

# Priprema bolesnika s upalnim bolestima crijeva za primjenu blokatora tumor-nekrotizirajućeg faktora alfa

## Patient assessment before using tumour necrosis factor alpha blockers in inflammatory bowel disease

Brankica Mijandrušić Sinčić

**Sažetak.** Blokatori tumor-nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF- $\alpha$ ) biološki su agensi kojima se blokira ključni proupalni citokin u upalnim bolestima crijeva, stoga je biološka terapija postala jedna od najznačajnijih u liječenju tih bolesti. U Hrvatskoj su registrirana dva blokatora TNF- $\alpha$ : infliksimab (Remicade®) i adalimumab (Humira®). U radu su navedeni postupci koje je potrebno učiniti prije uporabe biološke terapije. Ti postupci uključuju iscrpne anamnestičke podatke o ranijim infektivnim bolestima i cijepljenju te detaljan klinički pregled radi isključivanja infekcije. Prisustvo apscesa te pogoršanje kolitisa uzrokovano *Clostridium difficile* toksinom ili Cytomegalovirus (CMV) infekcijom predstavljaju apsolutnu kontraindikaciju za uporabu blokatora TNF- $\alpha$ . Njihova je uporaba također kontraindicirana u bolesnika s popuštanjem srca NYCHA III ili IV. Oprez je potreban u bolesnika s kroničnim bolestima jetre, neurološkom patologijom te u bolesnika s ranijim malignim bolestima, posebno limfomima. Od laboratorijskih nalaza potrebno je učiniti: leukogram, diferencijalni leukogram, CD4 stanice u slučaju leukopenije, transaminaze, C-reaktivni protein (CRP), analizu urina, serologiju za hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV) i virus humane imunodeficijencije (HIV). Ovisno o anamnestičkim podacima potrebna je i serologija za varicella zoster virus (VZV). Broj eozinofila, pregled stolice i serologija na strongiloidijazu potrebni su u slučaju boravka u tropima. Nadalje je potrebno učiniti radiogram pluća, PPD i radioimunoesej za interferon gama (IGRA) (od engl. *interferon gamma release assay*) prema nacionalnim smjernicama, a radi isključivanja aktivne i latentne tuberkuloze. Cijepljenje živim cjepivom kontraindicirano je za vrijeme terapije blokatorima TNF- $\alpha$ . Prije započinjanja terapije potrebno je, u seronegativnih, cijepljenje protiv hepatitisa B, dok se cijepljenje protiv humanog papiloma virusa (HPV) i VZV-a provodi samo u specifičnim slučajevima. Neživo cjepivo za sezonsku gripu potrebno je bolesnicima aplicirati jednom godišnje, a pneumokokno cjepivo jednom u pet godina.

**Ključne riječi:** adalimumab, cijepljenje, infliksimab, oportunističke infekcije, probir

**Abstract.** Tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) blockers are biological agents that specifically target the key cytokine in the inflammatory bowel process and became almost the mainstay in the therapy of inflammatory bowel disease. Currently, there are two TNF- $\alpha$  blockers available for clinical use in Croatia: infliximab (Remicade®), and adalimumab (Humira®). This paper reviews the necessary investigations before using these drugs. Before using TNF- $\alpha$  blockers detailed interview with the history of previous infective diseases and vaccination is necessary. Clinical examination in order to exclude any infection is mandatory. In patients with abscess and with *Clostridium difficile* or Cytomegalovirus (CMV) superinfection, biological therapy is contraindicated. This therapy is also contraindicated in NYCHA III or IV cardiac insufficiency. It must be used with caution in patients with chronic liver disease, neurological pathology or history of malignancies, especially lymphoma. Laboratory tests include neutrophil and lymphocyte count, in the case of lymphopenia, CD4 lymphocyte count, transaminases, C-reactive protein (CRP), urine analysis, hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV) serology, varicella zoster virus (VZV) serology (in patients without a clear history of varicella immunisation). Eosinophil count, stool examination and strongyloidiasis serology for patients having lived in a tropical area. Furthermore, before treatment with anti TNF- $\alpha$  all patients should be checked both for active and for latent tuberculosis infection. This check include: chest X-ray, tuberculin skin test and interferon gamma release assay (IGRA), according to country-specific guidelines. Vaccination with live vaccines is contraindicated during treatment with biological agents. Hepatitis B vaccination should be administered in naive patients. Other vaccinations (varicella, human papilloma virus) should be proposed to specific patients. Influenza vaccine should be given annually and 23-valent pneumococcal vaccine every 5 years.

**Key words:** adalimumab, infliximab, opportunistic infection, screening, vaccination

Zavod za gastroenterologiju,  
Klinika za internu medicinu,  
Klinički bolnički centar Rijeka

Primljeno: 14. 12. 2009.  
Prihvaćeno: 20. 1. 2010.

Adresa za dopisivanje:

**Doc. dr. sc. Brankica Mijandrušić Sinčić,  
dr. med.**

Zavod za gastroenterologiju,  
Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka,  
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka  
e-mail: brankica.sincic@medri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD) idiopatske su kronične upalne bolesti gastrointestinalnog sustava u koje spadaju: Crohnova bolest (CB), ulcerozni kolitis (UC) i nedeterminirani kolitis (engl. *indeterminate colitis*, IC). Neklasificirani kolitis (engl. *colitis yet to be classified*) upotrebljava se u onim slučajevima kada nakon kliničke obrade koja uključuje radiološke, endoskopske i patohistološke nalaze ne

Blokatori TNF- $\alpha$  kontraindicirani su u bolesnika s popuštanjem srca NYCHA III ili IV. Oprez je potreban u bolesnika s kroničnim bolestima jetre, neurološkom patologijom te u bolesnika s ranijim malignim bolestima, posebno limfomima. Prisustvo apscesa te pogoršanje kolitisa uzrokovano *Clostridium difficile* toksinom ili CMV infekcijom također predstavljaju apsolutnu kontraindikaciju za uporabu anti TNF- $\alpha$ .

možemo sa sigurnošću reći radi li se o Crohnovoj bolesti, ulceroznome kolitisu ili kolitisu druge etiologije<sup>1-3</sup>.

Incidencija upalnih bolesti crijeva, prvo ulceroznoga kolitisa a potom i Crohnove bolesti, u proteklom je desetljećima kontinuirano rasla. Isprva se to odnosilo na najrazvijenije zemlje Zapadne Europe i Skandinavije te zemlje Sjeverne Amerike. Unazad desetak godina raste broj oboljelih u mediteranskim zemljama, pa se u Europi smanjuje tzv. "sjever-jug" gradijent incidencije upalnih bolesti crijeva<sup>4</sup>. Ekonomski razvoj koji je doveo do poboljšanja higijenskih uvjeta, ali i promjena u načinu života (tzv. zapadnjački način života) smatraju se važnim uzrokom porasta broja oboljelih u zemljama u razvoju. Spominje se čak i tzv. "istok-zapad" gradijent za incidenciju bolesti<sup>5-7</sup>. Prema podacima epidemiološke studije za Primorsko-goransku županiju za razdoblje od 2000. do 2004. incidencija Crohnove bolesti od 7/100.000/godinu dosegla je srednje vrijednosti multicentrične europske studije<sup>4</sup>.

Etiologija bolesti nije razjašnjena. Na temelju istraživanja životinjskih modela, humane genetike i brojnih kliničkih studija, smatra se da u patogenezi upalnih bolesti crijeva ključnu ulogu imaju

genetski, imunološki, mikrobiološki i čimbenici okoliša<sup>8</sup>. Valja naglasiti da unutar Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa postoje brojni fenotipovi za svaku pojedinu bolest<sup>9,10</sup>. Odabir lijeka ponajviše ovisi o fenotipu bolesti pa je sve više recentnih studija koje nastoje definirati prediktore teških formi bolesti kod kojih će najvjerojatnije biti potrebna uporaba biološke terapije<sup>11,12</sup>.

## BLOKATORI TNF- $\alpha$

Tumor-nekrotizirajući faktor alfa (TNF- $\alpha$ ) ima ključnu ulogu u patogenezi upalnih bolesti crijeva, pa su tako blokatori TNF- $\alpha$  značajni u terapiji bolesti. U kliničkoj uporabi su tri blokatora TNF- $\alpha$ : infliksimab, adalimumab i certolizumab pegol. U Republici Hrvatskoj za kliničku uporabu registrirani su infliksimab i adalimumab.

**Infliksimab (Remicade<sup>®</sup>)** kimeričko je monoklonsko protutijelo (75 % humano i 25 % mišje) na TNF- $\alpha$ . Prvi je uveden u kliničku uporabu 1998. S obzirom na to da je najdulje u uporabi, najbolje je do sada evaluiran. Prema kliničkim studijama i metaanalizama dokazana je njegova učinkovitost u indukciji i održavanju kliničke remisije u srednje teške do teške luminalne Crohnove bolesti<sup>13-17</sup> te u indukciji i održavanju remisije fistulirajuće Crohnove bolesti u bolesnika koji su odgovorili na indukcijsku terapiju<sup>17-19</sup>. Također je dokazano mukozno cijeljenje, smanjen broj hospitalizacija i kirurških zahvata s posljedičnim poboljšanjem kvalitete života u bolesnika s Crohnovom bolesti<sup>20-22</sup>. U ulceroznome kolitisu indicirana je uporaba infliksimaba kod srednje teške i u teške forme bolesti s ciljem odgode hitne kolektomije<sup>23-25</sup>.

**Adalimumab (Humira<sup>®</sup>)** monoklonsko je protutijelo na TNF- $\alpha$  ljudskog podrijetla. Prema rezultatima kliničkih studija i metaanaliza adalimumab je učinkovit u postizanju i održavanju remisije u srednje teške do teške Crohnove bolesti<sup>17,26-28</sup>. Uporaba adalimumaba indicirana je i u bolesnika koji su izgubili učinak infliksimaba<sup>28</sup>. Adalimumab smanjuje i apsolutni i relativni rizik broja hospitalizacija i kirurških zahvata u bolesnika koji su na terapiji održavanja lijekom<sup>29</sup>. Recentne studije pokazuju i mukozno cijeljenje u bolesnika na terapiji adalimumabom<sup>30,31</sup> te učinkovitost u cijeljenju fistula<sup>32,33</sup> u Crohnovoj bolesti.

**Certolizumab (Cimzia<sup>®</sup>)** predstavlja pegilirani oblik anti TNF- $\alpha$  blokatora. Dokazana je njegova

učinkovitost u indukciji remisije srednje teške Crohnove bolesti<sup>17,34,35</sup>. U tijeku su istraživanja mukoznog cijeljenja, utjecaja na hospitalizaciju i broj kirurških zahvata te uporaba u fistulirajuće bolesti.

Mehanizam djelovanja, način aplikacije i kliničke indikacije za blokatore TNF- $\alpha$  registrirani u Republici Hrvatskoj prikazani su u tablici 1.

## ANAMNEZA

U pripremi bolesnika za aplikaciju biološke terapije potrebno je uzeti precizne anamnestičke podatke o svim preegzistirajućim kroničnim bolestima (izvan IBD-a) jer je moguće njihovo pogoršanje tijekom terapije.

### BOLESTI SRCA

Povišen je mortalitet u bolesnika s teškim popuštanjem srca koji su liječeni infliksimabom. Opisani su vrlo rijetki slučajevi pogoršanja srčane funkcije u bolesnika s preegzistirajućom srčanom bolesti, te novonastalo srčano popuštanje u bolesnika koji su dobivali infliksimab. Neki o tih bolesnika bili su mlađi od 50 godina<sup>36</sup>, stoga popuštanje srca NYHA III i IV predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za uporabu blokatora TNF- $\alpha$ <sup>37,38</sup>.

### DEMIJELINIZIRAJUĆE BOLESTI

Prije uporabe blokatora TNF- $\alpha$  potrebna je pažljiva anamneza i pregled koji uključuje neurološki status. Opisani su slučajevi demijelinizirajućih i drugih neuroloških bolesti u bolesnika koji su dobivali blokatore TNF- $\alpha$ <sup>37,38</sup>. Iako nije dokazana uzročna povezanost potrebna je pažnja i dobar nadzor bolesnika.

### JETRENE BOLESTI

Detaljna anamneza u vezi s ranijom infekcijom virusom hepatitisa B i C neophodna je prije uvođenja terapije. Blokatori TNF- $\alpha$  mogu povisiti jetrene enzime i reaktivirati kronični virusni hepatitis B<sup>38</sup>. Nema podataka o pogoršanju kroničnog hepatitisa C povezanog s uporabom anti TNF- $\alpha$ <sup>39</sup>. Uporaba anti TNF- $\alpha$  u bolesnika s alkoholnim steatohepatitisom može biti povezana s povišenim mortalitetom, pa je upitno uvođenje terapije u takvih bolesnika<sup>38</sup>.

### MALIGNNE BOLESTI

Blokatori TNF- $\alpha$  mogu biti povezani s limfomima ili drugim malignomima. Teško je procijeniti točan rizik od samih TNF- $\alpha$  blokatora jer je većina bolesnika uzimala i druge imunosupresivne lijekove. U studijama s monoterapijom anti TNF- $\alpha$  u reumatoidnom artritisu nije dokazan veći rizik za karcinome<sup>40</sup>. Ipak, u bolesnika koji u osobnoj anamnezi navode malignu bolest potreban je oprez<sup>38</sup>.

**Tablica 1.** Blokatori TNF- $\alpha$ , način aplikacije, mehanizam djelovanja i registrirane indikacije u Republici Hrvatskoj  
**Table 1.** Overview of the TNF- $\alpha$  antagonists (active substance, mode of use, properties and action mechanism, registered indications) in Croatia

| Aktivna tvar                                   | Način aplikacije   | Mehanizam djelovanja                        | Registrirane indikacije u Republici Hrvatskoj  |
|--|--|---|--|
| <b>Infliksimab</b><br>(Remicade <sup>®</sup> ) | <b>Intravenska infuzija</b><br>5 mg/kg TT u tjednima 0 – 2 – 6,<br>potom svakih 8 tjedana              | Kimerično protutijelo na TNF- $\alpha$      | Crohnova bolest u odraslih bolesnika<br>Crohnova bolest u djece<br>Ulcerozni kolitis<br>Reumatoidni artritis<br>Ankilozantni spondilitis<br>Psorijatični artritis<br>Psorijaza |
| <b>Adalimumab</b><br>(Humira <sup>®</sup> )    | <b>Subkutana injekcija</b><br>160 mg u 0. tjednu, 80 mg u 2.<br>tjednu i potom 40 mg sv. 2.<br>tjedan* | Monoklonsko protutijelo ljudskog podrijetla | Crohnova bolest<br>Reumatoidni artritis<br>Juvenilni artritis<br>Psorijatični artritis<br>Psorijaza<br>Ankilozantni spondilitis  |

\* shema doza vrijedi samo za Crohnovu bolest

## PROBIR NA INFEKCIJE

Tijekom terapije blokatorima TNF- $\alpha$  moguća je pojava novonastalih infekcija ili pogoršanja latentnih infekcija<sup>41</sup>. Prije započinjanja terapije blokatorom TNF- $\alpha$  potreban je osnovni probir na infekcije u svih bolesnika te dodatne pretrage za one bolesnike koje žive ili putuju u trope.

Prisustvo apscesa predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za aplikaciju anti TNF- $\alpha$ <sup>42</sup>. Sumnja na intraabdominalni apsces mora se isključiti, najbolje

U svih bolesnika prije terapije blokatorima TNF- $\alpha$  potreban je probir na aktivnu i latentnu TBC infekciju. U tu je svrhu potrebna detaljna anamneza za mogućnost TBC infekcije, radiogram pluća, PPD, IGRA test. Probir na virusne infekcije obuhvaća hepatitis B, HIV, HPV.

magnetskom rezonancom. Kod svakog relapsa kolitisa na terapiji, a prije modifikacije imunomodulatorne terapije, potrebno je isključiti superinfekciju s *Clostridium difficile* i citomegalovirusnu (CMV) infekciju. Pozitivan test na *Clostridium difficile* A i B endotoksin u stolici predstavlja kontraindikaciju za aplikaciju anti TNF- $\alpha$ <sup>38,43</sup>. Nije potreban rutinski probir na latentnu ili subkliničku CMV infekciju prije započinjanja imunomodulatorne terapije<sup>43</sup>. No, u slučaju relapsa ili pogoršanja kolitisa na terapiju, CMV kolitis mora biti isključen tkivnim PCR-om ili imunohistokemijski. U biopatu dokazana infekcija CMV predstavlja kontraindikaciju za uvođenje anti TNF- $\alpha$ <sup>38,43</sup>.

U bolesnika s recidivirajućim urinarnim infekcijama potrebno je učiniti urinokulturu<sup>38</sup>.

### PROBIR NA TUBERKULOZU

Terapija blokatorima TNF- $\alpha$  može dovesti do reaktivacije granulomatozne upale u koje je imunološki odgovor na infekcije predominantno ovisan o makrofazima, stoga je najvažnije isključiti aktivnu ili latentnu tuberkulozu (TBC) u bolesnika kod kojih se planira uvođenje terapije anti TNF- $\alpha$ <sup>38</sup>. Rizik za pojavu TBC-a od četiri do dvadeset puta je veći nakon uporabe biološke terapije, a najčešće se radi o ekstrapulmonalnim ili diseminiranim oblicima bolesti. Pojava TBC-a kratko nakon uvođenja anti TNF- $\alpha$  govori u prilog reaktivacije la-

tentne TBC<sup>44</sup>. Probir na TBC uključuje: detaljne anamnestičke i epidemiološke podatke, tuberkulinski kožni test (PPD) te radiogram pluća. 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<sup>43,44</sup>. Radi otkrivanja latentne TBC 2001. god. u uporabu je uveden *interferon gamma release assay* test (IGRA). Test se temelji na određivanju količine oslobođenog interferona  $\gamma$  iz senzibiliziranih limfocita ispitnika inkubiranih s pročišćenim proteinima *Mycobacterium tuberculosis*<sup>45</sup>. Test ne ovisi o BCG-u, specifičniji je i senzitivniji i u imunokompromitiranih ispitnika<sup>43</sup>. Latentna TBC predstavlja kontraindikaciju za terapiju anti TNF- $\alpha$  i potrebno je započeti kemoprofilaksu. Prema smjernicama Hrvatskog reumatološkog društva<sup>46</sup> kod pozitivnog IGRA testa, uz negativan nalaz sputuma na BK, potrebno je započeti kemoprofilaksu izoniazidom. Nakon dva mjeseca, iznimno nakon mjesec dana kemoprofilakse, može se u terapiju uvesti anti TNF- $\alpha$ . Terapiju izoniazidom treba nastaviti tijekom šest mjeseci.

### HEPATITIS B

U većine bolesnika inficiranih virusom hepatitisa B koji su dobivali anti TNF- $\alpha$  bez istovremene antivirusne terapije došlo je do porasta viremije, porasta transaminaza i pogoršanja jetrene funkcije<sup>39</sup>. Prije započinjanja terapije obavezan je probir na hepatitis B infekciju (HbsAg, anti HBs, anti HbcAb)<sup>38,43,47</sup>. Europska udruga za Crohnovu bolest i kolitis (engl. *European Crohn's and Colitis Organisation*, ECCO) donijela je u vezi s hepatitisom B sljedeće smjernice<sup>43</sup>:

- u seronegativnih bolesnika neophodno je cijepljenje prije započinjanja terapije anti TNF- $\alpha$ ;
- akutna hepatitis B infekcija predstavlja kontraindikaciju za imunosupresivnu terapiju uključujući i anti TNF- $\alpha$ ;
- bolesnici s kronično aktivnom HBV infekcijom trebaju dobivati terapiju; poželjna je aplikacija nukleozida/analoga nukleotida jer interferonska terapija može pogoršati upalnu bolest crijeva;
- u HBs Ag +(ve) nositelja, neovisno o stupnju viremije, potrebna je profilaksa nukleozidima/analogima nukleotida i to dva tjedna prije za-

počinjanja terapije anti TNF- $\alpha$  i još šest mjeseci nakon njezina ukidanja.

### HEPATITIS C

Čini se da TNF- $\alpha$  sudjeluje u patogenezi kroničnog hepatitisa C tako što započinje apoptozu hepatocita i perpetuira upalu. U bolesnika s visokim vrijednostima TNF- $\alpha$  slabija je učinkovitost interferonske terapije<sup>39</sup>. Postoje podaci o uporabi blokatora TNF- $\alpha$  u terapiji kroničnog hepatitisa C zajedno s interferonom  $\alpha$  2b i ribavirinom<sup>47</sup>, stoga u kroničnom hepatitisu C nisu potrebne specijalne mjere s obzirom na vjerojatan povoljan utjecaj anti TNF- $\alpha$  na obje bolesti (kronični hepatitis i upalnu bolest crijeva). Za sada nema konsenzusa o potrebi testiranja na hepatitis C prije započinjanja anti TNF- $\alpha$  terapije. Postoje kontroverze oko uporabe interferona u liječenju kroničnog hepatitisa C u bolesnika s Crohnovom bolesti za razliku od ulceroznoga kolitisa gdje interferonska terapija nije pokazala neželjenih nuspojava<sup>43</sup>.

### INFEKCIJA HIV-om

Uloga TNF- $\alpha$  u patogenezi infekcije HIV-om za sada nije u potpunosti određena. Vjerojatno TNF- $\alpha$  pospješuje replikaciju virusa<sup>39</sup>. Nekontrolirana infekcija HIV-om predstavlja kontraindikaciju za terapiju anti TNF- $\alpha$ <sup>38</sup>, no uz uporabu učinkovite antivirusne HAART terapije (od engl. *highly active antiretroviral therapy*) moguća je kontrola virusne replikacije<sup>41</sup>, stoga se blokatori TNF- $\alpha$  mogu upotrebljavati u osoba inficiranih HIV-om s visokim brojem CD4 T limfocita (više od 500/ $\mu$ l) koji su stabilni na antivirusnoj terapiji<sup>41</sup>. Postoje kontroverze u vezi s uporabom antivirusne terapije u HIV-pozitivnih bolesnika bez supresije CD4 stanica, a u kojih se planira anti TNF- $\alpha$  terapija<sup>39</sup>. No, svi bolesnici s upalnim bolestima crijeva prije uporabe imunomodulatorne ili biološke terapije moraju učiniti serološko testiranje na infekciju HIV-om. U visokorizičnih bolesnika potrebno je i retestiranje. Kod sumnje na akutnu infekciju HIV-om potreban je PCR<sup>43</sup>.

### HERPES VIRUSI (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<sup>39</sup>. Ipak, prema ECCO smjernicama<sup>43</sup> nije potrebno određivati serološki status za EBV, HSV i CMV prije započinjanja anti TNF- $\alpha$  terapije. Bolesnici koji nisu preboljeli vodene kozice ili herpes zoster i nisu cijepljeni VZV cjepivom moraju se cijepiti prije uporabe imunomodulatorne terapije. S obzirom na to da se radi o živom cjepivu, cijepjenje je nužno najmanje tri tjedna prije započinjanja terapije<sup>43</sup>.

Cijepljenje živim cjepivom kontraindicirano je za vrijeme terapije anti TNF- $\alpha$ . Prije započinjanja terapije potrebno je cijepjenje protiv hepatitisa B, a cijepjenje protiv HPV-a i VZV-a u specifičnim slučajevima. Neživo cjepivo za sezonsku gripu potrebno je bolesnicima aplicirati jednom godišnje, a pneumokokno cjepivo jednom u pet godina.

### HUMANI PAPILOMA VIRUS (HPV)

Humani papiloma virus najčešća je spolno prenosiva bolest. Opisano je oko četrdeset tipova HPV-a 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. Obavezan je ginekološki pregled i uzimanje cervikalnog brisa prije započinjanja terapije blokatorom TNF- $\alpha$ <sup>38,43</sup>.

### CIJEPLJENJE

Cijepljenje živim cjepivom kontraindicirano je u bolesnika s upalnim bolestima crijeva tijekom terapije blokatorima TNF- $\alpha$ , ali i za vrijeme uzimanja druge immunosupresivne terapije, osim monoterapije kortikosteroidima u dozi manjoj od 20 mg/dnevno<sup>38</sup>. Idealno bi bilo cijepiti bolesnike neposredno nakon postavljanja dijagnoze.

Prema ECCO smjernicama<sup>43</sup> u svakog bolesnika s upalnom bolesti crijeva, osim redovitog cijepjenja u dječjoj i odrasloj dobi, treba razmotriti i sljedeća cjepiva.

U svih seronegativnih bolesnika preporučuje se cijepjenje **hepatitis B** cjepivom.

Cijepljenje za **vodene kozice** (u slučaju negativne anamneze za preboljele vodene kozice i herpes

**Tablica 2.** Priprema bolesnika s upalnim bolestima crijeva za terapiju blokatorom TNF- $\alpha$  (modificirano prema Viget i sur.<sup>41</sup>, Rahier i sur.<sup>43</sup>)  
**Table 2.** Systematic work-up to consider before TNF- $\alpha$  antagonist initiation (mod. owing Viget et al.<sup>41</sup> and Rahier et al.<sup>43</sup>)

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Detaljna anamneza</b>      | bakterijske i gljivične infekcije<br>BCG, kontakt s oboljelima od TBC-a<br>ranije infekcije herpes virusima (HS, VZV)<br>dosadašnja redovita cjepiva s uvidom u kalendar cijepjenja (difterija, tetanus, polimijelitis, rubeola, ospice i zaušnjaci)<br>cjepivo protiv hepatitisa B<br>prethodna i buduća putovanja u krajeve s endemskim infekcijama i u trope |
| <b>Klinički pregledi</b>      | identifikacija bilo kakve lokalne ili sistemske infekcije<br>neurološki pregled<br>pregled stomatologa<br>ginekološki pregled i uzimanje cervikalnog brisa  |
| <b>Laboratorijski testovi</b> | leukogram (kod leukopenije i CD4)<br>transaminaze<br>CRP, analiza urina<br>HCV, HBV i HIV serologija<br>VZV serologija ovisno o anamnestičkim podacima<br>pregled stolice i serologija na strongiloidijazu u slučaju boravka u tropima  |
| <b>Cijepjenje</b>             | Hepatitis B, VZV, HPV, sezonska gripa i pneumokok   |

zoster te u bolesnika koji nisu cijepjeni i imaju negativan serološki test na VZV) provodi se **isključivo u vremenu kada bolesnici ne uzimaju imunosupresivnu terapiju i to najmanje tri tjedna prije terapije i najmanje tri i više mjeseci nakon prestanka iste.**

**Humani papiloma virus (HPV)** u dobi između 11 i 12 godina. Djevojke se mogu cijepiti još i u dobi od 13 – 18 godina. Cijepjenje se ne preporučuje u muškaraca, niti u žena mlađih od 9 godina i starijih od 26 godina. Cjepivo je neživo i može se aplicirati u imunokompromitiranih bolesnika.

Cijepjenje trovalentnim inaktiviranim cjepivom 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. Ne preporučuje se uporaba živog atenuiranog cjepiva.

Preporučuje se cijepjenje 23-valentnom **pneumokoknim cjepivom** jednom u pet godina.

Svi navedeni postupci koji uključuju anamnezu, klinički pregled, laboratorijske nalaze te druge postupke prikazani su u tablici 2.

#### ZAKLJUČAK

Blokatori TNF- $\alpha$  predstavljaju značajan napredak u terapiji upalnih bolesti crijeva, posebice u bolesnika koji ne odgovore na konvencionalnu imunosupresivnu terapiju. No, poznavajući moguće nus-

pojave (infekcije, uključujući TBC i maligne limfome) neophodno je u svakog bolesnika dobro razmotriti indikaciju za uporabu blokatora TNF- $\alpha$ . Nadalje, potrebno je poduzeti opisane mjere predostrožnosti prije uporabe lijeka, ali i pažljiv nadzor za vrijeme i nakon terapije. Bolesnicima bi trebalo razložiti način djelovanja lijeka i moguće nuspojave te tražiti pismeni pristanak na terapiju. Ovaj je članak napisan sa svrhom da pomogne liječnicima u rutinskom radu s oboljelima od upalnih bolesti crijeva na terapiji blokatorima TNF- $\alpha$ .

#### LITERATURA

1. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i1-i58.
2. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Kupcinkas L et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohn's Col* 2008;2:1-23.
3. Vucelić B. Inflammatory bowel disease: controversies in the use of diagnostic procedures. *Dig Dis* 2009;27:269-77.
4. Mijandrušić Sinčić B, Vucelić B, Peršić M, Brnčić N, Jurišić Eržen D, Radaković B et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:437-44.
5. Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L. Is the epidemiology of inflammatory bowel disease changing in Eastern Europe? *Snad J Gastroenterol* 2006;41:870-2.
6. Mijandrušić Sinčić B, Vucelić B, Štimac D. A replay to Lakatos et al. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:871-2.

7. Lakatos PL. Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we make progress? *Dig Dis* 2009;27:215-25.
8. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3:390-407.
9. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ. A simple classification of Crohn's disease report of Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8-15.
10. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A):5-36.
11. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:948-54.
12. Romberg-Camps MJL, Dagnelie PC, Kester ADM, Hesselink-van de Kruijs MAM, Cilissen M, Engels LGJB et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:371-83.
13. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T et al. 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.
14. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliasuskas E, Hanauer SB, Present DH et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-9.
15. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
16. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD003574.
17. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of Syst Rev* 2008;1:CD006893.
18. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WJ, Feagan BG, Fedorak RN et al. Infliximab maintenance for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
19. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
20. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology*. 1999;116:1029-34.
21. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:433-42.
22. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128:862-9.
23. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
24. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
25. Panaccione R, Fedorak RN, Aumais G, Bernstein CN, Bitton A et al. Review and clinical perspectives for the use of infliximab in ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol* 2008;22:261-72.
26. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
27. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
28. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38.
29. Feagan Bg, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Schreiber S, Rutgeerts PJ et al. Effects of adalimumab on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease. results from CHARM study. *Gastroenterology* 2008;135:1493-9.
30. Rutgeerts P, D'Haens GD, Van Assche G et al. Adalimumab induces and maintain mucosal healing in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease-first results of the EXTEND trial, DDW Annual Conference 2009, Chicago, Illinois
31. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P et al. Mucosal Healing and Anti TNFs in IBD. *Curr Drug Targets* 2009; in press (abstract).
32. Oussalah A, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of TNF Antagonists Beyond One Year in Adult and Pediatric Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Curr Drug Targets* 2009; in press (abstract).
33. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009;58:940-8.
34. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-38.
35. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50.
36. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004 ;126:1593-610.
37. Hommes DW, Oldenburg B, van Bodegraven AA, van Hogezaand RA, de Jong DJ, Romberg-Camps MJ et al. Gu-

- idelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med* 2006;64:219-29.
38. 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.
  39. 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.
  40. Beaugerie L, Sokol H, Seksik P. Noncolorectal malignancies in inflammatory bowel disease: more than meets the eye. *Dig Dis* 2009;27:375-81.
  41. 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.
  42. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i16-i35.
  43. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Col* 2009; in press.
  44. 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.
  45. Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for using the QuantiFERON<sup>®</sup>-TB test for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Recom Rep* 2003;52:15-8.
  46. Popović-Grle S, Babić-Naglić D. Diagnostics of latent tuberculosis (TB) in adult vaccinated patients (BCG) in Croatia before introduction of tumor necrosis factor antagonist therapy. *Reumatizam* 2008;55:31-5.
  47. 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.