

MJESTO ANTI-TNF TERAPIJE U LIJEČENJU ULCEROZNOG KOLITISA

SILVIJA ČUKOVIĆ-ČAVKA, BORIS VUCELIĆ, MARIJA CRNČEVIĆ UREK,
MARKO BRINAR i NIKŠA TURK

*Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Zagreb, Hrvatska*

S obzirom na činjenicu da TNF ima važnu ulogu u patogenezi upalnih bolesti crijeva, u liječenju ulceroznog kolitisa upotrebljavaju se anti-TNF lijekovi. Iako su ovi lijekovi značajno unaprijedili liječenje bolesnika, imunogeničnost ograničava njihove mogućnosti u kliničkoj primjeni. Infliksimab i adalimumab su učinkoviti u postizanju i održavanju remisije u ambulantnih bolesnika s umjereno teškim i teškim ulceroznim kolitisom. Biološki lijekovi mogu biti i lijek izbora za liječenje bolesnika s refraktornim proktitisom i refraktornim *pouchitis*-om. U hospitaliziranih bolesnika s teškim akutnim kolitisom refraktornih na intravensku primjenu kortikosteroida može se primijeniti infliksimab kao druga linija terapije, ali je adekvatna dugotrajna terapija održavanja s anti-TNF lijekom potrebna za dugoročni učinak. S obzirom na poznate rizike i nuspojave anti-TNF lijekova nužna su buduća istraživanja, osobito o problemu konkomitantne terapije tiopurinskim lijekovima.

Ključne riječi: ulcerozni kolitis, liječenje, anti-TNF lijek, infliksimab, adalimumab

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Silvija Čuković-Čavka, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinički bolnički centar Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Kišpatičeva ul. 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: silvija.cukovic@gmail.com

1. UVOD

Ulcerozni kolitis je kronična upalna bolest sluznice debelog crijeva, neizlječiva, po tijeku nepredvidiva, a tijekom života približno 20 % bolesnika razvije tešku ataku koja zahtijeva hospitalizaciju i parenteralnu primjenu kortikosteroida. Osnovni ciljevi u liječenju ulceroznog kolitisa su uspostava remisije, povećanje kvalitete života i sprječavanje kolektomije (1,2). Dugo vremena se smatralo da je dominantni cilj liječenja uspostava kliničke remisije, ali s obzirom na opažanje da cijeljenje sluznice ima pozitivan utjecaj na daljnji tijek bolesti, da smanjuje rizik razvoja karcinoma kolona, potrebu za kirurškim zahvatom i bolničkim liječenjem recentno je potvrđena neupitna važnost cijeljenja sluznice ne samo u Crohnovoj bolesti nego i u ulceroznom kolitisu (3-6).

Odabir lijeka za liječenje ulceroznog kolitisa primarno ovisi o aktivnosti i proširenosti bolesti te ih je najbolje odrediti prije nego što je liječenje započeto od-

nosno reevaluirati kada je odgovor na uvedeni lijek slab i spor. Kako bi se terapiju optimiziralo, iznimno je važno objasniti bolesnicima sve korake u terapijskom postupku, ali i kompletnu strategiju kako bismo mogli aktivno sudjelovati i na taj način pridonijeti boljem uspjehu (1).

Iako nam stoje na raspolaganju razni klasični protuupalni lijekovi, ulcerozni kolitis nije moguće izliječiti medikamentno. S obzirom na to da se smatra da je poremećeni imunološki odgovor u podlozi nastanka upalne bolesti crijeva pa tako i ulceroznog kolitisa dizajnirane su različite nove molekule koje interferiraju s upalnim stanicama, receptorima i medijatorima (7). Među njima svakako vrlo značajnu ulogu imaju anti-TNF molekule. Naime, dokazano je da je TNF-alfa, u ulceroznom kolitisu kao i u Crohnovoj bolesti važan medijator upalnog odgovora te je registriran u visokim koncentracijama u sluznici debelog crijeva, a registriran je i u stolici i urinu ovih bolesnika (8,9).

Uvođenje bioloških lijekova u terapijski algoritam, osobito anti-TNF lijekova, onim bolesnicima kod kojih nema odgovora na klasične protutupalne lijekove (aminosalicilati, kortikosteroidi i klasični imunosupresivi) značajno je unaprijedilo liječenje tih bolesnika (10). Anti-TNF protutijela, infliksimab, a recentno i adalimumab dokazano su učinkoviti u liječenju ulceroznog kolitisa. Učinkovitost infliksimaba je dokazana u postizanju remisije, održavanju remisije i cijeljenju sluznice u bolesnika s ulceroznim kolitisom (11-15). Na temelju studija kojima mu je dokazana učinkovitost, adalimumab je također recentno potvrđen kao lijek izbora za liječenje ulceroznog kolitisa (16,17). Na sceni bioloških lijekova 2008. godine se pojavio golimumab. Golimumab je potpuno humano anti-TNF alfa protutijelo IgG1 klase koje se već primjenjuje u liječenju reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa (18). Recentno je objavljena njegova učinkovitost i u liječenju srednje teškog i teškog ulceroznog kolitisa (19, 20).

2. INFLIKSIMAB U LIJEČENJU ULCEROZNOG KOLITISA

2.1. Rezultati učinkovitosti infliksimaba

2.1.a. Srednje teški i teški ulcerozni kolitis refrakteran na primjenu peroralnih kortikosteroida i/ili imunomodulatora

Nakon prvih rezultata objavljenih 2000. godine u obliku kongresnog sažetka uslijedilo je više *open-label* i randomiziranih studija o učinkovitosti infliksimaba u ulceroznom kolitisu (21).

Ključno mjesto svakako zauzimaju dvije najveće studije, multicentrične, randomizirane, placebo kontrolirane, ACT (*Active Ulcerative Colitis Trial*) 1 i 2, kojima je dokazana učinkovitost primjene infliksimaba u postizanju i održavanju remisije u bolesnika s UC (11). Navedene studije započete su krajem 2002. godine, a završene krajem 2004. godine nakon čega je uslijedilo 2005. godine odobrenje za upotrebu lijeka od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA). U svaku od navedenih studija (ACT 1 i ACT 2) bila su uključena 364 bolesnika, a infliksimab je bio primijenjen u indukcijskom protokolu (0, 2, 6 tjedana) u dozi od 5 mg/kg TT ili 10 mg/kg TT, a treća je skupina primala placebo. Nakon indukcije bolesnici su primali lijek svakih 8 tjedana. Studije su bile fokusirane na bolesnike s aktivnim ulceroznim kolitisom refrakternim na oralno primijenjeni kortikosteroid i/ili tiopurin (azatioprin i 6-MP) (ACT 1) ili na bolesnike refrakterne na najmanje jedan standardni lijek (5-ASA, kortikosteroid ili imunosupresiv (ACT 2) (11). U ACT 1 bolesnici su praćeni

ukupno 54 tjedna, a u ACT 2 30 tjedana. Primarni cilj ACT 1 studije bio je klinički odgovor, a on je postignut u 37,2 % bolesnika u skupini koja je primala placebo, u 69,4 % u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg i u 61,5 % bolesnika koji su primali infliksimab u dozi od 10 mg/kg ($p < 0,001$). Remisija (definirana kao *Mayo score* 2 ili manje s time da niti jedan individualni *subscore* ne prelazi 1 bod) postignuta je u značajno većem, praktički dvostruko većem broju bolesnika, liječenih infliksimabom u svim promatranim vremenskim točkama istraživanja. U studiji ACT 1 u 54. tjednu remisija je zabilježena u 34 % bolesnika za razliku od 17 % u placebo skupini. U ACT 2 u 30. tjednu remisija je zabilježena u 26 % i 36 % bolesnika za razliku od 11 % u placebo skupini.

Promatrano endoskopsko cijepljenje definirano kao *Mayo subscore* 0 ili 1 bilo je prisutno značajno češće u skupinama liječenih infliksimabom u komparaciji s placeboom.

Osim toga, bolesnici liječeni infliksimabom i u studiji ACT 1 i u ACT 2 morali su biti kolektomirani značajno rjeđe od onih koji su primali placebo (10 % vs. 17 %) (13).

Cochranova analiza potvrdila je mjesto infliksimaba u indukcijskom liječenju UC-a, a u 2011. godine objavljenoj meta-analizi također je potvrđeno mjesto infliksimaba u liječenju ulceroznog kolitisa s procjenom da je za uspostavu remisije u jednog bolesnika potrebno liječiti četiri (12,14). U produženom praćenju tijekom tri godine potvrđena je učinkovitost infliksimaba za liječenje UC-a bez novih signala u području nuspojava uz primjenu lijeka (15).

2.1.b. Akutni teški ulcerozni kolitis refrakteran na intravensku primjenu kortikosteroida

Učinkovitost infliksimaba u liječenju akutnog teškog ulceroznog kolitisa refrakternog na primjenu kortikosteroida intravenski dokazana je, ali nije sasvim definirana trajnost učinka. Prvi jasni pozitivni rezultati objavljeni su 2005. godine. U studiju je bilo uključeno 45 bolesnika s akutnim teškim ulceroznim kolitisom refrakternih na primjenu parenteralnih kortikosteroida. U 24 bolesnika primijenjena je jedna aplikacija infliksimaba, u 21 bolesnika placebo uz nastavak kontinuirane primjene intravenskih kortikosteroida. Rezultati su pokazali da je infliksimab bio značajno učinkovitiji u smanjenju potrebe za hitnom kolektomijom u prvih 90 dana nakon infuzije infliksimaba (22). Recentno objavljeni rezultati istraživanja francuske skupine (GETAID) (randomizirano, paralelno, 115 bolesnika iz 27 europskih centara) potvrdili su da ciklosporin nije superiorniji u odnosu na infliksimab u

liječenju akutnog na steroide refrakternog kolitisa, a ne razlikuju se ni po učestalosti nuspojava. Prema rezultatima navedene studije može se zaključiti da je odluka o izboru lijeka (ciklosporin ili infliksimab) prepuštena iskustvu liječnika odnosno ustanove u kojoj se bolesnik liječi (23). Još diskutabilnije je pitanje upotrebe infliksimaba kao treće linije medikamentne terapije u posebno selekcioniranim slučajevima, rezervirano isključivo za specijalizirane IBD centre. Iako su inicijalni rezultati bili bremeniti visokim postotkom ozbiljnih nuspojava, recentna francuska kohorta u kojoj je većina bolesnika nakon ciklosporina dobila infliksimab pokazala je preživljenje bez kolektomije u $41,3 \pm 5,6$ % nakon 12 mjeseci (24,25). Također, remisija je referirana u 25-50 % bolesnika koji su primili infliksimab nakon takrolimusa (26, 27).

2.1.c. Refrakterni proktitis

Nema kliničkih studija o liječenju anti-TNF lijekovima na slučajevima izoliranog refrakternog proktitisa. U istraživanju na 420 bolesnika liječenih infliksimabom 13 od 420 bolesnika imalo je refrakterni proktitis; 11 od 13 je odgovorilo na infliksimab, a 9 od 11 zadržalo odgovor tijekom medijana od 17 mjeseci (28,29)

2.1.d. Refrakterni pouchitis

Potvrđena je i učinkovitost upotrebe infliksimaba u liječenju refrakterne upale ileoanalnog zdjelice rezervoja (*pouchitis*). Skupina u Leuvenu objavila je rezultate liječenja 28 bolesnika s kroničnim refrakternim *pouchitis*-om tretiranih infliksimabom. Nakon 10 tjedana terapije 88 % bolesnika je pokazalo klinički odgovor (14 parcijalni, 8 kompletni), a 6 od 7 bolesnika s fistulom pokazalo je odgovor (3 parcijalni, 3 kompletni). U nastavku praćenja od 20 mjeseci poboljšanje je registrirano u 56 % bolesnika, a kod pet bolesnika je bilo potrebno liječenje završiti postavljanjem trajne ileostome (30). Učinkovitost infliksimaba je pokazana i u talijanskoj studiji na 10 bolesnika s refrakternim *pouchitis*-om kompliciranim ileitisom. U 9 od 10 bolesnika uspostavljena je klinička remisija, a u 8 bolesnika kompletno cijeljenje koje je potrajalo šest mjeseci (31). Iako je prema dosadašnjim ispitivanjima među kojima je i španjolska multicentrična retrospektivna studija (26 tjedana liječenja, 33 % kompletnog odgovora) infliksimab pokazao učinkovitost u liječenju *pouchitis*-a, potrebna su daljnja multicentrična, randomizirana, kontrolirana istraživanja za konačno pozicioniranje lijeka u ovoj indikaciji (32,33).

2.2. Indikacije za primjenu infliksimaba u ulceroznom kolitisu

Infliksimab se koristi za liječenje bolesnika refrakternih na primjenu steroida i/ili imunomodulatora (azatioprin/6-MP) te bolesnika koji navedene lijekove ne podnose.

S obzirom na različitu prognozu bolesti i različiti profil mogućih komplikacija razlikuju se četiri skupine refrakternih bolesnika:

- a) bolesnici s akutnim teškim kolitisom refrakterni na intravensku primjenu kortikosteroida;
- b) ambulantni bolesnici srednje teške i teške aktivnosti refrakterni na peroralnu primjenu kortikosteroida i/ili tiopurine (u našim uvjetima azatioprin);
- c) bolesnici s refrakternim proktitisom;
- d) bolesnici s refrakternim *pouchitis*-om.

2.2.1. Akutni teški ulcerozni kolitis refrakteran na intravensku primjenu kortikosteroida

Približno 25 % bolesnika s ulceroznim kolitisom tijekom života zbog aktivnosti bolesti zahtijeva hospitalizaciju (34). Hospitalno liječenje omogućava adekvatnu procjenu težine bolesti, isključivanje infekcije, parenteralnu primjenu brzodjelujućih snažnih lijekova i uvjete za promptnu procjenu uspješnosti liječenja. Bolesnicima s akutnim teškim kolitisom treba obratiti posebnu pozornost i detaljno ih pratiti klinički, laboratorijski i radiološki zbog mogućeg razvoja toksičnog megakolona, trombotskih i septičkih komplikacija (35). Akutni teški ulcerozni kolitis označavaju sljedeće karakteristike: ≥ 6 krvavih stolica/dan, grčeviti bolovi u trbuhu i prisutnost sistemske toksičnosti (jedan ili više od sljedećih znakova: (temperatura $\geq 37,5^\circ\text{C}$), tahikardija (frekvencija $\geq 90/\text{minutu}$), anemija (hemoglobin $< 105 \text{ g/L}$) ili ubrzana sedimentacija (SE) ($\geq 30 \text{ mm/sat}$). Fulminantni ulcerozni kolitis predstavlja podskupinu bolesnika s teškim ulceroznim kolitisom koji imaju više od 10 stolica/dan, kontinuirano krvare, imaju distenziju trbuha i akutne teške simptome toksičnosti uključivo febrilitet i anoreksiju. Ti bolesnici imaju osobito visoki rizik razvoja toksičnog megakolona i perforacije crijeva.

Prema recentnoj analizi skupine iz Oxforda približno 25 % bolesnika s ulceroznim kolitisom doživi barem jednu epizodu akutnog teškog kolitisa. U toj skupini bolesnika približno 20 % završi na kolektomiji u prvoj hospitalizaciji, a 40 % nakon dvije takve hospitalizacije zbog akutnog teškog UC-a (36).

U terapijskom algoritmu prvi lijek izbora za liječenje akutnog teškog ulceroznog kolitisa je kortikostero-

id primijenjen intravenski. Prediktori lošeg odgovora na steroide i povećanog rizika za kolektomiju su težina bolesti i ekstenzija kolitisa (22) te perzistencija većeg broja stolica od 8/dan ili vrijednost CRP-a iznad 45 mg/L nakon trodnevnog tretmana parenteralnim steroidima. Kako većina bolesnika koji odgovore na steroid, odgovore u prvih pet dana, procjenu odgovora treba učiniti nakon 3 dana terapije, odnosno svakako do petog dana od početka intravenske primjene kortikosteroida. Bolesnici koji ne odgovore na primjenu steroida parenteralno trebaju biti pripremljeni za kolektomiju ili medikamentnu terapiju spašavanja kolona ("rescue therapy") – infliksimab ili ciklosporin.

Prema ECCO smjernicama teški akutni ulcerozni kolitis koji ne reagira na intravensku primjenu steroida može se liječiti infliksimabom kao drugom linijom terapije (EL4, RG C) (10). Upotreba infliksimaba kao treće linije medikamentne terapije u posebno selekcioniranim slučajevima rezervirana je isključivo za specijalizirane IBD centre (EL4, RG C) (10).

2.2.2. Ambulantni bolesnici srednje teške i teške aktivnosti refrakterni na peroralnu primjenu kortikosteroida i/ili tiopurine (u našim uvjetima azatioprin) imaju indikaciju za liječenje infliksimabom prema standardnom protokolu u dozi od 5 mg/kg TT u infuziji tijekom 2 sata (0 = 1. aplikacija, nakon 2 tjedna = 2. aplikacija, 4 tjedna nakon 2. aplikacije = 3. aplikacija). Kod bolesnika koji pozitivno odgovore na terapiju nastavlja se terapija održavanja infuzijom infliksimaba u dozi od 5 mg/kg TT svakih 8 tjedana.

2.2.3. Prema ECCO smjernicama refrakterni proktitis može se liječiti imunosupresivima i/ili biologicima (EL4, RG C) (10). Primjenjuje se prema identičnom protokolu kao i u prethodnoj skupini.

2.2.4. Prema ECCO smjernicama infliksimab je učinkovit lijek izbora za liječenje kroničnog refrakternog *pouchitis*-a (EL4, RG C) (29). Primjenjuje se prema identičnom protokolu kao i u prethodnoj skupini.

3. ADALIMUMAB U LIJEČENJU ULCEROZNOG KOLITISA

3.1. Rezultati učinkovitosti adalimumaba

Prvi rezultati liječenja ulceroznog kolitisa adalimumabom objavljeni su 2008. godine. U dvije male inicijalne studije u kojima je bilo uključeno 13 i 20 bolesnika koji su izgubili odgovor ili razvili intoleranciju na infliksimab pokazano je da bolesnici imaju približno isti terapijski odgovor na adalimumab kao i naivni bolesnici

liječeni infliksimabom (37,38). S obzirom na pozitivne rezultate inicijalnih studija provedeno je istraživanje ULTRA 1 multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kojim je dokazano da bolesnici sa srednje teškim do teškim aktivnim UC-om koji nisu ranije primali anti-TNF (*anti-TNF naïve*), a nisu odgovorili na steroide i/ili imunosupresiju na terapiju adalimumabom (160/80 mg s.c.) nakon 8 tjedna uspostavljaju remisiju u 19 % za razliku od placebo skupine (9 %) Dakle, u multicentričnim, randomiziranim, placebo kontroliranim studijama, (ULTRA 1 i ULTRA 2) dokazano je da adalimumab može uvesti u remisiju i održavati remisiju bolesnika s umjereno teškim i teškim aktivnim UC-om (16, 17). Adalimumab je učinkovit u liječenju kroničnog refrakternog *pouchitis*-a te se prema preporuci ECCO smjernica može primijeniti kao alternativa za bolesnike koji su prethodno neuspješno tretirani infliksimabom. U maloj studiji u kojoj je bilo uključeno 8 bolesnika primijenjen je adalimumab prema opisanoj shemi. Nakon 8 tjedana u 13 % bolesnika uspostavljena je remisija, a 62 % je imalo pozitivan klinički odgovor. U 52. tjednu u 50 % bolesnika nije bilo potrebno formiranje trajne ileostome, ali samo 25 % je postiglo remisiju (32,33).

3.2. Indikacije i način primjene adalimumaba

3.2.1. Adalimumab se prema preporuci američke Uprave za hranu i lijekove (Food and Drug Administration - FDA) iz rujna 2012. godine može primijeniti bolesnicima s ulceroznim kolitisom umjereno teške do teške aktivnosti, refrakternim na oralne steroide i/ili azatioprin. Lijek se primjenjuje u istoj shemi kao kod Crohnove bolesti: prema indukcijskom protokolu bolesnicima se aplicira 160 mg supkutano, a potom nakon dva tjedna 80 mg. Nakon toga se svakih dva tjedna nastavljaju aplikacije. Liječenje adalimumabom nakon 8 tjedana od prve primijenjene doze indukcije treba nastaviti bolesnicima kod kojih je uspostavljena remisija bolesti.

3.1.2. Adalimumab se može primijeniti za liječenje kroničnog refrakternog *pouchitis*-a kao alternativa za bolesnike koji su prethodno neuspješno tretirani infliksimabom (29).

4. GOLIMUMAB U LIJEČENJU ULCEROZNOG KOLITISA

Golimimumab je humano IgG1 anti-TNF alfa protutijelo čija je učinkovitost u liječenju srednje teškog i teškog ulceroznog kolitisa predstavljena u 5. mjesecu 2012. godine na američkom Gastroenterološkom tjednu (DDW 2012). Radi se o rezultatima studije PUR-

SUIT (faza II/III) koja je pokazala da je učinkovitost golimumaba u uspostavi kliničkog odgovora i remisije značajno viša nego placebo. Nakon 6 tjedana liječenja klinički odgovor zabilježen je u 45-57 % bolesnika s ulceroznim kolitisom tretiranih golimumabom. Sigurnosni profil nije odstupao od profila infliksimaba i adalimumaba u upalnim bolestima crijeva odnosno golimumaba u reumatološkim indikacijama (19). Recentno, u 10. mjesecu 2012., na godišnjoj konferenciji Američkog gastroenterološkog društva, Sandborn je objavio rezultate PURSUIT-Maintenance studije kojima je u randomiziranoj, placebo kontroliranoj, dvostruko-slijepoj studiji faze III na 464 bolesnika dokazana učinkovitost golimumaba u postizanju kliničkog odgovora u 54. tjednu od 47-51 % (50 mg vs. 100-mg skupina) za razliku od 31% u placebo grupi, remisije bolesnika s umjereno teškim i teškim aktivnim ulceroznim kolitisom (20), mukozno cijeljenje bilo je češće u tretiranoj skupini (42 % i 44 %) u komparaciji sa 27 % onih koji su primili placebo ($p=0,001$). S obzirom na registrirane nuspojave istraživači su zaključili da se golimumab u sigurnosnom profilu ne razlikuje od ostalih anti-TNF lijekova. Stoga je zaključeno da bolesnike koji su odgovorili na indukcijsku terapiju treba nastaviti liječiti golimumabom terapijom održavanja u dozi od 50 ili 100 mg s.c. svaka četiri tjedna, jer je učinkovita za održavanje remisije i cijeljenje sluznice.

5. ZAKLJUČAK

Anti-TNF lijekovi su učinkoviti u liječenju ulceroznog kolitisa – refraktornog proktitisa i kroničnog refrakternog *pouchitis*-a. Iako je potencijal ovih lijekova nedvojbena, njihovo definitivno mjesto u trajnom otklanjanju potrebe za kolektomijom u bolesnika s ulceroznim kolitisom nije sasvim zaključeno. Kod svih bolesnika kod kojih je postignuta remisija bolesti indicirano je održavati je medikamentima kako bi se spriječilo pojavu relapsa (14).

U bolesnika s UC u kojih je anti-TNF lijekom postignuta remisija bolesti preporuča se i nastavak primjene biološke terapije u održavanju remisije (10).

Premda su anti-TNF lijekovi značajno unaprijedili liječenje upalnih bolesti crijeva, i Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, moguće nuspojave i problem imunogeničnosti ograničavaju njihovu širu primjenu (7). Stoga su trenutno istraživanja u području prediktivnih biljega sigurno jedan od najvažnijih pitanja u području primjene bioloških lijekova, osobito molekula anti-TNF (39). Dosadašnjim istraživanjima kao prediktori lošeg odgovora na infliksimab izdvojene su starija dob kod prve infuzije lijeka, ANCA pozitivan/ASCA negativan serotip, neadekvatna koncentracija lijeka i specifičnosti

genetskog profila (39). Osim potrebe za adekvatnom selekcijom bolesnika koji su dobri kandidati za biološku terapiju, gorući je problem pitanje konkomitantne imunosupresivne terapije. Činjenica da postoji rizik razvoja ozbiljnih nuspojava u kombiniranoj imunosupresiji (anti-TNF + tiopurini) ukazuje na hitnu potrebu za istraživanjem i zaključkom o pitanju uloge tiopurina u liječenju ulceroznog kolitisa (41). U primjeni biološke terapije nužno je pažljivo praćenje novih saznanja i iskustva eksperata o pitanju monitoriranja bolesnika i optimizacije u primjeni lijekova (42, 43).

LITERATURA

1. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1827-37.
2. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-23.
3. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 338-46.
4. Fiorino G, Cesarini M, Indriolo A, Malesci A. Mucosal healing in ulcerative colitis: where do we stand? *Curr Drug Targets* 2011; 12: 1417-23.
5. Fratila OC, Craciun C. Ultrastructural evidence of mucosal healing after infliximab in patients with ulcerative colitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 147-53.
6. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W i sur. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1194-201.
7. Perrier C, Rutgeerts P. Cytokine blockade in inflammatory bowel diseases. *Immunotherapy* 2011; 3: 1341-54.
8. Reinecker HC, Steffen M, Witthoef T i sur. Enhanced secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 174.
9. Saiki T, Mitsuyama K, Toyonaga A i sur. Detection of pro- and anti-inflammatory cytokines in stools of patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 616.
10. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A i sur. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis part 2: Current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991-1030.
11. 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.
12. 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.

13. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG i sur. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137: 1250-60.
14. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ i sur. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-59.
15. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P i sur. Long term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and ACT-2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 201-11.
16. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW i sur. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Med Praktyzna* 2011; 60: 780-7.
17. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W i sur. Adalimumab induces and maintains clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.
18. Hultas G. Golimumab, a fully human monoclonal antibody against TNF alpha. *Curr Opin Mol Ther* 2008; 10: 393-406.
19. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano CW i sur. A phase 2/3 randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous golimumab induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis. Presented at: Digestive Disease Week 2012; May 19-22, 2012; San Diego, CA. Abstract 943d.
20. Sandborn W, Feagan B, Marano C i sur. A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous golimumab maintenance therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: PURSUIT-Maintenance. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(Suppl 1), abstract 1665.
21. Chey WY, Hussain A, Ryan C. Infliximab is an effective therapeutic agent for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: A2530.
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. Laharie D, Bourreille A, Branche J i sur. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909-15.
24. Maser EA, Deconda D, Lichtiger i sur. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1112-6.
25. Leblanc S, Allez M, Seksik P i sur. GETAID. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 771-7.
26. Herrlinger KR, Barthel DN, Schmidt KJ i sur. Infliximab as rescue medication for patients with severe ulcerative/indeterminate colitis refractory to tacrolimus. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1036-41.
27. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M i sur. Efficacy and safety of infliximab as rescue therapy for ulcerative colitis refractory to tacrolimus. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 886-91.
28. Bouguen G, Roblin X, Bourreille A i sur. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1178-85.
29. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B i sur. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 3: Special situations. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 1-33.
30. Ferrante M, D'Haens G, Dewit O i sur. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn's disease-related complications of the pouch: a Belgian case series. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 243-9.
31. Calabrese C, Gionchetti P, Rizzello F i sur. Short-term treatment with infliximab in chronic refractory pouchitis and ileitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 759-641.
32. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Souto R, i sur. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: a multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 812-7.
33. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Gordillo J i sur. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with infliximab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 756-8.
34. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-19.
35. Pola S, Patel D, Ramamoorthy S i sur. Strategies for the care of adults hospitalized for active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:1 315-25.
36. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN i sur. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 431-7.
37. Oussalah A, Laclotte C, Chevaux JB i sur. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 966-72.
38. 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.
39. Laifelfeld D, Drubin DA, Catlett NL i sur. Early patient stratification and predictive biomarkers in drug discovery and development: a case study of ulcerative colitis anti-TNF therapy. *Adv Exp Med Biol* 2012; 736: 645-53.
40. Ferante 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.
41. Hoentjen F, Sakuraba A, Hanauer S. Update on the management of ulcerative colitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 475-85.
42. Reinisch W, Van Assche G, Befrits R i sur. Recommendations for the treatment of ulcerative colitis with infliximab: a gastroenterology expert group consensus. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 248-58.
43. 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; quiz 213

S U M M A R Y

THE ROLE OF ANTI-TNF THERAPY IN ULCERATIVE COLITIS

S. ČUKOVIĆ-ČAVKA, B. VUCELIĆ, M. CRNČEVIĆ UREK, M. BRINAR and N. TURK

*Zagreb University Hospital Centre, School of Medicine, University of Zagreb, Department of Medicine,
Division of Gastroenterology and Hepatology, Zagreb, Croatia*

Anti-TNF-alfa molecules are currently being used to treat ulcerative colitis regarding to the fact that TNF-alpha has an important role in the pathogenesis of IBD . Although these drugs improved the therapy of patients, immunogenicity limits their potential for clinical use. Infliximab and adalimumab are effective for induction and maintenance of remission in outpatients with moderate to severe steroid-refractory ulcerative colitis. Biologics can be a drug of choice for patients with refractory proctitis and refractory pouchitis. In hospitalized patients with steroid-resistant severe ulcerative colitis who are candidates for colectomy, infliximab may be second-line option. Adequate long-term maintenance therapy with anti-TNF is required after rescue therapy for a sustained benefit. Regarding to the known risk for side-effects of anti-TNF drugs especially in patients concomitantly treated with thiopurines it is urgent future research.

Key words: ulcerative colitis, therapy, anti-TNF drug, infliximab, adalimumab