

NUSPOJAVE I KONTRAINDIKACIJE ZA BIOLOŠKU TERAPIJU U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

BRANKO TROSKOT i MIROSLAV ŠIMUNIĆ

*Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti,
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb i ¹Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju,
Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska*

Nuspojave blokatora TNF- α variraju po učestalosti i težini, a uglavnom se odnose na imunogenost (sposobnost izazivanja imunološke reakcije), infekcije, maligne bolesti, srčanu insuficijenciju, demijelinizirajuće bolesti i dr. Blokatori TNF- α se ne smiju primijeniti u bolesnika koji su imali ozbiljne reakcije preosjetljivosti, jer mogu izazvati stvaranja antitijela i razvoj sindroma sličnog lupusu. Urtikarija, dispneja, anafilaktička reakcija i hipotenzija također se mogu pojaviti nakon primjene TNF- α blokatora. Uz to je povećan rizik razvoja ozbiljnih infekcija (tuberkuloza, invazivne gljivične, bakterijske i virusne infekcije te infekcije izazvane oportunističkim patogenima). Stoga svim pacijentima treba napraviti probir na sistemske ili lokalizirane infekcije prije početka terapije i najprije izliječiti infekciju. Blokatori TNF- α mogu biti povezani s limfomima ili drugim malignomima posebno ako se kombiniraju s drugim imunosupresivnim lijekovima, pa je u bolesnika koji u osobnoj anamnezi navode malignu bolest potreban oprez. Kontraindicirani su u bolesnika s umjerenim do teškim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA klasa III / IV). TNF- α inhibitori mogu reaktivirati virus hepatitisa B (HBV) u bolesnika koji su kronični nositelji. Serološki negativne bolesnike treba cijepiti, a pacijente koji su pozitivni treba pažljivo pratiti tijekom i nakon prestanka terapije. Oštećenje jetre uzrokovano ovim lijekovima može se manifestirati akutnim zatajenjem jetre, žuticom, hepatitisom i kolestazom. Blokatori TNF- α su povezani s CNS manifestacijama sustavnog vaskulitisa i nastankom ili pogoršanjem poremećaja CNS-a i perifernih demijelinizirajućih poremećaja.

Ključne riječi: blokatori TNF- α , nuspojave, kontraindikacije, probir

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Branko Troskot, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice"
Vinogradska c. 29
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: btroskot@gmail.com

1. UVOD

Brojni štetni učinci liječenja inhibitorima alfa faktora tumorske nekroze (anti-TNF alfa lijekovima) su prepoznati tijekom predkliničkih i kliničkih studija ili tijekom redovnog postmarketinškog praćenja nuspojava u bolesnika u kojih je takvo ciljano liječenje indicirano. Nuspojave koje se razvijaju mogu biti opasne čak i do te mjere da postaju kontraindikacija za primjenu. Ipak, rizik neželjenih učinaka treba uvijek promatrati u kontekstu koristi za bolesnika, ali i u kontekstu štetnih učinaka koji se i inače javljaju tijekom liječenja imunoloških bolesti konvencionalnom terapijom (glukokortikosteroidi, metotreksat, tiopurini, ciklosporin). Nuspojave te potonje terapije su također značajne, a nerijetko i teže od uočenih nuspojava u liječenju anti-TNF alfa lijekovima. Zbog toga odluka o propisivanju

bilo kojeg poznatog inhibitora alfa faktora tumorske nekroze mora biti strogo individualizirana, vodeći računa kako o indikaciji i farmakološkim svojstvima lijeka, tako i rizičnom profilu pojedinog bolesnika. Nuspojave variraju po učestalosti i težini, a uglavnom se odnose na: imunogenost (sposobnost izazivanja imunološke reakcije), infekcije, maligne bolesti, srčanu insuficijenciju, demijelinizirajuće bolesti i dr.

2. IMUNOGENOST

Imunogenost anti-TNF alfa lijekova se predočava stvaranjem neutralizirajućih antitijela s posljedičnim smanjenjem kliničke učinkovitosti i alergijskim manifestacijama te nastankom autoantitijela i autoimunih bolesti.

2.1. *Neutralizirajuća antitijela* su značajan problem u liječenju infliksimabom, a nastaju zbog kimeričke strukture lijeka u kojoj se humana antitijela stvaraju na mišju komponentu. Humana antihimerična antitijela (HACA) se javljaju u bolesnika liječenih infliksimabom u vrlo visokom postotku (od 40 % do 75 %, ovisno o istodobnom uzimanju imunomodulatora) i uz alergijske nuspojave izravno utječu na smanjeni terapijski odgovor na lijek i njegovo skraćeno djelovanje. To dovodi do potrebe medikamentnog predtretmana prije infuzije infliksimaba, skraćena vremena između infuzija i/ili povećanja doze. Razumije se da to ima svoje medicinske, etičke i ekonomske implikacije. Zbog toga se preporuča, u cilju smanjenja stvaranja HACA, neprekidna terapijska shema za infliksimab, konkomitantna upotreba imunomodulatora (nema razlike je li to azatioprin, 6-merkaptopurin ili metotreksat) i predtretman s kortikosteroidima (1,2). Uspješnost takvih preventivnih mjera može se uz kliničke pokazatelje dokazati i laboratorijski određivanjem serumske koncentracije infliksimaba i antitijela na infliksimab, čiji rezultati mogu biti od prediktivne važnosti za razvoj alergijskih reakcija, kakvoću terapijskog odgovora i dužinu djelovanja infliksimaba. Stvaranje antitijela nije povezano sa spolom, mjestom bolesti, pušačkim statusom ili upotrebom mesalazina ili kortikosteroida (3).

Što se adalimumaba tiče, stvaranje humanih antihumanih antitijela (HAHA) je puno manje izraženo (2,8 %), a klinički učinak se nije razlikovao kada je adalimumab bio ordiniran kao monoterapija ili kada je bio propisan zajedno s imunomodulatorom (4). U radu Barteldsa i sur. HAHA su dokazana u 17 % ispitanika, i u njih je učinak liječenja bio slabiji tako da pitanje opravdanosti monoterapije adalimumabom ostaje otvoreno (5).

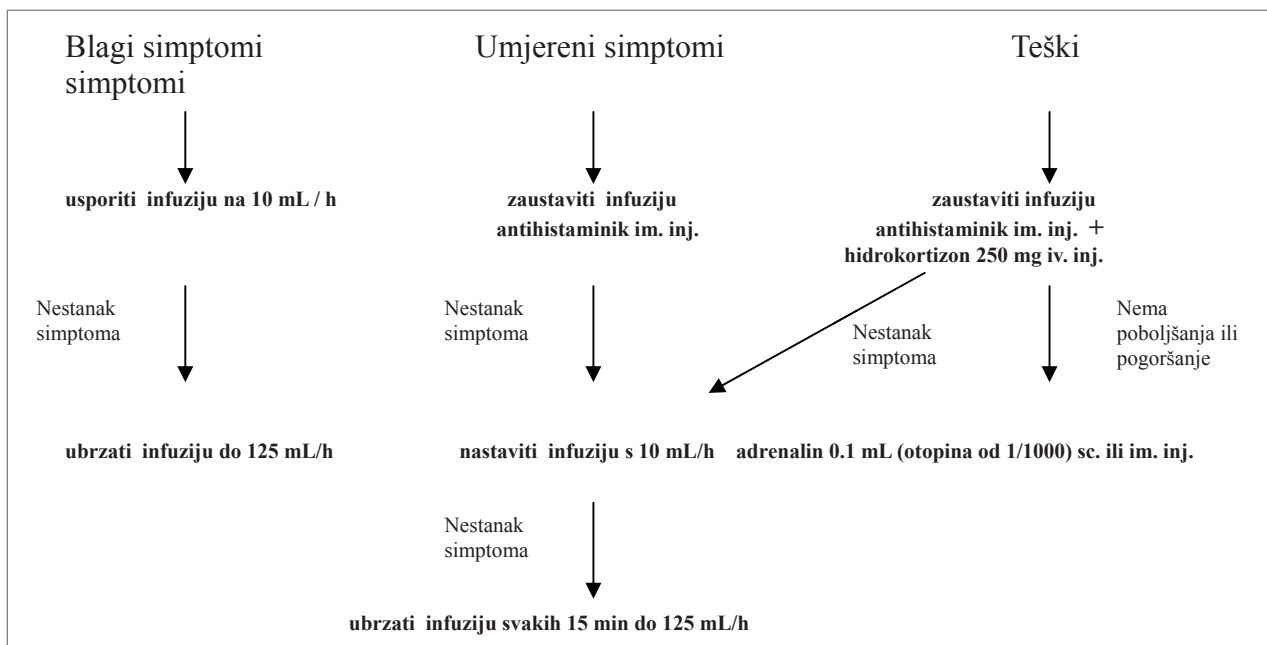
2.2. *Reakcije na mjestu injiciranja* su česte, ali i ne teške kožne nuspojave (eritem i/ili osjetljivost u području mjesta aplikacije lijeka) koje se javljaju u supkutanoj primjeni lijekova (etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol). Češće se javljaju u prvom mjesecu liječenja, traju tri do pet dana, i u pravilu, ne zahtijevaju prekid terapije. Kumulativna incidencija u šest-mjesečnoj studiji iznosila je za etanercept 37 % (6).

2.3. *Infuzijske reakcije* pri primjeni infliksimaba se dijele na akutne (u 90 % slučajeva) i odgođene, a po težini se dijele na blage, umjerene i teške. *Akutne* se javljaju za vrijeme ili unutar 2 sata od infuzije i uglavnom su karakterizirane nespecifičnim simptomima (mučnina, glavobolja, temperatura) koji nisu posredovani s IgE, te se smatraju anafilaktoidnim (nealergijskim) reakcijama. Suprotno tome, ponekad se javljaju prave anafilaktične reakcije posredovane s IgE (tip I) pri čemu se

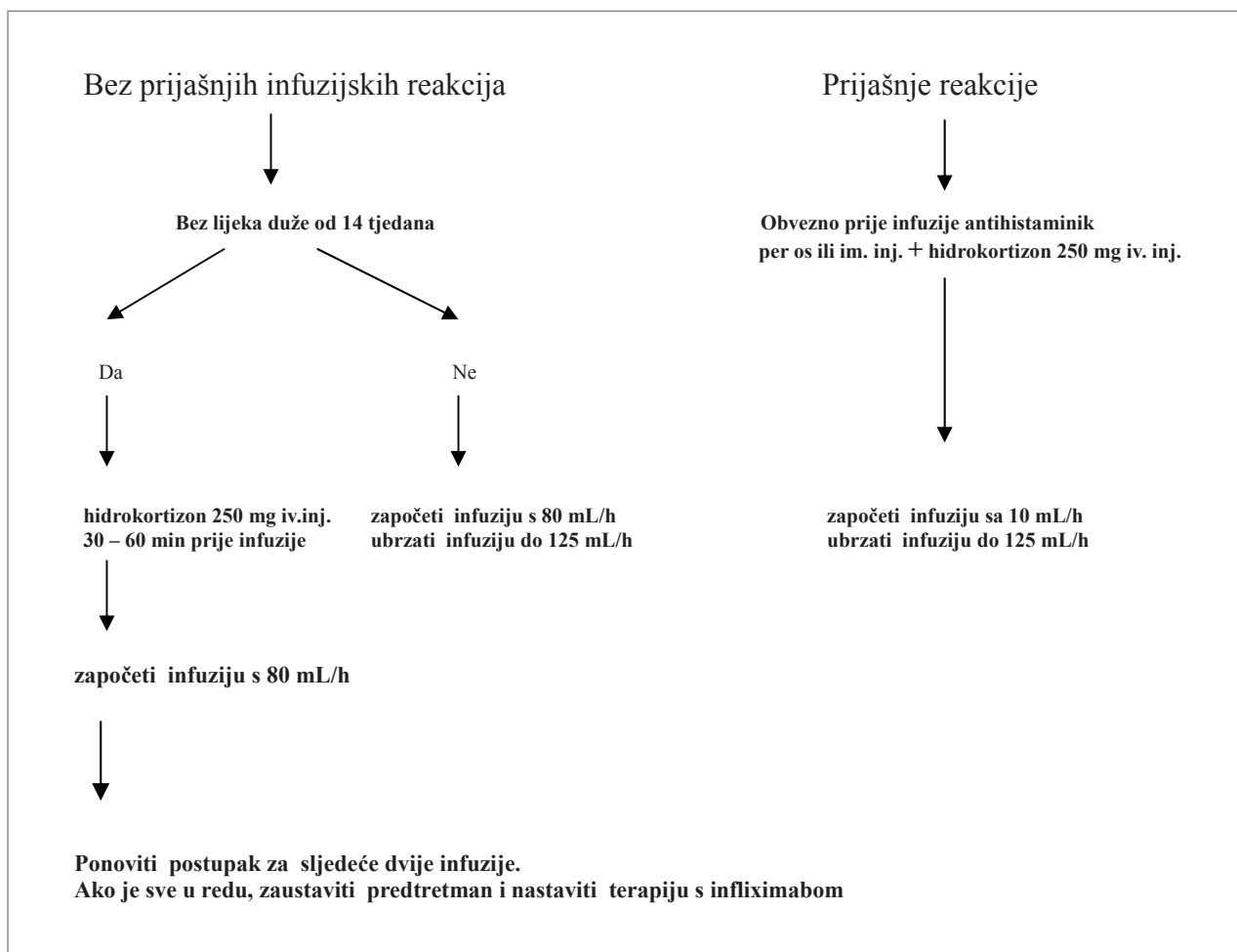
javlja bol u prsima, hipotenzija, bronhospazam i urtikarija (7). Akutne infuzijske reakcije se prema podacima iz studije ACCENT 1 javljaju u 23 % bolesnika, a 3,8 % klasificirano je u teške oblike. *Odgođene infuzijske reakcije* se javljaju unutar 14 dana, a najčešće između petog i sedmog dana nakon reinfuzije i u pravilu traju tri do pet dana. Po kliničkoj slici podsjećaju na serumsku bolest (kožni osip, artralgijske, mialgijske, slabost i temperatura), te mogu biti blaga reakcija tipa III posredovana imunim kompleksima. Prevalencija odgođene hipersenzitivne infuzijske reakcije na infliksimab je prema studiji ACCENT 1 2,3 % (2).

Liječenje i profilaksa, kako akutnih tako i odgođenih infuzijskih reakcija, predstavljaju značajnu sastavnicu u liječenju infliksimabom, jer je oko 20 % liječenih infliksimabom imalo infuzijsku reakciju (8). Upravo zbog sigurnosti bolesnika, u uvjetima postojanja adalimumaba i certolizumab pegola na tržištu, postoji tendencija preusmjerenja bolesnika na te lijekove zbog njihove dokazano smanjene imunogenosti. Kao što je istaknuto, većina akutnih infuzijskih reakcija je blaga i povlači se na usporavanje infuzije i/ili davanje acetaminofena (Paracetamol®). U slučaju umjerenih teških reakcija ili ako simptomi perzistiraju, infuzija mora biti obustavljena, treba dati antihistaminik (9). U obzir dolazi i iv. davanje hidrokortizona (250 mg) ili metilprednizolona (125 mg), unatoč njihovom odgođenom učinku, jer skraćuju trajanje nuspojava i prevenciraju ponovno javljanje simptoma. Nakon prestanka simptoma infuzija se može nastaviti, ali u niskoj dozi od 10 mL/h, s postupnim povišenjem svakih 15 minuta uz pomno praćenje vitalnih znakova u bolesnika. Ponovna pojava simptoma znači da infuziju treba obustaviti. U teškoj reakciji s kardiopulmonalnim simptomima (bol u prsima, dispneja, hipotenzija) infuzija infliksimaba se prekida, provode se resuscitacijske mjere u potrebnom obujmu (infundira se fiziološka otopina, osigurava se oksigenacija, medikamentna terapija). Antihistaminik se daje im. zajedno s hidrokortizonom iv. U slučaju da se simptomi ne stišaju na provedene mjere, ili su prisutni i alergijski simptomi, treba dati adrenalin polagano sc. ili im. u dozi od 0,1 do 0,5 mL 1/1000 otopine (1 mg/mL), uz nadziranje vitalnih znakova. Po potrebi, postupak s adrenalinom se može ponavljati svakih 5 minuta (sl. 1.) (8).

U bolesnika s anamnestičkim podatkom o infuzijskoj reakciji treba provesti profilaksu, predtretman s antihistaminikom (oralno ili intramuskularno) ili hidrokortizonom iv. pola sata prije infuzije s infliksimabom (koju treba dati u reduciranoj dozi od 10 mL/h ili 4 kapi u minuti). Monitoriranjem sveukupne situacije doza infliksimaba se može postupno povišivati svakih 15 minuta (sl. 2.) (8).



Sl. 1. Liječenje akutne infuzijske reakcije (preuzeto iz lit. cit. 8)



Sl. 2. Profilaksa infuzijskih reakcija (preuzeto iz lit. cit. 8)

Odgodene infuzijske reakcije treba kontrolirati samo s visokim dozama glukokortikosteroida intravenski ili oralno u razdoblju od pet do sedam dana, a to vrijedi i za svaku buduću programiranu terapijsku infuziju infliksimaba.

2.4. Autoantitijela. Bolesnici na anti-TNF- α terapiji, poglavito se to odnosi na infliksimab, razvijaju antinuklearna antitijela (ANA) i antitijela na dvostruku uzvojnici DNA (anti-dsDNA). U studiji ATTRACT, u liječenju infliksimabom bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA), ANA su se razvila u 62 % u komparaciji sa 27 % u ispitanika koji su primali placebo, a anti-dsDNA u 15 % u komparaciji sa 0 % tretiranih placebom. U nekih se bolesnika na terapiji adalimumabom razvio sindrom sličan lupusu, a simptomi su nestali nakon obustave adalimumaba (10). Za sada nema pokazatelja koji bi podržali rutinsko određivanje ANA i anti-dsDNA u kliničkoj praksi.

2.5. Autoimune bolesti. Potvrda razvoja autoimunih bolesti u vezi s anti-TNF- α terapijom se očituje u vremenskoj podudarnosti razvoja autoimune bolesti i liječenja biologicima, nestankom simptoma s obustavom terapije, opetovanim pojavljivanjem i pogoršanjem simptoma pri pokušaju ponovnog uvođenja terapije s anti-TNF- α lijekom i, u nekoliko slučajeva, pojavom leukocitoklastičkog vaskulitisa na mjestu injiciranja etanercepta. Do prosinca 2006. god. u medicinskoj literaturi je objavljeno 113 slučajeva vaskulitisa, 92 slučaja lupusa i 24 slučaja intersticijske plućne bolesti (10).

Vaskulitis. Većina vaskulitisa (do 90 %) se manifestiralo na koži, preko 50 % je imalo purpuričnu sliku i preko 60 % su leukocitoklastični. Na obustavu TNF blokatora kožne promjene se povlače u 90 % slučajeva, ali se s ponovljenim davanjem lijeka vraćaju u 75 % oboljelih (10).

Sistemni lupus eritematodes. U preko 70 % oboljelih bila su pozitivna ANA i anti-dsDNA, klinički su bile izražene kutane promjene i artritis, a klinička slika se povlači s obustavom biologika (10).

Intersticijska plućna bolest se vrlo rijetko javlja u bolesnika pod terapijom s anti-TNF alfa lijekovima, a karakterizira je teži tijek. Osnovna bolest je najčešće RA, pa se postavlja pitanje etiološkog faktora (10).

Uveitis je s opisanih 43 slučaja u osam godina praćenja (do siječnja 2006. god.) također vrlo rijetka komplikacija primjene TNF blokatora koja se uglavnom javlja na primjenu etanercepta, a znatno rjeđe nakon infliksimaba i adalimumaba. Autor zaključuje da se u slučaju pojave uveitisa u bolesnika na terapiji s etanerceptom, ako nema neku bolest uz koju se javlja i uveitis,

može nastaviti liječenje adalimumabom ili infliksimabom (11).

Psorijaza. US FDA je nedavno revidirala 69 slučajeva novonastale psorijaze, uključujući i pustulozne i palmoplantarne oblike koji su se javili u gotovo polovine bolesnika. Svi su bili liječeni s TNF alfa blokatorima za uobičajene indikacije osim psorijaze i psorijatičnog artritisa (12). Sherlock i sur. (13) su opisali novonastalu psorijazu u 13 od 118 djece liječene infliksimabom, a ta je tema paradoksalne nuspojave potakla raspravu o mogućim mehanizmima nastanka. Prekidom TNF alfa blokade došlo je u većine bolesnika do poboljšanja (14).

3. INFEKCIJE

Uvođenjem biološke terapije kao novog oružja u liječenju IBD, mnogi su istraživači kliničari preporučivali kombiniranje imunosupresivnih lijekova s biologicima u namjeri da se smanji stvaranje anti-bioloških antitijela, te time, a i rezonom udruženog učinka, poboljša rezultat liječenja. Glede terapijskog učinka, pitanje opravdanosti kombinirane terapije još je predmet pozivanja na rezultate raznih studija, a neki generalni stavovi će uvijek morati biti prilagođeni situaciji i potrebama svakog bolesnika osobno. Međutim, postalo je nedvojbeno jasno da je kombinirana terapija opteretila tijek liječenja brojnim, lakšim ili težim nuspojavama, a pred ordinarijusa, ali i bolesnika, stavila dileme o procjeni odnosa korist vs. rizici liječenja. U sjeni kombinirane terapije, dobar dio nuspojava se pripisuje biološkoj terapiji, najčešće neopravdano.

3.1. Bakterijske infekcije. Infekcije u općoj IBD populaciji nemaju povećanu stopu incidencije, pa postoji konsenzus među ekspertima da IBD bolesnici nisu sistemski imunokompromitirani, osim u uvjetima imunosupresivne terapije ili malnutricije (15). Fiziološki, TNF-alfa igra značajnu ulogu u odgovoru imunog sustava na razne infektivne agense, pa liječenje anti-TNF-alfa lijekovima može biti odgovorno za teške infekcije koje uzrokuju produženu hospitalizaciju, a mogu završiti čak i fatalnim ishodom (16). U imunokompromitiranih IBD bolesnika postoji rizik od bakterijskih, virusnih, parazitaranih i gljivičnih infekcija, a posebni problem su oportunističke infekcije koje su, po definiciji, uzrokovane organizmima koji inače, u imunokompetentnog domaćina, ne uzrokuju ili uzrokuju blagu upalnu reakciju. Međutim, u uvjetima suprimiranog imunološkog odgovora takvi uzročnici mogu biti odgovorni za značajni poboljšanje, teške kliničke slike, čak i smrtnost, jer je liječenje nerijetko slabo učinkovito. Zato bolesnike treba upozoriti na značenje simptoma i znakova infekcije, posebice febriliteta, ukazati

im na važnost ponovnog, hitnog kontakta s liječnikom koji će neodložno poduzeti dijagnostičke i terapijske mjere. U populaciji bolesnika liječenih s anti-TNF alfa lijekovima, za sve prihvaćene indikacije, infekcije se najčešće javljaju kratko nakon uvođenja terapije - prvih 6 mjeseci (17,18). Postmarketinško praćenje i opservacijske studije (češće na reumatološkim nego li na IBD bolesnicima) dale su prve pokazatelje povećanog rizika za teške infekcije, naročito pneumonije, praečne septičkim stanjima (19, 20), što nije uvijek u suglasju s rezultatima individualnih randomiziranih studija (21). U ranim retrospektivnim studijama, pa i u recentnim studijama, stopa incidencije težih/teških infekcija se kreće do 10 % (22,23). Istodobno, suprotna su opažanja relevantne studije na IBD bolesnicima i bolesnicima s reumatoidnim artritismom (*7th Periodic Safety Update Report* - PSUR7) koja nisu potvrdila povećanu stopu infekcije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (6,2 % vs. 6,8 %). U drugoj su velikoj populacijskoj studiji na 10662 IBD bolesnika uspoređivani bolesnici koji su bili liječeni infliksimabom s bolesnicima liječenim kortikosteroidima, tiopurinima i metotreksatom, u kojih nije ustanovljena značajna razlika u incidenciji infekcije (24). S druge strane, rezultati velike prospektivne, multicentrične studije (registar TREAT sa 6290 bolesnika od Crohnove bolesti) pokazali su da su u većine infektivnih incidenata bolesnici bili liječeni istodobno s drugim imunosupresivima, ali i da je stopa teških infekcija, iako signifikantno viša nego u infliksimab naivnih bolesnika (RR = 1,77, 95% CI 1,27-2,46) znatno niža od prijave navedenih 10 % (25).

3.1.1. Tuberkuloza. Među bakterijskim infekcijama tuberkuloza (češće latentna, a rjeđe aktivna) ima vodeće mjesto. Razlog tomu jest, u najmanju ruku, trojak. Prvo, procjenjuje se da jedna trećina svjetske populacije boluje od latentne tuberkulozne infekcije, drugo, raste upotreba anti-TNF alfa terapije i u zemljama s visokom prevalencijom tuberkuloze, i treće, TNF alfa ima specifično mjesto u zaštiti protiv nekoliko vrsta tuberkuloznih i netuberkuloznih mikobakterija: *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. bovis* i *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) jer je, među inim, odgovoran za održavanje strukture granuloma (26). Naime, mikobakteriji ne bivaju uništeni od obrambenih mehanizama domaćina, nego budu izdvojeni unutar granuloma, gdje mogu godinama preživjeti u latentnom stanju (27). Upravo se umanjenoj funkciji održavanja integriteta granuloma može pripisati češća ekstrapulmonalna lokalizacija bolesti i teže kliničke slike u bolesnika liječenih anti-TNF alfa lijekovima (28). S kliničke strane treba naglasiti da u prirodnom tijeku bolesti TNF alfa pridonosi još i ubijanju bacila, uzrokuje vrućicu, noćno znojenje i mršavljenje, te da upotreba anti-TNF alfa lijekova može maskirati kliničke znakove i atipično prezentirati bolest. I povećana pojavnost ostalih granulomatoznih bakterijskih infekcija vezanih uz listeriju, nokardiju i

netuberkulozne mikobakterije također je povezana s upotrebom anti-TNF alfa terapije (infliksimab) (29).

Više studija je pokazalo 5-30 puta povećan rizik pojave tuberkulozne infekcije u bolesnika liječenih s anti-TNF alfa lijekovima, u usporedbi s općom populacijom, a pri tome je rizik reaktivacije tuberkuloze pri primjeni infliksimaba i adalimumaba veći nego pri primjeni etanercepta (30). Tuberkuloza se tipično pojavljuje nakon 11-12 tjedana od započinjanja terapijskog protokola za infliksimab, nakon 30 tjedana terapije s adalimumabom i 18 do 79 tjedana nakon terapije s etanerceptom (16) što se može objasniti različitim farmakokinetičkim i farmakodinamskim svojstvima pojedinih anti-TNF alfa lijekova (31, 32). Dodatni rizični čimbenici za razvoj tuberkulozne infekcije, a koji značajno doprinose toj statistici, su istodobna primjena i druge imunosupresivne terapije, anamneza o tuberkuloznoj infekciji (latentnoj ili akutnoj), rođenje ili dugi boravak endemijskom području tuberkuloze, određena zanimanja (33).

Strategija smanjenja rizika od tuberkuloze, vezana uz liječenje s TNF alfa blokatorima naglašava potrebu za otkrivanjem i liječenjem latentne ili akutne infekcije. Ta zadaća je otežana jer nema zlatnog dijagnostičkog standarda. U praksi je od koristi dobro ispitana anamneza, fizikalni pregled, rentgenogram pluća s ciljem otkrivanja promjena plućnog parenhima i hilarne limfadenopatije, tuberkulinski kutani test (PPD), a rjeđe IGRA test (*Interferon-Gamma Release Assay*). Tuberkulinski kutani test može biti lažno pozitivan (smanjena specifičnost) jer ne razlikuje infekciju od imunološke memorije koja je posljedica eradikacije bakterije imunološkim odgovorom domaćina, ali i lažno negativan zbog osnovne bolesti (imunokompromitirani bolesnici) i/ili imunosupresivne terapije koja je nerijetko u tijeku (prije testiranja imunosupresivi trebaju biti obustavljeni nekoliko tjedana) (34). Fiziološka uloga interferona-gama ključna je u poticanju mikrobicidne aktivnosti makrofaga i smatra se izrazito važnim citokinom u odgovoru na tuberkuloznu infekciju. Test IGRA se temelji na određivanju količine oslobođenog IFN- γ iz senzibiliziranih T limfocita ispitnika inkubiranih s pročišćenim proteinima *Mycobacterium tuberculosis*. Na rezultat testiranja ne utječe BCG cijepljenje i imunokompetencija bolesnika te se smatra superiornijim tuberkulinskom kutanom testu (35,36) i preporuča se kao probirni test za latentnu tuberkulozu prije uvođenja anti-TNF alfa lijekova (37). Latentna tuberkuloza i njena reaktivacija su glavno izvorište aktivne tuberkuloze u bolesnika na imunosupresivnoj i anti-TNF alfa terapiji, dok je incidencija novooboljelih znatno niža (38). Zbog toga je latentna tuberkuloza kontraindikacija za anti-TNF alfa liječenje, a istodobno indikacija za kemoprofilaksu izonijazidom. Prethodno treba procijeniti jetrenu funkciju i isključiti aktivnu tu-

berkulozu. Prema preporukama iz SAD-a kemoprofilaksa se preporuča u svih bolesnika s latentnom tuberkuloznom infekcijom u kojih je planirana biološka terapija, ako na tuberkulinskom kutanom testu imaju indurat ≥ 5 mm ili pozitivan IGRA test. Prema istim preporukama kemoprofilaksu valja dati i bolesnicima s negativnim tuberkulinskim kutanim testom (PPD) (indurat <5 mm) ili testom IGRA, ako imaju znakove prijašnje tuberkulozne infekcije na rentgenogramu pluća (regionalna fibroza s hilarnom limfadenopatijom ili bez nje) ili epidemiološki podaci ukazuju da je bolesnik prije imao izloženost tuberkulozi (bliski kontakt sa zaraženom osobom ili boravak u sredini s visokom incidencijom tuberkuloze) (39). Kemoprofilaksu s izonijazidom u dozi od 300 mg/dan treba provoditi tijekom devet mjeseci, a ako aktivnost IBD zahtijeva uvođenje anti-TNF alfa lijekova, treba ih uključiti najranije (iznimno!) nakon mjesec dana profilakse s izonijazidom. Opcija je i četveromjesečno liječenje sa 600 mg rifampicina kao monoterapija ili u kombinaciji s izonijazidom (39,40).

Takve mjere probira i liječenja donose značajno smanjenje stopa tuberkulozne infekcije u svijetu, čak i u sredinama s različitim prevalencijama tuberkuloze, te je, primjerice, u Španjolskom registru pacijenata s reumatskim bolestima na terapiji s TNF alfa inhibitorima, BIOBADASER, zabilježeno smanjenje stope tuberkuloze za 74 % u bolesnika s reumatoidnim artritisom na terapiji s infliksimabom. Međutim, preostali rizik je još uvijek viši nego u općoj populaciji (41).

Ako se u pacijenata na terapiji s anti-TNF alfa lijekovima dijagnosticira aktivna tuberkuloza, terapija TNF alfa inhibitorima mora se obustaviti bez odgađanja, barem privremeno i započeti liječenje aktivne tuberkuloze. Za sada nema suglasja o optimalnom vremenu ponovnog uvođenja terapije s TNF alfa blokatorima (42), a postupnik ECCO preporuča ponovo uvođenje anti-TNF alfa lijekova nakon dva mjeseca (15).

3.2. Virusne infekcije. Premda su virusne infekcije u ljudi uglavnom samoizlječive, neki virusi uzrokuju kronične infekcije (npr. hepatitis B virus-HBV, hepatitis C virus-HCV, virus humane imunodeficijencije-HIV), neki egzistiraju u latentnom obliku, spremni na reaktivaciju pogodovanu slabljenjem imunog statusa domaćina (npr. članovi obitelji herpes virusa), a neki su povezani s povećanim rizikom nastanka karcinoma (npr. Epstein-Barrov virus - EBV, humani papiloma virus - HPV, humani herpes virus (HHV-8)). Takve virusne infekcije trebaju biti poznate prije uvođenja terapije anti-TNF lijekovima, a bolesnici praćeni tijekom i nakon imunosupresivne terapije.

3.2.1. Hepatitis B virusna infekcija. Reaktivacija HBV infekcije je poznata u imunosupresivnim okolnostima

karcinomske kemoterapije ili imunosupresije u vezi s transplantacijskom medicinom i javlja se u do 50 % bolesnika koji nisu istodobno liječeni antivirusnom terapijom (43). U uvjetima anti-TNF alfa terapije potencijalna opasnost u HBV inficiranih bolesnika proizlazi iz pomanjkanja nadzora HBV replikacije ili smanjenog anti-HBV T-staničnog odgovora (stvaranja interferona). Upotreba anti-TNF lijekova u 28 HBV inficiranih s Crohnovom bolesti ili reumatskim bolestima pokazala je različite ishode: od virusnog klirensa do fatalnog hepatitisa (44). U većine tretiranih (infliksimab, adalimumab, etanercept) koji nisu dobivali konkomitantnu protuvirusnu terapiju, porasla je viremija, a bili su prisutni kako klinički tako i laboratorijski znakovi poremećene jetrene funkcije. Znakovi reaktivacije HBV su se javili različito od započinjanja biološke terapije; u nekih već nakon prve doze, a u nekih tek nakon produžene terapije održavanja, a uspješna je bila profilaktička upotreba lamivudina. Slijedom takvih saznanja je u postupniku ECCO preporučeno u HBsAg pozitivnih, neovisno o stupnju viremije, prije imunosupresivne terapije dati protuvirusnu terapiju u cilju sprječavanja reaktivacije upale. Prije uvođenja anti-TNF terapije obavezno je testiranje na HBV infekciju da se dobije potpuni uvid u stanje infekcije, a sve seronegativne treba cijepiti (15, 45). Antivirusnu terapiju treba započeti barem nekoliko dana prije, a završiti do šest mjeseci nakon obustave anti-TNF terapije (46). Virusnoj rezistenciji koja se često javlja u dugotrajnijoj upotrebi lamivudina može se doskočiti upotrebom drugih nukleozida/nukleotida s nužnim praćenjem bubrene funkcije (potencijalna nefrotoksičnost adefovira i tenofovira) (44).

Iz navedenog proizlazi da je akutna HBV infekcija apsolutna kontraindikacija za anti-TNF terapiju. U bolesnika s kronično aktivnom HBV infekcijom nužna je individualna procjena koristi i opasnosti te profilaktička upotreba antivirusnih lijekova uz pomno kliničko i laboratorijsko praćenje.

3.2.2. Hepatitis C virusna infekcija. Suprotno svojoj ulozi u HBV infekciji, TNF alfa u HCV infekciji potiče hepatocitnu apoptozu i podržava jetrenu upalu, a interferonska terapija je manje učinkovita u oboljelih s povišenim vrijednostima TNF alfa (47). U HCV bolesnika se i akutne komplikacije u vezi s kemoterapijom i konvencionalnim imunosupresivima javljaju rijetko (48). Iz navedenog se dalo naslutiti da bi anti-TNF terapija u HCV bolesnika trebala biti sigurnija nego u HBV oboljelih što se je i potvrdilo u izvješćima preko 110 HCV inficiranih (44). U opisanih je bolesnika viremija varirala; od rijetkih sa značajnim porastom do onih sa značajnim padom, čak i klirensom virusa. Ti su rezultati potvrđeni u placebom kontroliranom pokusu s etanerceptom kao dodatnim terapijskim agensom, uz interferon -alfa i ribavirin, u liječenju HCV, pri

čemu nije bilo štetnih učinaka, a virološki odgovor bio poboljšan s podvostručenjem slučajeva klirensa virusa (49). Međutim, slični rezultati su bili i s upotrebom infliksimaba i adalimumaba (44). Ipak, pozitivni zaključci se odnose na kratkoročne učinke, a i donose se na osnovi parametara viremije i jetrenih funkcionalnih laboratorijskih vrijednosti, što ne zadovoljava potpuno, jer nema studija o jetrenoj fibrozi, cirozi ili razvoju hepatocelularnog karcinoma. Zaključno, prema današnjim spoznajama, ako su postojeće indikacije za anti-virusnu HCV terapiju ispunjene, a isto je tako i za primjenu anti-TNF alfa u IBD bolesnika, obje se terapije mogu propisati. Pri tome treba držati na umu da interferonska terapija za HCV može biti povezana s egzacerbacijom IBD (50).

3.2.3. Virus humane imunodeficijencije (HIV). Uloga TNF alfa u HIV infekciji doprinosi patogenezi i potiče virusnu replikaciju (51), pa se moglo očekivati sigurnu primjenu anti-TNF terapije. Međutim, činjenica da se anti-TNF terapijom dodatno blokira imunološki odgovor u već imunokompromitiranih bolesnika, koji su ionako skloni oportunističkim infekcijama, budila je oprez koji se je pokazao opravdan, pri primjeni etanercepta u psorijatičnih bolesnika s niskim CD4+ (<200/mm³) koji su dobili rekurentne polimikrobne infekcije (52). Kasniji brojni izvještaji o primjeni infliksimaba, adalimumaba i etanercepta pokazali su neškodljiv učinak, čak i u uvjetima prolongiranog uzimanja do 4 godine (44). Zaključno, u HIV pozitivnih bolesnika s odgovarajućom CD4+ T populacijom limfocita (>500/μL), u kojih postoji opravdana indikacija za primjenu anti-TNF alfa terapije temeljem osnovne upalne bolesti, takva se terapija može provesti uz timski rad s anti HIV stručnjakom. Međutim, nekontrolirana HIV infekcija je kontraindikacija za biološku terapiju (53).

3.2.4. Varicella zoster virus. Latentna infekcija ovim virusom je dokazana u živčanim stanicama, a reaktivacija u bolesnika na anti-TNF terapiji je dobro dokumentirana u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Točna procjena rizika je maskirana čestim konkomitantnim uzimanjem kortikosteroida, dobro poznatim rizičnim faktorom za simptomatsku aktivaciju zostera. Prema analizi Njemačkog registra bolesnika s reumatoidnim artritisom u kojoj je obuhvaćeno 5040 pacijenata s RA liječenih raznim antireumatskim lijekovima uključujući i infliksimab, adalimumab i etanercept, a nakon prilagodbe za konkomitantnu terapiju kortikosteroidom, TNF alfa inhibitori su povezani s umjerenim porastom rizika za herpes zoster s incidencijom od 11/1000 bolesnika na godinu (54). U 5 % tih bolesnika reaktivacija je uslijedila više puta. Unatoč umjerenom porastu incidencije, klinička slika zoster infekcije je teža, pa u 18 % oboljelih zahvaća više dermatoma, a u 13% je nužna hospitalizacija (55). Liječenje konvencionalnom antivirusnom terapijom je uspješno, a anti-TNF alfa te-

rapiju treba privremeno obustaviti i ponovno uključiti nakon nestanka vezikula (56).

Posebnu pozornost treba obratiti na bolesnike na anti-TNF alfa terapiji koji razvijaju tešku, čak i fatalnu, sliku primarne varičela infekcije, iako su je u mladosti već preboljeli (57,58). Kako je vakcinacija živom vakcinom u bolesnika na anti-TNF terapiji kontraindicirana, potrebno je prije uvođenja biološke terapije utvrditi serološki status bolesnika, te mu objasniti potencijalne rizike i predložiti imunizaciju, ako je indicirana.

3.2.5. Citomegalovirus (CMV). Infekcije i reaktivacije infekcije s CMV su česti klinički problem u imunokompromitiranih bolesnika na terapiji anti-TNF alfa lijekovima u kojih izazivaju hepatitis, retinitis i diseminirane infekcije (44). CMV kolitis dokazan tkivnim PCR ili imunohistokemijski, je apsolutna kontraindikacija za biološku terapiju (4,59). S kliničkim opažanjem nisu suglasni rezultati prospektivne studije na bolesnicima od Crohnove bolesti, koji su na terapiji infliksimabom, u kojih CMV-PCR tehnikom nije dokazana značajna replikacija virusa (60).

3.2.6. Herpes simplex virusna reaktivacija u blažem obliku se često bilježi uz terapiju infliksimabom i adalimumabom, uz rijetke teže nuspojave. Primjenom antivirusne terapije, simptomi se povlače (44).

3.2.7. Epstein-Barr virus (EBV). U manjini odraslih bolesnika, infliksimab uzrokuje prolaznu elevaciju viremije koja ne doseže rizične vrijednosti odgovorne za limfoproliferativne bolesti. U djece to se dešava u 28 %, a vrijednosti viremije su više nego u odraslih (44). Unatoč tome, slučajevi limfoproliferativnih bolesti se povezuju s anti-TNF terapijom, često nakon relativno kratkog intervala od inicijalne doze (61), a u nekih je bolesnika nakon obustave anti-TNF terapije došlo do regresije limfoma (62). Točna procjena direktne uloge anti-TNF lijekova u nastanku limfoproliferativnih bolesti nije moguća zbog čestog terapijskog preklapanja s drugim imunosupresivima i samim odgovornima za nastanak limfoma.

3.2.8. Humani papiloma virus (HPV). Točni učinci anti-TNF terapije na cervikalne i anogenitalne bolesti vezane uz HPV nisu poznati, a rijetki slučajevi upućuju na mogući povećani rizik. I opisi bolesnika s žestokim anogenitalnim kondilomima nakon biološke terapije upućuju na uzročno posljedičnu povezanost (63).

3.3. Glijivične infekcije. Ključna uloga TNF alfa u formiranju granuloma i doprinos u imunološkom odgovoru svrstavaju granulomatozne infekcije, uključujući i one glijivičnog podrijetla, u predvidive komplikacije anti-TNF alfa terapije. Mehanizmi kojima anti TNF lijekovi povećavaju osjetljivost prema glijivičnim organizmima

uključuju inhibiciju stvaranja interferona-gama, smanjeno receptorsko prepoznavanje i leukocitnu apoptozu (14). Opisani su slučajevi lokalne i sistemne kandidoze, histoplazmoze, aspergiloze, kokcidiomikoze, kriptokokoze, blastomikoze, pneumocistoze carini (jirovecii) i dr. tijekom liječenja infliksimabom i drugim biološkim lijekovima. Gljivične infekcije se mogu javiti kao novonastale ili kao reaktivacija latentnih infekcija, neke su vezane za endemijska područja, pa su anamnestički podaci o boravcima, putovanjima i zanimanju ponekad od neizmjerne važnosti jer mogu pobuditi sumnju na invazivne gljivične infekcije. Tipični klinički znaci invazivnih gljivičnih infekcija su temperatura, slabost, gubitak tjelesne mase, znojenje, kašalj, dispneja, znakovi sistemne bolesti do razvoja šoka. Tijekom bolesti može biti vrlo težak, a iako je pneumonija najčešća prezentacija, infekcija se može proširiti sistemno, a stopa smrtnosti u teškim infekcijama je vrlo visoka i seže od 10 % do 30 % (64,65). U studiji Tsiodrasa i sur. (64) obrađen je 281 bolesnik zbog gljivičnih infekcija. Ti su bolesnici inače liječeni anti-TNF lijekovima, a u 98 % konkomitantno i sa sistemnim kortikosteroidima. Najčešća je bila infekcija s histoplazmozom (30%), kandidozom (23 %) i aspergilozom (23 %), pneumonija je bila najčešći oblik infekcije. U 90 bolesnika s poznatim ishodom infekcije smrtnost je iznosila 32 %.

Zaključno, unatoč kliničkoj upotrebi anti-TNF alfa terapije preko 10 godina, pravi opseg povećanja rizika za teške infektivne bolesti nije sagledan. Iako je teško konsolidirati rezultate radova i studija zbog njihove heterogenosti, ipak se nameće spoznaja da zasebno propisana biološka terapija nema veću stopu infekcija od klasične imunosupresivne terapije ili ponavljane upotrebe kortikosteroida, a kombinirana terapija je nedvojbeni rizik za razvoj infektivnih bolesti. Nedvojbeno je i da biološka terapija povećava rizik za granulomatozne infekcije, posebno tuberkulozu. Vrlo su važni podaci o preboljenim ozbiljnim infekcijama u zadnjih 12 mjeseci, jer je moguća pojava novonastalih ili pogoršanja latentnih infekcija. Prije započinjanja terapije blokatorom TNF potreban je osnovni probir na infekcije u svih bolesnika i dodatne pretrage za one bolesnike koje žive ili putuju u trope. Apsces je apsolutna kontraindikacija za aplikaciju anti-TNF alfa i u slučaju sumnje treba ga isključiti (NMR) (66). Kod svakog relapsa kolitisa na terapiji potrebno je isključiti i superinfekciju, npr. *Clostridium difficile* ili CMV, jer je daljnja primjena biološke terapije kontraindicirana (4,59).

4. MALIGNE BOLESTI

Od uvođenja anti-TNF terapije postoji svijest o mogućem povećanom riziku razvoja malignih bolesti zbog

fiziološke, posredne, uloge TNF u tumorskoj eliminaciji koja se odvija preko NK stanica i CD8+ stanica. Zabrinutost je postala opravdanom nakon postmarketingovog izvješća upućenog od US FDA o 26 slučajeva uglavnom non-Hodgkinova limfoma (NHL) koji su se razvili tijekom terapije reumatoidnog artritisa (RA) ili Crohnove bolesti (CD) s etanerceptom i/ili infliksimabom (67). U vezi s tim, nakon pojave 48 novih slučajeva limfoma, leukemija i drugih karcinoma u djece i u odraslih bolesnika na anti-TNF terapiji u razdoblju od 1998. do 2008. god., FDA je u kolovozu 2009. god. zatražila snažnija, pisana, eksplicitna upozorenja o mogućoj pojavi malignih bolesti na ambalaži anti-TNF lijekova (12). U kandidata za biološku terapiju važno je detektirati preboljele maligne bolesti unazad 10 godina (68), a nakon pojave maligne bolesti teško je odvagati ulogu biološke terapije, jer veliki broj bolesnika uzima ili je uzimao i druge imunosupresive (69,70).

4.1. Limfomi. Prema podacima Američkog registra za rak (*Surveillance, epidemiology, and end results*, SEER) incidencija non-Hodgkinova limfoma se u bolesnika na terapiji infliksimabom (kontrolirani klinički pokušaji za sve priznate indikacije) povećava peterostruko, ali je porast vrlo vjerojatno uvjetovan i osnovnom bolesti, njenim trajanjem i aktivnosti kao i ostalom, konkomitantnom, imunosupresivnom terapijom (71). U bolesnika s RA, prema Švedskom registru, značajno je povećan rizik od razvoja limfoma na račun osnovne bolesti, sa standardiziranom incidencijskom stopom (*Standardized Incidence Ratio*, SIR) od 2,0 (95 % CI 1,8 - 2,2) (72), ali taj rizik se više ne povećava uzimanjem anti-TNF terapije (usporedna skupina su bili bolesnici koji te lijekove nisu dobivali) (61,73). Tome su u prilog i rezultati studije u kojoj se od 10 815 bolesnika liječenih s anti-TNF alfa terapijom u 43 razvio limfom nakon prosječnog praćenja od 3,4 godine. Statistički nije bilo razlike u riziku od limfoma u anti-TNF alfa tretiranih u usporedbi s onima koji to nisu bili (61).

Što se tiče IBD oboljelih, a za razliku od RA oboljelih, nije dokazan *sveukupno* povećan rizik razvoja limfoma. Najveća švedska populacijska IBD studija u kojoj je u trajanju do 40 godina praćeno više od 47 000 anti-TNF alfa naivnih bolesnika (74), nije pokazala povećani rizik limfoma u bolesnika s ulceroznim kolitisom (SIR = 1,0 95 % CI 0,8 - 1,3, n = 27.559), a u bolesnika s Crohnovom bolesti, iako povećan, taj je rizik marginalan sa SIR od 1,3 (95 % CI 1,0 - 1,6 n = 20 120) i tek je nešto veći u muškaraca (SIR = 1,5) unutar prvih pet godina praćenja (SIR = 1,6). Ti su rezultati sukladni, kako za UC tako i za CD, s rezultatima populacijske studije iz Ujedinjenog Kraljevstva na 16.996 IBD bolesnika koji su praćeni 4 godine (75). Velika francuska populacijska studija, CESAME, ukazuje na dvostruki rizik za razvoj limfoma u IBD bolesnika od kojih je većina bila na imunosupresivnoj terapiji (76). Naime, već je otpri-

je bilo poznato da IBD bolesnici liječeni tiopurinima (azatioprin i 6-merkaptopurin) imaju četverostruko povećan rizik razvoja limfoma u usporedbi s bolesnicima koji nisu dobivali takvu terapiju (77). Budući da oko 2/3 anti-TNF alfa tretiranih bolesnika uzima istodobno i drugu imunosupresivnu terapiju nema točnog odgovora na pitanje o sigurnosti tih lijekova. Prema recentnoj meta-analizi rezultata 26 studija na 8905 bolesnika s Crohnovom bolesti liječenih s anti-TNF alfa, rizik nastanka non-Hodgkin limfoma je u odnosu na opću populaciju povećan preko tri puta (SIR= 3,2, 95 % CI 1,5 - 6,9) (69), ali je identičan incidenciji NHL u bolesnika koji su uzimali imunosupresive (77). S druge strane, podaci o liječenju IBD s infliksimabom, adalimumabom i certolizumabom pegol te iscrpni podaci TREAT registra za infliksimab u Crohnovoj bolesti nisu pokazali povećani rizik nastanka NHL usporedbi s infliksimab naivnim bolesnicima od Crohnove bolesti (78), niti u usporedbi s podacima iz karcinomskog registra SEER (71).

Posebnu pozornost privlače, inače vrlo rijetki, *hepatosplenični T-stanični limfom (HSTCL)* kojeg karakterizira vrlo agresivni tijek bolesti i smrtni ishod. Do 2008. god. prijavljeno je 18 slučajeva u mladim IBD bolesnika na anti-TNF alfa terapiji (infliksimab) u kombinaciji s AZA ili 6-MP (79). Međutim, dodatno je izvješćeno o 10 novih slučajeva HSTCL u IBD bolesnika koji su bili na dugotrajnoj terapiji s tiopurinima pa je uloga infliksimaba prijeporna (80). Danas se još ne može sa sigurnošću odgovoriti koji od tih lijekova ima ključnu ulogu u nastanku HSTCL ili je to njihova kombinacija. U svakom slučaju pojava hepatosplenomegalije, temperature, klonulosti, anemije, leukopenije i porasta aminotransferaza, ako se isključi neka infektivna bolest, treba pobuditi sumnju da se u mladim IBD bolesnika radi o HSTCL.

Zaključno, upotreba anti-TNF lijekova s imunomodulatorima povezana je s povećanim rizikom nastanka NHL u bolesnika s Crohnovom bolesti. Gledano kroz apsolutne brojeve, rizik se ne čini velik i treba ga odvagovati s koristi koju takvo liječenje donosi. Odluka je pred bolesnicima, roditeljima bolesnika i liječnicima.

4.2. Ostali malignomi. Dokazivanje povezanosti liječenja biologicima s razvojem malignih bolesti je teško, jer povećana sklonost za razvoj raka može biti sadržana u osnovnoj bolesti (npr. bolesnici s RA imaju 10-15 % povećanu sklonost za razvoj limfoma i raka pluća u odnosu na opću populaciju (81). U bolesnika s UC rak debeloga crijeva se nalazi u 3,7 %, u bolesnika s IBD četverostruko je povećan rizik za kolangiocelularni karcinom, a u CD bolesnika 16-18 puta za adenokarcinom tankoga crijeva (14). Druga otežavajuća okolnost jest da bolesnici s imunološkim bolestima uz biologike vrlo često konkomitantno uzimaju druge

konvencionalne imunosupresive koji, sami po sebi, povećavaju rizik maligne bolesti. Primjerice, metotreksat koji se često daje s anti TNF lijekovima u liječenju RA, sam nosi povišen rizik nastanka limfoma (82); slično vrijedi i za AZA, ciklofosamid, klorambucil i dr. I treće, kratkoročni, ponekad neadekvatno dizajnirani pokusi, ne mogu naslutiti dugoročne rizike za razvoj raka.

Podaci o riziku razvoja raka solidnih organa kao komplikaciji uzimanja TNF blokatora nisu ujednačeni. Moguća povezanost infliksimaba i adalimumaba u liječenju bolesnika s RA i njihova povezanost s razvojem solidnih malignih tumora pokazana je rezultatima meta-analize randomiziranih kontroliranih studija na ukupno 5.788 ispitanika, od kojih je kontrolna skupina dobivala placebo. Rezultati su pokazali povećani rizik za maligne bolesti uključujući i limfome i nemelanomske kožne karcinome; zbirni OR je bio 2,4 (95% CI 1,2 - 4,8, n= 5788) (66). Suprotno tome, zaključci švedskog istraživanja o riziku nastanka malignoma solidnih organa među bolesnicima s reumatskim bolestima (preko 60 000 ispitanika od kojih 4 160 liječenih TNF blokatorima), ukazuju da nema povećanog rizika, nego da rizik odgovara osnovnoj bolesti (SIR= 0,9; 95 % CI 0,7 - 1,2) (83). U studijama s monoterapijom inhibitorima TNF alfa nije dokazan veći rizik za karcinome, ali se ipak preporučuje oprez (84).

Najčešće spominjani malignomi uz terapiju infliksimabom i adalimumabom uz limfome (podjednaka zastupljenost Hodgkinovog i non-Hodgkinovog limfoma) i kutane nemelanomske karcinome su karcinom dojke, kolorektalni karcinom, maligni melanom, karcinom prostate i pluća, a utjecaj biološke terapije na razvoj predmalignih i malignih lezija cerviksa uterusa još je uvijek nekonkluzivan (14). Preporuke ECCO konsenzusa su da je u liječenju CD bolesnika s malignom bolesti u anamnezi najbolje izbjeći davanje infliksimaba, a u već liječenih s biologicima treba striktno pratiti mogući razvoj predmalignih lezija u kolonu, mokraćnom mjehuru i u vratu maternice (85).

5. OSTALE NUSPOJAVE I MJERE OPREZA

5.1. Demijelinizirajuće bolesti. Ove se bolesti opisuju uz primjenu TNF blokatora, a češće se javljaju u bolesnika koji se liječe od IBD (86). Osim demijelinizacije u središnjem živčanom sustavu, ona se događa i na perifernim živcima, te uz optički neuritis te bolesti su indikacija za obustavu TNF blokatora. Preporuča se izbjegavanje započinjanja anti TNF terapije u bolesnika koji ima neku demijelinizirajuću bolest, npr. multiplu skleroza, pa čak i u bolesnika s familijarnom anamnezom za takve bolesti.

5.2. *Srčano popuštanje*. Paradoksalno, etanercept i infliksimab su trebali liječiti bolesnike sa srčanim popuštanjem, pa su u kliničke studije (RENAISSANCE, RECOVER, RENEWAL i ATTACH) uvršteni bolesnici s NYHA stadijima II-IV, i s ejskcijskom frakcijom ispod 31 % odnosno 35 % . TNF blokatori nisu pokazali uspjeh u liječenju srčane dekompenzacije, ali su u nekih bolesnika pogoršali stanje, a i stopa smrtnosti je za više doze infliksimaba bila povećana (87). US FDA je publicirala 47 bolesnika sa srčanim popuštanjem od kojih je 38 dobilo prvu dekompenzaciju, a u preostalih osam je bila egzacerbacija dekompenzacije (88). Od tada su publicirani rijetki izvještaji o bolesnicima na terapiji infliksimabom, koji su razvili novonastalu kardijalnu dekompenzaciju i bez predpostojće kardijalne bolesti. Neki su bili mlađi od 50 godina. Zbog toga je upotreba anti-TNF alfa lijekova u kardijalnom popuštanju NYHA stadij III i IV kontraindicirana (89).

5.3. *Hepatotoksičnost* u bolesnika s IBD i RA koji su liječeni s infliksimabom i adalimumabom se može prezentirati porastom aminotransferaza (do 5x) u 1-4 % liječenih (90), ili rjeđe, hepatitisom i jetrenom dekompenzacijom (91).

5.4. *Citopenija*. Izvješća o pancitopeniji i aplastičnoj anemiji vezano uz anti-TNF alfa terapiju su rijetka. Ipak se preporuča kontrola KKS svakih nekoliko mjeseci, naročito ako se istodobno uzimaju za koštanu srž potencijalno toksični lijekovi (79).

5.5. *Trudnoća i dojenje*. Premda do sada nisu opisani teratogeni ili drugi neželjeni učinci anti-TNF terapije tijekom trudnoće i dojenja, još uvijek je njihova primjena kontraindicirana, a fertilnim ženama se preporuča sigurna kontracepcija tijekom i šest mjeseci nakon terapije (92,93).

L I T E R A T U R A

1. Vermeire S, Noman M, Van Assche G i sur. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 1226-31.
2. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT i sur. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 917-24.
3. Baert F, Noman M, Vermeire S i sur. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-8.
4. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P i sur. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.

5. Bartelds GM, Wolbink GJ, Stapel S i sur. High levels of human anti-human antibodies to adalimumab in a patient not responding to adalimumab treatment. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1249-50.

6. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH i sur. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337: 141-7.

7. Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med* 2005; 72: 50-6.

8. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Serum sickness, encephalitis and other complications of anti-cytokine therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 101-12.

9. Baert F, De Vos M, Louis E, Vermeire S; Belgian IBD Research Group. Immunogenicity of infliximab: how to handle the problem? *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70:163-70.

10. Ramos-Casals, M, Brito-Zeron, P, Munoz S i sur. Auto-immune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 242-51.

11. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3248-52.

12. FDA. Information for Healthcare Professionals: tumor necrosis factor (TNF) blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm>; 2009.

13. Sherlock ME, Walters TD, Zachos M i sur. Infliximab-induced psoriasis in pediatric Crohn disease; experience of this paradoxical skin manifestation at a tertiary centre and a potential association with a variation in the IL-23r gene. *DDW*; 2009: Poster Abstract W1133.

14. Stallmach A, Hagel S, Bruns T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 167-82.

15. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y i sur. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2009; 3: 47-91.

16. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-7.

17. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL; British Society for Rheumatology, Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2896-904.

18. Curtis JR, Xi J, Patkar N, Xie A, Saag KG, Martin C. Drug-specific and time-dependent risks of bacterial infection among patients with rheumatoid arthritis who were exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 4226-7.

19. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 617-21.
20. Listing J, Strangfeld, A Kary S i sur. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3403-12.
21. Solomon DH, Lunt M, Schneeweiss S. The risk of infection associated with tumor necrosis factor alpha antagonists: making sense of epidemiologic evidence. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 919-28.
22. Colombel J, Loftus EV, Tremaine WJ i sur. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126:19-31.
23. Lees CW, Ali AI, Thompson AI i sur. The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 286-97.
24. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH i sur. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 253-64.
25. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD i sur. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-30.
26. Randhawa PS. Lymphocyte subsets in granulomas of human tuberculosis: an in situ immunofluorescence study using monoclonal antibodies. *Pathology* 1990; 22: 153-5.
27. Algood HM, Lin PL, Flynn JL. Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 3: S189-93.
28. Saliu OY, Sofer C, Stein DS, Schwander SK, Wallis RS. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis* 2006; 194: 486-92.
29. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1261-5.
30. Tubach F, Salmon D, Ravaud P i sur. Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1884-94.
31. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34(Suppl 1): 12-8.
32. Ringheanu M, Daum F, Markowitz J i sur. Effects of infliximab on apoptosis and reverse signaling of monocytes from healthy individuals and patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:801-10.
33. Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 147: 699-702.
34. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA i sur. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:309-13.
35. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S i sur. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2799-806.
36. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149: 177-84.
37. Aberra FN. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1453-5.
38. Arend SM, Leyten EM, Franken WP, Huisman EM, van Dissel JT. A patient with de novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1470-5.
39. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R i sur. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-55.
40. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B i sur. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 Suppl 3: iii2-25.
41. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V i sur. BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1766-72.
42. Matsumoto T, Tanaka T, Kawase I. Infliximab for rheumatoid arthritis in a patient with tuberculosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 740-1.
43. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1076-81.
44. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, Kaplan GG, Panacione R, Ghosh S. Review article: chronic viral infection in the anti-tumor necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 20-34.
45. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363-5.
46. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
47. Fukuda R, Ishihara S, Chowdhury A i sur. Intrahepatic expression of proinflammatory cytokine mRNAs and interferon efficacy in chronic hepatitis C. *Liver* 1996; 16: 390-9.
48. Kliem V, Hoff U, Brunkhorst R i sur. The long-term course of HCV after kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1417-21.

49. Zein NN; Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005; 42: 315-22.
50. Scherzer TM, Stauffer K, Novacek G i sur. Efficacy and safety of antiviral therapy in patients with Crohn's disease and chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 742-8.
51. Ito M, Baba M, Sato A i sur. Tumor necrosis factor enhances replication of human immunodeficiency virus (HIV) in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158: 307-12.
52. Aboulafia DM, Bundow D, Wilske K, Ochs UI. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1093-8.
53. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008; 57: 549-58.
54. Strangfeld A, Listing J, Herzer P i sur. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009; 301: 737-44.
55. Kinder A, Stephens S, Mortimer N, Sheldon P. Severe herpes zoster after infliximab infusion. *Postgrad Med J* 2004; 80: 26.
56. Wendling D, Streit G, Toussirot E, Prati C. Herpes zoster in patients taking TNF-alpha antagonists for chronic inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 540-3.
57. Balato N, Gaudiello F, Balato A, Ayala F. Development of primary varicella infection during infliximab treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 709-10.
58. Leung VS, Nguyen MT, Bush TM. Disseminated primary varicella after initiation of infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2503-4.
59. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Safety issues with biological therapies for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 370-6.
60. Lavagna A, Bergallo M, Daperno M i sur. Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 896-902.
61. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and antitumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1433-9.
62. Komatsuda A, Wakui H, Nimura T, Sawada K. Reversible infliximab-related lymphoproliferative disorder associated with Epstein-Barr virus in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 315-8.
63. Somasekar A, Alcolado R. Genital condylomata in a patient receiving infliximab for Crohn's disease. *Postgrad Med J* 2004; 80: 358-9.
64. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT i sur. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 181-94.
65. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK i sur. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2565-70.
66. Bongartz T, Matteson EL, Montori VM i sur. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis-reply. November 8, 2006. *JAMA* 2006; 296: 2203-4.
67. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, i sur. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3151-8.
68. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG i sur. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
69. Siegel CA, Marden SM, Persing SM i sur. Risk of lymphoma associated with combination anti-TNF and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 874-81.
70. Jones JL, Loftus EV Jr. Lymphoma risk in inflammatory bowel disease: is it the disease or its treatment? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1299-307.
71. SEER. Surveillance, epidemiology, and end results database. Available at <http://seer.cancer.gov/>.
72. Ekström K, Hjalgrim H, Brandt L i sur. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 963-70.
73. Askling J, Baecklund E, Granath F i sur. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 648-53.
74. Askling J, Brandt L, Lapidus A i sur. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2005; 54: 617-22.
75. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C i sur. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 1080-7.
76. Beaugerie L, Carrat F, Bouvier A-M i sur. Excess risk of lymphoproliferative disorders (LPD) in inflammatory bowel diseases (IBD): interim results of the CESAME cohort. *Gastroenterology* 2008; 134 (Suppl 1): A116-7.
77. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI i sur. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-5.
78. Lichtenstein GR, Cohen RD, Feagan BG. Safety of infliximab and other Crohn's disease therapies-treat (TM) registry data with nearly 20,000 patient-years of follow-up. *Gastroenterology* 2007; 132: A178.
79. Mackey AC, Green L, Leptak C i sur. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 386-8.
80. Kotlyar D, Blonski W, Porter DL i sur. Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL) and inflammatory bowel disease (IBD): a rare complication after long-term thiopurine exposure: case report and systematic review of the literature. *DDW*; 2009. Poster Abstract S1133.
81. Gridley G, McLaughlin, JK, Ekbohm, A i sur. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 307-11.
82. Symmons D. Excess mortality in rheumatoid arthritis - Is it the disease or the drugs? *J Rheumatol* 1995; 22: 2200-1.

83. Asking J, Fored CM, Brandt L i sur. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1421-6.
84. Beaugerie L, Sokol H, Seksik P. Noncolorectal malignancies in inflammatory bowel disease: more than meets the eye. *Dig Dis* 2009; 27: 375-81.
85. Travis SPL, Stange EF, Lémann M i sur. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55(Suppl. 1): i 16-35.
86. Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 819-26.
87. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002; 86: 123-30.
88. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS i sur. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807-11.
89. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and heart failure: what have we learned and where do we go from here? *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1040-50.
90. REMICADE (infliximab) for IV injection. Prescribing information. Malvern, PA: Centocor. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/103772s5234lbl.pdf; 2009.
91. Tobon GJ, Cañas C, Jaller J i sur. Serious liver disease induced by infliximab. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 578-81.
92. Papa A, Mocci G, Bonizzi M i sur. Use of infliximab in particular clinical settings: management based on current evidence. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1575-86.
93. Mahadevan U, Kane S. Use of Infliximab in Pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 219-20.

S U M M A R Y

SIDE EFFECTS AND CONTRAINDICATIONS FOR BIOLOGICAL THERAPY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

B. TROSKOT and M. ŠIMUNIĆ¹

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Sestre milosrdnice University Hospital, Zagreb and ¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Split University Hospital, Split, Croatia

TNF- α blockers side effects vary according to the frequency and severity and mainly include immunogenicity (ability to cause immune reactions), infections, malignancies, heart failure, demyelinating disease and others. Treatment with TNF- α blockers may result in the formation of autoantibodies and, rarely, in the development of a lupus-like syndrome. They should not be administered to patients who have experienced a severe hypersensitivity reaction. Urticaria, dyspnea and hypotension can occur after TNF- α inhibitors administration.

Serious infusion reactions including anaphylaxis are infrequent. Patients treated with TNF- α blockers are at increased risk for developing serious infections (active tuberculosis, including reactivation of latent TB, invasive fungal infections, bacterial, viral, and also infections due to opportunistic pathogens). Therefore, all patients should be screened for systemic or localized infection before starting therapy. Patients with a positive screening for TB should be treated with isoniazid for at least 4 weeks, before starting TNF- α blocker therapy. TNF- α blockers may be associated with non-Hodgkin lymphoma or other cancers especially if combined with other immunosuppressive drugs. Monotherapy showed no such effect in patients, who cited a personal history of malignant disease, therefore caution is needed. TNF- α blockers are contraindicated in patients with moderate to severe congestive heart failure (NYHA Class III/IV). TNF- α blockers have been associated with reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in patients who are chronic carriers. Patients should be tested for HBV infection before treatment. Patients who test positive should be monitored closely for reactivation of HBV infection during and following termination of therapy. Patients with negative serology should be vaccinated. Severe hepatic reactions, including acute liver failure, jaundice, hepatitis, and cholestasis have been reported. Patients with symptoms or signs of liver dysfunction should be evaluated for evidence of liver injury. Cases of leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and pancytopenia have been reported. TNF- α blockers have been associated in rare cases with CNS manifestation of systemic vasculitis, new onset or exacerbation of CNS and peripheral demyelinating disorders, including multiple sclerosis and Guillain-Barré syndrome.

Key words: TNF- α blockers, side effects, contraindications, screening