

MJESTO BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU UPALNIH BOLESTI CRIJEVA I PROCJENA NJENE DJELOTVORNOSTI

ŽELJKO KRZNARIĆ^{1,3}, DAVOR ŠTIMAC², NEVEN FRANJIĆ², ANA KUNOVIĆ³ i DINA LJUBAS KELEČIĆ³

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, ²Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka i ³Klinička jedinica za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Biološka terapija (infliksimumab i adalimumab) u upalnim bolestima crijeva temelji se na IgG1 anti-TNF monoklinalnim antitijelima sa snažnim protuupalnim učincima u podlozi kojih je apoptoza upalnih stanica. Neupitno je, a to proizlazi iz većine dosadašnjih studija i meta-analiza, da se radi o učinkovitoj terapiji u prvom redu za liječenje Crohnove bolesti (CB), ali i ulceroznog kolitisa u različitim kliničkim situacijama. Za sada postoji najviše podataka o učinkovitosti infliksimumaba (IFX), ali istraživanja su pokazala kako i drugi anti-TNF lijekovi, prije svega adalimumab i certolizumab imaju slične učinke. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila uloga certolizumab pegola u CB i adalimumaba u ulceroznom kolitisu. Važnu ulogu u primjeni biološke terapije ima procjena njene djelotvornosti te odnosa koristi-štetnosti koji se procjenjuju na osnovi redovitih pregleda. U slučaju izostanka odgovora (primarna i sekundarna nereaktivnost) preostaje povećanje doze, skraćivanje intervala davanja lijeka te zamjena drugim biološkim lijekom.

Ključne riječi: upalna bolest crijeva, Crohnova bolest, ulcerozni colitis, biološka terapija, infliksimumab, adalimumab, certolizumab pegol

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +385-1-23-67-766
E-pošta: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr

UVOD

Infliksimumab (Remicade®) i adalimumab (Humira®) su IgG1 anti-TNF monoklinalna antitijela sa snažnim protuupalnim učincima, u podlozi kojih je apoptoza upalnih stanica. Certolizumab Pegol (Cimzia®) je pegilirano anti-TNF Fab-antitijelo dokazanog kliničkog učinka ali bez stimulacije apoptoze upalnih stanica. Propisivanje mjesta i uloge anti-TNF lijekova u liječenju upalnih bolesti crijeva unatoč značajnom broju provedenih studija i publiciranim ECCO (*European Crohn and Colitis Organisation*) smjernicama i nadalje je veliki izazov u svakodnevnom radu (1-3).

Neupitno je, a to proizlazi iz većine dosadašnjih studija i meta-analiza, da se radi o učinkovitoj terapiji u prvom redu za liječenje CB u različitim kliničkim situacijama. IFX je pozicioniran i u liječenju ulceroznog

kolitisa, a mjesto moguće primjene adalimumaba u toj indikaciji se još propituje.

Čini se da sva tri, trenutno u Europi dostupna anti-TNF lijeka (IFX, adalimumab, certolizumab-pegol), imaju približno istu učinkovitost i ne razlikuju se značajno u spektru i učestalosti nuspojava (4). U situacijama kada dolazi do gubitka učinka ili intolerancije na jedan ili dva ranije primijenjena anti-TNF lijeka moguća je primjena trećeg s još uvijek zadovoljavajućim učinkom (adalimumab ili certolizumab pegol) (5). IFX se primjenjuje intravenskim putem, a certolizumab pegol i adalimumab supkutanom aplikacijom. Izbor lijeka u prvom redu ovisi o dostupnosti na tržištu, načinu primjene (vremenski intervali, intravenska ili supkutana primjena), cijeni i dostupnim terapijskim smjernicama. Pri odabiru terapijske opcije nije zanemarivo naglasiti ulogu bolesnika.

1. INFLIKSIMAB

1.1. Crohnova bolest

Targan i sur. objavili su 1997. godine rezultate multicentrične, dvostruko slijepo kliničke studije koja je trajala 12 tjedana, a uključila je 108 bolesnika s umjereno teškom do teškom CB (CDAI - *Crohn's disease activity index*) od 220 do 400). Svi bolesnici uključeni u studiju bili su refraktorni na do tada primijenjenu terapiju sa 5-ASA, steroidima i/ili imunomodulatorima. Sukladno protokolu u jednom navratu primijenjena je jedna od tri doze IFX; 5 mg/kg (27 bolesnika), 10 mg/kg (28 bolesnika) i 20 mg/kg (28 bolesnika) ili placebo (25 bolesnika). Primarni cilj ("end point") bio je postizanje zadovoljavajućeg kliničkog odgovora, što je mjereno sniženjem vrijednosti CDAI za 70 ili više bodova. Nakon četiri tjedna 81 % bolesnika koji su primili IFX u dozi 5 mg/kg imalo je dobar klinički odgovor, 50 % bolesnika koji su primili IFX 10 mg/kg te 64 % bolesnika koji su primili IFX 20 mg/kg naspram samo 17 % poboljšanja nakon primjene placeba ($p < 0,0001$). Ukupno je nakon primijenjene terapije IFX neovisno o dozi dobar klinički odgovor nastupio u 65 % bolesnika. U remisiju (CDAI < 150) je nakon 4 tjedna od primjene IFX ušlo 33 % bolesnika te samo 4 % bolesnika na placebo ($p < 0,005$). Trajanje učinka je variralo, ali 48 % ispitanika koji su primili IFX u dozi 5 mg/kg imalo je zadovoljavajući klinički odgovor nakon 12 tjedana. Učinak primijenjenog lijeka nije bio ovisan o dozi te se već tada ističe kao najučinkovitija doza od 5 mg/kg IFX/dan (6). Ovoj studiji prethodilo je nekoliko manjih studija koje su ukazale na snažan potencijal primjene anti-TNF lijekova (7,8).

Primjena IFX u ranoj fazi bolesti (tzv. "top-down" pristup) uspoređivana je sa standardnim terapijskim pristupom koji uključuje primjenu steroida i imunomodulatora kao inicijalne terapije (tzv. "step-up" terapijski pristup) (9). U ovu randomiziranu, ali "open label" studiju uključeno je 133 bolesnika sa CB koji do tada nikad nisu liječeni steroidima, antimetabolitima ili IFX. Ukupno je 67 bolesnika primilo po tri infuzije IFX (5 mg/kg) standardnim protokolom 0, 2 i 6 tjedana uz dodatku AZA. Šezdeset i šest bolesnika dobilo je standardnu terapiju steroidima, koju je slijedila terapija AZA i po potrebi IFX. Primarni ciljevi bili su održanje remisije bez primjene steroida i odlaganje moguće resekcije crijeva mjereno u 26. i 52. tjednu. U 26. tjednu 39 (60,0 %) bolesnika u "top-down" skupini bilo je u remisiji bez steroida i bez kirurške resekcije naspram 23 (35,9 %) bolesnika u kontrolnoj skupini (95 % CI 7,3-40,8, $p < 0,0062$). U 52. tjednu studije 40/65 (61,5 %) u prvoj skupini bolesnika bilo je u remisiji kao i 27/64 (42,2 %) bolesnika u kontrolnoj skupini (95 % CI 2,4-36,3, $p = 0,0278$). Smjelo je zaključeno je da rana, kombinirana imunosupresija uz primjenu IFX ima veću učin-

kovitost naspram "standardnog" terapijskog pristupa u indukciji remisije i smanjenju upotrebe steroida u bolesnika s novo dijagnosticiranom Crohnovom bolešću.

U dvostruko slijepoj studiji SONIC ("Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease") randomizirano je 508 bolesnika "head-to-head" glede usporedbe primjene IFX sa ili bez AZA naspram primjeni monoterapije azatioprinom. IFX 5 mg/kg primijenjen standardnim protokolom 0, 2 i 6 tjedana te potom svakih 8 tjedana uz AZA (2,5 mg/kg) bio je učinkovitiji u usporedbi s monoterapijom IFX u indukciji remisije nakon 26 tjedana (57 % vs. 45 %, $p < 0,05$). Monoterapija AZA bila je najmanje učinkovita (30 % "steroid free" remisije) nakon 26 tjedana ($p < 0,01$). Cijeljenje sluznice (definirano odsustvom ulceracija) bilo je učestalije u bolesnika na terapiji IFX i AZA u usporedbi s preostale dvije skupine (10,11).

Nasuprot tome preliminarni rezultati Kanadske COMMIT (Combination Of Maintenance Methotrexate-Infliximab Trial) studije pokazuju da dodavanje MTX kao imunosupresiva uz steroide i IFX nema značajnijeg učinka na indukciju remisije (12). U randomiziranu, multicentričnu, dvostruko-slijepu, placebo kontroliranu studiju primjene IFX u liječenju fistula u bolesnika sa CB uključeno su 94 bolesnika (31 na placebo, 31 na 5 mg/kg IFX te 32 na 10 mg/kg IFX). Primarni cilj bilo je smanjenje broja aktivnih fistula za 50 %, a sekundarni zatvaranje svih fistula. Primarni cilj postignut je u 68 % bolesnika na dozi od 5 mg/kg IFX, 56 % na dozi od 10 mg/kg IFX te 26 % bolesnika na placebo ($p < 0,002$). U značajnih 55 % bolesnika dozi od 5 mg/kg IFX došlo je do zatvaranja svih fistula, naspram 13 % bolesnika na placebo ($p < 0,001$) (13).

Studija poznatija kao ACCENT II potvrdila je navedene spoznaje (zatvaranje fistula u 69% bolesnika koji su primali IFX 5 mg/kg, odnosno u 195/306 tijekom 14 tjedana) (14, 15).

U afirmiranju primjene IFX za terapiju održavanja remisije CB značajnu je ulogu odigrala studija ACCENT I. U studiju je uključeno 335 bolesnika koji su imali dobar odgovor na jednokratnu primjenu IFX u dozi od 5 mg/kg nakon razdoblja od 2 tjedna. Bolesnici na terapiji IFX (5 mg/kg ili 10 mg/kg) svakih 8 tjedana do 46 tjedana trajanja studije u većem su postotku bili u remisiji u 30. i 54. tjednu u odnosu na placebo ($p < 0,003$ i $p < 0,0002$) (16).

U velikoj kohortnoj studiji (University of Leuven, Belgija) na 614 bolesnika s medijanom praćenja od 55 mjeseci (27 - 83) 10,9 % bolesnika nije odgovorilo na primjenu IFX ("primary non-responders"). Od preostalih 547 bolesnika čak 347 (63,4 %) pokazalo je dugotrajn povoljan klinički odgovor na kontinuiranu pri-

mjenu lijeka. Manje neplaniranih hospitalizacija, ali i raniji prekid terapije steroidima bio je češći u bolesnika koji su IFX primali prema protokolu (svakih 8 tjedana) nego u onih koji su ga primali na zahtjev ili epizodno (17).

Ista skupina autora pokazala je pozitivnu svezu kontinuirane terapije IFX, cijeljenja sluznice ("mucosal healing") te smanjenja potrebe za velikim kirurškim zahvatom u bolesnika sa CB (18).

Primjena IFX nakon kirurških zahvata u CB, a glede moguće prevencije povrata bolesti dugo je bilo otvoreno pitanje, ali su studije Yamamota i Regueiroa ukazale na moguće povoljne učinke u održanju postoperativne remisije (19-21).

u 26 bolesnika koji su postoperativno primali mesalazin (3 g/dan) s ciljem prevencije povrata bolesti, endoskopski su verificirane upalne promjene nakon 6 mjeseci od kirurškog liječenja. Bolesnici su potom stratificirani u tri terapijske skupine; mesalazin, AZA i IFX. Nakon sljedećih 6 mjeseci 0/8 (0 %) bolesnika na terapiji IFX, 3/8 (38 %) bolesnika na AZA i 7/10 (70 %) na mesalazinu pokazivalo je endoskopske znakove upale. Zaključak ove studije je kako je primjena IFX dovela do poboljšanja u 75 % bolesnika nakon uvođenja IFX, samo u 38 % bolesnika na terapiji AZA te ni u jednog na terapiji mesalazinom ($P = 0,006$) (19).

U studiju Rugeira i sur. uključena su 24 bolesnika sa CB koji su imali indikaciju za resekciju ileocekalnog segmenta crijeva. Jedanaest bolesnika randomizirano je na terapiju IFX (5 mg/kg) 4 tjedna nakon kirurškog zahvata uz nastavak primjene IFX do godine dana. U placebo skupini bilo je 13 bolesnika. Primarni cilj studije bio je utvrđivanje broja bolesnika s endoskopskim povratom bolesti nakon godine dana, a sekundarni ciljevi bili su aktivnost bolesti i histološka slika povrata bolesti. Nakon godine dana endoskopski povrat bolesti u bolesnika koji su bili na terapiji IFX registriran je u jednog bolesnika (9,1 %) naspram 11/13 (84,6 %) bolesnika na placebo ($p < 0,0006$). Stopa kliničke remisije bolesti nije se razlikovala unutar ispitivanih skupina, za razliku od histoloških promjena koje su bile značajno češće u bolesnika na placebo (17,3 % vs. 84,6 %, $p < 0,01$) (20).

Nedavno objavljeni rezultati dvogodišnjeg praćenja ovih bolesnika potvrdili su povoljne učinke primjene IFX u prevenciji povrata bolesti nakon kirurškog liječenja (21).

1.2. Ulcerozni kolitis

Prekretnicu čini rad skandinavskih autora iz 2005. godine. U studiju je uključeno 45 bolesnika s teškim UC koji nisu reagirali na standardnu primjenu intravenjskih kortikosteroida te su time zadovoljili kriterije za fulminantni oblik UC. U 24 bolesnika primijenjena je jednokratna infuzija IFX, a u 21 placebo uz nastavak kontinuirane primjene intravenjskih kortikosteroida. Rezultati su pokazali da je primjena IFX bila je značajno učinkovitija od placeba u smanjenju indikacija za žurnu kolektomiju u prvih 90 dana nakon infuzije (RR 0,44, 95 % CI 0,22-0,87). Naime, 7/24 bolesnika u skupini na terapiji IFX i 14/21 u placebo skupini kolektomirano je unutar 3 mjeseca od provedene terapije ($p = 0,017$; OR 4,9, 95 % CI 1,4-17) (22). Nekoliko manjih ranih studija nije potvrdilo ove povoljne učinke primjene IFX u fulminantnom obliku UC (23-25).

Cohranova meta-analiza primjene IFX u liječenju bolesnika s umjereno teškim i teškim ulceroznim kolitisom refraktornim na primjenu steroida i/ili imunosupresiva potvrdila je učinkovitost primjene IFX u indukciji kliničkog odgovora, remisije, cijeljenja sluznice i smanjenja stope kirurškog liječenja, kolektomije u kraćem razdoblju (26).

Rezultati sedam randomiziranih kliničkih studija pokazali su da je primjena IFX (tri intravenjske infuzije 0, 2. i 6. tjedan) bila učinkovitija od placeba u indukciji remisije (RR 3,22, 95 % CI 2,18-4,76). Istodobno primjena IFX bila je učinkovitija od placeba u indukciji endoskopske remisije (RR 1,88, 95 % CI 1,54-2,28) i kliničkog odgovora (RR 1,99, 95 % CI 1,65-2,41) u 8 tjednu (23, 27-30).

Studije ACT 1 i ACT 2 (Active Ulcerative Colitis Trial 1 i 2) su ključne za pozicioniranje IFX kao terapijske opcije u liječenju ulceroznog kolitisa (27).

Rezultati ovih studija pokazuju dvostruko veću učestalost remisije UC uz terapiju IFX u odnosu na placebo. U studiji ACT 1 uključena su 364 bolesnika s umjereno teškim ulceroznim kolitisom refraktornim na primjenu peroralnih kortikosteroida i/ili tiopurina. Primjenjene su doze IFX od 5 mg/kg, 10 mg/kg ili placebo po standardnom protokolu 0, 2 i 6 tjedana te potom svakih 8 tjedana tijekom godine dana. Primarni cilj bio je klinički odgovor na terapiju nakon 8 tjedana (sniženje u indeksu Mayo aktivnosti UC za tri 3 boda i stvarnim prestankom rektalnog krvarenja). Rezultati odnosno učinci studije su bili: 37,2 % (placebo), 69,4 % (5 mg/kg) i 61,5 % (10 mg/kg), ($p < 0,001$). Sekundarni ciljevi bili su remisija (14,9 %, 38,8 % i 32,0 %) te cijeljenje sluznice (33,9 %, 62,0 % i 59,0 %). Održanje remisije nakon 30-tog tjedna bilo je statistički značajno (15,7 %, 33,9 % i 36,9 %, $p < 0,001$). Slične rezultate donosi i

ACT 2, na gotovo istom broju bolesnika (364). Klinički odgovor, ali i remisija nakon 8 tjedana bili su 29,3 % (5,7 %, placebo), 64,5 % (33,9 %, 5 mg/kg) i 69,2 % (27,5 %, 10 mg/kg, $p < 0,001$). Unatoč povoljnim učincima inicijalne terapije problem se javlja kod održavanja postignutog povoljnog učinka. Na primjenu IFX 5 mg/kg svakih 8 tjedana, samo 21 % (nakon 7 mjeseci) i 26 % (nakon 12 mjeseci) postiže remisiju neovisnu o primjeni steroida. To ima značajne implikacije glede pozicioniranja IFX u preporukama (27).

Objektive studije (ACT 1 i 2) pokazuju povezanost s nižim rizicima kolektomije (0,57, 95 % CI 0,37-0,89) tijekom istraživanja, ali je ovaj učinak nejasan u duljem razdoblju (31).

U zaključku je nužno istaknuti da se hospitalizirani bolesnici s teškim i fulminantnim UC značajno razlikuju od populacije bolesnika koji su uključeni u studije ACT 1 i ACT 2. Pregledom literature nalazi se visoka stopa kolektomije u bolesnika unutar nekoliko mjeseci nakon primjene IFX u steroid rezistentnoj bolesti koja se kreće od 20 %, 33 %, 57 % i 75 % (32-35).

2. ADALIMUMAB

2.1. Crohnova bolest

U studiju CLASSIC I. (*Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease*) uključeno je 299 bolesnika s aktivnom CB koji do tada nisu primali biološku terapiju te je uvedena terapija adalimumabom (40 mg/20 mg, 80 mg/40 mg i 160 mg/80 mg) uz skupinu bolesnika na placebo. Protokolom studije adalimumab je primijenjen supkutanom aplikacijom u vremenu 0 i nakon 2 tjedna. Statistički značajnu stopu remisije postigla je skupina bolesnika koja je adalimumab primala u dozi od 160 mg/80 mg ($p < 0,001$) što se i danas smatra optimalnom induksijskom dozom (36).

Studija CLASSIC II. uključila je inicijalno 276 bolesnika iz studije CLASSIC I., a nakon randomizacije u 4. tjednu u studiju koja je trajala 56 tjedna ušlo je 55 bolesnika koji su bili u remisiji u 0. i 4. tjednu studije. Nakon 56 tjedana u remisiji je bilo 79 % bolesnika koji su adalimumab primali svaki drugi tjedan, 83 % koji su lijek primali svaki tjedan te 44 % u skupini na placebo ($p < 0,05$). Rezultati su pokazali da je adalimumab učinkovitiji od placeba u održanju remisije (RR 1,82; 95 % CI 1,06-3,13). Nije bilo statistički značajne razlike primijenjenih doza adalimumaba (40 mg tjedno ili 40 mg svaki drugi tjedan) što je ušlo u terapijske protokole (37).

U studiji CHARM (*Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance*) pokazana je učinkovitost primjene adalimumaba na održanje remisije na većem broju ispitanika (854/778) nego li u studijama CLASSIC I. i II. Bolesnici su randomizirani na placebo, adalimumab 40 mg svaki tjedan i 40 mg svaki drugi tjedan. Ukupno je studiju koja je trajala 56 tjedana završilo 505 bolesnika (59 % od uključenih u studiju). Rezultati su potvrdili učinkovitost primjene adalimumaba u održanju remisije CB neovisno o dozi u usporedbi s placebo (12 %, 36 %, i 41 % $p < 0,001$) (38). Podaci dobiveni analizom rezultata iz studije CHARM nakon 56-tog tjedna pokazuju da je statistički značajno veći postotak bolesnika koji su bili na kontinuiranoj terapiji adalimumabom (51 % 40 mg svaki drugi tjedan i 49 % tjedno) bio u remisiji u odnosu na skupinu bolesnika koji su nakon induksijske terapije adalimumabom dobivali lijek na zahtjev ili intermitentno sukladno promjenama kliničke slike CB (38 %, $P < 0,05$) (39). Studija CHARM je pokazala smanjenje učestalosti hospitalizacija (48 % i 64 % smanjenje hospitalizacija zbog CB u razdoblju od 12 mjeseci) kao i kirurških zahvata u bolesnika koji su bili na aktivnoj terapiji adalimumabom (0,6 zahvata u bolesnika na terapiji adalimumabom te 3,8 kirurških zahvata u bolesnika na placebo na 100 bolesnika; $P < 0,05$) (40).

Analiza rezultata iz studije CHARM i njenog nastavka kao otvorene studije (ADHERE) uključila je bolesnike liječene adalimumabom do 116 tjedna i prva, je prospektivna, multicentrična analiza dvogodišnje učinkovitosti i sigurnosnog profila biološke terapije u liječenju CB. Značajno je istaknuti da su stopa remisije kao i poboljšanje HRQOL koja su dosegnuta u bolesnika liječenih adalimumabom do 26. tjedna studije CHARM održana na istoj razini dvije godine uz terapiju adalimumabom (41).

Studija GAIN (*Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders*) procjenjivala je učinkovitost primjene adalimumaba kao druge linije anti-TNF terapije u bolesnika s aktivnom CB koji nisu podnosili IFX ili gubitak učinka na prethodno primijenjenu terapiju IFX. Uključeno je 325 bolesnika koji su primali adalimumab 160/80 mg ili placebo u razmaku od 2 tjedna. Nakon 4 tjedna 21 % bolesnika na terapiji adalimumabom bilo je u kliničkoj remisiji naspram samo 7 % onih koji su dobivali placebo ($p < 0,001$) (42). Udio bolesnika u remisiji bio je niži nego u studijama CLASSIC I. i II. što se moglo djelomično objasniti mogućim razvojem rezistencije na čitavu skupinu anti-TNF pripravaka u bolesnika koji su razvili gubitak učinka na terapiju IFX. Naknadnim analizama rezultata studije GAIN došlo se do zaključka da istodobna primjena kortikosteroida povećava učestalost remisije nakon 4 tjedna od početka studije.

Nedavno su objavljeni rezultati studije EXTEND (*Efficacy of Adalimumab Through Endoscopic Healing*), placebom kontrolirane studije, koja nakon indukcije adalimumabom randomizira bolesnike na aktivnu terapiju adalimumabom ili placebom. Primarni cilj studije je procjena učinkovitosti adalimumaba u postizanju endoskopski vidljivog cijeljenja sluznice i/ili dosezanja dugotrajne remisije. Nakon 12 tjedana potpuno cijeljenje sluznice potvrđeno je u 28 % bolesnika na kontinuiranoj terapiji adalimumabom u usporedbi sa 13 % u bolesnika koji su primili samo indukcijsku terapiju ($p=0,056$). Nakon 52 tjedna u 24 % bolesnika održan je dosegnuti status cijeljenja sluznice, dok u indukcijskoj skupini nije bilo bolesnika s održanim integritetom sluznice (*"mucosal healing"*) ($P<0,001$). Osim toga, klinička remisija (procijenjena na temelju CDAI) postignuta je u većeg broja bolesnika koji su primali kontinuiranu terapiju adalimumabom u odnosu na bolesnike koji su primali placebo tijekom 12 tjedana (47 % vs 28 %; $P=,021$), odnosno 52 tjedna (33 % vs 9 %; $P=,001$) (43).

Rezultati studije EXTEND ukazuju i na mogućnost dosezanja duboke/trajne remisije kod kontinuirane primjene adalimumaba (44).

Colombel i sur. iznose rezultate primjene adalimumaba u liječenju fistula u CB. Od 117 bolesnika koji su imali aktivne fistule pri ulasku u studiju, 70 ih je randomizirano na terapiju adalimumabom, a 47 na placebo. Terapija adalimumabom bila je znatno učinkovitija u indukciji cijeljenja fistula ($p<0,05$) (45).

Nedavno objavljena multicentrična studija CARE bavila se procjenom kliničke učinkovitosti, utjecaja na ekstraintestinalne manifestacije i sigurnosti primjene adalimumaba u bolesnika sa srednje teškom ili teškom Crohnovom bolesti. U studiju je bilo uključeno 945 bolesnika koji su primali adalimumab (160/80 mg 0/2 tjedan, zatim 40 mg svaki drugi tjedan). Dvadeseti tjedan terapije adalimumabom 52 % bolesnika postiglo je remisiju (*Harvey Bradshaw* *pv Indeks* <5). Rezultati su pokazali da je veći broj bolesnika postignuo remisiju u skupini bolesnika koji nikada prije nisu uzimali infliksimab u odnosu na bolesnike koji su prethodno primali infliksimab (62 % vs. 42 %, $P<0,001$). Od 497 bolesnika koji su prije početka terapije adalimumabom imali ekstraintestinalne manifestacije, u 51 % u 20. tjednu terapije nije više bilo simptoma i znakova ekstraintestinalnih manifestacija. U 5 % bolesnika zabilježene su ozbiljne nuspojave, dok su kod manje od 1 % bolesnika zabilježene oportunističke infekcije ili maligna bolest (46).

2.2. Ulcerozni kolitis

Pozicioniranje adalimumaba kao moguće terapije u ulceroznom kolitisu aktualno je pitanje. U studiji Giesa i sur. uspoređivana je terapija IFX i adalimumabom u bolesnika s UC u indukciji kliničkog odgovora kao i terapije održavanja postignutog učinka. U skupini bolesnika na IFX klinički odgovor postignut je 96,4 % (27/28), a za adalimumab u 80 % (20/25) bolesnika ($P=0,0889$). Učestalost zadovoljavajućeg kliničkog odgovora na terapiju održavanja IFX (77,8 % (14/18) i adalimumabom (70,0 % (14/20) nije pokazala statistički značajnu razliku ($p=0,7190$) (47).

Adalimumab bi mogao biti učinkovita terapija u bolesnika s UC, uključujući i one koji su izgubili odgovor na IFX ili ne toleriraju terapiju IFX. Ovo su zaključci male studije na 20 bolesnika s UC, od kojih je 13 prethodno bilo i na terapiji IFX. Klinički odgovor na terapiju adalimumabom bio je 25 % nakon 8 tjedana i 50 % nakon 24 tjedna. Učestalost remisije bila je 5% u 8. tjednu i 20 % u 24. tjednu terapije (48).

Rezultati najnovije kontrolirane, randomizirane, dvostruko-slijepa studije Sandborna i sur., provedene na 494 bolesnika sa srednje teškim do teškim ulceroznim kolitisom, pokazali su da je adalimumab učinkovitiji od placeba u indukciji i održavanju kliničke remisije kod bolesnika kod kojih nije postignut zadovoljavajući klinički odgovor na konvencionalnu terapiju kortikosteroidima i imunosupresivima. Nakon 8 tjedana 16,5 % bolesnika koji su primali adalimumab (u dozi 160 mg/80 mg 0/2 tjedan, 40 mg svaki drugi tjedan) i 9,3 % bolesnika koji su primali placebo ($P=0,019$) postiglo je kliničku remisiju. Nakon 52 tjedna te vrijednosti su iznosile 17,3 % i 8,5 % ($P=0,004$) u korist bolesnika koji su primali adalimumab. Među bolesnicima koji do početka studije nikada prije nisu primali anti-TNF lijekove, nakon 8 tjedana 21,3 % bolesnika iz skupine koja je primala adalimumab, odnosno 11 % bolesnika koji su primali placebo ($P=0,017$) postiglo je remisiju, a nakon 52 tjedna 22 %, odnosno 12,4 % ($P=0,029$). Bolesnici koji su prije početka studije već primali anti-TNF lijekove imali su nižu stopu remisije (nakon 8 tjedana 9,2 % bolesnika koji su primali adalimumab, 6,9 % bolesnika koji su primali placebo ($P=0,559$); nakon 52 tjedna 10,2 % i 3 % ($P=0,039$)) (49).

3. CERTOLIZUMAB PEGOL

3.1. Crohnova bolest

Certolizumab pegol (certolizumab) je pegilirano anti-TNF antitijelo koje se primjenjuje supkutanom aplikacijom u dozi od 200 ili 400 mg. Studija Schreiber i sur.

provedena je na 292 bolesnika s umjereno teškom do teškom CB s ciljem potvrde učinkovitosti i mogućeg definiranja doze lijeka. Bolesnici su randomizirani na placebo, certolizumab 100 mg, 200 mg ili 400 mg po shemi 0, 4 i 8 tjedana. Primarni cilj studije bio je utvrditi postotak bolesnika s kliničkim odgovorom u 12-tom tjednu (sniženje CDAI za >100 bodova) ili ulazak u remisiju (CDAI <150). Nakon 12 tjedana povoljan klinički odgovor na terapiju certolizumabom od 400 mg postignut je u 44,4 % bolesnika, te visokih 35,6 % u bolesnika na placebo (p<0,278). Detaljnijim uvidom u studiju pokazan je statistički značajan učinak primjene lijeka nakon 10 tjedana, u 52 % bolesnika na aktivnoj terapiji postignut je zadovoljavajući klinički učinak, naspram 30,1 % bolesnika na placebo (p<0,006). Klinički odgovor na terapiju certolizumabom bio je bolji u bolesnika koji su u studiju ušli sa CRP≥10 mg/L. Nasuprot tome opažena je visoka stopa kliničkog odgovora u bolesnika na placebo s nižim vrijednostima CRP-a. Zaključak studije naznačio je mogućnost povoljnog učinka primjene certolizumaba u terapiji CB (50).

Dvije studije poznate kao Precise-1 i Precise-2 (*Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease Safety and Efficacy*) dizajnirane su u svrhu pojašnjenja uloge certolizumaba u liječenju bolesnika sa CB, a u svjetlu rezultata Schreiberove studije. U studiju Precise-1 uključena su 662 bolesnika s umjereno teškom do teškom CB koji su randomizirani na certolizumab 400 mg ili placebo po shemi 0, 2 i 4 te potom svakih 4 tjedna do 24. Primarni cilj bio je stopa indukcija kliničkog odgovora u 6. tjednu i održanje kliničkog odgovora u 6. i 26. tjednu. U bolesnika koji su imali vrijednost CRP-a najmanje 10 mg/L klinički odgovor nakon 6 tjedana imalo je 37 % na certolizumabu i 26 % bolesnika na placebo (p<0,04). Rezultati su bili slični i za ukupnu populaciju uključenu u studiju, neovisno o vrijednostima CRP-a, u 6. tjednu klinički odgovor imalo je 35 % bolesnika na certolizumabu te 27 % bolesnika na placebo (p<0,02). Slični su rezultati bili i u 26. tjednu, 23 % bolesnika na certolizumabu te 16 % na placebo imalo je klinički odgovor (p<0,02). Učestalost remisije nije se razlikovala unutar ispitivane populacije neovisno o terapiji (p<0,17). Zaključeno je da primjena certolizumaba kao induksijske terapije i terapije održavanja unutar ispitivane populacije pokazuje skromne učinke u dosezanju i održanju kliničkog odgovora, a nema učinka na postizanje remisije (51).

U studiji Precise-2 ispitivan je certolizumab u terapiji održavanja u odraslih bolesnika sa CB koji su nakon induksijske terapije certolizumabom 400 mg po shemi 0, 2 i 4 pokazali klinički odgovor (sniženje CDAI za više od 100 bodova). U 6. tjednu randomizirani su prema vrijednostima CRP-a na certolizumab 400 mg ili placebo svaka 4 tjedna do 24 tjedna studije uz praćenje i evaluaciju u 26. tjednu. U bolesnika koji su odgo-

vorili na uvodnu terapiju te potom uključeni u studiju, nakon 26 tjedana u remisiji je bilo 48 % bolesnika na certolizumabu te 29 % bolesnika na placebo (p<0,001). Rezultati su potvrdili učinkovitost primjene certolizumaba u održavanju dosegnutog kliničkog učinka i remisije nakon 26 tjedna kontinuirane terapije. Zaključeno je da ulazna vrijednost CRP-a ne diskriminira bolesnike glede učinka certolizumaba (52). U studiji Precise-2 održanje postignutog kliničkog odgovora uz certolizumab pegol bilo je 89,5 % u bolesnika kod kojih je dijagnoza CB postavljena unutar godinu dana (P<0,01 vs. placebo), u usporedbi sa 57,3 % bolesnika kod kojih je bolest trajala dulje od 5 godine (P<0,001 vs. placebo) (53).

Analizom subpopulacije bolesnika iz studije Precise-2, u kojih se javio gubitak učinka prethodne terapije IFX ili intolerancija na IFX uočeno je da oko 50 % bolesnika u kojih je IFX kao terapija kompromitiran ima koristi od primjene certolizumaba kao druge linije terapije (54).

Sandborn i sur. su u studiji poznatijoj po akronimu WELCOME ispitivali učinkovitost primjene certolizumaba u bolesnika koji su izgubili odgovor na terapiju IFX ili su razvili intoleranciju na IFX. Primarni cilj studije bio je dosezanje kliničkog odgovora nakon 6 tjedana, a sekundarni ciljevi bili su postizanje remisije nakon 6 tjedana te klinički odgovor i remisija nakon 26 tjedana. U otvorenom uvodnom dijelu studije 539 bolesnika primilo je certolizumab pegol po shemi 0, 2 i 4 tjedna. Nakon 6 tjedana klinički odgovor dosegnut je u 334 bolesnika (62%), a 212 od 539 (39,3 %) doseglo je kliničku remisiju (CDAI<150), 329 bolesnika randomizirano je na certolizumab 400 mg svaka dva ili četiri tjedna u razdoblju od 24 tjedna. Nakon 26 tjedana u remisiji je bilo 29,2 % i 30,4 % bolesnika (P=0,81). Iako su dizajnom studije svi bolesnici bili na aktivnoj terapiji ipak se može zaključiti da je certolizumab pegol učinkovit u liječenju podskupine bolesnika u kojih je daljnja primjena IFX kompromitirana (55,56).

4. PROCJENA UČINKOVITOSTI ANTI-TNF LIJEKOVA

Procjena učinkovitosti anti-TNF lijekova svodi se na nekoliko ključnih pitanja:

3.1. Kada učiniti procjenu i što ona uključuje?

Iako procjena učinkovitosti lijeka počinje njegovom primjenom i traje i nakon prestanka uzimanja lijeka, potrebno je procijeniti stanje bolesnika prije početka uzimanja lijeka. U početnoj obradi ispitujemo nekoli-

ko skupina parametara. Ponajprije je važno kvalitetno ispitati anamnezu i učiniti fizikalni pregled. U sklopu laboratorijskih parametara, a s obzirom na etiopatogenezu bolesti, bitno mjesto kao biljeg akutne faze upale ima CRP. Kao eventualna, ali slabija zamjena može se koristiti sedimentacija eritrocita. Kompletna krvna slika kao i jetrene transaminaze važan su pokazatelj s obzirom na nuspojave anti-TNF lijekova. U početnoj procjeni služimo se i endoskopskim metodama (kolonoskopija) koja u tom stadiju ima ponajprije evaluacijsku ulogu. U slučaju zahvaćenosti tankog crijeva odnosno komplikacija osnovne bolesti (fistule, stenoze,...) koristimo slikovne metode (CT/MR enterokliza/enterografija). Početnu procjenu zaokružujemo izračunavanjem bodovnih sustava (CDAI za Crohnovu bolest, odnosno CAI za ulcerozni kolitis) (3,57).

Učestalost kontrolnih pregleda dosadašnje su studije definirale poprilično uniformno, s većom potrebom kontrola prilikom uvođenja terapije (razdoblje indukcije) te rjeđim kontrolama u nastavku trajanja terapije. Tako su u studiji ACCENT I početne kontrole bile u 2., 6. i 10. tjednu, dok su u daljnjoj fazi studije kontrole bile svakih 8 tjedana, paralelno s primjenom terapije (1,16). U sklopu studije ACCENT II učinjene su kontrole periodično svaka 4 tjedna (2,14). Sveukupno gledajući, kompromis između sigurnosti i racionalnosti postiže se dvotjednim intervalnim praćenjem u prvih 6 tjedana te naknadnim praćenjem paralelno s uzimanjem lijeka, dakle svakih 8 tjedana (4, 58).

Kada govorimo o sadržaju procjene, tada opet govorimo o kompromisu racionalnosti i sigurnosti. Pritom redovne procjene trebaju sadržavati kompletnu krvnu sliku, CRP, jetrene transaminaze te kliničke simptome (broj stolica dnevno, razinu trbušne boli, ekstraintestinalne simptome, vrućicu, učestalost korištenja kortikosteroida) odnosno izračun CDAI/CAI bodovnog sustava (3,57).

Ključni trenutak u početnoj procjeni učinkovitosti terapije je vrijeme završetka razdoblja indukcije. Premda u različitim studijama procjena učinkovitosti varira od 2 tjedna (1,16), preko 4 (5,6,38) i 6 tjedana (2,14) do 14 tjedana (8,59), kompromisni je dogovor da su primarni nereaktivni oni pacijenti u kojih nema zadovoljavajućeg kliničkog odgovora u razdoblju od 8 do 12 tjedana od početka primjene terapije (9,60). Stoga je potonje razdoblje (8-12 tjedana od početka primjene terapije) najlogičniji izbor za primarnu procjenu učinkovitosti terapije. Dodatnu težinu procjeni učinkovitosti induksijske terapije, naročito kod graničnih slučajeva, može dati kolonoskopski pregled, odnosno nalaz cijeljenja sluznice (ukazuje na pozitivan odgovor na terapiju).

U pogledu daljnje procjene učinkovitosti terapije, nema veće diskrepancije; prije svakog sljedećeg ciklu-

sa procjenjuje se učinkovitost dominantno na temelju simptoma, CRP-a, odnosno vrijednosti CDAI/CAI (u pravilu svakih 8 tjedana) (10, 61).

3.2. Kada promijeniti dozu, a kada zamijeniti anti-TNF lijek?

Odgovore na postavljena pitanja teško je naći među postojećim studijama (11,62). Međutim, prema smjernicama ECCO-a objavljenim ove godine, pravilan pristup kod gubitka odgovora na terapiju anti-TNF u aktivnoj bolesti uključuje smanjenje intervala između doza ili povećanje doze biološkog lijeka prije zamjene drugim biološkim lijekom. Zamjena lijeka je učinkovit način kompenziranja nedostatka odgovora, međutim, taj pristup ograničava buduće terapijske opcije. Ako je prisutna intolerancija na primarni biološki lijek, naročito ako je ona značajna, tada je razumno primarni zamijeniti drugim biološkim lijekom. Primarni izostanak odgovora može se odrediti unutar 12 tjedana od početka terapije te dotični lijek zamijeniti alternativnim anti-TNF lijekom (3,12). Primjer toga je studija gdje je kod troje pacijenata (zbog perzistirajućeg lošeg nalaza CDAI-a i CRP-a) interval davanja infliksimaba skraćen sa 8 na 6 tjedana (8,59). U studiji, nažalost, osim osnovnih podataka nisu napisani kriteriji po kojima se pristupilo skraćanju intervala. Ako tijekom terapije dođe do gubitka odgovora i relapsa bolesti moguće je rješenje da se učestalost davanja infliksimaba smanji sa 8 na 6, odnosno adalimumaba sa 2 na 1 tjedan. Ako nakon perioda od 6 tjedana i dalje nema pozitivnog odgovora, tada se primijenjena doza povećava na dvostruku vrijednost (IFX s 5 na 10 mg/kg, odnosno ADA s 40 na 80 mg). Ako nakon daljnjih 6 tjedana nema reakcije, lijek se mijenja alternativnim anti-TNF lijekom. Potonji slučaj obrađivala je studija GAIN u kojoj se istraživalo učinkovitost adalimumaba kod sekundarne nereaktivnosti odnosno sekundarne intolerancije infliksimaba (13, 42). Učinak terapije je bio statistički značajniji u odnosu na placebo, međutim, rezultati su bili skromniji u odnosu na rezultate dobivene kod pacijenata koji nisu ranije primali infliksimab.

Kada se radi o primarnoj nereaktivnosti, tada pristup ponovno može biti različit. U velikom broju studija kod nereaktivnih pacijenata se biološka terapija prekidala. Racionalniji pristup uključio bi prijašnji algoritam. Ako nakon 6 tjedana ne bi bilo pozitivnog odgovora, tada bi se povećala doza biološkog lijeka. Ako i nakon daljnjih 6 tjedana ne bi bilo odgovora, tada bi se lijek prekidao i uvodio drugi biološki lijek (9, 60). Bez odgovarajućih randomiziranih slijepih placebo-kontroliranih prospektivnih kliničkih studija nemoguće je donijeti nedvosmisleni odluku.

Tablica 1.

Algoritam procjene učinkovitosti anti-TNF terapije

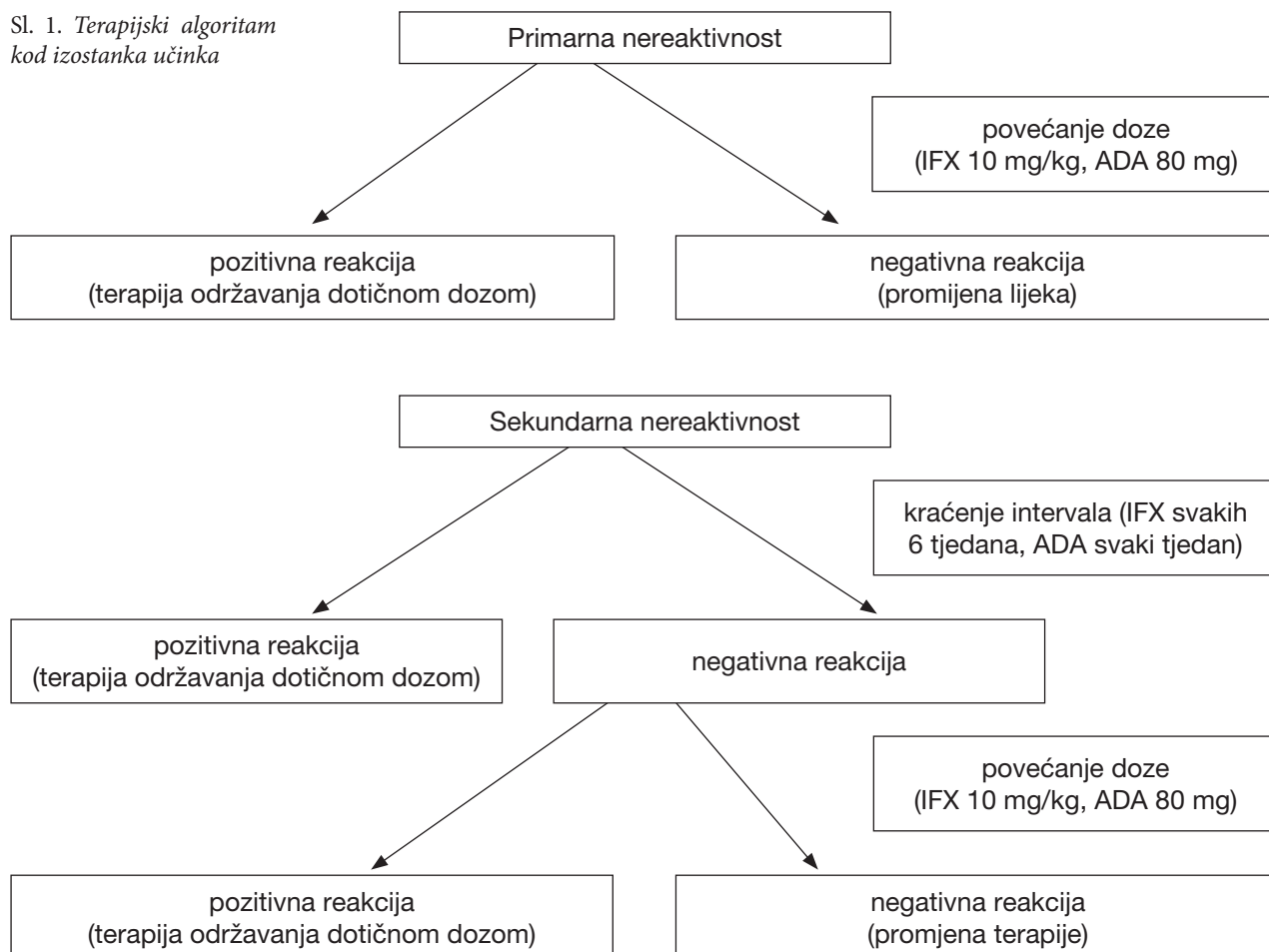
0. tjedan	početna provjera - anamneza, fizikalni pregled - CRP, KKS, jetrene aminotransferaze - CDAI / CAI - kolonoskopija - potencijalno CT / MR
2., 4., 6. tjedan	redovita provjera - učestalost simptoma - CRP, KKS, jetrene aminotransferaze - CDAI / CAI
10. tjedan	primarna provjera (primarna nereaktivnost) - potencijalno kolonoskopija (cijeljenje sluznice)
14. tjedan nadalje (svakih 8 tjedana)	redovite provjere

5. ZAKLJUČAK

Pristup upalnoj bolesti crijeva neovisan je o tipu upalne bolesti (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, nespecificirana upalna bolest crijeva), budući da su doze lijekova i način primjene identični za pojedine podskupine bolesti. Razlika je utoliko što u Crohnovoj bolesti postoji mogućnost zahvaćanja proksimalnih dijelova probavnog sustava (uloga ezofagogastroduodenoskopije) odnosno što se za te dvije bolesti koriste dva različita bodovna sustava (CDAI za Crohnovu bolest, odnosno CAI za ulcerozni kolitis). Također, primjena samih lijekova slična je za oba lijeka (infliksimab, adalimumab). Postoji razlika u indukciji (infliksimab 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu odnosno adalimumab 160 mg u 0., 80 mg u 2. i 40 mg u 4. tjednu) te vremenu ponavljanja doze (8 tjedana za infliksimab, 2 ili 4 tjedna za adalimumab) i načinu primjene (infliksimab intravenski, adalimumab supkutano), ali temeljne su ideje za oba lijeka identične.

Skraćen prikaz potencijalnih mjera za procjenu učinkovitosti anti-TNF terapije prikazan je u tablici 1 i na sl. 1.

Sl. 1. Terapijski algoritam kod izostanka učinka



LITERATURA

1. Travis SP, 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): i16-35.
2. Travis SP, Stange EF, Lémann M i sur. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 24-62.
3. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO i sur. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28-62.
4. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 644-53.
5. Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N i sur. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 92-101.
6. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ i sur. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
7. Stack WA, Mann SD, Roy AJ i sur. Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor-alpha in Crohn's disease. *Lancet* 1997; 349: 521-4.
8. McCabe RP, Woody J, van Deventer S i sur. A multicenter trial of cA2 anti-TNF chimeric monoclonal antibody in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110: A962.
9. D'Haens G, Baert F, van Assche G i sur. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-7.
10. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W i sur. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008; 57(Suppl 2): A1.
11. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W i sur. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-95.
12. Feagan B, MacDonald JWD, Panaccione R i sur. A randomized trial of methotrexate in combination with infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 294-5.
13. Present DH, Rutgeerts P, Targan S i sur. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
14. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN i sur. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
15. Sands BE, Blank MA, Patel K i sur. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 912-20.
16. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR i sur. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
17. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M i sur. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58: 492-500.
18. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M i sur. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1295-301.
19. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1460-6.
20. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L i sur. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009; 136: 441-50.
21. Regueiro M, Schraut WH, Baidoo L i sur. Two year follow-up of patients enrolled in the randomized controlled trial (RCT) of infliximab (IFX) for prevention of recurrent Crohn's disease (CD). *Gastroenterology* 2009; 136(Suppl 1): A-522.
22. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I i sur. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
23. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ i sur. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 83-8.
24. Kaser A, Mairinger T, Vogel W, Tilg H. Infliximab in severe steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 930-3.
25. Kohn A, Prantera C, Pera A i sur. Anti-tumour necrosis factor alpha (infliximab) in the treatment of severe ulcerative colitis: result of an open study on 13 patients. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 626-30.
26. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005112.
27. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B i sur. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
28. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S i sur. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52: 998-1002.
29. Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A i sur. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8: 231-3.
30. Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1167-71.
31. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG i sur. Infliximab reduces colectomy in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: colectomy analysis from ACT1 and ACT 2. *Gut* 2007; 56(Suppl III): A26.
32. Regueiro M, Curtis J, Plevy S. Infliximab for hospitalized patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40: 476-81.

33. Jakobovits S, Jewell DP, Travis SPL. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1055-60.
34. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH i sur. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 123-8.
35. Lees CW, Heys D, Ho G i sur. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 411-9.
36. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P i sur. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.
37. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P i sur. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 232-9.
38. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts i sur. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
39. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P i sur. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1170-9.
40. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ i sur. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1493-9.
41. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ i sur. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1296-309.
42. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R i sur. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-38.
43. Rutgeerts P, D'Haens G, Van Assche G i sur. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with moderate to severe Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012; 142: 1102-11.
44. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ i sur. Adalimumab Treatment Results in Deep Remission for Patients With Moderate to Severe Ileocolonic Crohn's Disease: Results From EXTEND. *Gastroenterology* 2010; 138: S518.
45. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ i sur. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 940-8.
46. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W i sur. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1-9.
47. Gies N, Kroeker KI, Wong K, Fedorak RN. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 522-8.
48. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB i sur. Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1302-7.
49. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W i sur. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.
50. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN i sur. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 807-18.
51. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S i sur. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228-38.
52. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC i sur. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 239-50.
53. Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R i sur. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECISE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1574-82.
54. Hanauer SB, Panes J, Colombel JF, Bloomfield R, Schreiber S, Sandborn WJ. Clinical trial: impact of prior infliximab therapy on the clinical response to certolizumab pegol maintenance therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 384-93.
55. Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G i sur. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 688-95.
56. Sandborn WJ, Vermeire S, D'Haens G i sur. Welcome: a randomized, double-blind, controlled trial comparing certolizumab pegol 400 mg every 2 weeks with every 4 weeks for maintenance of response and remission in patients with moderate to severe Crohn's Disease with secondary failure to infliximab. *Gastroenterology* 2009; 136(S1): A47.
57. Pache I, Rogler G, Felley C. TNF-alpha blockers in inflammatory bowel diseases: practical consensus recommendations and a user's guide. *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 278-87.
58. Pearce CB, Lawrance IC. Careful patient selection may improve response rates to infliximab in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1671-7.
59. Caviglia R, Ribolsi M, Rizzi M i sur. Maintenance of remission with infliximab in inflammatory bowel disease: efficacy and safety long-term follow-up. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5238-44.
60. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD i sur. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199-212.
61. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S i sur. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 761-9.
62. Youdim A, Vasiliauskas EA, Targan SR i sur. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 333-8.

S U M M A R Y

PLACE OF BIOLOGIC THERAPY IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES AND ASSESSMENT OF ITS EFFICACY

Ž. KRZNARIĆ^{1,3}, D. ŠTIMAC², N. FRANJIĆ², A. KUNOVIĆ³ and D. LJUBAS KELEČIĆ³

¹University of Zagreb Medical School, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Clinical Hospital Center Zagreb, ²Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Clinical Hospital Center Rijeka, University of Rijeka Medical School, and ³Nutritional Unit, Department of Medicine, Clinical Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia

Biological therapy (infliximab and adalimumab) in inflammatory bowel diseases is based on the IgG1 anti-TNF monoclonal antibodies with potent anti-inflammatory effects whose main mechanism of action is thought to be the induction of inflammatory cell apoptosis. Unquestionably, which arises from the most recent studies and meta-analysis, anti-TNF agents are an effective therapy primarily for the treatment of Crohn's disease, but also ulcerative colitis, in different clinical situations. Infliximab has the most extensive clinical trial data, but other biological agents, such as adalimumab and certolizumab pegol appear to have similar benefits. In terms of future research, more long-term data are needed for both certolizumab pegol in Crohn's disease and adalimumab in ulcerative colitis. Important role in the application of biological therapy is assessing its effectiveness and cost-benefit relationships that are estimated by regular follow-up. In the absence of response (primary and secondary) therapeutical options are dose increase, giving the drug in shorter intervals and substitution with other biological drug.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, biological therapy, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol