

# PROBIR NA OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE I CIJEPLJENJE PRIJE POČETKA BIOLOŠKE TERAPIJE

BRANKICA MIJANDRUŠIĆ SINČIĆ i ADRIANA VINCE<sup>1</sup>

*Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka i <sup>1</sup>Klinika za infektivne bolesti "Dr Fran Mihaljević", Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

Bolesnici koji primaju anti-TNF- $\alpha$  lijekove imaju povišeni rizik za oportunističke infekcije. Prije uvođenja terapije potreban je probir na: viruse hepatitisa, HIV, EBV, HPV, tuberkulozu, bakterijske i gljivične infekcije te parazite. Probir se sastoji od anamnestičkih podataka za ranije infektivne bolesti, ranija cijepljenja i putovanja u krajeve s endemskim bolestima. Klasični klinički pregled je potrebno nadopuniti stomatološkim i ginekološkim pregledom. Laboratorijski nalazi uključuju leukogram, aminotransferaze, C-reaktivni protein, analizu urina i urinokulturu, serologiju na hepatitis B i C, HIV te EBV. Serologija za varicella zoster virus (VZV) ovisi o anamnestičkim podacima. U slučaju boravka u tropima potrebna je analiza stolice i serologija na strongiloidijazu. Od ostalih pregleda obavezan je radiogram pluća, PPD i serološka dijagnoza tuberkuloze testom IGRA (od engl. *Interferon Gamma Release test*). Kod sumnje na intraabdominalni apsces preporučuje se magnetska rezonancija abdomena. Prisustvo apscesa te pogoršanje kolitisa uzrokovano toksinom *Clostridium difficile* ili CMV infekcijom su apsolutna kontraindikacija za uporabu anti-TNF- $\alpha$ . Cijepljenje živim cjepivom je kontraindicirano u bolesnika na terapiji anti-TNF- $\alpha$  lijekovima. Sve seronegativne bolesnike treba cijepiti cjepivom hepatitisa B. Cjepivo protiv sezonske gripe preporuča se aplicirati jednom godišnje, a 23-valentno pneumokokno cjepivo jednom u pet godina. Ovisno o anamnezi i serologiji bolesnike cijepimo VZV cjepivom uz poseban oprez, dok se cijepljenje protiv humanog papiloma virusa (HPV) provodi u žena do 23. godine života i nakon uzimanja cervikalnog brisa.

**Ključne riječi:** anti-TNF- $\alpha$ , oportunističke infekcije, cijepljenje

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Brankica Sinčić Mijandrušić, dr. med.  
Zavod za gastroenterologiju  
Klinika za unutrašnje bolesti  
Klinički bolnički centar Rijeka  
Krešimirova 42  
51000 Rijeka, Hrvatska  
E-pošta: bsincic@gmail.com

## 1. UVOD

Blokatori tumor nekrotizirajućeg čimbenika alfa (TNF- $\alpha$ ) su značajan napredak u liječenju upalnih bolesti crijeva i to u indukciji i održavanju remisije bolesti (1,2) te postizanju mukoznog cijeljenja (3). U Republici Hrvatskoj registrirana su dva anti-TNF lijeka za upalne bolesti crijeva, infliksimab i adalimumab. Iako se radi o apsolutno niskom i, s obzirom na dobrobit terapije, prihvatljivom broju nuspojava bolesnici liječeni anti-TNF- $\alpha$  lijekovima imaju povišeni rizik za oportunističke infekcije (4). Prema dvogodišnjim podacima registra TREAT rizik za ozbiljne infekcije povezane s terapijom infliksimabom bio je sličan riziku uzimanja konvencionalne imunosupresivne terapije (5). Izvješće o sigurnosti adalimumaba koje je uključilo šest studija navodi da je samo 1,8 % bolesnika imalo oportu-

nističku infekciju i to najčešće oralnu kandidozu (6). Nadalje, valja naglasiti da se rizik za oportunističke infekcije povećava kombinacijom anti-TNF- $\alpha$  lijeka s drugim imunosupresivima, posebno kortikosteroidima (7). Pothranjenost i starija dob te drugi komorbiditeti dodatni su rizik za oportunističke infekcije (8). Problemi vezani uz prevenciju, dijagnostiku i liječenje oportunističkih infekcija u upalnim bolestima crijeva temeljito su obrađeni i objavljeni u smjernicama Europske udruge za Crohnovu bolest i kolitis (engl. *European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO*) za odrasle (8) te u recentnim pedijatrijskim smjernicama (9). Cilj je ovoga rada, uz već ranije objavljeni rad u svezi pripreme bolesnika za anti-TNF $\alpha$  terapiju (10), iznijeti hrvatske smjernice za probir na oportunističke infekcije i cijepljenje prije početka anti-TNF- $\alpha$  terapije.

## 2. HEPATITIS B VIRUS, HEPATITIS C VIRUS I HIV

### 2.1. Hepatitis B virus

U većine bolesnika inficiranih virusom hepatitisa B koji su dobivali anti-TNF- $\alpha$ , bez istodobne antivirusne terapije došlo je do porasta viremije i porasta aminotransferaza uz pogoršanje jetrene funkcije (11). Prije započinjanja terapije obavezan je probir na hepatitis B infekciju (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) (8,11-14). Prema literaturi i zaključcima Hrvatske konsenzus konferencije o svezi hepatitisa B i biološke terapije u upalnim bolestima crijeva navodimo sljedeće smjernice:

- a) U seronegativnih bolesnika neophodno je cijepljenje prije započinjanja terapije s anti-TNF- $\alpha$ .
- b) Akutna hepatitis B infekcija je kontraindikacija za imunosupresivnu terapiju uključujući i anti-TNF- $\alpha$ .
- c) Bolesnici s kronično aktivnom HBV infekcijom trebaju dobivati terapiju. Poželjna je aplikacija nukleozid/nukleotid analoga, jer interferonska terapija može pogoršati upalnu bolest crijeva.
- d) U HBsAg +(ve) nositelja, neovisno o stupnju viremije, potrebna je profilaksa nukleozid/nukleotid analogima i to dva tjedna prije započinjanja terapije anti-TNF- $\alpha$  i nastaviti terapiju još šest mjeseci nakon njezina ukidanja.

### 2.2. Hepatitis C virus

Čini se da TNF- $\alpha$  sudjeluje u patogenezi kroničnog hepatitisa C tako što započinje apoptozu hepatocita i perpetuira upalu (12). U bolesnika s visokim vrijednostima TNF- $\alpha$  slabija je učinkovitost interferonske terapije (11). Postoje podatci o uporabi blokatora TNF- $\alpha$  u terapiji kroničnog hepatitisa C zajedno s interferonom  $\alpha$ -2b i ribavirinom (12). Stoga, u kroničnom hepatitisu C nisu potrebne specijalne mjere s obzirom na vjerojatno povoljan utjecaj anti TNF- $\alpha$  na obje bolesti (kronični hepatitis i upalnu bolest crijeva). Iako se u ranijoj literaturi preporučala serologija na C hepatitis (14), za sada nema konsensusa o potrebi testiranja na hepatitis C prije započinjanja anti-TNF- $\alpha$  terapije (8). Preporuka Hrvatskog konsensus sastanka je da se bolesnicima učini i serologija na C hepatitis. Postoje kontroverze oko uporabe interferona u liječenju kroničnog hepatitisa C u bolesnika s Crohnovom bolesti, dok uporaba interferona sa svrhom liječenja HCV infekcije nije pokazala neželjenih nuspojava u ulceroznom kolitisu. Ipak, odluka o načinu liječenja ovisi o težini upalne bolesti crijeva i stadiju jetrene bolesti (8).

### 2.3. HIV infekcija

Uloga TNF- $\alpha$  u patogenezi HIV infekcije za sada nije u potpunosti određena, ali vjerojatno je da TNF- $\alpha$  po-

spješuje replikaciju virusa (11). Nekontrahirana HIV infekcija je kontraindikacija za terapiju anti-TNF- $\alpha$  (13). No, uz uporabu učinkovite antivirusne HAART terapije (od engl. *Highly Active Antiretroviral Therapy*) moguća je kontrola virusne replikacije i uporaba blokatora TNF- $\alpha$  u HIV inficiranih osoba s visokim brojem CD4+ T limfocita (više od 500/mL) pod uvjetom da su stabilni na antivirusnoj terapiji (14). Postoje kontroverze u svezi uporabe antivirusne terapije u HIV pozitivnih bolesnika bez supresije CD4 stanica, a u kojih se planira anti-TNF- $\alpha$  terapija (11). No, svi bolesnici s upalnim bolestima crijeva prije uporabe imunomodulatorne ili biološke terapije moraju:

- a) učiniti serološko testiranje na HIV infekciju.
- b) u visoko rizičnih bolesnika potrebno je i retestiranje.
- c) kod sumnje na akutnu HIV infekciju potreban je PCR .

## 3. HERPES VIRUSI (CMV, HSV, VZV, EBV)

Herpes virusi su ubikvitarni u većine populacija. U više od 90 % odraslih bolesnika prisutna je serološka potvrda o ekspoziciji navedenim virusima. TNF- $\alpha$  ima značajnu ulogu u regulaciji replikacije i diseminacije herpes virusa. Reaktivacija herpes virusa relativno je česta u bolesnika na anti-TNF- $\alpha$  terapiji (11).

### 3.1. Cytomegalovirus (CMV)

Prema ECCO konsenzusu (8), nije potreban probir za latentnu ili subkliničku CMV infekciju prije započinjanja anti-TNF- $\alpha$  terapije. Međutim, u slučaju relapsa ili pogoršanja kolitisa na terapiju, CMV kolitis mora biti isključen PCR-om ili imunohistokemijski. Dokazana replikacija CMV je kontraindikacija za uvođenje anti-TNF- $\alpha$  (8,13).

### 3.2. Herpes simplex virus (HSV)

Probir na latentnu HSV infekciju nije neophodan. U slučaju recidivirajuće labijalne ili genitalne HSV infekcije potrebno je razmotriti oralnu antivirusnu terapiju (8).

### 3.3. Varicella zoster virus (VZV)

Serologija na VZV potrebna je u slučaju negativne anamneze za preboljele vodene kozice ili herpes zoster, a cijepljenje ovisi o nalazu. Radi se o živom cjepivu i bolesnici se moraju cijepiti prije ili nakon uporabe imunomodulacijske terapije (8).

### 3.4. Epstein-Barrov virus (EBV)

Prema ECCO smjernicama (8) ne postoji preporuka za probir na latentnu ili subkliničku EBV infekciju prije započinjanja imunomodulacijske terapije. Međutim, poznat je direktan negativan utjecaj tiopurina na kontrolu proliferacije EBV-inficiranih limfocita i snažna povezanost EBV-pozitivnih limfoma i uporabe tiopurina (15). Bolesnici u prvim mjesecima anti-TNF- $\alpha$  terapije najčešće dobivaju kombiniranu terapiju s azatioprinom pa bi bilo od koristi poznavanje EBV statusa prije započinjanja biološke terapije. U slučaju pojave EBV povezanih limfoma tijekom imunosupresivne terapije potreban je prekid terapije (8).

## 4. HUMANI PAPILOMA VIRUS (HPV)

Humani papiloma virus je najčešća spolno prenosiva bolest. Opisano je oko četrdeset tipova HPV koji se nadalje dijele u dvije skupine. "Niskorizični" tipovi virusa povezani su s blagom displazijom, dok su "visokorizični" tipovi virusa povezani s displazijom visokog stupnja te neoplazmama cerviksa i anusa (16). Obavezan je ginekološki pregled i uzimanje cervikalnog brisa prije započinjanja terapije blokatorom TNF- $\alpha$  (8, 11).

## 5. PROBIR NA TUBERKULOZU

Terapija blokatorima TNF- $\alpha$  može dovesti do reaktivacije granulomatozne upale u koje je imunološki odgovor na infekciju predominantno ovisan o makrofazima. Stoga je najvažnije isključiti aktivnu i latentnu tuberkulozu (TBC) u bolesnika u kojih se planira uvođenje terapije anti-TNF- $\alpha$  (17). Rizik za pojavu TBC je od četiri do dvadeset puta veći nakon uporabe biološke terapije, a najčešće se radi o ekstrapulmonalnim ili diseminiranim oblicima bolesti. Pojava TBC kratko nakon uvođenja anti-TNF- $\alpha$  ide u prilog reaktivacije latentne TBC (18). I infliksimab i adalimumab imaju isti rizik za razvoj TBC infekcije i probir je neophodan kod svake biološke terapije (19).

Probir na TBC uključuje: detaljne anamnestičke i epidemiološke podatke, tuberkulinski kožni test (PPD), radiogram pluća i *Interferon Gamma Release Assay* test (IGRA). U Hrvatskoj gdje se provodi obavezno BCG cijepljenje rezultat kožnog testa može biti lažno pozitivan. Radi imunokompromitiranosti bolesnika i imunosupresivne terapije koja prethodi uvođenju biološke terapije, PPD test može biti i lažno negativan. Nadalje, rezultat PPD testa nije pouzdan ako bolesnik uzima kortikosteroide duže od mjesec dana te imunosupresivnu terapiju dulje od tri mjeseca (8,17-19). God.

2001. je u uporabu uveden test IGRA radi otkrivanja latentne TBC. Test se temelji na određivanju količine oslobođenog interferona- $\gamma$  iz senzibiliziranih limfocita ispitanika inkubiranih s pročišćenim proteinima *Mycobacterium tuberculosis*. Test ne ovisi o BCG-u, specifičniji je i senzitivniji i u imunokompetentnih i u imunokompromitiranih ispitanika u odnosu na PPD (20). Prema zaključku Hrvatskog konsensus sastanka svi bolesnici moraju biti podvrgnuti imunološkom testu IGRA prije započinjanja terapije s anti-TNF- $\alpha$  lijekom. Latentna TBC (pozitivan test IGRA, uz negativan nalaz sputuma na BK) je kontraindikacija za terapiju anti-TNF- $\alpha$  i potrebno je započeti kemoprofilaksu izoniazidom u dozi od 5 mg/kg TT. Nakon dva mjeseca, iznimno nakon mjesec dana kemoprofilakse, može se u terapiju uvesti anti-TNF- $\alpha$ . Terapiju izoniazidom treba nastaviti tijekom šest mjeseci (19).

## 6. BAKTERIJSKE INFEKCIJE

Prisustvo apscesa je apsolutna kontraindikacija za aplikaciju anti-TNF- $\alpha$  (21). Sumnja na intraabdominalni apsces mora se isključiti, najbolje magnetskom rezonancijom. Kod svakog relapsa kolitisa, a prije uvođenja imunomodulacijske terapije potrebno je osim CMV, isključiti i superinfekciju s *Clostridium difficile*. Neophodno je učiniti test na *Clostridium difficile* A i B endotoksin u stolici. Pozitivan test je kontraindikacija za aplikaciju anti-TNF- $\alpha$  (8,13). U bolesnika s recidivirajućim urinarnim infekcijama potrebno je učiniti urinokulturu (13). Bolesnici na imunomodulacijskoj terapiji imaju povećani rizik za razvoj pneumokoknih infekcija. Prevencija se sastoji u redovitom cijepljenju. Bolesnici na imunomodulacijskoj terapiji s upalom pluća moraju se testirati i na bakteriju *Legionella pneumophila*.

Nadalje, u bolesnika s imunomodulatornom terapijom postoji rizik za teške infekcije sa *Salmonella enteritidis* i *Salmonella typhimurium*. Prevencija se sastoji od striktnih higijenskih mjera u svezi hrane (jaja, sirovo meso i mlijeko). Sistemna i infekcija centralnog nervnog sustava s *Listeria monocytogenes* može se javiti u bolesnika na anti-TNF terapiji u kombinaciji s drugom imunomodulatornom terapijom. Mjere prevencije su izbjegavanje sirovog mesa i povrća, nepasteriziranog mlijeka i sira. Bolesnici na anti-TNF terapiji uz kortikosteroide imaju povišeni rizik za sustavnu ili kožnu infekciju uzrokovanu s *Nocardia species*. Mjera prevencije je izbjegavanje direktnog kontakta sa zemljom ili kontaminiranom prašinom (8)

## 7. INFEKCIJE GLJIVICAMA I PARAZITIMA

Rizik od gljivičnih infekcija i parazita u bolesnika s upalnim bolestima crijeva nije u potpunosti kvantificiran. Sistemske infekcije su rijetke, ali s visokim mortalitetom. Ne postoji cjepivo za gljivične infekcije, a nije indicirana ni primarna profilaksa. Prema ECCO smjernicama nema potrebe za probir na gljivice i parazite prije imunomodulacijske terapije (8). Iako je niska razina dokaza i stupanj preporuke (EL4, RG D), preporuča se kemoprofilaksa co-trimoksazolom za pneumoniju *Pneumocystis jiroveci* u bolesnika s trojnom imunomodulatornom terapijom, ako je jedan od lijekova infliksimab ili kalcineurinski inhibitor. U slučaju pojave gljivične i parazitarne infekcije neophodna je konzultacija infektologa.

## 8. CIJEPLJENJE

Cijepljenje živim cjepivom je kontraindicirano u bolesnika s upalnim bolestima crijeva koji su u terapiji kortikosteroidima u dozi većoj od 20 mg/dan prednisona, imunosupresivima i/ili blokatorima TNF- $\alpha$  (13). Prema ECCO smjernicama (8) u svakog bolesnika s upalnom bolesti crijeva osim redovitog cijepljenja treba razmotriti i sljedećih pet cjepiva:

- U svih seronegativnih bolesnika preporučuje se cijepljenje hepatitis B cjepivom.
- Cijepljenje za vodene kozice indicirano je u bolesnika s negativnom anamnezom za preboljele vodene kozice ili herpes zoster te u bolesnika koji nisu cijepljeni i imaju negativan serološki test na VZV. S obzirom da se radi o živoj vakcini cijepljenje se provodi isključivo u vremenu kada bolesnici ne uzimaju imunosupresivnu terapiju- najmanje tri tjedna prije i tri ili više mjeseci nakon prestanka terapije.
- Humani papiloma virus (HPV) cjepivo se aplicira u dobi između 11. i 12. godina. Djevojke se mogu cijepiti još i u dobi od 13 do 18 godina. Ne preporučuje se cijepljenje muškaraca niti djevojčica prije 9 godina i žena starijih od 26 godina. Cjepivo je neživo i može se aplicirati u imunokompromitiranih bolesnika.
- Trovalentno inaktivirano cjepivo protiv sezonske gripe preporučuje se svim bolesnicima s upalnim bolestima crijeva. Cjepivo ne utječe na aktivnost bolesti i nije potrebna kontrola serokonverzije unatoč imunosupresivnoj terapiji. Kontraindicirana je uporaba živog atenuiranog cjepiva.
- Preporuča se cijepljenje 23-valentnim pneumokoknim cjepivom jednom u pet godina.
- U bolesnika koji putuje u krajeve s endemskim bolestima neophodna je konzultacija infektologa u svezi cijepljenja.

Tablica 1.

Probir na oportunističke infekcije i cijepljenje prije početka biološke terapije

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

## ZAKLJUČAK

Probir na virusne infekcije u svih bolesnika prije terapije blokatorima TNF- $\alpha$  obuhvaća hepatitis B i C, HIV, EBV i HPV. Nadalje, obvezan je probir na aktivnu i latentnu tuberkulozu koji čini detaljna anamneza, radiogram pluća, PPD i test IGRA. Prisustvo apscesa te pogoršanje kolitisa uzrokovano toksinom *Clostridium difficile* ili CMV infekcijom apsolutna su kontraindikacija za uporabu anti-TNF- $\alpha$ . U bolesnika s recidivirajućim urinarnim infekcijama potrebno je učiniti urinokulturu. Cijepljenje živim cjepivom je kontraindicirano za vrijeme anti-TNF- $\alpha$  terapije. Prije započinjanja terapije potrebno je cijepljenje protiv hepatitisa B, a VZV i HPV u specifičnim slučajevima. Jednom godišnje aplicira se neživo cjepivo za sezonsku gripu, a jednom u pet godina pneumokokno cjepivo. Za praktičnu uporabu preporuke za probir prije započinjanja terapije prikazane su u tablici 1.

## L I T E R A T U R A

1. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD003574. DOI 10.1002/14651858.CD003574.pub2.
2. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006893. DOI: 10.1002/14651858.CD006893.
3. Baert F, Moortgat L, Van Assche G i sur. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 463-8.
4. Sandborn WJ. State-of-the Art: Immunosuppression and biologic therapy. *Dig Dis* 2010; 28: 536-42.
5. 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.
6. Colombel JF, Sandborn WJ, Panaccione R i sur. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1308-19.
7. Hoentjen F, Bodengraven A. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2067-73.
8. 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 Col* 2009; 3: 47-91.
9. Weereman-Wauters G, de Rider L, Veres G i sur. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto group commentary. *JPGN* 2012; 54: 830-7.
10. Mijandrušić Sinčić B. Priprema bolesnika s upalnim bolestima crijeva za primjenu blokatora tumor-nekrotizirajućeg faktora alfa. *Medicina* 2010; 46: 29-36.
11. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. Review article: chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31: 20-34.
12. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor alfa antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1217-28.
13. 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.
14. 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.
15. Vos AC, Bakal N, Minee RC i sur. Risk of malignant lymphoma in patients with inflammatory bowel disease: a Dutch nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 140: 221-30.
16. Hsneq PR. Human papillomavirus, genital warts and vaccines. *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42: 101-6.
17. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 147-52.
18. Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 19-30.
19. Popović-Grle S, Babić-Naglić Đ. Dijagnostika latentne tuberkuloze (TB) odraslih cijepljenih bolesnika (BCG) u Hrvatskoj prije uvođenja terapije antagonistima faktora tumorske nekroze. *Reumatizam* 2008; 55: 31-5.
20. Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for using the QuantiFERON<sup>®</sup>-TB test for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Recom Rep* 2003; 52: 15-18.
21. 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 Crohn's Col* 2010; 4: 28-62.

S U M M A R Y

SCREENING FOR OPPORTUNISTIC INFECTIONS AND VACCINATION BEFORE  
INTRODUCTION OF BIOLOGIC THERAPY

B. SINČIĆ MIJANDRUŠIĆ and A. VINCE<sup>1</sup>

*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,  
Rijeka Clinical Hospital Center School of Medicine, University of Rijeka, Rijeka and  
<sup>1</sup>Dr Fran Mihaljević Clinical Hospital for Infectious Diseases, School of Medicine,  
University of Zagreb, Zagreb, Croatia*

Patients on anti-TNF $\alpha$  medications carry a higher risk for developing opportunistic infections. In order to introduce anti-TNF $\alpha$  therapy, screening for hepatitis viruses B and C, HIV, EBV, HPV, TBC, bacterial, fungal and parasitic infections should be performed. Screening involves patient's history of earlier infectious diseases, vaccinations and traveling to parts of the world with endemic diseases. Clinical examination should be supplemented with stomatologic and gynecologic exams. Laboratory results include leukogram, transaminases, C-reactive protein, urine analysis, hepatitis B, C, HIV and EBV serology. Varicella zoster virus serology depends on past medical history. If the patient has traveled to tropical areas, both stool analysis and strongiloidiasis serology should be performed. Other mandatory examinations include chest radiography, PPD and TBC serology using *interferon gamma release test (IGRA)*. If suspecting intra-abdominal abscess, magnetic resonance of the abdomen is recommended. In case of abscess, CMV or *Clostridium difficile* colitis anti-TNF- $\alpha$  therapy is contraindicated. Live vaccine application is contraindicated in patients receiving anti-TNF $\alpha$  therapy. All seronegative patients should be vaccinated against hepatitis B virus. Seasonal flu vaccination is recommended to be applied yearly and pneumococcal polysaccharide vaccine once in every five years. Based on the past medical history and serologic results, patients are vaccinated against VZV with extra precaution. Human papilloma virus vaccination is performed in a group of women under 23 years of age, after gathering cervical smear sample analysis.

*Key words:* anti-TNF $\alpha$ , opportunistic infections, vaccination