IL-12 i IL-23 uključeni su u patofiziologiju CD-a i nalaze se u višim razinama u sluznici crijeva CD-a nego u sluznici zdravih crijeva. U životinjskim modelima CD-a, kronična crijevna upala je potisnuta kada je p40 podjedinica IL-12 neutralizirana, a ovaj učinak bio je povezan sa smanjenim odgovorom T-stanica.

IL12 je citokin koji u najvećoj mjeri sintetiziraju antigen prezentirajuće stanice. IL-23 receptor eksprimira se na različitim stanicama urođenog i stečenog imunskog odgovora, uključujući limfoidne stanice grupe 3 (ILC3), neutrofile, $\gamma\delta$ T stanice, Th17 i prirodne ubojice T (NKT) stanice. IL-23 regulira različite stanične funkcije, a uključen je u mnoge kronične upalne bolesti uključujući upalne bolesti crijeva (IBD).

Ustekinumab

Ustekinumab je potpuno humanizirano IgG1 monoklonalno antitijelo koje se veže na zajedničku p40 podjedinicu IL-12 i IL-23 što dovodi do smanjenog vezivanja citokina na Th 1 i Th 17 stanice. Ustekinumab je učinkovita i sigurna terapija za umjerene do teške oblike aktivne Crohnove bolesti kod pacijenata koji nemaju pozitivan učinak ili nisu podnosili konvencionalnu ili anti-TNF terapiju. No, pitanje njegove učinkovitosti za liječenje izvancrijevnih manifestacija i perianalnih fistula. Ustekinumab je recentno uveden i za liječenje ulceroznog kolitisa. Prva terapija se aplicira i.v. a potom se terapija održavanja nastavlja subkutanom injekcijama svakih osam tjedana [25].

⁹ IFN - γ – citokin kritičan za urođeni i adaptivni imunitet protiv virusnih, ponekih bakterijskih i protozoalnih infekcija



Slika 6. Ustekinumab se veže na p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, sprječavajući vezanje s NK- ili T-staničnom površinom IL-12Rβ1 i inhibira signalizaciju IL-12 i daljnju aktivaciju Th1 podskupine T stanica, kao i za IL-23 signaliziranje i daljnja aktivacija Th17 podskupine T stanica

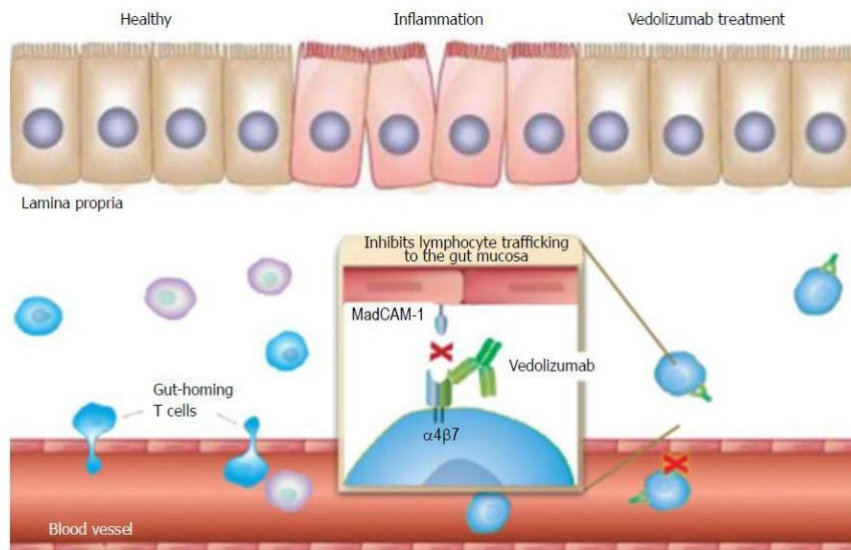
2.2.1.3. Anti-integrini

Anti-integrinska terapija blokira djelovanje integrina na površini imunoloških stanica u cirkulaciji i sprječava njihovo vezivanje za adhezijske molekule endotelnih stanica [10]. Na taj se način sprječava izlazak upalnih stanica u sluznicu crijeva. Za razliku od anti-TNF lijekova, antiintegrini imaju selektivno protuupalno djelovanje, samo na nivou crijeva [26].

Vedolizumab

Vedolizumab je humanizirano monoklonsko antitijelo koje selektivno blokira $\alpha 4\beta 7$ integrin koji je ograničen na sluznicu probavnog sustava. Djelotvoran je i u indukcijskoj terapiji i za održavanje remisije upalnih bolesti crijeva. Također je pokazao učinkovitost u cijeljenju sluznice. Vedolizumab je odobren za liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom nakon neuspjeha jedne ili više standardnih terapija (kortikosteroidi, imunomodulatori, ili TNF antagonisti). Međutim, početak djelovanja vedolizumaba je sporiji u odnosu na anti-TNF lijekove, pa često zahtjeva deset tjedana terapije i više. S obzirom na bolju učinkovitost u bolesnika s ulceroznim kolitisom, on se može koristiti kao terapija prve linije u bolesnika s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom. Vedolizumab se dobro podnosi kod bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom

bolesti. Vedolizumab se daje intravenskom infuzijom u bolnici, indukcija po shemi 0-2-6 tjedana, a nakon toga svakih 8 tjedana. Nuspojave se mogu javiti kao alergijske reakcije nakon primjene infuzije te povećan rizik od infekcije [16].



Slika 7. Vedolizumab blokira $\alpha4\beta7$ integrin, sprječavajući prijelaz leukocita iz krvi u upaljeno tkivo u crijevima

2.2.2. Indikacije, probir i priprema pacijenata za biološku terapiju

Iako je biološka terapija vrlo učinkovita postoji povećan rizik od razvoja infekcija i nekih vrsta malignoma. Za uspješno liječenje biološkom terapijom potrebno je prije započinjanja isključiti kontraindikacije te pratiti smjernice za uključivanje pacijenata. U kontraindikacije za biološku terapiju spadaju aktivna, teška infekcija, neliječena latentna tuberkuloza, trenutni maligni tijek ili preboljeli limfom, poznata preosjetljivost na biološke lijekove, teške urođene ili stečene imunodeficijencije te umjereno do ozbiljno zatajenje srca ili povijest demijeliziranih poremećaja (za anti-TNF terapiju). Indikacija za biološku terapiju u upalnim bolestima crijeva temelji se na nekoliko značajki: aktivnosti i težini bolesti, individualnoj procjeni rizika, komorbiditetima i trošku zdravstvene zaštite. Također je važna jasna komunikacija s bolesnicima; na razumljiv način je potrebno objasniti bolesnicima prednosti i potencijalne nuspojave biološke terapije. Posebno treba naglasiti potencijal za poboljšanje ishoda, tj. kontrolu upale, indukciju remisije, prevenciju recidiva, poboljšanje kvalitete života

i smanjenje hospitalizacije. Osim uzimanja osobne i obiteljske anamneze kao i edukacije pacijenata, potrebno je uz kompletne laboratorijske nalaze krvi, urina i stolice učiniti analizu krvi na latentne infekcije, tuberkulozu (Quntiferonski test, Mantoux kožni test i rtg pluća), hepatitis A, hepatitis B (pacijenti s negativnim markerom HBV moraju biti cijepljeni prije terapije) hepatitis C i HIV. Potrebno je provjeriti dokumentaciju o imunitetu za VZV i bolesnike koji nisu preboljeli vodene kozice cijepiti prije započinjanja imunosupresivne terapije. Cjepivo protiv HPV preporučuje se u oba spola između 9 – 26 godina. Nadalje valja isključiti EBV i CMV te infekcije *C difficile*, učiniti pregled stomatologa, pregled ginekologa u žena. Kod bolesnika na terapiji su potrebni periodični nadzori kože cijeloga tijela, a kod pacijenata koji putuju u trope dodatna obrada stolice na (*Strongiloides stecoralis*) [27].

Tablica 1. Probir na oportunističke infekcije i cijepljenje prije početka biološke terapije [27]

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

2.2.3. Nuspojave biološke terapije

Kao i svi lijekovi, biološki lijekovi imaju određene nuspojave, koje mogu biti blage i zanemarive, sve do potencijalno životno ugrožavajućih, uključujući infekcije i malignitete. Najčešće nuspojave su alergijske reakcije, infektivne komplikacije, psorijaziformne promjene kože, pa čak i maligne bolesti. Imajući u vidu da je tema ovoga rada u prvom redu biološka terapija, u nastavku ćemo opisivati nuspojave lijekova koji spadaju u tu skupinu.

Anti-TNF terapija je bila prva klasa bioloških lijekova korištena kod umjerenih i teških oblika IBD-a. Glavne predstavnike čine infliximab, adalimumab i golimumab koji su odobreni za indukciju i održavanje remisije ovih bolesti. Anti-TNF lijekovi su povezani s povećanim rizikom od oportunističkih infekcija, a otprilike trećina pacijenata razvije tijekom godinu dana neku infekciju. Zbog navedenog je potreban probir na virusne infekcije i tuberkulozu koji je detaljno opisan u tekstu prethodno [28, 29].

Reakcije na infuziju se mogu javiti u 3-17% aplikacija infliksimaba, koja se može spriječiti premedikacijom kortikosteroidima. No, istraživanja na temu premedikacije nisu konkluzivna te se odluka prepušta nadležnom liječniku. Nastavak terapije je kontraindiciran za bolesnike koji razviju angioedem¹⁰ ili značajnu hipotenziju ili hipertenziju. Mogu se javiti i psorijaziforme erupcije, eritem, edem ili nelagoda [30]. Promjena TNF-alfa inhibitora dovodi često do poboljšanja simptoma, a prestanak korištenja terapije do rezolucije kožnih lezija.

TNF-alfa inhibitori su povezani s razvojem protutijela i lupus-like sindroma¹¹. Kontroverzna je tema potencijalne nuspojave multiple skleroze [31]. No, prestanak korištenja terapije dovodi do rezolucije CNS simptoma, a buduće korištenje biološke terapije treba biti pod pojačanim nadzorom. Povećan je rizik za razvoj melanoma, poglavito u pacijenata sa Crohnovom bolešću. Ostaje otvoreno pitanje da li se o nuspojavi terapije ili sama bolest predstavlja povećani rizik za melanom [32]. Novija istraživanja ipak pokazuju nešto veći rizik za limfoproliferativne bolesti u odnosu na pacijente koji nisu na biološkoj terapiji.

Anti-integrinska terapija

Vedolizumab je selektivni anti-integrin za crijevo, pa je kao takav relativno „siguran“ lijek i broj nuspojava je malen. Reakcije na infuziju su opisane u oko 5% pacijenata, a manje od 1% imaju povišen rizik za malignitet. Prema navedenom, vedolizumab se pokazao superiornijom terapijom u odnosu na anti-TNF lijekove povezano s nuspojavama [33].

¹⁰ Angioedem – rijetka bolest kod koje se alergijska reakcija ne očituje na koži, nego u potkožnom tkivu. Njegovo podrijetlo je genetski uvjetovano i uzrokovano je funkcionalnim nedostatkom inhibitora C1 enzima. Angioedem uključuje oticanje lica, posebno oticanje sluznice očiju i usta, ali može postati i opasniji jer nastaje gušenje

¹¹ Lupus-like sindrom – bolest slična lupusu, uzrokovana korištenjem određenih lijekova

Anti-interleukin IL-12/IL-23 terapija

Kao novija terapija, prethodno odobrena za liječenje psorijaze, ustekinumab je do sada pokazao zadovoljavajući sigurnosni profil. U literaturi su opisani izolirani slučaj težih nuspojava poput listerijskog meningitisa kod pacijenta koji je konkomitantno bio na kortikosteroidima, potom slučaj ezofagealne kandidijaze, aktivne plućne tuberkuloze, te također pojedinačni slučaj neletalnog moždanog udara u jednom tjednu nakon indukcijske doze zbog rupture cerebralne aneurizme [34].

Uspješnost terapije daleko nadmašuje rizik od nuspojava pa je većina bolesnika i njihovih liječnika zadovoljna učincima biološke terapije. Od krucijalne važnosti je zajedničko donošenje pritom dobra informiranost liječnika i pacijenta o dobrim i lošim stranama određenih lijekova, posebice u vrijeme kada postoji veliki broj različitih terapijskih opcija. Također, valja naglasiti da liječnik u duhu personalizirane medicine treba odabrati lijek koji najbolje odgovara pojedinom bolesniku.

3. Cilj rada

Kao što je u uvodu opisano, biološka terapija ima određene nuspojave terapije. Neučinkovitost lijeka se također u većini ispitivanja smatra nuspojavom lijeka. Cilj ovog rada je istražiti i utvrditi najčešće zabilježene nuspojave bioloških lijekova kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva koji su se liječili na Zavodu za gastroenterologiju KBC Rijeka u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 30. lipnja 2019. godine.

4. Bolesnici i metode

4.1. Bolesnici

U istraživanju je sudjelovalo 145 bolesnika s dijagnosticiranom kroničnom upalnom bolesti crijeva koji su se liječili na Zavodu za gastroenterologiju KBC Rijeka, u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 30. lipnja 2019. godine. Bolest je dokazana endoskopski i biopsijom. Prije započinjanja biološke terapije bolesnici su bili na konvencionalnoj terapiji.

Bolesnici su primali sljedeću terapiju: infliksimab (Remicade®) i bioslični infliksimab (Inflixtra®, Remsima®, Flixabi®), adalimumab (Humira®) i bioslični adalimumab (Hyrimoz®, Hulio®, Imraldi®), golimumab (Simponi®), vedolizumab (Entyvio®), ustekinumab (Stelara®). Terapija je aplicirana po protokolu, a svi bolesnici su pregledani prije aplikacije terapije radi eventualnih nuspojava terapije. Također je učinjen i probir na virusne infekcije i tuberkulozu (radiogram pluća i Quantiferonski test).

4.2. Metode

Ispitivanje je retrogradno, a podaci su dobiveni iz bolničke dokumentacije (bolnički kartoni i elektroničkog bolničkog sustava). Od sociodemografskih podataka analizirani su: spol, dob, zanimanje, bolest, dob kod postavljanja dijagnoze, prethodna konvencionalna terapija, biološka terapija (naziv lijeka, početak primjene i trajanje). Nuspojave su podijeljene u četiri kategorije i to:

- Neučinkovitost terapije (zamjena terapije ili kirurški zahvat)
- Alergija na terapiju
- Infektivne nuspojave
- Maligne komplikacije
- Ostale nuspojave (neurološke, psorijaza)

Statistička obrada

Prikupljeni podaci statistički su obrađeni uz pomoć statističkog programa Statistica (Dell Inc, SAD). Za potrebe prikaza podataka korištene su osnovne deskriptivne mjere učestalosti (broj i postotak), aritmetičke sredine (\bar{X}) i standardne devijacije (SD). Za potrebe ispitivanja razlika

u dobi i prosječnog trajanja terapije s obzirom na oboljenje korišten je Mann Whitney test za nezavisne uzorke jer podaci ne zadovoljavaju uvjet normalnosti distribucije. Međutim, s obzirom da su dobivene identične značajnosti razlika između skupina neparametrijskim i parametrijskim testom prikazani su rezultati t-testova za nezavisne uzorke. Za potrebe ispitivanja razlika u spolu, zanimanju, učestalosti prijašnje terapije, biološke terapije i nuspojava s obzirom na oboljenje korišteni su hi kvadrat testovi. U slučajevima kada je učestalost unutar ćelije bila manja od 5 korištena je Yatesova korekcija. Razina značajnosti određena je na $p < 0,05$.

5. Rezultati

5.1. Sociodemografski podaci

Od ukupnog broja ispitanika, u 94 (65%) je dijagnosticirana Crohnova bolest, a u 51 (35%) ulcerozni kolitis. Dvije trećine bolesnika su muškarci (n=96, 66%). Prosječna dob svih ispitanika prilikom postavljanja dijagnoze je 31,4 (SD=14,39) godina a raspon dobi od 4 do 67 godina. Polovica ispitanika se bavi fizičkim radom. Navedeno je uz podatke o konvencionalnoj terapiji prikazano u Tablici 2. Oboljeli od Crohnove bolesti u prosjeku su statistički značajno mlađi prilikom prve dijagnoze u odnosu na oboljele od ulceroznog kolitisa, 28 godina u odnosu na 37 godina ($t=-3,815$, $p<0,001$). Ispitanici se statistički značajno razlikuju po spolu s obzirom na dijagnozu. Udio muškaraca je značajno veći u bolesnika s Crohnovom bolesti, nego u oboljelih od ulceroznog kolitisa ($\chi^2=8,152$, $p=0,004$). U ulceroznome kolitisu su podjednako zastupljena oba spola - 51% muškaraca i 49% žena. U bolesnika s Crohnovom boelsti samo je 26 % žena.

Općenito, ispitanici se statistički značajno razlikuju u vrsti zanimanja s obzirom na bolest ($\chi^2=16,747$, $p=0,002$). Polovica oboljelih od Crohnove bolesti bavi se fizičkim radom (52%) u odnosu na 35 % oboljelih od ulceroznog kolitisa. Nadalje, 51% oboljelih od ulceroznog kolitisa bavi se uredskim poslom u odnosu na 19,1% oboljelih od Crohnove bolesti. Među oboljelima od Crohnove bolesti bilo je više učenika ili studenata u odnosu na oboljele od ulceroznog kolitisa, 17% naspram 5,9%. Dodatnom analizom utvrđeno je da se statistički značajna razlika u učestalosti zanimanja odnosi na fizički rad te status studenta/učenika i umirovljenika.

Analiza terapije prije uključivanja biološkog lijeka je pokazala sljedeću raspodjelu: gotovo svi ispitanici oboljeli od ulceroznog kolitisa su uzimali derivate 5-ASA (96,1%) i kortikosteroide (98%) što se statistički značajno razlikuje u odnosu na oboljele od Crohnove bolesti. Derivate 5-ASA je uzimalo 58% a kortikosteroide 86% oboljelih od Crohnove bolesti. Skupine se ne razlikuju statistički značajno u učestalosti uzimanja imunosupresiva (90% oboljelih od Crohnove bolesti naspram 84% oboljelih od ulceroznog kolitisa).

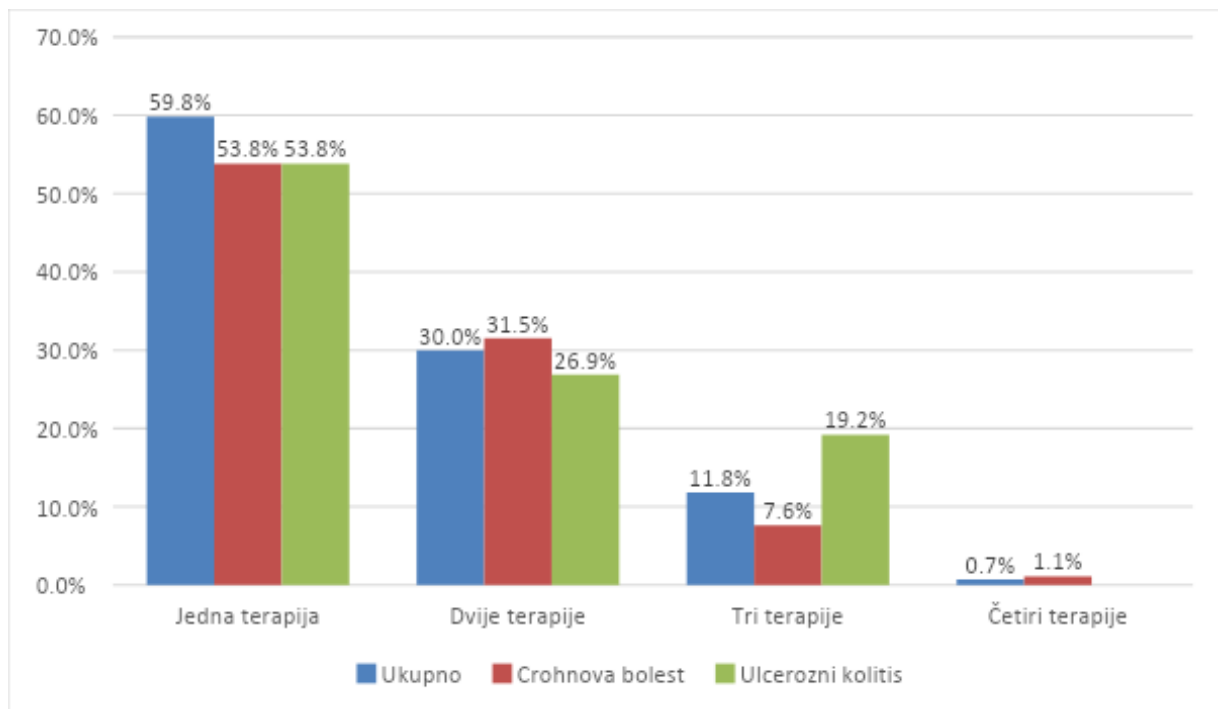
Tablica 2. Prikaz sociodemografskih podataka i prijašnje terapije

	UKUPNO N=145	CROHNOVA BOLEST N=91	ULCEROZNI KOLITIS N=51		
DOB¹	X (SD) 31,4 (14,39)	X (SD) 28,2 (12,85)	X (SD) 37,3 (15,32)	t	p
	N (%)	N (%)	N (%)	χ^2	p
SPOLO					
MUŠKI	96 (66,2%)	70 (74,5%)	26 (51%)	8,152	0,004
ŽENSKI	49 (33,8%)	24 (25,5%)	25 (49%)		
ZANIMANJE					
FIZIČKI RAD	67 (46,2%)	49 (52,1%)	18 (35,3%)		
UREDSKI POSAO	44 (30,3%)	18 (19,1%)	26 (51%)		
NEZAPOSLEN	2 (1,4%)	2 (2,1%)	1 (2%)	16,747	0,002
UČENIK/STUDENT	19 (13,1%)	16 (17%)	3 (5,9%)		
UMIROVLJENIK	12 (8,3%)	9 (9,6%)	3 (5,9%)		
DOSADAŠNJA TERAPIJA					
DERIVATI 5-ASA	104 (71,7%)	55 (58,5%)	49 (96,1%)	23,008	<0,001
KORTIKOSTEROIDI	131 (90,3%)	81 (86,2%)	50 (98%)	5,339	0,021
IMUNOSUPRESIVI	127 (88,2%)	84 (90,3%)	43 (84,3%)	1,142	0,285

¹ Dob prilikom dijagnoze

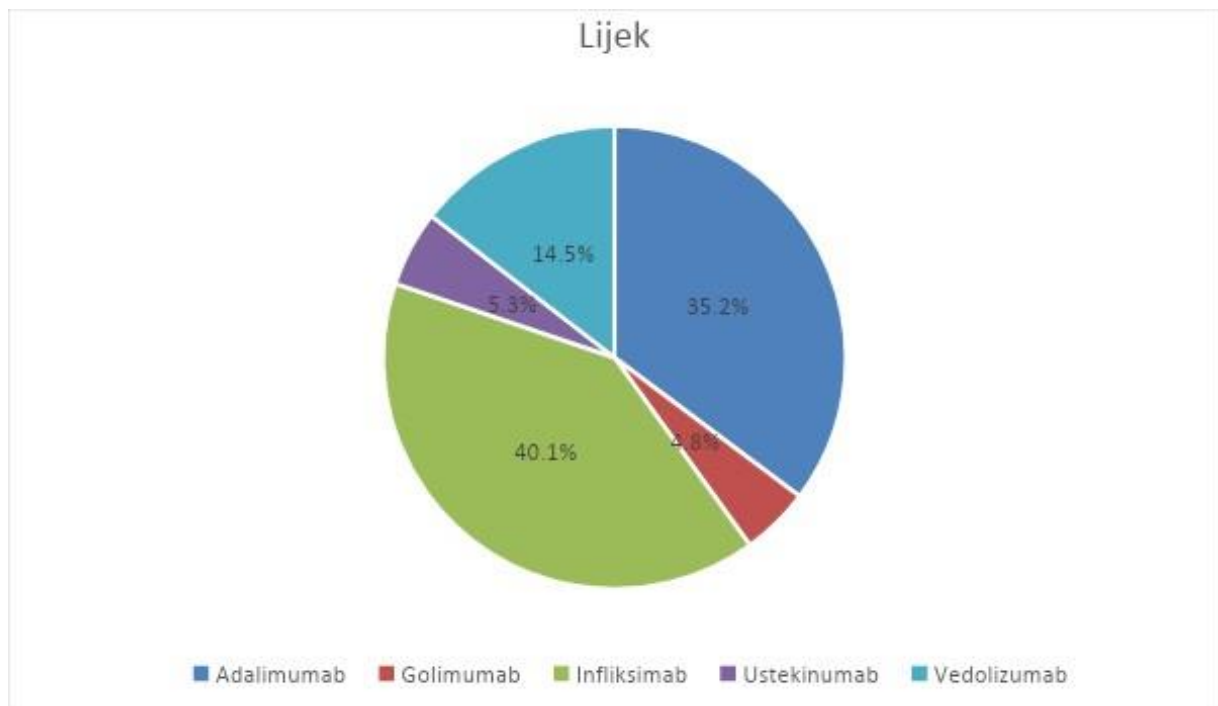
5.2. Biološka terapija

Od ukupnog broja ispitanika većina, 83 (57 %) primalo je samo jedan biološki lijek i to 60% oboljelih od CD i 54% UC. Dva biološka lijeka primilo je ukupno 43 ispitanika (30 %), podjednako u obje bolesti, 31 % s CD i 27% s UC. Oboljeli od UC (19%) nešto češće su imali tri biološka lijeka u odnosu na oboljele od CD (7,6%). Jedan ispitanik s dijagnozom CD primio je četiri biološka lijeka (Dijagram 3.). Broj primijenjenih terapija ne razlikuje se statistički značajno s obzirom na dijagnozu ($\chi^2=4,805$, $p=0,187$).



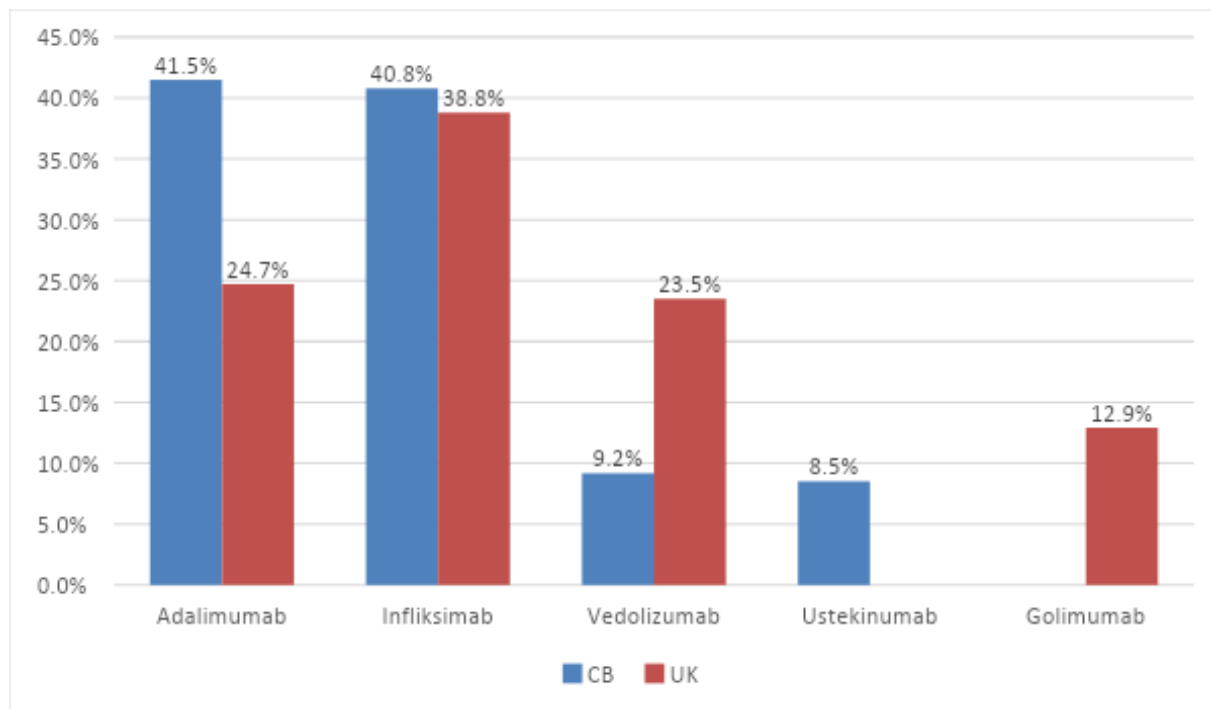
Dijagram 3. Udio bolesnika prema broju apliciranih različitih bioloških lijekova

Najučestalije je apliciran infliksimab, potom adalimumab, vedolizumab te ustekinumab i golimumab (Dijagram 3.). Valja istaknuti da se terapija ustekinumabom primjenjuje samo u CD, a golimumab samo u UC.



Dijagram 4. Udio pojedinih bioloških lijekova

Učestalost primjene pojedinog biološkog lijeka s obzirom na bolest je prikazana na Dijagramu 5.



Dijagram 5. Udio pojedinih bioloških lijekova s obzirom na bolest

Većina oboljelih od Crohnove bolesti je na terapiji anti-TNF lijekovima (infliksimab i adalimumab) u odnosu na terapiju vedolizumabom i ustekinumabom. Oboljeli od UC najčešće su na terapiji infliksimabom, a podjednaki broj bolesnika je na terapiji adalimumabom i vedolizomabom. (Dijagram 5.).

Prosječno trajanje terapije za sve ispitanike je 17,2 (SD=17,69) mjeseci pri čemu je minimum 1 a maksimum 95 mjeseci. Prosječno trajanje terapije za oboljele od CD u trenutku istraživanja iznosi je 19,5 (SD=18,5) mjeseci a za oboljele od UC 13,5 (SD=15,67) mjeseci. Razlika u trajanju terapije je statistički značajno razlika s obzirom na skupine ($t=2,599$, $p=0,01$). Od ukupnog broja bolesnika, aktualno terapiju prima 88 bolesnika.

Većina bolesnika u obje skupine je terapiju primala u vremenskim intervalima i dozama po protokolu (CD 85%, UC 80%). Nadalje, usporedbom bolesnika s CD i UC, nema statističke značajnosti u broju bolesnika kod kojih je bilo potrebno intenziviranje biološke terapije ($\chi^2=1,036$, $p=0,309$).

5.3. Razlozi prekida biološke terapije

Na ukupno propisane 227 biološke terapije u 131 (57,7%) slučaju došlo je do prekida u terapije. Oboljeli od CD i UC ne razlikuju se statistički značajno u učestalosti prekida terapije niti na ukupnom uzorku propisanih terapija ($\chi^2=1,201$, $p=0,273$) niti na uzorku ispitanika sa samo jednom propisanom terapijom ($\chi^2=0,490$, $p=0,484$). Razlozi za prekid terapije su prikazani u Tablici 3.

Tablica 3. Učestalost razloga za prekid terapije

	N (%)
NEUČINKOVITOST TERAPIJE	53 (39,3%)
NUSPOJAVE	32 (23,7%)
ALERGIJA	16
INFEKT	10
KARCINOM	3
VRTOGLAVICA	1
PSORIJAZA	2
OPERACIJA	23 (17%)
PREKID NA VLASTITI ZAHTJEV	9 (6,7%)
DUBOKA REMISIJA	7 (5,2%)
POGORŠANJE	6 (4,4%)
POGORŠANJE BOLESTI	3
PORAST TRANSAMINAZA	3
PRIJELAZ U DRUGU USTANOVU	5 (3,7%)

Prema podacima prikazanim u Tablici 3. neučinkovitost je najčešći razlog prekida terapije (39%). Slijede nuspojave u 24% slučajeva te operacije u 17% slučajeva. Terapija je prekinuta na zahtjev bolesnika u 7% slučajeva.

5.4. Nuspojave na biološku terapiju

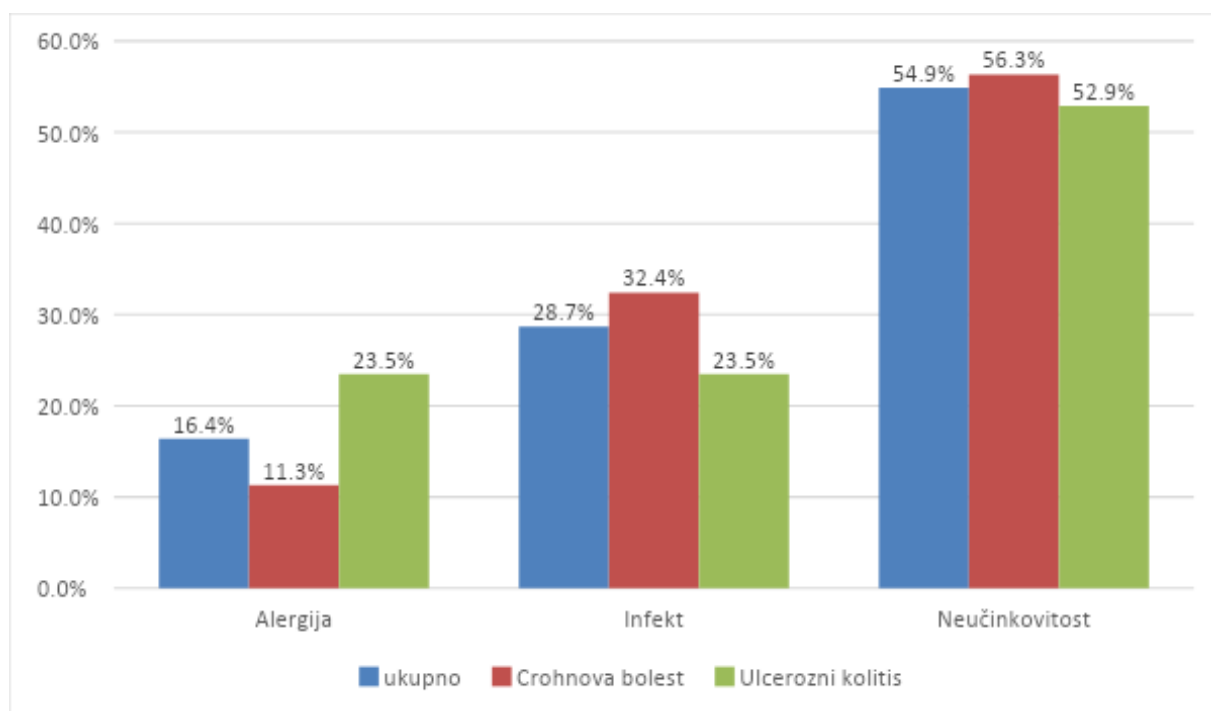
S obzirom da je ukupni broj od 145 bolesnika primao jedan ili više bioloških lijekova, ukupni broj indiciranih terapija je bio 227. 56% bolesnika je imalo neku od nuspojava terapije.

Tablica 4. Učestalost nuspojava

UKUPNO NUSPOJAVA	
N=127	
	N (%)
NEUČINKOVITOST	67 (52,8%)
INFEKT	34 (26,8%)
ALERGIJA	21 (16,5%)
KARCINOM	3 (2,4%)
ASTMATSKI NAPAD	1 (0,8%)
VRTOGLAVICA	1 (0,8%)

Za potrebe daljnje analize nuspojava prema oboljenju i prema vrsti lijeka analizirane su alergije, infekti i neučinkovitost. Preostale nuspojave nisu analizirane zbog niske učestalosti.

Na Dijagramu 6. prikazani su udjeli pojedinih nuspojava za sve ispitanike, te posebno za CD i UC. Najčešće prijavljivana nuspojava je neučinkovitost koja čini oko polovice svih nuspojava bez obzira na oboljenje. Oboljeli od UC češće prijavljuju alergije u odnosu na ispitanike s CD (23% naspram 11,3%) dok oboljeli od CD češće prijavljuju infektivne nuspojave (32% naspram 24%). Učestalost ispitivanih nuspojava nije statistički značajno različita s obzirom na dijagnozu ($\chi^2=3,598$, $p=0,166$).



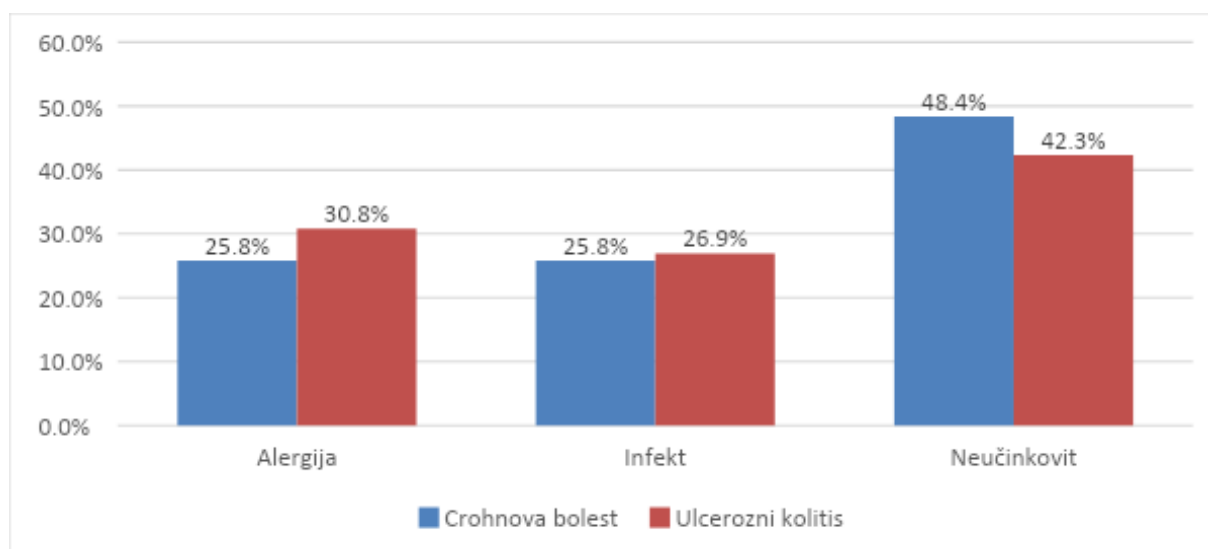
Dijagram 6. Učestalost pojedinih nuspojava na ukupnom uzorku propisanih terapija te prema oboljenju

Učestalost pojedinih nuspojava prema biološkoj terapiji prikazana je u Tablici 5.

Tablica 5. Učestalost nuspojava prema biološkoj terapiji

	INFLIKSIMAB	ADALIMUMAB	VEDOLIZUMAB	USTEKINUMAB	GOLIMUMAB
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
ALERGIJA	16 (28%)	2 (5%)	0	0	2 (29%)
INFEKT	15 (26%)	12 (28%)	3 (25%)	3 (100%)	2 (29%)
NEUČINKOVITOST	26 (46%)	29 (67%)	9 (75%)	0	3 (42%)

Na Dijagramima od 7. do 9. prikazane su učestalosti nuspojava za infliksimab, adalimumab i vedolizumab s obzirom na oboljenje.

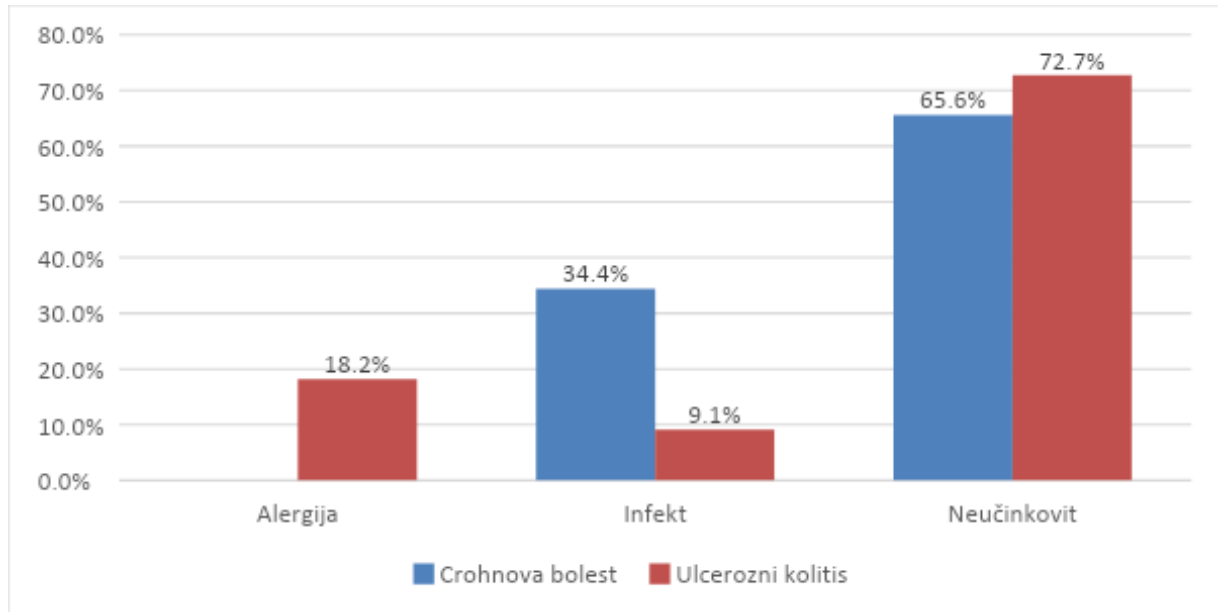


Dijagram 7. Učestalost ispitivanih nuspojava na lijek infliksimab s obzirom na oboljenje

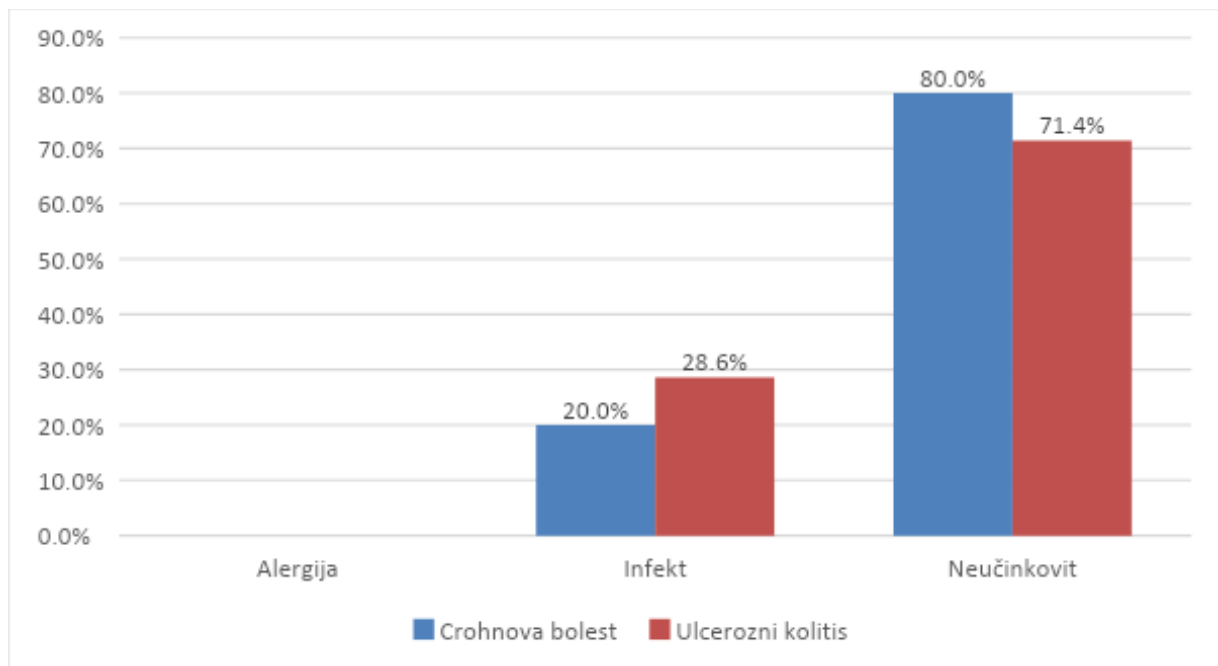
Oboljeli od CD i UC ne razlikuju se statistički značajno u učestalosti nuspojava na infliksimab (n=57, CD=31, UC=26) ($\chi^2=0,245$, p=0,885) pri čemu je u obje skupine najučestalija neučinkovitost. Alergijske reakcije i infekcije podjednako su učestale u obje skupine (Dijagram 7.).

Na Dijagramu 8. prikazana je učestalost pojedinih nuspojava na adalimumab (n=43, CD=32, UC=11). Neučinkovitost čini više od dvije trećine nuspojava na adalimumab u obje ispitivane skupine. Niti jedan oboljeli od CD nije imao alergijsku reakciju na adalimumab u

odnosu na dva slučaja kod oboljelih od UC. Infekti su učestalija reakcija na lijek kod CD u odnosu na UC (34% naspram 9,1%). Učestalosti ispitivanih nuspojava razlikuju se statistički značajno prema oboljenju ($\chi^2=7,755$, $p=0,021$).



Dijagram 8. Učestalost ispitivanih nuspojava na lijek adalimumab s obzirom na oboljenje



Dijagram 9. Učestalost ispitivanih nuspojava na lijek vedolizumab s obzirom na oboljenje

Prema podacima prikazanim na Dijagramu 9. vidljivo je da oboljeli od CD i UC većinom prijavljuju neučinkovitost kao nuspojavu na vedolizumab (n=12, CD=5, UC=7). U niti jednom slučaju kada je propisan vedolizumab nije prijavljena alergijska reakcija dok je infekcija prijavilo dvoje oboljelih od UC i jedan oboljeli od CD.

Ustekinumab je propisan samo oboljelima od CD te su nuspojave bile prisutne u 25% (n=3) slučajeva kada je došlo do infekcije.

Golimumab je propisan samo oboljelima od UC te su reakcije na lijek šarolike a nuspojave su se javile u 7 od 9 slučajeva (78%). Od ukupnog broja nuspojava lijek je bio neučinkovit u 42% (n=3), dok je u po dva slučaja došlo do javljanja infekcije (29%) i alergija (29%).

Od karcinoma je oboljelo ukupno troje ispitanika, svi muškog spola, jedan s dijagnozom Crohnove bolesti a dvoje s dijagnozom ulceroznog kolitisa. Bolesniku s CD je dijagnoza postavljena u pedijatrijskoj dobi, s 8 godina života, dok je bolesnicima s UC dijagnoza postavljena u 26, odnosno 30 godini života. Prosječna dužina terapije je iznosila 43,6 mjeseci odnosno otprilike 3 i pol godine, a svi su u terapiji imali anti-TNF terapiju koja je prekinuta. Svo je troje operirano, a kod bolesnika s CD radi aktivne bolesti nakon op. zahvata uvedena je terapija ustekinumabom.

Kod svih od ukupno 20 zabilježenih alergijskih reakcija došlo je do prekida terapija (100%). Od ukupno 35 infektivnih reakcija, do prekida je došlo u 26 slučajeva (74%).

U bolesnika kod kojih je došlo do gubitka učinke terapije, terapija je zamijenjena drugim lijekom ili su operirani.

6. Rasprava

Kada se govori o nuspojavama biološke terapije kod upalnih bolesti crijeva, ponekad je vrlo teško diferencirati koji od lijekova je uzrokovao određenu nuspojavu. Pacijenti nerijetko uz biološku uzimaju i konvencionalnu terapiju, kao i svoju ostalu kroničnu terapiju za pridružene bolesti. Srećom, radi se o mladim osobama koje imaju malu prevalenciju pridruženih bolesti. Većina nuspojava je navedena u opisu lijeka, a rijede nuspojave se često ne prepoznaju tijekom istraživanja lijeka, nego tek onda kada se lijek počne primjenjivati u širokoj uporabi, odnosno kada izađe na tržište i postane komercijalno dostupan.

U nastavku navodim usporedbu naših rezultata s podacima iz literature.

Anti-TNF terapija (infliksimab, adalimumab, golimumab)

Prema dosadašnjim znanstvenim saznanjima, najčešće nuspojave ovih skupina lijekova su oportunističke infekcije i nekomplikirane infekcije u prvoj godini od početka primanja terapije. Sljedeće po redu su alergijske reakcije na infuziju lijeka, 3-17% (u vidu angioedema, hipotenzije, hipertenzije, eritema, znojenja, osipa) [35]. Kao neke od mogućih težih nuspojava, spominju se demijelinizacijske bolesti CNS-a, sindrom sličan lupusu (LLS), aktivacija latentne tuberkuloze, melanom, cervikalna displazija, limfoproliferativne bolesti, a poseban oprez se pridaje pacijentima sa dijagnozom kroničnog srčanog zatajivanja. [32]. Što se tiče istraživanja u ovom radu, najčešće nuspojave anti-TNF lijekova su: alergijske reakcije (kod infliksimaba 18%, adalimumaba 2,6%) i nekomplikirane infekcije (16,9% i 15,4%).

Od razdoblju od 2010. do 2019. godine, na ukupnom uzorku od 145 bolesnika, od kojeg je većina pacijenata barem u jednom trenutku na anti-TNF terapiji, troje pacijenata je razvilo karcinom (1,3%), što se navodi kao podatak, ali se ne može sa sigurnošću prepisati navedenoj terapiji.

Troje pacijenata koji su dobivali anti-TNF terapiju, a kod kojih je došlo do značajnog porasta transaminaza, prekinuli su liječenje (2,2% od ukupnog broja onih koji su prekinuli terapiju).

Kada je riječ o prekidu terapije, uzimajući u obzir saznanja skupljana u 20 godina primjene anti-TNF lijekova, oko 30% pacijenata ne ostvaruje klinički odgovor na lijek. Tada govorimo o primarnoj neučinkovitosti. Nadalje više od polovice pacijenta, koji su u početku imali dobar odgovor na terapiju, u prvoj godini liječenja gubi učinak lijeka. U tom slučaju se može

terapija intenzivirati ili zamijeniti, ako se radi o niskoj koncentraciji lijeka i visokim protutijelima na lijek. Takvi pacijenti spadaju u skupinu sekundarnih non-respondera. [36]. Gledajući rezultate našeg istraživanja, neučinkovitost inflikismaba je zabilježena u 29,2% od ukupno 89 ispitanika. Neučinkovitost adalimumaba na 78 ispitanika 37.2%, golimumaba 33,3% na 9 ispitanika. U ovom istraživanju nismo zasebno analizirali primarnu i sekundarnu neučinkovitost terapije. Za spomenuti je da jednu molekulu biološke terapije primilo 57,4% ispitanika, dvije vrste terapije 29.8% ispitanika. Ostali postotak se odnosi na tri ili četiri vrste biološke terapije, a jedan pacijent je promijenio četiri vrste pri čemu je u terapijskom tretmanu bio ukupno pet puta jer je infliksimab ponovljen.

Anti-integrinska terapija (vedolizumab)

Vedolizumab se pokazao kao biološka terapija s najmanje nuspojava, vjerojatno zbog svoje visoke crijevne selektivnosti. U 6 kliničkih studija i oko 2 800 pacijenata u razdoblju od 2009-2013.god, samo 0,6% pacijenata je razvilo teže oblike infekcija kao što su *Clostridium difficile* enterokolitis, sepsu ili tuberkulozu. Reakcija na infuziju je zabilježena u manje od 5% slučajeva, a manje od 1% pacijenata je s vremenom razvilo neki oblik maligniteta [33].

U našem istraživanju nije zabilježena nijedna alergijska reakcija na vedolizumab, a troje pacijenata je razvilo neki oblik infekcije (25% ili troje pacijenata od 12 koji su imali nuspojave na vedolizumab). Kod 9 pacijenata je prijavljena neučinkovitost kao nuspojava.

Što se tiče prekida terapije naše smo rezultate usporedili s dvije studije iz literature. Eriksson i sur. opisuju da je 42% pacijenta prekinulo liječenje vedolizumabom u rasponu od 17 mjeseci od početka primjene terapije. Glavni razlozi su bili neučinkovitost terapije ili intolerancija na lijek. Allegretti i sur. su zabilježili 39% pacijenata koji su prestali sa liječenjem u 54. tjednu korištenja (28% zbog prestanka učinka lijeka, 11% zbog nuspojave) [37].

Anti-interleukinska terapija (IL-12, IL 23) (ustekinumab)

Kod ustekinumaba je do sada zabilježen mali broj nuspojave, u vidu infekcija (listerioza i kandidoza) u pacijenata koji su istovremeno uzimali peroralne kortikosteroide. Najčešće nuspojave, zabilježene u više od 5% bolesnika tijekom kliničkih ispitivanja, jesu glavobolja i nazofaringitis. U istraživanju ovog rada, nije bilo alergijskih reakcija na ovaj lijek, a troje od 12 pacijenata (25%) je prijavilo infekciju.

U jednoj izraelskoj prospektivnoj multicentričnoj studiji na uzorku od 106 pacijenata oboljelih od Crohnove bolesti, 10 pacijenata (9,4%) je isključeno iz studije zbog primarne nereaktivnosti na lijek (3,7%) ili nuspojava u vidu pogoršavanja artralgijs [38].

Od ukupno 9 pacijenata, 33,3% je odustalo od daljnjeg liječenja zbog neučinkovitosti lijeka u istraživanju provedenom za ovaj rad.

Rezultati našeg rada se uglavnom podudaraju s rezultatima iz literature. Prednost našeg rada je veliko vremensko razdoblje od 10 godina kojem su analizirani navedeni podatci.

Manjkavost je retrospektivna analiza podataka te zbog toga nemogućnost točnog navođenja blagih nuspojava koje su ostale nezabilježene.

Daljnja istraživanja mogu poboljšati naše rezultate.

7. Zaključak

1. Biološku terapiju je primalo više bolesnika oboljelih od Crohnove bolesti u odnosu na ulcerozni kolitis.
2. Među bolesnicima s Crohnovom bolesti bilo je značajno više muškaraca, dok je u bolesnika s ulcerozni kolitis zastupljenost oba spola bila podjednaka.
3. Bolesnici s Crohnovom bolešću su bili u prosjeku mlađi od oboljelih od ulceroznog kolitisa.
4. Većina bolesnika je bila na anti-TNF lijekovima, od toga najčešće na infliksimabu.
5. Barem jednu nuspojavu imalo je 56% bolesnika od ukupno 145 ispitanih.
6. Najčešće nuspojave su bile: neučinkovitost, infekcije, alergije, dok su ostale nuspojave (psorijaza, kolorektalni karcinom, neuropatija) bile zastupljene sporadično.
7. Neučinkovitost terapije je opisana u 39,3% bolesnika.
8. Bolesnici kod kojih je terapija bila neučinkovita su prekinuli terapiju i nastavili s drugim lijekom ili su bili operirani.
9. Blage nuspojave nisu zahtijevale prekid terapije.

8. Sažetak

U upalne bolesti crijeva pripadaju Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. Uz kronične upalne promjene mogu biti pridružene i izvancrijevne manifestacije bolesti. Etiologija bolesti je nepoznata, a u patogenezi sudjeluju vanjski čimbenici rizika, genetska predispozicija i narušenost imunološkog sustava. Dijagnoza upalnih bolesti crijeva se temelji na kombinaciji anamneze, laboratorijskih nalaza, endoskopskih pretraga s uzimanjem uzoraka za patohistološku analizu te radiološkim pretragama. Upalne bolesti se liječe aminosalicilatima, kortikosteroidima, imunomodulatorima, antibioticima te biološkom terapijom. Pravovremena primjena biološke terapije može zaustaviti napredovanje upalnih procesa, spriječiti komplikacije i nastanak invaliditeta. Prije uvođenja imunosupresivne i biološke terapije potrebno je učiniti probir na oportunističke infekcije. Svi navedeni lijekovi mogu uzrokovati nuspojave koje mogu varirati po učestalosti i težini. Cilj našeg rada je bio utvrditi nuspojave biološke terapije. Retrospektivno smo analizirali 145 bolesnika koji su se liječili u dnevnoj bolnici interne klinike KBC u Rijeci u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 30. lipnja 2019. godine. Najučestalije je apliciran infliksimab, potom adalimumab, vedolizumab zatim ustekinumab i golimumab. Prosječno trajanje terapije za sve bolesnike je 17 mjeseci. Na ukupan broj apliciranih terapija, u 127 slučajeva je opisana barem jedna nuspojava lijeka. Nuspojave smo podijelili u četiri kategorije, i to: neučinkovitost terapije, teža alergijska reakcija, teška infektivna komplikacija, maligna bolest te ostale nuspojave. Najučestalija nuspojava i razlog za prekid terapije je bila neučinkovitost lijeka. Potom slijede teže nuspojave redom: alergija, infekcija i maligna bolest. Učestalost ispitivanih nuspojave nije statistički značajna s obzirom na dijagnozu. Zaključno možemo reći da se rezultati ovog istraživanja uglavnom podudaraju s rezultatima iz literature, no potrebna su daljnja istraživanja.

Ključne riječi: upalne bolesti crijeva, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, nuspojave biološke terapije

Inflammatory bowel diseases are Crohn's disease and ulcerative colitis. These are chronic diseases, usually presenting with gastrointestinal symptoms, and in some cases, extraintestinal manifestations. Etiology is unknown. Pathogenesis is believed to be mostly influenced by external risk factors, genetic predisposition and immunologic abnormalities. Diagnosis is based on symptoms, laboratory testing, radiological findings and endoscopic confirmation - patohistological analysis of biopsy material. Treatment comprises of aminosalicylates, corticosteroids, immunomodulators and biologic therapy. Prior to introducing biologic therapy, one must perform screening tests for various latent viral disease, neurological and general medical check-up.

The goal of this thesis was to ascertain adverse effects of biological therapy. Retrospectively, we performed analysis on 145 of our patients from our University Hospital Centre in Rijeka, in the period between 2010. to 2019. Infliximab was most commonly prescribed medication, followed by adalimumab, vedolizumab, ustekinumab and golimumab. Average duration of therapy was 17 months. We've had a total of 127 cases of documented adverse effects. We divided them in 4 groups: inefficacy, allergic reaction, severe infectious complication and malignant disease. Most common side effect was inefficacy, followed by allergy, infection and malignant tumour. Frequency of mentioned adverse effects was mild and moderate compared to benefits of biologic therapy and disease control. Lastly, findings of our paper are in sync with other current literature on this matter.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, adverse effects of biological therapy

9. Literatura

1. The Facts About Inflammatory Bowel Diseases. New York, NY: Crohn's and Colitis Foundation of America 2014; Dostupno sa:
<https://www.crohnscolitisfoundation.org/sites/default/files/2019-02/Updated%20IBD%20Factbook.pdf> (pristupljeno 25.8.2019.)
2. Liverani E, Scaioli E, Digby R J, Bellanova M, and Belluzzi A. How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22(3):1017-33
3. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease. A review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3):354-77
4. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50:8, 942-951
5. Mayo clinic: Crohn's disease; 2019. Dostupno na:
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/crohns-disease/symptoms-causes/syc-20353304> (pristupljeno 26.8.2019.)
6. Mayo clinic: Ulcerative colitis; 2019. Dostupno na:
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/ulcerative-colitis/symptoms-causes/syc-20353326> (pristupljeno 26.8.2019)
7. Weisshoff R, El Jurdi K, Zmeter N and Rubin DT. Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Adv Ther* 2018; 35(11):1746-62
8. Ford AC, Achkar J P, Khan KJ i sur. Efficacy of 5-Aminosalicylates in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:617-29
9. Grevenitis P, Thomas A, Lodhia N. Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am* 2015; 95(6):1159-82
10. Seow CH, Benchimol EI, Steinhart AH i sur. Budesonide for Crohn's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5(8):971-9
11. Priest VL, Begg EJ, Gardiner SJ i sur. Pharmacoeconomic Analyses of Azathioprine, Methotrexate and Prospective Pharmacogenetic Testing for the Management of Inflammatory Bowel Disease. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(8):767-81

12. Pouillon L, Bossuyt P, Vanderstukken J i sur. Management of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10(12):1363-74
13. Maeda Y, Durdey P C , Burt J i sur. Randomized clinical trial of metronidazole ointment versus placebo in perianal Crohn's disease. *Br J Surg* 2010; 97(9):1340-7
14. Nicholson A and Downward E. *Biological Therapies* 2019; Dostupno sa: <https://inflammatoryboweldisease.net/treatment/medications/biologic-therapies/> (pristupljeno 26.8.2019.)
15. Crohn's & Colitis UK. Biologic medicines information sheet; 2019. Dostupno na: <http://s3-eu-west-1.amazonaws.com/files.crohnsandcolitis.org.uk/Publications/Biologic-drugs-in-ibd.pdf> (pristupljeno 26.8.2019)
16. Katsanos KH, Papamichael K, Feuerstein JD, Christodoulou DK, Cheifetz AS. Biological therapies in inflammatory bowel disease: Beyond anti-TNF therapies. *Clin Immunol* 2018; S1521-6616(17):30901-4
17. Lobaton T i sur. Review article: anti-adhesion Therapies for inflamatory bowel disease. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2014; 39(6):579-94
18. Jauregui-Amezaga A i sur. Next generation of biologics for the treatment of Crohn s disease:an evidence -based review on ustekinumab. *Clin Exp Gastroenterol* 2017; 10:293-301
19. Ravla P, Sunkara T and Pradeep Raj J. Role of biologics and biosimilars in inflamatory bowel disease: current trends and future perspectives. *J Inflamm Res* 2018; 11:215-26
20. Dassopoulos T, Sninsky CA. Optimizing immunomodulators and anti-TNF agent sin the therapy of Crohn disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41(2):393-409
21. Nozaki K,Silver RM, Stickler DE i sur. Neurological deficits during treatment with tumor necrosis factor – alpha antagonists. *Am J Med Sci* 2011; 342(5):352-5
22. Papamichael K, Lin S, Moore M, Papaioannou G, Sattler L, Cheifetz AS: Infliximab in inflammatory bowel disease. *The Adv Chronic Dis* 2019; 10:1-3
23. Hrvatsko udruženje za Cronovu bolest i ulcerozni kolitis HUCUK, Dostupno na: <https://hucuk.hr/humira-adalimumab/> (pristupljeno 26.8.2019.)
24. Dragoni G, Le Grazie M, Orlandini B, Rogai F. Golimumab in inflamatory bowel disease; present and future scenarios *Clin J Gastroenterol* 2019; 12(1)1-9

25. P. Deepak i sur. Ustekinumab in treatment of Chron s disease: design development, and potential,place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2016; 2016(10): 3685-3698
26. Park SC, Jeon YT. Anti integrin therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018; 24(17): 1868-1880
27. Sinčić Mijandrušić B, Vince A. Screening na oportunističke infekcije i cijepjenje prije početka biološke terapije. *Acta Med Croatica* 2013; 67:165-70.
28. Yu, H, Maclsaac D, Wong JJ i sur. Market share and costs of biologic therapies for inflammatory bowel disease in the USA. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(3):364-70
29. Loras C, Gisbert JP, Minguez M i sur. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated wiht immunosuppressive therapy 2010; *Gut* 59(10):1340-6
30. Picoraro J , Winberry G, Siegel C A i sur. Premedication Use Before Infliximab Administration: A Cross-sectional Analysis 2017; *Inflamm Bowel Dis* 23(1):174-80
31. Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Konitsiotis S i sur. Demeyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy 2014; *Autoimmun Rev* 13(1):54-8
32. Singh S, Nagpal S J, Murad M H i sur. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(2):210-8
33. Colombel J F, Sands B E, Rutgeers P i sur. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: 12-month Effectiveness and Safety 2018; *New Engl J of Medicine* 369(8):711-21
34. Papp K, Gottlieb A B, Naldi L i sur. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Regisitry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol* 2017; 14(7):706-14
35. Marehbia J, Arrighi H M, Hass S i sur. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease 2009; *Am J Gastroenterol* 104(10):2524-33
36. Ford A C and Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials 2013; *Am J Gastroenterol* 108(8):1268-76
37. Engel T, Ungar B. Yung DE i sur. Vedolizumab in IBD-Lessons From Real-world Experience; A Systematic Review and Pooled Analysis 2018; *J Crohns Colitis* 12(2):245-257

38. Bar-Gil Shitrit A, Siterman M, Waterman M i sur. Effectiveness and safety of Ustekinumab for induction of remission in patients with Crohn's disease: A multi-centre Israeli study 2019; J Crohns Colitis 13(1):399-400

10. Prilozi

10.1. Popis kratica

IBD (Inflammatory bowel disease) – Upalna bolest crijeva
UC (Ulcerative colitis) – Ulcerozni kolitis
CD (Crohn's disease) – Crohnova bolest
MR (Magnetic Resonance) - Magnetska rezonanca
CT (Computerized Tomography) - Kompjuterizirana tomografija
5-ASA (5-aminosalicylic acid) - 5-aminosalicilna kiselina
TNF (Tumor Necrosis Factor Alpha) - Tumor nekroza faktor
IL – Interleukin
IFN – Interferon
IgG (Immunoglobulin G) - Imunoglobulin G
NK (Natural Killer) - Prirodni ubojica
JAK (Janus kinase) - Janus kinaza
PPD (Purified protein derivative) - Pročišćeni proteinski derivat
HBV - Hepatitis B virus
HCV - Hepatitis C virus
HIV (Human Immunodeficiency Virus) - Virus humane imunodeficijencije
EBV - Epstein-Barr virus VZV
- Varicella zoster virus HPV -
Humani papilloma virus CMV
- Citomegalovirus
BCG - Bacillus Calmette–Guérin cjepivo
CRP - C-reaktivni protein
CNS - Central nervous system - Središnji živčani sustav
LLS – Lupus-like Sindrom

10.2. Popis slika

Slika 1. Zahvaćena područja kod IBD-a

Slika 2. Pojava IBD-a u populaciji (na 100 000) za slučajeve europskih pacijenata starijih od 15 godina u 2010.godini

Slika 3. Crohnova bolest

Slika 4. Ulcerozni colitis

Slika 5. Ilustracija djelovanja Anti-TNF skupine lijekova

Slika 6. Ustekinumab se veže na p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, sprječavajući vezanje s NK- ili T-staničnom površinom IL-12R β 1 i inhibira signalizaciju IL-12 i daljnju aktivaciju Th1 podskupine T stanica, kao i za IL- 23 signaliziranje i daljnja aktivacija Th17 podskupine T stanica

Slika 7. Vedolizumab blokira α 4 β 7 integrin, sprječavajući prijelaz leukocita iz krvi u upaljeno tkivo u crijevima

10.3. Popis tablica

Tablica 1. Probir na oportunističke infekcije i cijepljenje prije početka biološke terapije

Tablica 2. Prikaz sociodemografskih podataka i prijašnje terapije

Tablica 3. Učestalost razloga za prekid terapije

Tablica 4. Učestalost nuspojava

Tablica 5. Učestalost nuspojava prema biološkoj terapiji

10.4. Popis dijagrama

Dijagram 1. Uzroci upalne bolesti crijeva

Dijagram 2. Podjela bioloških lijekova

Dijagram 3. Udio bolesnika prema broju apliciranih različitih bioloških lijekova

Dijagram 4. Udio pojedinih bioloških lijekova

Dijagram 5. Udio pojedinih bioloških lijekova s obzirom na bolest

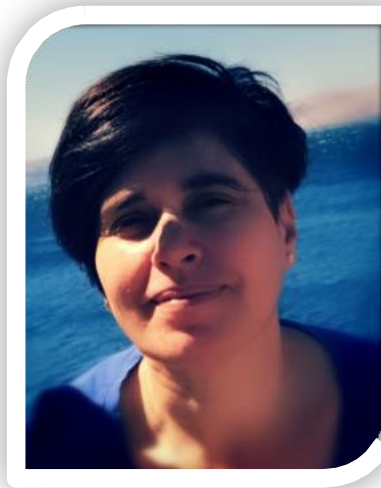
Dijagram 6. Učestalost pojedinih nuspojava na ukupnom uzorku propisanih terapija te prema oboljenju

Dijagram 7. Učestalost ispitivanih nuspojava na lijek infliksimab s obzirom na oboljenje

Dijagram 8. Učestalost ispitivanih nuspojava na lijek adalimumab s obzirom na oboljenje

Dijagram 9. Učestalost ispitivanih nuspojava na lijek vedolizumab s obzirom na oboljenje

ANKA GRAHOVAC



Kontakt info

Datum i mjesto rođenja:

10.10.1968.,
Zadar

Adresa:

Hahlić 21,
51000 Rijeka

Tel:

+385 91 8458 742

Email:

anka.grahovac@gmail.com

Jezici

Engleski – B1

O meni

Prvostupnica sestrinstva i Glavna sestra Odjela za bolesti probavnog trakta s dnevnom bolnicom na Zavodu za Gastroenterologiju KBC Rijeka sa 33 godine radnog iskustva u struci.

Vještine

- Timski rad
- Izražene komunikacijske vještine
- Stress management
- Pozitivni međuljudski odnosi

Iskustvo

Glavna sestra Odjela za bolesti probavnog trakta s dnevnom bolnicom - 05/1995 -

KBC Rijeka, Rijeka

- Organizacija rada na odjelu
- Provođenje zdravstvene njege
- Edukacija osoblja

Medicinska sestra - 07/1986 – 05/1995

KBC Rijeka, Rijeka

- Provođenje zdravstvene njege

Obrazovanje

Diplomski studij sestrinstva: Management u sestrinstvu – 09/2017-
Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija, Rijeka

Prvostupnica Sestrinstva: **Sestrinstvo** – 09/1992 – 05/1995
Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka

Medicinska sestra 09/1982 – 05/1986
Srednja medicinska škola, Zadar

