

Strokovni prispevek/Professional article

UPORABA BIOLOŠKIH ZDRAVIL V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU MARIBOR

USE OF BIOLOGICAL AGENTS AT UNIVERSITY CLINICAL CENTER MARIBOR

Andrej Bavec,¹ Ivan Krajnc^{1,2}

¹ Medicinska fakulteta Maribor, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

² Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Izvleček

- Izhodišča** *Posamezna biološka zdravila, kljub specifičnemu delovanju na določene tarče, pokrivajo zelo širok spekter možnosti uporabe pri zdravljenju različnih bolezni, a se klinična uporaba omejuje na ozke, točno določene indikacije. Najbolj pogosto se uporabljajo po standardnem zdravljenju, ki ni bilo uspešno.*
- Metode** *Z raziskavo je bila analizirana uporaba bioloških zdravil v klinični praksi predvsem po indikacijskih področjih na Oddelku za revmatologijo, Oddelku za hematologijo, Oddelku za gastroenterologijo in endoskopijo Klinike za interno medicino, Oddelku za kožne in spolne bolezni ter na Oddelku za ginekološko onkologijo in onkologijo dojke Klinike za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor.*
- Rezultati** *V proučevanem obdobju so se biološka zdravila uporabljala pri zdravljenju 195 bolnikov, in sicer vsa trenutno registrirana biološka zdravila, razen abatacepta, anakinre in bevacizumaba. Največ (86) bolnikov se je zdravilo z infliximabom, etanerceptom in adalimumabom na Oddelku za revmatologijo, najpogosteje zaradi revmatoidnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa. 69 bolnic se je s trastuzumabom zdravilo zaradi raka dojke. Na Oddelku za hematologijo so z rituximabom, ibritumomab tiukseatanom, alemtuzumabom in bortezomibom skupaj zdravili 14 bolnikov z ne-Hodgkinovimi limfomi, B-celično kronično limfocitno levkemijo ter plazmocitomom. Z infliximabom je bilo zdravljenih 13 bolnikov s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom. Zaradi psoriaze s plaki se je z efalizumabom zdravilo 11 in z infliximabom 2 bolnika.*
- Zaključki** *S pogostejšo uporabo bioloških zdravil pri bolnikih z različnimi pridruženimi boleznimi lahko pričakujemo razširitev indikacij za zdravljenje. Na osnovi novejših raziskav lahko v klinični praksi pričakujemo uporabo bioloških zdravil v zgodnejšem obdobju bolezni in razvoj novih bioloških zdravil, ki bodo delovala na nove tarče v patogenezi bolezni.*
- Ključne besede** *biološka zdravila; zdravljenje; revmatoidni artritis; psoriaza; kronična črevesna vnetna bolezen; ne-Hodgkinov limfom; plazmocitom; rak dojke*

Abstract

- Background** *Individual biological agents, despite their specific activity on targets, cover very broad spectrum of possibilities for use in treatment of different diseases. Their clinical use is limited to exact indications with criteria of use. Biological agents are most frequently indicated and used for the treatment of diseases, which were unsuccessfully treated with standard therapy.*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Prof. dr. Ivan Krajnc, dr. med., Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Methods	<i>Use of biological agents in clinical practice at Department of rheumatology, Department of hematology, Department of gastroenterology at Clinic of internal medicine, Department of skin and venereal diseases and Department of gynecologic and breast oncology at Clinic of gynecology and perinatology was analyzed.</i>
Results	<i>Biological agents were used for the treatment of 195 patients. All currently registered biological agents were used except anakinra, abatacept and bevacizumab. Most (86) patients were treated with infliximab, etanercept and adalimumab at the Department of rheumatology, the most frequently because of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. 69 patients were treated with trastuzumab because of breast cancer. 14 patients were treated with rituximab, ibritumomab tiukseatan, alemtuzumab and bortezomib at the Department of hematology because of non-Hodgkin lymphoma, B-cell chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma. 13 patients with Crohn's disease or ulcerative colitis were treated with infliximab. 11 patients were treated with efalizumab and 2 with infliximab because of psoriasis.</i>
Conclusions	<i>Expansion of therapeutic indications is expected with more frequent use of biological agents in patients with different associated diseases. Use of biological agents earlier in the course of disease and development of new biologics, with effect on new targets in pathogenesis of diseases, can be expected on the basis of new researches.</i>
Key words	<i>biological agents; therapy; rheumatoid arthritis; psoriasis; chronic inflammatory bowel disease; non-Hodgkin lymphoma; multiple myeloma; breast cancer</i>

Uvod

Biološka zdravila lahko razdelimo na biološka zdravila, pridobljena z izolacijo, biološka zdravila, pridobljena s sintezo, genska zdravila, monoklonska protitelesa, proizvedena s hibridnosko tehnologijo, in rekombinantna biološka zdravila. Rekombinantna biološka zdravila, kot so npr. rekombinantna monoklonska protitelesa, eritropoetin, rastni hormon, inzulin in cepiva, predstavljajo največjo skupino sodobnih bioloških zdravil.¹

Dovoljenje za promet z biološkimi zdravili v Evropski uniji odobri Evropska komisija za zdravila (EMA – European medicines agency).¹ V revmatologiji, gastroenterologiji, dermatologiji, hematologiji in pri zdravljenju raka dojke je registriranih 12 bioloških zdravil (Razpr. 1).

Revmatoidni artritis

Biološka zdravila, ki so najdlje v uporabi za zdravljenje revmatoidnega artritisa (RA), so antagonisti faktorja tumorske nekroze (TNF) α (etanercept, infliximab, adalimumab) in IL-1 (anakinra). Novejša zdravila so monoklonska protitelesa proti CD20 B limfocitom (rituximab) in inhibitor aktiviranja CD 28 T limfocitov (abatacept). Potekajo pa tudi raziskave monoklonskih protiteles proti IL-6 (tocilizumab), inhibicije liganda RANK, novega antagonista TNF (certolizumab) in drugih.

Antagonisti TNF- α

TNF- α ima osrednjo vlogo v vnetnem procesu pri RA. Antagonisti TNF- α znižajo koncentracijo provnetnih citokinov (IL-1, IL-6, IL-8) in adhezijskih molekul, zmanjšajo migracijo levkocitov in angiogenezo ter

upočasnjajo napredovanje poškodb sklepov.³ Infliximab, etanercept in adalimumab se priporočajo za zdravljenje aktivnega RA, v splošnem po predhodnem poskusu zdravljenja z drugimi imunomodulirajočimi zdravili (pogosto po metotreksatu). Uporabljajo se lahko tudi kot prvo temeljno zdravilo pri bolnikih z aktivnim in progresivnim RA.⁴ Čeprav sta etanercept in adalimumab dovoljena tudi kot monoterapija, njuna uporaba v kombinaciji z metotreksatom v primerjavi z monoterapijo bistveno bolj zmanjša znake in simptome bolezni in podaljša trajanje remisije.^{5,6} V večini raziskav testirajo učinkovitost novih zdravil s primerjanjem s placebom, ni pa študij neposredne medsebojne primerjave učinkovitosti posameznih bioloških zdravil, ki bi pokazale morebitne prednosti katerega od antagonistov TNF- α .⁷ Prilagojena posredna analiza učinkovitosti posameznih antagonistov TNF- α ni pokazala razlik med njimi.⁸ Stranski/neželeni učinki zdravljenja z antagonisti TNF- α so redki, vendar resni. Opisani so bili pojavi okužb in reaktivacij latentne tuberkuloze, primeri oportunističnih okužb ter resnih bakterijskih okužb.⁴ Incidenca limfomov je pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF- α , višja kot v splošni populaciji, vendar se limfomi pojavljajo pogosteje tudi pri bolnikih z RA, ki niso bili zdravljeni z biološkimi zdravili.⁹ Splošno tveganje za razvoj malignomov je podobno kot v splošni populaciji.¹⁰ Opisani so tudi pojavi vaskulitov, lupusu podobnih avtoimunih bolezni, multipli sklerozi podobnih demielinizirajočih bolezni, jetrnih in hematoloških bolezni, alergičnih reakcij ter aseptičnega meningitisa.⁹

Antagonisti receptorja za IL-1

IL-1 skupaj s TNF- α sproži tvorbo metaloproteinaz, ki degradirajo zunajcelični matriks, in prostaglandina E₂,

Razpr. 1. *Biološka zdravila v klinični uporabi na izbranih indikacijskih področjih v revmatologiji, gastroenterologiji, dermatologiji, hematologiji in pri zdravljenju raka dojke; zbrano po EMEA.²*Table 1. *Biologicals in clinical use in the fields of rheumatology, gastroenterology, dermatology, haematology and breast cancer treatment according to EMEA.*

Mednarodno nezaščiteno ime Generic name	Lastniško ime Brand name	Tip Type	Indikacije Indications
Infliximab	Remicade	Himerno monoklonsko protitelo proti tumor nekrotizirajočemu faktorju (TNF) alfa Chimeric monoclonal antibody against the tumour necrosis factor alpha	Revmatoidni artritis (RA), Crohnova bolezen (CB) pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ulcerozni kolitis, ankilozirajoči spondilitis (AS), psoriatični artritis (PsA), psoriza Rheumatoid arthritis, Crohn's disease in both adults and children, ulcerative colitis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis
Etanercept	Enbrel	Himerni rekombinantni topni receptor za TNF alfa Chimeric recombinant-DNA drug, soluble receptor for TNF alpha	RA, poliartikularni juvenilni artritis, PsA, AS, psoriza v plakih Rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriasis in plaques
Adalimumab	Humira	Humano monoklonsko protitelo proti TNF alfa Human monoclonal body against TNF alfa	RA, PsA, AS, CB Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, Crohn's disease
Anakinra	Kineret	Humani rekombinantni antagonist receptorja za RA interlevkin 1 Human recombinant interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist	Rheumatoid arthritis
Rituximab	Mabthera	Himerno monoklonsko protitelo proti CD 20 Chimeric monoclonal antibody against CD20	Ne-Hodgkinov limfom, RA Non-Hodgkin lymphoma, rheumatoid arthritis
Abatacept	Orencia	Humani rekombinantni protein, ki se veže na CD80 in CD86 Human recombinant protein binding to CD80 and CD86	RA Rheumatoid arthritis
Efalizumab	Raptiva	Humanizirano monoklonsko protitelo, ki se veže na protein (CD11a podenoto LFA-1) na površini levkocita Recombinant humanized monoclonal antibody that binds to protein (CD11a subunit LFA-1) on a leukocyte surface	Psoriza v plakih Psoriasis in plaques
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	Mišje monoklonsko protitelo proti CD20 na B limfocitih Monoclonal mouse antibody against CD20 on B lymphocytes	Ne-Hodgkinov limfom folikularnih B celic Non-Hodgkin lymphoma of the follicular B cells
Alemtuzumab	MabCampath	Humanizirano monoklonsko protitelo proti CD 52 Humanized monoclonal antibody against CD52	Kronična limfocitna levkemija Chronic lymphocyte leukemia
Bortezomib	Velcade	Selektivni inhibitor proteasoma Selective therapeutic proteasome inhibitor	Plazmocitom Plasmocytoma, multiple myeloma
Tocilizumab	Herceptin	Humanizirano monoklonsko protitelo proti receptorjem humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) Humanized monoclonal antibody that acts on the HER2/neu (erbB2) receptor	HER 2 pozitivna oblika metastatskega raka dojke, HER 2 pozitivna oblika zgodnjega raka dojke HER 2 positive form of breast cancer metastasis HER 2 positive form of early breast cancer
Bevacizumab	Avastin	Humanizirano monoklonsko protitelo proti žilnemu endotelijskemu rastnemu faktorju Monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor	Metastatski rak dojke, metastatski rak debelega črevesa in danke, nedrobnocelični rak pljuč, metastatski rak ledvic Metastatic breast cancer, metastatic colorectal cancer, non-small cell lung carcinoma, metastatic kidney cancer

ki sprošča mineralno fazo. To vodi v poškodbo tkiv, predvsem resorpcijo kosti in uničenje hrustanca.¹¹ Uporaba anakinre v kombinaciji z metotreksatom je indicirana za zdravljenje aktivnega RA po prej neuspešnem zdravljenju s temeljnimi zdravili.² Trenutno se uporaba anakinre kot prvega temeljnega zdravila v zdravljenju RA ne priporoča, saj še ni študij uporabe v zgodnjem RA.⁴ Klinične raziskave kažejo, da je anakinra v kombinaciji z metotreksatom bolj učinkovita kot placebo glede na klinične parametre (v 20 % klinično izboljšanje glede na American college of rheumatology (ACR20): 38 % v 22 %)¹² in da upočasnjuje napredovanje radioloških znakov.¹¹ Kljub pomanjkanju kontroliranih primerjalnih študij je anakinra glede na

študije, kontrolirane s placebom, v primerjavi z antagonistom TNF- α manj učinkovita.⁸

Selektivno B-celično zdravljenje

B-celice igrajo pomembno vlogo v patogenezi RA: tvorijo protitelesa, učinkovito predstavljajo antigene T-celicam, proizvajajo citokine in tvorijo agregate B-celic v tarčnih organih RA.¹³ Rituximab se specifično veže na CD-20 pozitivne celice in sproži imunski odziv, ki vodi do razgradnje B-celic ter upada njihovega števila.¹⁴ Uporaba rituximaba je v kombinaciji z metotreksatom indicirana za zdravljenje bolnikov z aktivnim RA, ki z uporabo drugih temeljnih zdravil (vključno z

antagonisti TNF- α) niso dosegli zadostnega odgovora ali pa zdravil niso prenašali.² Zdravljenje z rituximabom je pri bolnikih s to indikacijo klinično pomembno izboljšalo aktivnost bolezni in nakazalo trend zmanjšanja napredovanja radiološko vidnih poškodb sklepov.¹⁵ Rezultati primerjave učinkovitosti zdravljenja z rituximabom in alternativnim antagonistom TNF- α pri bolnikih, ki niso dosegli zadovoljivega odgovora z vsaj enim antagonistom TNF- α , so pokazali, da v tej populaciji rituximab bolj učinkovito zniža aktivnost RA in vnetne kazalce.¹⁶ Neželeni učinki se najpogosteje pojavijo po prvi infuziji rituximaba, nato pa pogostnost pada. Pogostnost okužb se s trajanjem zdravljenja rahlo povečuje, vendar pa ostaja delež resnih okužb stabilen.¹⁷

Modulacija T-celične kostimulacije

Aktivirane T-celice so odgovorne, da monociti, makrofagi in sinovijski fibroblasti začnejo proizvajati proinflatorne citokine, spodbujajo nastanek osteoklastov, sekrecijo metaloproteinaz in tvorbo imunoglobulinov v B-celicah. Abatacept selektivno zavira aktiviranje T-celic.¹⁸ V kombinaciji z metotreksatom je registriran za zdravljenje aktivnega RA pri odraslih bolnikih z nezadostnim odzivom ali intoleranco na zdravljenje z drugimi imunomodulirajočimi zdravili, vključno z vsaj enim antagonistom TNF- α .² Več raziskav je pokazalo, da abatacept pri bolnikih s to indikacijo zniža aktivnost bolezni, upočasnjuje napredovanje sklepnih poškodb in izboljša z zdravjem povezano kakovost življenja.¹⁸⁻²⁰ Abatacept se v kombinaciji z drugimi biološkimi zdravili ne priporoča.⁴

Biološka zdravila v razvoju

V novejših študijah je klinične in radiološke koristi pri bolnikih z RA pokazala blokada delovanja IL-6.²¹⁻²³ Čezmerno nastajanje IL-6 je povezano s patološkimi spremembami pri RA, dokazana je povezava med povišanimi koncentracijami IL-6 v sinovijski tekočini oz. serumu in kliničnimi ter laboratorijskimi znaki.²⁴ Tocilizumab je humanizirano protitelo proti humanemu receptorju za IL-6. Velika študija tretje faze je pokazala, da je tocilizumab učinkovito zdravilo za zdravljenje RA z dobrim varnostnim profilom. Tako je po 24 tednih z uporabo tocilizumaba in metotreksata 58,5 % bolnikov doseglo izboljšanje glede na ACR20, medtem ko jih je v skupini s placebom 26,5 %.²³ Monoterapija tocilizumaba tudi dokazano zmanjša napredovanje poškodb sklepov pri RA.²²

Receptor aktivator nuklearnega dejavnika kapaB ligand (RANKL) igra ključno vlogo pri tvorbi, funkciji in preživetju osteoklastov ter vodi do z osteoklasti posredovanih erozij, ki so značilne za RA. Denosumab je humano monoklonsko protitelo, ki se veže na RANKL in zavre njegovo delovanje. Novejša študija je pokazala, da denosumab zmanjša napredovanje kostnih erozij pri bolnikih z RA v primerjavi s placebom.²⁵ Certolizumab pegol je pegilirani humanizirani fragment Fab, ki veže TNF- α . Za razliko od ostalih antagonistov TNF- α nima Fc dela in ne fiksira kompleksa. Preliminarni rezultati raziskave kažejo, da je pri bol-

nikih z RA certolizumab v kombinaciji z metotreksatom po 24 tednih bolj učinkovit kot monoterapija z metotreksatom (ACR20: 61,2 % v 13,5 %). Neželeni učinki so se pojavili pri 76,1 % bolnikov, ki so prejeli certolizumab, in 57,7 % bolnikov, ki so prejeli samo metotreksat.²⁶

Spondiloartritis

Pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom (AS) so prizadeti predvsem sakroiliakalni sklepi in narastišča tetiv. V vnetih sklepih so prisotni monocitni infiltrati. Limfociti T in makrofagi v teh infiltratih izločajo TNF- α .²⁷ Uvedba antagonistov TNF- α pomeni velik napredek v zdravljenju AS. Velike raziskave zdravljenja z infliximabom in etanerceptom so pokazale izboljšanje bolečin in funkcijskih ter vnetnih kazalcev v primerjavi s placebom.²⁸ Prav tako se je za učinkovito in varno zdravilo pri zdravljenju AS izkazal adalimumab.²⁹ Etanercept, infliximab in adalimumab so registrirani za zdravljenje hudega aktivnega AS pri odraslih, če je bil odziv na konvencionalno zdravljenje nezadosten.² Za natančnejšo opredelitev bolnikov z AS, ki bi imeli največ koristi od zdravljenja z antagonisti TNF- α , je mednarodna delovna skupina (Assessment in Ankylosing Spondylitis international working group) izdelala priporočila za zdravljenje z biološkimi zdravili. Bolniki morajo za začetek zdravljenja AS z biološkimi zdravili izpolnjevati merila za definitivni AS, imeti aktivno bolezen 4 ali več tednov in biti neuspešno zdravljeni z vsaj dvema NSAR v 3 mesecih. Priporočena je tudi ocena odziva na zdravljenje med 6. in 12. tednom.^{30,31}

Psoriatični artritis (PsA) je kronična vnetna bolezen sklepov, povezana s psorizom. V sinoviji sklepov in plakih prevladujejo citokini: IL-1, IL-2, IL-10, interferon- γ in TNF- α . Ti povzročijo proliferacijo in aktivacijo kožnih in sinovijskih fibroblastov ter vodijo v fibrozo. TNF- α prav tako stimulira druge proinflatcijske citokine in degradacijske encime, ki povzročijo poškodbe sklepov.³² Etanercept, adalimumab in infliximab so registrirani za zdravljenje aktivnega in progresivnega PsA pri odraslih, če ni bil odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili zadosten.² Uporabni so kot monoterapija ali v kombinaciji z drugimi temeljnimi zdravili.⁴ Etanercept izboljša sklepno simptomatiko, psoriatične spremembe in ustavi radiološko vidno napredovanje bolezni.³³ Zdravljenje z infliximabom izboljša znake in simptome artritisa, psorizae, daktilitisa in entezitisa pri bolnikih s PsA, odpornimi na temeljna zdravila.³⁴ Adalimumab izboljša pojave v sklepih in koži, prepreči strukturne spremembe, vidne na rentgenogramu, in izboljša kakovost življenja pri bolnikih z aktivnim PsA.³⁵ Alefacept je biološko zdravilo v razvoju za zdravljenje PsA, ki prepreči aktiviranje T-celic.³² Uporaba alefacepta v kombinaciji z metotreksatom se je pokazala kot učinkovita in varna za zdravljenje PsA.³⁶

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je klinično heterogena skupina artritsov neznanega vzroka, ki se začnejo pred 16. letom. Eden od podtipov JIA je sistemski artritis, za katerega je značilen simetričen in poliartrikularen artritis z dlje trajajočo povišano telesno tempe-

raturu ter povišano koncentracijo IL-6 v krvi. Uporaba antagonistov receptorjev za IL-6 in IL-1 je bila v raziskavah učinkovita pri zdravljenju sistemskega JIA. Pri zdravljenju poliartrikularnega artritisa pa so bili bolj učinkoviti antagonisti TNF- α .³⁷⁻³⁹ Etanercept je edino biološko zdravilo, registrirano za zdravljenje aktivnega poliartrikularnega JIA pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, ki so se nezadostno odzvali na metotreksat ali pa ga niso prenašali.² Uporaba bioloških zdravil pri otrocih predstavlja posebne probleme predvsem zaradi dolgoročnih učinkov na razvijajoči se imunski sistem, na razvoj malignomov in demielinizirajočih bolezni.³⁸

Psoriza

Za psorizo so značilne eritemaste, ostro razmejene papule in okrogli plaki, prekriti z luskami. Plaki so infiltrirani z aktiviranimi limfociti T, makrofagi in mastociti, ki proizvajajo citokine, predvsem Th1 vnetnega profila.⁴⁰ Biološka zdravila vplivajo na potek bolezni na 4 načine: zmanjšajo število patogenih T-celic, inhibirajo aktivacijo T-celic, povzročijo odklon od Th1 proti Th2 imunskemu odzivu in zavirajo aktivnost vnetnih citokinov.⁴¹ V Evropi so za zdravljenje psorize registrirana 3 biološka zdravila: etanercept, infliximab in efalizumab. Indicirana so za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo kronično psorizo s plakami, ki se ne odzivajo ali imajo kontraindikacije, tj. ne prenašajo drugega sistemskega zdravljenja, vključno s ciklosporinom, metotreksatom in PUVA.²

Kronična vnetna črevesna bolezen

Kronična vnetna črevesna bolezen je idiopatska bolezen prebavil, ki jo delimo v dve skupini: Crohnovo bolezen (CB) in ulcerozni kolitis (UK). V normalnih pogojih je črevesna mukoza v stanju kontroliranega vnetja z ravnotežjem med vnetnimi (TNF- α , IFN γ , IL-1, IL-6, IL-12) in protivnetnimi (IL-4, IL-10, IL11) citokini.⁴² Pri CB in UK sta prisotna različna vnetna profila. Pri CB se sproži močna Th1 vnetna reakcija, ki igra pomembno vlogo v patogenezi. V črevesju bolnikov z UK pa je povišana raven Th2 citokinov.⁴³

Infliximab izboljša klinično stanje pri bolnikih s hudo CB in pogosteje omogoči klinično remisijo bolnikom s CB s fistulami. Optimalno je dolgoročno vzdrževalno zdravljenje, ki zniža pogostnost zapletov, hospitalizacij in kirurških posegov.⁴⁴ Priporočljivo je tudi, da bolniki ob infliximabu prejemajo imunomodulacijska zdravila (metotreksat / azatioprin / merkaptopurin), ki znižajo pogostnost pojavnosti protiteles proti infliximabu in s tem preprečijo zmanjšanje učinkovitosti zdravila ter pojav stranskih učinkov. Pri bolnikih z aktivno CB je učinkovit tudi adalimumab. Zaenkrat je pomemben predvsem pri bolnikih, ki so bili najprej uspešno zdravljeni z infliximabom in so kasneje izgubili odziv nanj.⁴⁵ Pri bolnikih z UK refraktornim na običajno terapijo s kortikosteroidi in/ali imunosupresivnimi zdravili je infliximab učinkovit pri indukciji klinične remisije in kliničnega odziva, izboljša celjenje mukoze ter vsaj kratkoročno zmanjša potrebo po kolektomiji.⁴⁶

Ne-Hodgkinovi limfomi

Ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) so heterogena skupina limfoproliferativnih novotvorb neznane etiologije, ki izvirajo predvsem iz B-limfocitov. Zdravljenje je odvisno od stopnje in agresivnosti bolezni. Po novih smernicah se rituximab uporablja v prvi liniji zdravljenja samostojno ali v kombinaciji s citostatiki.⁴⁷ V primerjavi s standardno kemoterapijo je pri zdravljenju z rituximabom manj hematoloških stranskih učinkov in manj oportunističnih ter resnih okužb.⁴⁸ 90Y-Ibritumomab tiuksetan je monoklonsko protiteleso proti CD20, ki je kovalentno vezano na radioizotop itrij-90, ki je visokoenergetski β -sevalec.⁴⁹ Indiciran je za zdravljenje odraslih bolnikov z NHL folikularnih celic B CD20+, ki se je po rituksimabu ponovil ali je zanj neodziven.² Že en odmerek ibritumomab tiuksetana povzroči trajen odziv pri 37 % bolnikov. Prav tako je ocenjeno 5-letno preživetje v 53 % pri vseh bolnikih, zdravljenih z ibritumabom, in 81 % pri tistih z dolgotrajnim odzivom.⁵⁰

B-celična kronična limfocitna levkemija

B-celična kronična limfocitna levkemija (KLL) je klonška rakasta bolezen, za katero je značilno nabiranje morfološko zrelih, vendar imunološko neaktivnih limfocitov v krvi, kostnem mozgu in limfnih organih. Zdravljenje KLL je odvisno od stopnje bolezni. Začetne oblike opazujemo, napredovale pa zdravimo s citostatiki (alkilirajoči citostatiki, fludarabin), na katere pa se sčasoma razvije odpornost.⁴⁷ Alemtuzumab je registriran za zdravljenje bolnikov s KLL, ki so bili zdravljeni z alkilirajočimi sredstvi, in po terapiji s fludarabinfosfatom niso dosegli popolnega ali delnega odziva ali pa so dosegli le kratko (manj kot 6 mesecev) remisijo.² Klinične raziskave so pokazale aktivnost alemtuzumaba tudi pri T-prolimfocitni levkemiji in kožnem T-celičnem limfomu ter pokazale vlogo v imunosupresiji pri presaditvah in avtoimunih boleznih.⁵¹

Plazmocitom

Plazmocitom spada med plazmacitne novotvorbe, ki ga je več kot 10 % vseh hematoloških malignih bolezni.⁵² Zdravljenje vključuje uporabo visokih odmerkov citostatikov in avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic. Zdravilo tretje linije je bortezomib, ki se uporablja za zdravljenje drugega relapsa oz. napredovanja.⁵³ V raziskavi učinkovitosti bortezomiba pri bolnikih z refraktornim plazmocitomom je bila pogostnost odziva 35 % z mediano trajanja odziva 12 mesecev. Odziv je bil povezan z manjšimi potrebami po transfuzijah, izboljšano kakovostjo življenja in izboljšanjem ravni normalnih imunoglobulinov.⁵⁴ Pri bolnikih z refraktornim plazmocitomom je bortezomib bolj učinkovit kot zdravljenje z deksametazonom ali talidomidom.^{55,56}

Rak dojke

Rak dojke je najpogostejši rak žensk v Zahodni Evropi in vodilni vzrok z rakom povezanih smrti pri ženskah.^{57,58} Čeprav so za zdravljenje v uporabi tumorek-

tomija, radioterapija, kemoterapija in hormonska terapija, ni učinkovitega načina zdravljenja invazivnega in metastatskega raka dojke.⁵⁸ Receptor za epidermalni rastni dejavnik (HER2) sodi v družino transmembranskih receptorskih tirozinskih kinaz, ki posredujejo pri rasti, diferenciaciji in preživetju celic. Čezmerni izraz receptorja HER2 je prisoten pri 20–25 % rakov dojke. Za HER2 pozitivni rak dojke je značilen agresiven potek s pogostimi ponovitvami in kratkimi intervali po adjuvantni kemoterapiji.⁵⁷ Trastuzumab je humanizirano monoklonsko protitelo, usmerjeno proti HER2, ki zavira delitev tumorskih celic in posreduje od protiteles odvisno citotoksičnost pri celicah s čezmerno izraženim HER2. Indiciran je za zdravljenje bolnic z metastatsko in zgodnjo obliko HER2 pozitivnega raka dojke.² Odgovor na zdravljenje s trastuzumabom v monoterapiji pri napredovalnem raku dojke je med 15 % in 35 %, v kombinaciji s kemoterapijo pa višji od 50 %. Pri bolnicah z napredovalim HER2-pozitivnim rakom dojke trastuzumab podaljša srednje preživetje za skoraj leto dni.⁵⁹ Zdravljenje metastatske oblike vodi le v zazdravitev bolezn. Najučinkovitejše je zdravljenje v zgodnjih obdobjih bolezn, ko je obseg bolezn in število rakavih celic še zelo majhno. Dodatek trastuzumaba h kemoterapiji v dopolnilnem zdravljenju raka dojke za polovico zmanjša verjetnost ponovitve bolezn in za okoli 40 % smrti zaradi raka dojke.⁶⁰ Bevacizumab je humanizirano monoklonsko protitelo proti žilnemu endotelijskemu rastnemu faktorju (VEGF), ki z vezavo preprečuje biološko delovanje VEGF, zmanjša vaskularizacijo tumorja in s tem zavre njegovo rast.^{2,61} Bevacizumab je v kombinaciji s paklitakselom indiciran za zdravljenje prve izbire pri zdravljenju bolnikov z metastatskim rakom dojke.² Odgovor na zdravljenje pri bolnicah, ki so bile predhodno zdravljen z drugimi zdravili, se je pokazal v 48,5 %.⁶²

Metode dela

Z raziskavo je bila analizirana uporaba bioloških zdravil na Kliniki za interno medicino in na Oddelku za ginekološko onkologijo in onkologijo dojke Klinike za ginekologijo in perinatologijo UKC Maribor. Uporabljeni so podatki Oddelka za revmatologijo, Oddelka za kožne in spolne bolezn, Oddelka za hematologijo, Oddelka za gastroenterologijo in endoskopijo in Oddelka za ginekološko onkologijo in onkologijo dojke. Pri revmatoloških bolnikih so analizirani podatki o številu, spolu in indikacijah za zdravljenje. Za posamezno zdravljenje je narejena analiza o trajanju bolezn in starosti bolnikov ob začetku zdravljenja z biološkimi zdravili, o predhodnem zdravljenju z drugimi temeljnimi zdravili, o uporabi biološkega zdravila v kombinaciji z metotreksatom, o pogostnosti in vzrokih prekinitve zdravljenja in pogostnosti ter vrstah neželenih učinkov. Pri bolnikih Oddelka za kožne in spolne bolezn je analizirana vrsta zdravljenja, število bolnikov, indikacije za zdravljenje, učinkovitost zdravljenja in pojavi neželenih učinkov. Pri hematoloških bolnikih so analizirani podatki o številu bolnikov, spolu, indikacijah za zdravljenje, vrsti zdravljenja, starosti ob začetku zdravljenja in času od postavitve diagnoze

do do začetka zdravljenja z biološkimi zdravili. Pri bolnikih Oddelka za gastroenterologijo in endoskopijo je analizirana vrsta zdravljenja, število bolnikov, spol, indikacije za zdravljenje, starost ob začetku zdravljenja, čas od postavitve diagnoze do začetka zdravljenja z biološkimi zdravili in pojav neučinkovitosti ter stranskih učinkov. Pri bolnicah Oddelka za ginekološko onkologijo in onkologijo dojke je analizirana vrsta zdravljenja, število in starost bolnic ter trajanje zdravljenja.

Rezultati

Oddelek za revmatologijo

Po podatkih Oddelka za revmatologijo je bilo od uvedbe z biološkimi zdravili zdravljenih 86 bolnikov, 78 % žensk in 22 % moških. Pri tem je bilo 46,5 % bolnikov s serološko pozitivnim RA, 11,6 % s serološko negativnim RA, 13,6 % z neopredeljenim RA, 19,8 % z AS, 7,0 % s PsA in en bolnik (1,2 %) s kroničnim juvenilnim RA.

Z infliximabom je bilo zdravljenih 26 bolnikov. Povprečna starost ob začetku zdravljenja je bila 43,5 (21–69) leta (Razpr. 2). V povprečju je bolezen do začetka zdravljenja z biološkimi zdravili trajala 9,3 (2–35) leta (n = 20). V tem času je bilo 75 % bolnikov zdravljenih z metotreksatom, 65 % s sulfasalazinom, 55 % z lefunomidom, 20 % s solmi zlata, 20 % z avropanom, 15 % s ciklosporinom in 10 % z antimalarikom (n = 20). Od 26 bolnikov je infliximab v kombinaciji z metotreksatom uporabljalo 80,8 % bolnikov. 38,5 % bolnikov je prekinilo zdravljenje, ki je do prekinitve povprečno trajalo 16,0 (3–30) meseca. Neučinkovitost je bila vzrok za prekinitve pri 19,2 % bolnikov. Tudi toliko bolnikov pa je prekinilo zdravljenje zaradi pojava stranskih učinkov: alergija pri 2 bolnikih, perikarditis, gnojna okužba prsta in mrzlica z izpuščaji. Ob tem je pri enem bolniku prišlo še do okužbe s herpesom zosterjem, tako da so se stranski učinki pokazali pri skupaj 23,1 % bolnikov. V analizi trajanja bolezn do začetka biološkega zdravljenja in predhodne terapije je vzorec (n) manjši za število bolnikov, pri katerih ti podatki niso dostopni, ker so npr. nekateri bolniki začeli zdravljenje v drugih bolnišnicah.

Z etanerceptom je bilo zdravljenih 23 bolnikov. Povprečna starost ob začetku zdravljenja je bila 45,3 (27–67) leta. V povprečju je bolezen do začetka zdravljenja z biološkimi zdravili trajala 9,3 (2–36) leta (n = 19). V tem času je bilo 90 % bolnikov zdravljenih z metotreksatom, 70 % s sulfasalazinom in lefunomidom, 45 % z antimalarikom, 25 % s solmi zlata, 15 % z avropanom, 10 % z azatioprinom in 5 % s ciklosporinom, subreumom ter drugim biološkim zdravilom (n = 20). Od 23 bolnikov je etanercept v kombinaciji z metotreksatom uporabljalo 17,4 % bolnikov. 10 bolnikov je prišlo na uvodno zdravljenje v UKC Maribor, nadaljevali pa so ga v svoji področni bolnišnici. Pri teh akutnih reakcij na etanercept ni bilo, podatki o dolgoročnih učinkih in stranskih pojavih pa niso znani. Od preostalih 13 bolnikov so 4 (30,8 %) prekinili zdravljenje. Vzrok so bili adenokarcinom črevesja, pljučnica, neučinkovitost in alergična reakcija. Pri

Razpr. 2. Število in starost bolnikov ob začetku zdravljenja z biološkimi zdravili.

Table 2. Number and age of patients at beginning of treatment with biologicals.

Oddelek za Department	Zdravilo Drug	Število bolnikov No. of patients	Starost bolnikov (leta) Age (years)		
			povprečna mean	najnižja lowest	najvišja highest
Oddelek za revmatologijo Department of rheumatology	Infliximab	26	43,5	21	69
	Etanercept	23	45,3	27	67
	Adalimumab	37	44,8	24	62
Oddelek za kožne in spolne bolezni Department of dermatology		13 ¹			
Oddelek za hematologijo Department of hematology		14	60,2	43	73
Oddelek za gastroenterologijo Department of gastroenterology in endoscopy		13	37,3	20	64
Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk Department of Gynecologic Oncology and Breast Oncology		69 ¹	52,8		
Skupaj / povprečje Total / mean		195	48,3	20	73

¹ - Ostali podatki o starosti niso bili razpoložljivi, ¹ - Rest of data related to age were not available

6 (46,2 %) bolnikov so se pojavili stranski učinki: febrilno stanje, okužba dihal, okužba z virusom herpes simpleks, labialni herpes, reaktivni artritis po driskah/septični artritis in lokalna rdečina na mestu dajanja zdravila. V analizi trajanja bolezni do začetka biološkega zdravljenja in predhodne terapije je vzorec (n) manjši za število bolnikov, pri katerih ti podatki niso dostopni (nekateri bolniki so začeli zdravljenje v drugih bolnišnicah).

Z adalimumabom je bilo zdravljenih 37 bolnikov. Povprečna starost ob začetku zdravljenja je bila 44,8 (24–62) leta. V povprečju je bolezen do začetka zdravljenja z biološkimi zdravili trajala 11,6 (0–40) leta (n = 23). V tem času je bilo 89,3 % bolnikov zdravljenih z metotreksatom, 64,3 % s sulfasalazinom, 60,7 % z lefonomidom, 32,1 % z avropanom, 21,4 % s solmi zlata, 17,9 % z antimalarikom, 10,7 % s ciklosporinom in drugimi biološkimi zdravili, 7,1 % s subreumom in en (3,6 %) s klorokvinom (n = 28). Od 36 bolnikov je adalimumab v kombinaciji z metotreksatom uporabljalo 91,7 % bolnikov. 27,0 % bolnikov je prekinilo zdravljenje, ki je do takrat trajalo povprečno 7,1 (0,5–25) meseca (n = 9). Neučinkovitost je bila vzrok za prekinitve pri 5,5 % bolnikov. 21,6 % bolnikov je prekinilo zdravljenje zaradi pojava stranskih učinkov: alergija, okužba dihal, erizepel v področju ušesa in diseminirana okužba z virusom herpes simpleks. Stranski učinki so se pojavili pri 43,2 % bolnikov, od tega pri več kot polovici okužbe dihal in alergične reakcije. Pojavile so se tudi okužbe sečil, infekcijski gastroenterokolitis, okužba rane, okužba z virusom herpes simpleks, erizepel v področju ušesa, sepsa, febrilno stanje in mrzlica. V analizi trajanja bolezni in predhodne terapije je vzorec (n) manjši za število bolnikov, pri katerih ti podatki niso dostopni, ker so nekateri bolniki začeli zdravljenje v drugih bolnišnicah.

Oddelek za kožne in spolne bolezni

Po podatkih Oddelka za kožne in spolne bolezni je bilo leta 2006 in 2007 z efalizumabom zdravljenih 11 in z infliximabom 2 bolnika s kronično zmerno do hudo obliko psoriaze s plaki. V prvi skupini bolnikov,

zdravljenih z efalizumabom, je po 12-tedenskem zdravljenju 9 bolnikov doseglo znižanje PASI za najmanj 50 % v primerjavi z osnovnim stanjem in nadaljevalo zdravljenje. En bolnik je prekinil zdravljenje v 5. tednu po uvedbi zaradi znakov okužbe dihal in slabšanja kožnega stanja z eritrodermijo. Drugi bolnik pa je prekinil zdravljenje z efalizumabom v 12. tednu zaradi slabšega odziva na zdravljenje (ni dosegel PASI-50). Med vzdrževalnim zdravljenjem so se pri enem od bolnikov v 20. tednu po začetku zdravljenja pojavili simptomi in znaki EBV reaktivacije, zato je bilo zdravljenje z efalizumabom ukinjeno in se je nadaljevalo čez 4 tedne z infliximabom. Prav tako je na zdravljenje z infliximabom prešel bolnik, ki se je prej neučinkovito zdravil z efalizumabom. Oba bolnika sta že po 2 odmerkih infliximaba dosegla pozitiven odgovor na zdravljenje (PASI-50).

Oddelek za hematologijo

Po podatkih Oddelka za hematologijo se je z biološkimi zdravili zdravilo 14 bolnikov, 57 % moških in 43 % žensk. Povprečna starost ob začetku zdravljenja je bila 60,2 (43–73) leta. Pri tem je bilo 42,9 % bolnikov z NHL, ki so bili zdravljeni z rituksimabom, 21,4 % bolnikov s plazmocitomom, ki so bili zdravljeni z bortezomibom, in 35,7 % z B-celično KLL, od katerih so bili 3 zdravljeni z alemtuzumabom, 1 z rituksimabom in 1 z obema zdraviloma. Povprečen čas od postavitve diagnoze do začetka zdravljenja z biološkimi zdravili je bil 4,1 (0–13) leta.

Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo

Po podatkih Oddelka za gastroenterologijo in endoskopijo je bilo v letih 2006 in 2007 z infliximabom zdravljenih 13 bolnikov, 46 % žensk in 54 % moških. Pri tem je bilo 84,6 % bolnikov s CB in 15,4 % z UK. Povprečna starost ob začetku zdravljenja je bila 37,3 (20–64) leta. V povprečju je bolezen do začetka zdravljenja z biološkimi zdravili trajala 6,2 (2–11) leta (n = 12). V tem času so se vsi bolniki zdravili s kortikosteroidi, mesalazinom in azatioprinom/merkaptopuri-

nom. En bolnik je prekinil zdravljenje zaradi neučinkovitosti, dva pa sta nadaljevala zdravljenje v drugi bolnišnici. Pri 4 (30,8 %) bolnikih so se pojavili stranski učinki: hipertrofični izrastek na eni od kroničnih fistul, alergična reakcija, okužba sečil in dihal. V analizi trajanja bolezni do začetka biološkega zdravljenja je vzorec (n) manjši za število bolnikov, pri katerih ti podatki niso dostopni. (Nekateri bolniki so začeli zdravljenje v drugih bolnišnicah).

Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk

Po podatkih Oddelka za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk je leta 2006 dopolnilno zdravljenje s trastuzumabom, ki traja eno leto, dobivalo 23 bolnic (povprečna starost 54,9 leta) in leta 2007 22 (povprečna starost 49,5 leta). 24 bolnic (povprečna starost 53,7 leta) je prejelo ali še prejema trastuzumab zaradi metastatske bolezni. Povprečno trajanje zdravljenja je 60 (3–71) mesecev.

Razpravljanje

V proučevanem obdobju je bilo z biološkimi zdravili skupaj zdravljenih 195 bolnikov. Glede na izbrana indikacijska področja so bila uporabljena vsa trenutno registrirana biološka zdravila, razen anakinre, ki je bila registrirana leta 2002, abatacepta, ki je bil registriran maja 2007, in bevacizumaba, ki ga je za uporabo pri zdravljenju raka dojk v Evropski uniji EMA odobrila v začetku leta 2007.² V analizi vstopa izbranih bioloških onkoloških zdravil v slovenski zdravstveni sistem in njihovi dostopnosti bolnikom so ugotovili, da je čas od registracije do prve uporabe v večini primerov krajši od 10 mesecev.⁶¹ Glede na to izstopa predvsem anakinra, ki v več letih od registracije še ni bila uporabljena, a je, glede na študije, nadzorovane s placebom, v primerjavi z antagonisti TNF- α manj učinkovita.⁸ Rituximab, ki je sicer tako kot abatacept indiciran tudi za zdravljenje RA po zdravljenju z imunomodulirajočimi zdravili, vključno z antagonisti TNF, prav tako ni bil uporabljen v tej indikaciji, vendar so ga na Oddelku za hematologijo uporabili za zdravljenje različnih NHL in B-celične KLL.

Na Kliniki za interno medicino UKC Maribor je bilo z biološkimi zdravili zdravljenih 126 bolnikov. Od tega jih je bilo 86 zdravljenih na Oddelku za revmatologijo. Najpogostejše indikacije za zdravljenje revmatoloških bolnikov so bile seropozitivni RA, AS, neopredeljen RA in serološko negativni RA. Starost bolnikov ob začetku zdravljenja z biološkimi zdravili je bila med tremi uporabljanimi zdravili podobna, od 43,5 do 45,3 leta. Prav tako se ni bistveno razlikovalo trajanje bolezni do začetka zdravljenja med posameznimi zdravili, ki je bilo med 9,3 in 11,6 leta. V vseh treh skupinah zdravil so bili bolniki v več kot 50 % prej že zdravljeni z metotreksatom, sulfasalazinom in lefunomidom. Več kot 10 % je bilo zdravljenih tudi s solmi zlata, avropanom in antimalariki. To je v skladu s smernicami, kjer je uporaba bioloških zdravil priporočena po predhodno neuspešnem zdravljenju z drugimi imunomodulatorji.⁴ Več kot 80 % bolnikov, zdravljenih z infliximabom in adalimumabom, je uporabljalo biološka zdravila v kombinaciji z metotreksatom. V skupini bolnikov, ki je bila zdravljena z etanerceptom, je le-tega v kombinaciji z metotreksatom uporabljalo 17,4 %. Etanercept bi bilo treba v kombinaciji z metotreksatom uporabljati pogosteje, saj je uporaba antagonistov TNF- α v kombinaciji z metotreksatom pri zdravljenju RA bolj učinkovita kot monoterapija.^{5,6} Najmanjši odstotek prekinitve zdravljenja je bil pri adalimumabu. Največkrat je bil vzrok prekinitve zdravljenja povezan s stranskimi učinki, najpogosteje z alergičnimi reakcijami in okužbami dihal. Okužbe so bile najpogostejši neželeni učinek pri zdravljenju z adalimumabom tudi v raziskavi PREMIER, kjer pa niso ugotovili razlike v pogostnosti okužb med bolniki, zdravljenimi z metotreksatom, adalimumabom in adalimumabom v kombinaciji z metotreksatom, vendar so pri slednjih ugotovili večjo pogostnost resnih okužb.⁵ Največji odstotek prekinitve zdravljenja je bil pri zdravljenju z infliximabom, kjer je enak delež bolnikov prekinil zdravljenje zaradi stranskih učinkov in zaradi neučinkovitosti. V raziskavi medsebojnega menjavanja antagonistov TNF pri zdravljenju kroničnih artritsov so prav tako ugotovili, da po prvem letu najpogosteje prekinejo zdravljenje bolniki, zdravljeni z infliximabom. Pri tem so neželeni učinki pogostejši vzrok kot pomanjkanje učinkovitosti, a je kljub temu med vsemi tremi zdravili prav pri infliximabu neučinkovitost najpogostejši vzrok za prekinitve zdravljenja.⁶⁴ Omejena učinkovitost bioloških zdravil je, kljub napredku v zdravljenju RA, težava, saj le majhen odstotek bolnikov doseže 70-odstotno klinično izboljšanje glede na merila ACR in dlje trajajočo klinično remisijo. Tudi pogostnost bolnikov, ki ob zdravljenju z antagonisti TNF- α ali anakinro ne dosežejo niti najšibkejšega kliničnega odziva (ACR20), je 28–58 %.⁷ Študija bolnikov iz španskega registra bolnikov s kroničnim artritsov, ki so bili zdravljeni z biološkimi zdravili, je pokazala, da antagoniste TNF- α po prvem letu terapije uporablja 83 % in po drugem le še 75 % bolnikov.⁶⁴ Pri bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z eno vrsto antagonista TNF- α , ta ne izključuje odziva na drugo vrsto antagonista,⁴ saj imajo ti različne mehanizme delovanja na TNF. Pri bolnikih, ki so se po neuspešnem zdravljenju s prvim antagonistom TNF- α nato zdravili še z alternativnim, je le-tega po enem letu uporabljalo še 68 % in po drugem letu 60 % bolnikov.⁶⁴ Zamenjave enega antagonista TNF- α za drugega so se v določenih situacijah izkazale za primerne, vendar pa je to ob prihodu novih zdravil, predvsem že registriranih rituximaba in abatacepta ter tocilizumaba, ki je v fazi kliničnih preizkušanj, treba ponovno oceniti.

Na Oddelku za kožne in spolne bolezni so bili vsi bolniki, ki so prejeli biološka zdravila, zdravljeni zaradi psoriaze. Zdravljenje je bilo zelo učinkovito, saj je kar 9 od 11 bolnikov po 12 tednih zdravljenja z efalizumabom doseglo PASI-50. To je bilo nekoliko več kot po podatkih iz literature, kjer PASI-50 po 12 tednih doseže 54,5–57,0 % bolnikov, zdravljenih z efalizumabom.⁶⁵ Le 2 bolnika sta prekinila zdravljenje, prvi zaradi stranskih učinkov in drugi zaradi neučinkovitosti. Oba sta bila kasneje uspešno zdravljena z infliximabom in adalimumabom, je uporabljalo biološka zdravila v kombinaciji z metotreksatom. V skupini bolnikov, ki je bila zdravljena z etanerceptom, je le-tega v kombinaciji z metotreksatom uporabljalo 17,4 %. Etanercept bi bilo treba v kombinaciji z metotreksatom uporabljati pogosteje, saj je uporaba antagonistov TNF- α v kombinaciji z metotreksatom pri zdravljenju RA bolj učinkovita kot monoterapija.^{5,6} Najmanjši odstotek prekinitve zdravljenja je bil pri adalimumabu. Največkrat je bil vzrok prekinitve zdravljenja povezan s stranskimi učinki, najpogosteje z alergičnimi reakcijami in okužbami dihal. Okužbe so bile najpogostejši neželeni učinek pri zdravljenju z adalimumabom tudi v raziskavi PREMIER, kjer pa niso ugotovili razlike v pogostnosti okužb med bolniki, zdravljenimi z metotreksatom, adalimumabom in adalimumabom v kombinaciji z metotreksatom, vendar so pri slednjih ugotovili večjo pogostnost resnih okužb.⁵ Največji odstotek prekinitve zdravljenja je bil pri zdravljenju z infliximabom, kjer je enak delež bolnikov prekinil zdravljenje zaradi stranskih učinkov in zaradi neučinkovitosti. V raziskavi medsebojnega menjavanja antagonistov TNF pri zdravljenju kroničnih artritsov so prav tako ugotovili, da po prvem letu najpogosteje prekinejo zdravljenje bolniki, zdravljeni z infliximabom. Pri tem so neželeni učinki pogostejši vzrok kot pomanjkanje učinkovitosti, a je kljub temu med vsemi tremi zdravili prav pri infliximabu neučinkovitost najpogostejši vzrok za prekinitve zdravljenja.⁶⁴ Omejena učinkovitost bioloških zdravil je, kljub napredku v zdravljenju RA, težava, saj le majhen odstotek bolnikov doseže 70-odstotno klinično izboljšanje glede na merila ACR in dlje trajajočo klinično remisijo. Tudi pogostnost bolnikov, ki ob zdravljenju z antagonisti TNF- α ali anakinro ne dosežejo niti najšibkejšega kliničnega odziva (ACR20), je 28–58 %.⁷ Študija bolnikov iz španskega registra bolnikov s kroničnim artritsov, ki so bili zdravljeni z biološkimi zdravili, je pokazala, da antagoniste TNF- α po prvem letu terapije uporablja 83 % in po drugem le še 75 % bolnikov.⁶⁴ Pri bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z eno vrsto antagonista TNF- α , ta ne izključuje odziva na drugo vrsto antagonista,⁴ saj imajo ti različne mehanizme delovanja na TNF. Pri bolnikih, ki so se po neuspešnem zdravljenju s prvim antagonistom TNF- α nato zdravili še z alternativnim, je le-tega po enem letu uporabljalo še 68 % in po drugem letu 60 % bolnikov.⁶⁴ Zamenjave enega antagonista TNF- α za drugega so se v določenih situacijah izkazale za primerne, vendar pa je to ob prihodu novih zdravil, predvsem že registriranih rituximaba in abatacepta ter tocilizumaba, ki je v fazi kliničnih preizkušanj, treba ponovno oceniti.

Na Oddelku za kožne in spolne bolezni so bili vsi bolniki, ki so prejeli biološka zdravila, zdravljeni zaradi psoriaze. Zdravljenje je bilo zelo učinkovito, saj je kar 9 od 11 bolnikov po 12 tednih zdravljenja z efalizumabom doseglo PASI-50. To je bilo nekoliko več kot po podatkih iz literature, kjer PASI-50 po 12 tednih doseže 54,5–57,0 % bolnikov, zdravljenih z efalizumabom.⁶⁵ Le 2 bolnika sta prekinila zdravljenje, prvi zaradi stranskih učinkov in drugi zaradi neučinkovitosti. Oba sta bila kasneje uspešno zdravljena z infliximabom in adalimumabom, je uporabljalo biološka zdravila v kombinaciji z metotreksatom. V skupini bolnikov, ki je bila zdravljena z etanerceptom, je le-tega v kombinaciji z metotreksatom uporabljalo 17,4 %. Etanercept bi bilo treba v kombinaciji z metotreksatom uporabljati pogosteje, saj je uporaba antagonistov TNF- α v kombinaciji z metotreksatom pri zdravljenju RA bolj učinkovita kot monoterapija.^{5,6} Najmanjši odstotek prekinitve zdravljenja je bil pri adalimumabu. Največkrat je bil vzrok prekinitve zdravljenja povezan s stranskimi učinki, najpogosteje z alergičnimi reakcijami in okužbami dihal. Okužbe so bile najpogostejši neželeni učinek pri zdravljenju z adalimumabom tudi v raziskavi PREMIER, kjer pa niso ugotovili razlike v pogostnosti okužb med bolniki, zdravljenimi z metotreksatom, adalimumabom in adalimumabom v kombinaciji z metotreksatom, vendar so pri slednjih ugotovili večjo pogostnost resnih okužb.⁵ Največji odstotek prekinitve zdravljenja je bil pri zdravljenju z infliximabom, kjer je enak delež bolnikov prekinil zdravljenje zaradi stranskih učinkov in zaradi neučinkovitosti. V raziskavi medsebojnega menjavanja antagonistov TNF pri zdravljenju kroničnih artritsov so prav tako ugotovili, da po prvem letu najpogosteje prekinejo zdravljenje bolniki, zdravljeni z infliximabom. Pri tem so neželeni učinki pogostejši vzrok kot pomanjkanje učinkovitosti, a je kljub temu med vsemi tremi zdravili prav pri infliximabu neučinkovitost najpogostejši vzrok za prekinitve zdravljenja.⁶⁴ Omejena učinkovitost bioloških zdravil je, kljub napredku v zdravljenju RA, težava, saj le majhen odstotek bolnikov doseže 70-odstotno klinično izboljšanje glede na merila ACR in dlje trajajočo klinično remisijo. Tudi pogostnost bolnikov, ki ob zdravljenju z antagonisti TNF- α ali anakinro ne dosežejo niti najšibkejšega kliničnega odziva (ACR20), je 28–58 %.⁷ Študija bolnikov iz španskega registra bolnikov s kroničnim artritsov, ki so bili zdravljeni z biološkimi zdravili, je pokazala, da antagoniste TNF- α po prvem letu terapije uporablja 83 % in po drugem le še 75 % bolnikov.⁶⁴ Pri bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z eno vrsto antagonista TNF- α , ta ne izključuje odziva na drugo vrsto antagonista,⁴ saj imajo ti različne mehanizme delovanja na TNF. Pri bolnikih, ki so se po neuspešnem zdravljenju s prvim antagonistom TNF- α nato zdravili še z alternativnim, je le-tega po enem letu uporabljalo še 68 % in po drugem letu 60 % bolnikov.⁶⁴ Zamenjave enega antagonista TNF- α za drugega so se v določenih situacijah izkazale za primerne, vendar pa je to ob prihodu novih zdravil, predvsem že registriranih rituximaba in abatacepta ter tocilizumaba, ki je v fazi kliničnih preizkušanj, treba ponovno oceniti.

ximabom. Pri bolnikih, ki so zdravljeni z efalizumabom, se stranski učinki tudi sicer redko pojavijo, saj v kliničnih poskusih niso opazili povečanja tveganja za maligne bolezni, okužbe in toksičnost organov.⁶⁵ Na Oddelku za hematologijo je bilo 14 bolnikov zdravljenih z biološkimi zdravili zaradi različnih vrst NHL, B-celične KLL in plazmocitoma. Povprečna starost ob začetku zdravljenja je bila 60,2 leta in povprečno trajanje bolezni ob začetku zdravljenja 4,1 leta. Najpogosteje uporabljano biološko zdravilo je bil rituximab. Večina od 13 bolnikov, zdravljenih z infliximabom na Oddelku za gastroenterologijo in endoskopijo, je imela CB, nekateri pa UK. Povprečna starost bolnikov ob začetku zdravljenja je bila 37,3 leta s povprečnim trajanjem bolezni 6,2 leta. Vsi bolniki so pred tem že bili zdravljeni s kortikosteroidi, mesalazinom in azatiopriinom/merkaptopurinom. Zaradi neučinkovitosti je zdravljenje prekinil samo en bolnik, stranski učinki pa so se pojavili pri 4 od 13 bolnikov. V primerjavi z raziskavo ACCENT II je infliximab pri bolnikih s podobno starostjo in daljšim trajanjem CB prav tako zmanjšal aktivnost bolezni. Tako kot tudi na Oddelku za gastroenterologijo so bili neželeni učinki najpogosteje povezani z okužbami in infuzijskimi reakcijami.⁶⁶ Na Oddelku za ginekološko onkologijo in onkologijo dojke se je s trastuzumabom skupaj zdravilo 69 bolnic. Od tega jih je 45 prejelo trastuzumab kot adjuvantno zdravljenje in 24 zaradi metastatske oblike raka dojke s povprečnim trajanjem zdravljenja 60 (3–71) mesecev. V raziskavi varnosti in učinkovitosti zdravljenja metastatske oblike raka dojke s trastuzumabom je bilo povprečno preživetje 18,2 (3–62) mesecev.⁶⁷ Trenutno se le majhen delež bioloških zdravil uporablja kot prva izbira zdravljenja bolezni. Tako se uporaba večine bioloških zdravil, ki so trenutno v klinični uporabi za zdravljenje RA, priporoča pri bolnikih, ki so bili prej neuspešno zdravljeni z drugimi imunomodulatorji.⁴ S spoznanjem, da se nepovratne poškodbe sklepov začnejo že zgodaj v poteku bolezni, je sedaj pozornost usmerjena k zgodnjim terapevtskim ukrepom, ko morda še ne moremo postaviti definitivne diagnoze RA, z namenom doseganja dolgoročnega nadzora vnetja sklepov ali celo popolne remisije in preprečitve napredovanja radiološko vidnih sprememb sklepov.⁶⁸ Težavo pri zgodnjem zdravljenju predstavlja že pomanjkanje jasnih meril o tem, kaj sploh je zgodnji RA, saj ni določenih jasnih diagnostičnih meril, ker so bila merila, kot je ACR, razvita za kronični RA. Zato bi bilo treba jasno določiti napovedne dejavnike, ki pomenijo hujši/erozivni potek RA in s tem slabšo napoved izida bolezni. Odložitev začetka zdravljenja z imunomodulatorji samo za nekaj mesecev je povezana s hitrejšim napredovanjem erozij v prvem letu v primerjavi z zgodnjo uvedbo imunomodulatorjev. Zato bi morali agresivno terapijo uvesti čim prej v poteku RA.⁶⁹ Antagonisti TNF- α v kombinaciji z metotreksatom so se že pokazali kot učinkoviti v zdravljenju zgodnjega RA.^{68,70} Za uspešno zdravljenje zgodnjega RA je torej pomembna hitra prepoznavna in individualni terapevtski pristop s poudarkom na zgodnji uporabi temeljnih zdravil.⁶⁹ Tako kot pri RA bi bilo treba tudi pri drugih boleznih, kjer se za zdravljenje uporabljajo biološka zdravila, proučiti pri-

mernosti in prednosti zgodnejše uporabe le-teh, vpliva na dolgoročni potek bolezni in razmerje med tveganji in koristmi.

Glede na to, da tarčne terapije modulirajo specifični del oz. specifično pot v širokem spektru patogeneze bolezni, bi blokada več poti hkrati lahko vodila do boljšega odziva na zdravljenje. Na podoben način delujejo antagonisti TNF- α v kombinaciji z metotreksatom pri RA, ki so se pri zdravljenju izkazali za bolj učinkovite kot monoterapija.^{5,6} Pri tem je treba pri uporabi bioloških zdravil v kombinaciji proučiti vplive na imunski sistem in oceniti tveganje za razvoj okužb, rakavih bolezni ter drugih resnih stranskih učinkov. Pri tem je pomembno razmerje med potencialnimi koristmi in tveganji.

Pri uporabi vseh vrst bioloških zdravil je precejšen delež bolnikov, ki so neodzivni na zdravljenje z njimi. Zato je treba v prihodnosti določiti merila in napovedovalne označevalce, ki bodo pred začetkom zdravljenja z biološkimi zdravili bolje določili bolnike, ki so odzivni na določeno vrsto zdravljenja, in tiste, ki niso. S tem bi ob zmanjšanju pogostnosti neodzivnosti na zdravljenje zmanjšali tudi nepotrebna tveganja, povezana s pojavom stranskih učinkov pri neodzivnih bolnikih, in omogočili prerazporeditev finančnih sredstev bolnikom, ki se odzivajo na zdravljenje.

Zaključki

Na osnovi literature lahko zaključimo, da biološka zdravila, kljub svojemu specifičnemu delovanju, pokrivajo zelo širok spekter možnosti uporabe pri zdravljenju različnih bolezni. Njihova klinična uporabnost se merila omejuje na ozke indikacije. Najbolj pogosto se uporabljajo za zdravljenje bolezni po predhodni standardni terapiji, ki je bila neuspešna. S pogostejšo uporabo in na osnovi novejših raziskav lahko pričakujemo razširitev indikacij in uporabo bioloških zdravil pri zdravljenju bolezni v zgodnejšem obdobju bolezni. V UKC Maribor so se biološka zdravila uporabila v proučevanem obdobju pri 195 bolnikih. Pri zdravljenju so bila glede na indikacije uporabljena vsa biološka zdravila, razen anakinre, abatacepta in bevacizumaba.

Zahvala

Avtorja se zahvalujeta prim. doc. dr. Arturju Pahorju, dr. med., asist. Iztoku Holcu, dr. med., prim. Cvetki Pernat, dr. med., prim. doc. dr. Marjani Glaser, dr. med., s Klinike za interno medicino, prim. doc. dr. Jovanu Miljkoviču, dr. med., z Oddelka za kožne in spolne bolezni, prof. dr. Iztoku Takaču, dr. med., in dr. Darji Arko, dr. med., s Klinike za ginekologijo in perinatologijo za pomoč pri zbiranju statističnih podatkov.

Literatura

- Štrukelj B. Razvoj, delitev in vloga bioloških zdravil. In: Štrukelj B, Kos J, eds. Biološka zdravila: od gena do učinkovine. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2007. p. 7–23.
- European Medicines Agency, EPARs for authorised medicinal products for human use. Dosegljivo na: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>. 30. september 2007.

3. Andreakos ET, Foxwell BM, Brennan FM, Maini RN, Feldman M. Cytokines and anti-cytokine biologicals in autoimmunity: present and future. *Cytokine Growth Factor Res* 2002; 13: 299-313.
4. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Emery P, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 Suppl 3: iii2-iii5.
5. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26-37.
6. Weaver AL. The impact of new biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43 Suppl 3: iii17-iii23.
7. Redlich K, Schett G, Steiner G, Hayer S, Wagner EF, Smolen J. Rheumatoid arthritis therapy after tumor necrosis factor and interleukin-1 blockade. *Arthritis Rheumatism* 2003; 48: 3308-19.
8. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr K. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review and metaanalysis. *Rheumatol* 2006; 33: 2398-408.
9. Botsios C. Safety of tumour necrosis factor and interleukin-1 blocking agents in rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4: 162-70.
10. Askling J. No increase in overall risk for cancer in RA treated with TNF-antagonists, but risks for certain cancer types may be elevated. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl 2: 54.
11. Burger D, Dayer JM, Palmer G, Gabay C. Is IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 879-96.
12. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ. A multicenter, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1062-8.
13. Mauri C, Ehrenstein MR. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. B cells. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: 205.
14. Shaw T, Quan J, Totoritis MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti-CD20) experience. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 Suppl II: ii55-ii59.
15. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793-806.
16. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Möller B, Dehler S. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1417-23.
17. Van Vollenhoven R, Emery P, Bingham C, Keystone E, Greenwald M, Moreland LW, et al. Long term safety data from extended follow-up and repeat use of rituximab in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl 2: 88.
18. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 865-76.
19. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfield S, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003; 349: 1907-15.
20. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114-23.
21. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2817-29.
22. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x-ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1162-7.
23. Smolen J, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Alecock E, Alten R, Woodworth T. Tocilizumab, a novel monoclonal antibody targeting IL-6 signalling, significantly reduces disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl 2: 88.
24. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 619-26.
25. Van der Heijde D, Cohen SB, Sharp JT, Ory P, Zhou L, Tsuji W, Newmark R. The RANKL inhibitor denosumab reduces progression of the total sharp score and bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: x-ray results at 12 months. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl 2: 89.
26. Keystone E, Mason D, Combe B. The anti-TNF certolizumab pegol in combination with methotrexate is significantly more effective than methotrexate alone in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: preliminary results from the RAPID 1 study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl 2: 55.
27. Braun J, Breban M, Maksymowych WP. Therapy for ankylosing spondylitis: new treatment modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 631-51.
28. Brandt J, Marzo-Ortega H, Emery P. Ankylosing spondylitis: New treatment modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 559-70.
29. Sieper J, Rudwaleit M, Braun J. Adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 831-8.
30. Pham T, van der Heijde D, Calin A, Khan MA, van der Linden S, Bellamy N, Dougados M, for the ASAS Working Group. Initiation of biological agents in patients with ankylosing spondylitis: results of a Delphi study by the ASAS Group. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 812-6.
31. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D, for the ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 316-20.
32. Cassell S, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: pathogenesis and novel immunomodulatory approaches to treatment. *J Immune Based Ther Vaccines* 2005; 3: 6.
33. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2264-72.
34. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1227-36.
35. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfield SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3279-89.
36. Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1638-45.
37. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007; 369: 767-78.
38. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 279-300.
39. Haskes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005; 294: 1671-84.
40. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 113: 1664-75.
41. Saini R, Tutrone WD, Weinberg JM. Advances in therapy for psoriasis: An Overview of infliximab, etanercept, efalizumab, alefacept, adalimumab, tazarotene, and pimecrolimus. *Current Pharmaceutical Design* 2005; 11: 273-80.
42. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs* 2005; 65: 2253-86.

43. Nakamura K, Honda K, Mizutani T, Akiho H, Harada N. Novel strategies for the treatment of inflammatory bowel disease: Selective inhibition of cytokines and adhesion molecules. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4628-35.
44. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-610.
45. 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: i16-35.
46. 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.
47. Glaser M. Hematološka maligna limfoproliferativna obolenja in monoklonska protitelesa. Srečanje internistov in zdravnikov splošne medicine Iz prakse za prakso z mednarodno udeležbo; 2007 Jul 1-2; Maribor, Slovenija. Maribor: Univerzitetni klinični center; 2007.
48. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003; 63: 803-43.
49. Hagenbeek A, Lewington V. Report of a European consensus workshop to develop recommendations for the optimal use of (90)Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 786-92.
50. Witzig TE, Molina A, Gordon LI, Emmanouilides C, Schilder RJ, Flinn IW, et al. Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Cancer* 2007; 109: 1804-10.
51. Ravandi F, O'Brien S. Alemtuzumab in CLL and other lymphoid neoplasms. *Cancer Invest* 2006; 24: 718-25.
52. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A. Hematological malignancies: myeloma. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 10: x137-x143.
53. Mlakar U, Andoljšek D, Fikfak N, Glaser M, Grat M, Grmek-Zemljic T, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 3-8.
54. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609-17.
55. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-98.
56. Prince HM, Adena M, Smith DK, Hertel J. Efficacy of single-agent bortezomib vs. single-agent thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic comparison. *Eur J Haematol* 2007; 79: 93-9.
57. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007; 7: 153.
58. Howell A, Wardley AM. Overview of the impact of conventional systemic therapies on breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12 Suppl 1: S9-S16.
59. Čufer T. Biološko zdravljenje karcinomov. Srečanje internistov in zdravnikov splošne medicine Iz prakse za prakso z mednarodno udeležbo; 2007 Jul 1-2; Maribor, Slovenija. Maribor: Univerzitetni klinični center; 2007.
60. Čufer T. Sistemsko zdravljenje raka: dejstva in pričakovanja. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 801-6.
61. Hiroko B. Vascular endothelial growth factor and bevacitumab in breast cancer. *Breast Cancer* 2007; 14: 163-73.
62. Link JS, Waisman JR, Nguyen B, Jacobs CI. Bevacizumab and albumin-bound paclitaxel treatment in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2007; 7: 779-83.
63. Kos M, Obradović M, Mrhar A, Zucchiati-Godina J. Vstop novejših onkoloških zdravil v slovenski zdravstveni sistem ter njihova dostopnost bolnikom. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 529-38.
64. Gomez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R29.
65. Winterfield LS, Menter A, Gordon K, Gottlieb A. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii87-90.
66. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
67. Adamo V, Franchina T, Adamo B, Ferraro G, Rossello R, Maugeri Saccà M, et al. Safety and activity of trastuzumab-containing therapies for the treatment of metastatic breast cancer: our long-term clinical experience (GOIM study). *Ann Oncol* 2007; 18 Suppl 6: vi11-5.
68. Haque UJ, Bathon JM. The role of biologics in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 179-89.
69. Smolen JS, Aletaha D, Machold KP. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 163-77.
70. Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, van der Lubbe PAH, van Krugten MV, et al. Initial versus delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: results from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl 2: 53.

Prispelo 2007-12-22, sprejeto 2008-02-11