

# Uloga malih molekula i biološke terapije u liječenju spondiloartritisa

---

**Kreber, Tania**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:823509>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Tania Kreber**

**Uloga malih molekula i biološke terapije u  
liječenju spondiloartritisa**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prim.dr.sc. Ive Žagar, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:**

ACR - American College of Rheumatology

AS - ankilozantni spondilitis

ASAS - engl. Assessment of SpondyloArthritis International Society

axSpA - aksijalni spondiloartritis

CASPAR - klasifikacijski kriteriji psorijatičnog artritisa (engl. Classification criteria for Psoriatic Arthritis)

DMARD - lijekovi koji modificiraju tijek bolesti

EULAR - Europska liga protiv reumatizma (engl. The European Alliance of Associations for Rheumatology)

Fc - engl. crystallizable fragment

Fab - engl. fragment antigen-binding

GRAPPA - engl. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis

HLA - humani leukocitni antigen

IFN  $\gamma$  - interferon gama

Ig - imunoglobulin

IL - interleukin

JAK - engl. janus kinase

MHC - glavni kompleks histokompatibilnosti

MRI - magnetna rezonanca

NSAID/NSAR - nesteroidni protuupalni lijekovi

PDE - fosfodiesteraza

PsA - psorijatični artritis

ReA - reaktivni artritis

SI - sakroilijakalni

SpA - spondiloartritis

STAT - engl. signal transducer and activator of transcription

TNF $\alpha$  - čimbenik tumorske nekroze alfa

## SADRŽAJ:

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1. UVOD.....	1
2. AKSIJALNI SPONDILOARTRITIS.....	2
3. PSORIJATIČNI ARTRITIS.....	7
4. REAKTIVNI ARTRITIS.....	11
5. ENTEROPATSKI ARTRITIS.....	12
6. BIOLOŠKA TERAPIJA.....	13
6.1. TNF- $\alpha$ inhibitori.....	13
6.2. Lijekovi koji inhibiraju IL-12/23 i IL-23.....	16
6.3. Lijekovi koji inhibiraju IL-17.....	18
7. MALE MOLEKULE.....	19
7.1. Inhibitori Janus kinaze.....	19
7.2. Inhibitori fosfodiesteraze-4.....	21
8. ZAKLJUČAK.....	23
ZAHVALE.....	24
LITERATURA.....	25
ŽIVOTOPIS.....	33

# SAŽETAK

## Uloga malih molekula i biološke terapije u liječenju spondiloartritisa

Tania Kreber

Spondiloartritisi su grupa kroničnih upalnih reumatskih bolesti koje dijele zajedničke karakteristike. Pod tim terminom ubrajaju se radiološki i neradiološki aksijalni spondiloarthritis, psorijatični artritis, reaktivni artritis i enteropatski artritis. Zbog negativnog serološkog nalaza reumatoidnog faktora nazivaju se još i seronegativne spondiloartropatije. Etiopatogeneza nije u potpunosti razjašnjena, ali smatra se da kombinacija genetskih i okolišnih čimbenika pridonose razvoju bolesti. Bolesti iz ove skupine pokazuju visoku pozitivnu korelaciju s HLA-B27. Zbog svoje kompleksnosti, dijagnoza može biti odgođena. Liječenjem se, između ostalog, želi postići kontrola upale kao i poboljšanje kvalitete života. Početno liječenje sastoji se od kombinacije fizikalne terapije i konvencionalne medikamentne terapije, uz edukaciju pacijenata. Razvojem tehnologije i boljim upoznavanjem patofiziologije upalnih bolesti omogućene su nove terapijske opcije koje uključuju inhibitore TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-12/23, IL-23 i male molekule. Biološka terapija i male molekule uvode se u terapiju u slučaju iscrpljenja klasičnih metoda liječenja.

Ključne riječi: spondiloartritisi, reumatoidni faktor, HLA-B27, liječenje, biološka terapija, male molekule

## **SUMMARY**

### **The role of small molecules and biological therapy in the treatment of spondyloarthritis**

Tania Kreber

Spondyloarthritis represent a group of chronic inflammatory rheumatic diseases that share common characteristics. This term includes radiological and non-radiological axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, reactive arthritis and enteropathic arthritis. Because of the negative serological finding of rheumatoid factor, they are also called seronegative spondyloarthropathies. The etiopathogenesis has not been fully understood, but it is believed that a combination of genetic and environmental factors contribute to the development of the disease. Diseases from this group show a high positive correlation with HLA-B27. Due to its complexity, the diagnosis can be delayed. Treatment aims, among other things, to control inflammation and improve quality of life. Initial treatment consists of a combination of physical therapy and conventional drug therapy, along with patient education. The development of technology and a better understanding of the pathophysiology of inflammatory diseases have enabled new therapeutic options, which include inhibitors of TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-12/23, IL-23 and small molecules. Biological therapy and small molecules are introduced into therapy in case of exhaustion of classical treatment methods.

Key words: spondyloarthritis, rheumatoid factor, HLA-B27, treatment, biological therapy, small molecules

## 1. UVOD

Spondiloartritis (SpA) su raznolika skupina kroničnih upalnih reumatskih bolesti koje dijele zajednička obilježja, a zbog negativnog nalaza reumatoidnog faktora u krvi nazivaju se još i seronegativne spondiloartropatije. Očituju se upalnom križoboljom uz periferne (entezitis, artritis, daktilitis) i izvanzglobne (uveitis, psorijaza, upalna bolest crijeva) manifestacije bolesti (1). Karakteristično obilježje SpA je entezitis koji se većinom javlja na mjestima koja su izložena biomehaničkom stresu (2). Pacijenti kojima je uglavnom zahvaćena aksijalna kralježnica klasificiraju se kao pacijenti s aksijalnim spondiloartritisom (axSpA), dok oni s predominantno perifernim manifestacijama bolesti u skupinu perifernih spondiloartritisa koja uključuje psorijatični artritis (PsA), reaktivni artritis (ReA) te artritis povezan s upalnim bolestima crijeva (enteropatski artritis) (1).

Prevalencija SpA u svijetu varira ovisno o zemljopisnom položaju od 0.2% do 1.6%. Najveću prevalenciju ima ankilozantni spondilitis, a slijedi ga psorijatični artritis (3). Točan uzrok te mehanizam nastanka SpA nisu u potpunosti razjašnjeni, no brojna istraživanja upućuju da kombinacija genetskih i okolišnih čimbenika pridonose razvoju bolesti. Spondiloartritis pokazuje jaku genetsku povezanost s HLA-B27, što je vidljivo iz podatka da više od 95% pacijenata s ankilozantnim spondilitisom ima također i pozitivan HLA-B27 (4). Spondiloartritis se često počinju očitovati simptomima u ranoj odrasloj dobi, no širok raspon simptoma može otežati dijagnosticiranje stanja što dovodi do odgođene definitivne dijagnoze, u većini slučajeva od šest do osam godina. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) prva su linija terapije spondiloartritisa. Ukoliko ne dođe do smanjenja upale postoje varijacije u algoritmu liječenja, no inhibitori čimbenika tumorske nekroze (TNF inhibitori), u tom slučaju dovode do supresije simptoma (1).



## 2. AKSIJALNI SPONDILOARTRITIS

Aksijalni spondiloartritis je upalna bolest kralježnice koja se javlja u mlađoj odrasloj dobi uz tipičnu kliničku sliku kronične križobolje te periferne i izvanzglobne manifestacije bolesti (1,5). Aksijalni spondiloartritis možemo podijeliti na radiološki SpA te na SpA bez radiološkog nalaza. Prototip za aksijalni radiološki SpA jest ankilozni spondilitis i odnosi se na pacijente koji imaju radiološki vidljivo strukturalno oštećenje u sakroilijakalnim (SI) zglobovima ili kralježnici. U slučaju da se standardnom radiološkom obradom ne vide jasne promjene na sakroilijakalnim zglobovima, a magnetnom rezonancom je potvrđen aktivni sakroiliitis uz dodatna obilježja SpA, govorimo o neradiološkom axSpA (1,6). AS pokazuje visoku nasljednu sklonost i glavnu ulogu u tome ima HLA-B27 koji je uzrok heritabilnosti u otprilike 20% slučajeva, ali otkriveni su i drugi lokusi izvan glavnog kompleksa histokompatibilnosti (MHC) koji tome doprinose sa dodatnih 10% (7). AxSpA nastaje interakcijom patogena iz okoliša i imunološkog sustava domaćina koji ima prethodno spomenute genetske varijacije (8). Radiološki axSpA češće se javlja u osoba muškog spola u odnosu na osobe ženskog spola, u omjeru 2:1. Međutim, neradiološki axSpA ima otprilike jednaku pojavnost u oba spola. Tijekom godina, postotak pacijenata s neradiološkim SpA se povećao, što može biti zbog boljih mogućnosti prepoznavanja stanja. Prevalencija axSpA razlikuje se ovisno o regiji, a to se može objasniti razlikom u ekspresiji HLA-B27 u različitim dijelovima svijeta (2). Unatoč postojanju nekoliko različitih hipoteza o povezanosti HLA-B27 i spondiloartritisa, točan mehanizam nije još poznat (9).

Glavno obilježje AS jest kronična upalna križobolja i ukočenost, uz podmukao početak (10). Bolesnici se žale na bolove u glutealnom ili lumbosakralnom području koji obično počinju unilateralno i javljaju se povremeno, a daljnjom progresijom bolesti postaju stalni i bilateralni (11). Bolovi se poboljšavaju s aktivnošću dok ih mirovanje pogoršava, a karakteristično se javljaju i noćni bolovi. Tegobe pokazuju dobar odgovor na primjenu NSAID-a. Osim upalne križobolje, u kliničkoj slici možemo vidjeti entezitis, daktilitis i periferni artritis. Nerijetko se bolest manifestira i izvanzglobnim manifestacijama, od kojih se najčešće javljaju upalne bolesti crijeva, prednji uveitis i psorijaza (10).

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike te slikovnih metoda koje uključuju magnetsku rezonancu (MRI, engl. Magnetic Resonance Imaging), rendgensko snimanje i po potrebi ultrazvuk. Laboratorijskim pretragama krvi pratimo upalne parametre (sedimentacija eritrocita i C-reaktivni protein) koji mogu biti povišeni, ali također mogu biti u normalnom rasponu. Uz to, može se raditi testiranje na HLA-B27 i fekalni kalprotektin (8). Ukoliko postoji sumnja na axSpA, potrebno je u svih bolesnika učiniti standardnu antero-posteriornu radiološku snimku zdjelice kako bi se procijenio status SI zglobova. Strukturne promjene klasificiraju se prema New York kriterijima u stupnjeve od nula do četiri, što je vidljivo u tablici 1. (12).

Tablica 1. Radiološko stupnjevanje sakroilitisa prema New York kriterijima. Prema van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984 Apr;27(4):361–8. (12)

#### **RADIOLOŠKO STUPNJEVANJE SAKROILITISA**

<b>STUPANJ</b>	
<b>0</b>	Uredan
<b>1</b>	Suspektne promjene
<b>2</b>	Minimalna abnormalnost- mala lokalizirana područja erozija ili skleroze, bez promjene širine zgloba
<b>3</b>	Sigurna abnormalnost- umjereni ili uznapredovali sakroilitis s erozijama, sklerozom, pseudoproširenjima ili djelomičnom ankilozom
<b>4</b>	Teška abnormalnost- potpuna ankiloza

Rendgenskim pregledom torakolumbalne kralježnice mogu se uočiti četvrtasti kralješci, skleroza te sindezmoftiti. Kako bolest napreduje, AS poprima tipičan izgled na rendgenskom nalazu gdje kralježnica ima izgled bambusova štapa (8).

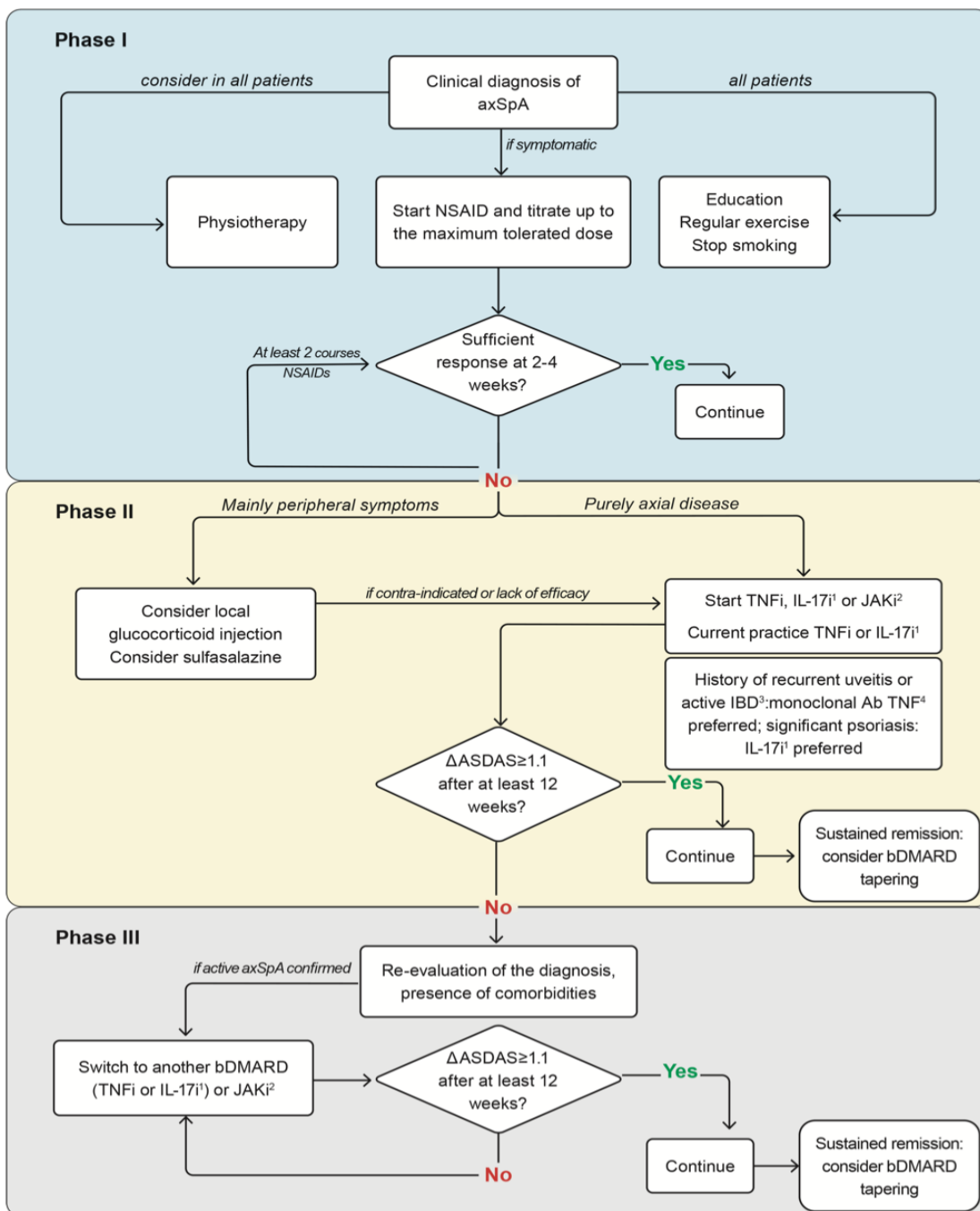
Međunarodna udruga stručnjaka ASAS (engl. **A**ssessment of **S**pondylo**A**rthritis international **S**ociety) razvila je klasifikacijske kriterije koji pomažu pri dijagnostici pacijenata. Kriteriji se mogu vidjeti na priloženoj slici 1. (5)



Slika 1. ASAS klasifikacijski kriteriji. Prema Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):777–83. (5)

Postoji nekoliko opcija liječenja ove skupine bolesti. Cilj liječenja jest tretiranje simptoma bolesti, kontrola upale, poboljšanje kvalitete života, ublažavanje ekstraartikularnih manifestacija i sprečavanje daljnje radiološke progresije bolesti. Početno liječenje je nefarmakološke prirode i uključuje fizikalnu terapiju i vježbanje, ali treba imati na umu da samo ovim načinom liječenja može s vremenom doći do radiološke progresije bolesti obzirom na povišenu upalnu aktivnost. Nesteroidni protuupalni lijekovi su prvi korak u farmakološkom liječenju što može dovesti do neželjenih učinaka na gastrointestinalni, kardiovaskularni i renalni sustav. Biološki lijekovi koji modificiraju tijek bolesti koriste se kao druga linija liječenja i uključuju TNF inhibitore i IL-17 inhibitore. Štoviše, sve više se razvija i nova generacija lijekova u obliku malih molekula. Osim gore navedenog, ispituje se mogućnost učinka neinvazivne stimulacije vagusa i elektroakupunktura na ublažavanje simptoma bolesti (13).

Europska liga protiv reumatizma (EULAR, engl. The European Alliance of Associations for Rheumatology) daje smjernice za liječenje ove skupine bolesnika. EULAR predlaže multidisciplinarni pristup liječenju i kao glavni fokus stavlja poboljšanje kvalitete života. Kao što je ranije navedeno, preporuča se pristupiti bolesti kombinacijom farmakoloških i nefarmakoloških opcija liječenja. Nadalje, u aspekt se stavlja i ekonomska priroda bolesti koja je financijski opterećujuća. Zbog toga se predlaže da u dogovoru oko plana liječenja sudjeluju pacijent i medicinski stručnjak. Kao primarni plan farmakološkog liječenja EULAR daje preporuku da svi pacijenti započnu s barem dva različita NSAID-a u punoj dozi tijekom mjesec dana, uz dodatak kortikosteroidnih injekcija za pacijente koji imaju periferne manifestacije bolesti. Ako ovaj pristup ne uspije, dalje se prema smjernicama pribjegava novijim terapijskim opcijama što je vidljivo na slici 2.(14).



Slika 2. ASAS/EULAR preporuke za liječenje axSpA iz 2022 godine . Prema Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):19–34.(14)

### 3. PSORIJATIČNI ARTRITIS

Psorijatični artritis (PsA) je multisistemna upalna bolest koja zbog svoje raznolike kliničke slike i brojnih komorbiditeta često predstavlja dijagnostički problem, a odgođena dijagnoza dovodi do lošijeg ishoda u bolesnika. PsA je udružen s kutanom psorijazom, koja se sa svojim eritematoznim ljuštećim plakovima uglavnom javlja na ekstenzornim stranama koljena i laktova, ali može zahvatiti i druge dijelove tijela. Smatra se kako će do trećine pacijenata sa psorijazom razviti psorijatični artritis. PsA se javlja u odrasloj dobi, najčešće u 5. desetljeću i ima otprilike jednaku pojavnost u oba spola. Patogeneza PsA je multifaktorijalna i uključuje kombinaciju genetskih, okolišnih i imunoloških faktora (15). Važnu ulogu u etiopatogenezi bolesti ima TNF, kao i IL-23-IL-17 os, što je vidljivo djelovanjem lijekova koji ih inhibiraju (16,17). Razmatra se da i prethodna trauma kosti ili zglobova može dovesti do razvoja PsA. Uz sve navedeno, mikroorganizmi poput streptokoka ili HIV-a također mogu pridonijeti razvoju bolesti (17).

Prevalencija u općoj populaciji varira od 0.1% do 1%, ovisno o geografskom položaju. Niža prevalencija vidljiva je u Aziji u odnosu na Europu, npr. 670 na 100 000 stanovnika u Norveškoj u odnosu na Japan gdje su brojevi puno niži i iznose 1 na 100 000 stanovnika. Smatra se je razlog tome nedovoljno dijagnosticiranje bolesti, ali i moguće razlike u okolišu, stilu života te prehrani, kao i genetska podloga (18).

Moll i Wright opisali su originalno pet različitih kliničkih zglobnih manifestacija psorijatičnog artritisa, a to su: distalni artritis koji predominantno zahvaća distalne interfalangealne zglobove, oligoartritis koji je asimetričan, poliartritis koji je simetričan i po svojoj kliničkoj slici sličan reumatoidnom artritisu, mutilirajući artritis koji dovodi do oštećenja zglobova te spondiloartritis. Osim zglobnih manifestacija bolesti, javljaju se i druga vrlo raznolika klinička obilježja kao što su daktilitis, entezitis, tjestasti edem šaka i stopala, promjene na noktima (točkaste udubine noktiju, odvajanje nokta od podloge, hiperkeratoza, diskoloracije), upale oka (19). Pacijenti se žale na bol u zglobovima te na jutarnju zakačenost koja traje više od 30 minuta. Simptomi se pojavljuju ako osoba dugo miruje, a poboljšavaju se tjelesnom aktivnošću (19,20).

U dijagnozi psorijatičnog artritisa važno je pravovremeno djelovanje kako bi pacijenti krenuli s odgovarajućom terapijom. Osim kliničke dijagnoze, rade se i laboratorijski testovi kojima se želi utvrditi stanje C-reaktivnog proteina, reumatoidni faktor i antitijela na ciklički citrulinski peptid. U početnim fazama bolesti rendgenske snimke ne pokazuju patologiju obzirom da nema još oštećenja kostiju, a ako su i vidljiva oštećenja, ona su minimalna. Početkom 21. stoljeća definirani su CASPAR kriteriji koji pomažu u dijagnozi psorijatičnog artritisa (20).

Specifičnost CASPAR kriterija je 98.7%, a senzitivnost 91.4%. CASPAR kriteriji su zadovoljeni ako pacijent uz upalnu bolest zglobova, kralježnice ili enteza ima minimalno 3 boda iz kategorija vidljivih u tablici 2. (21).

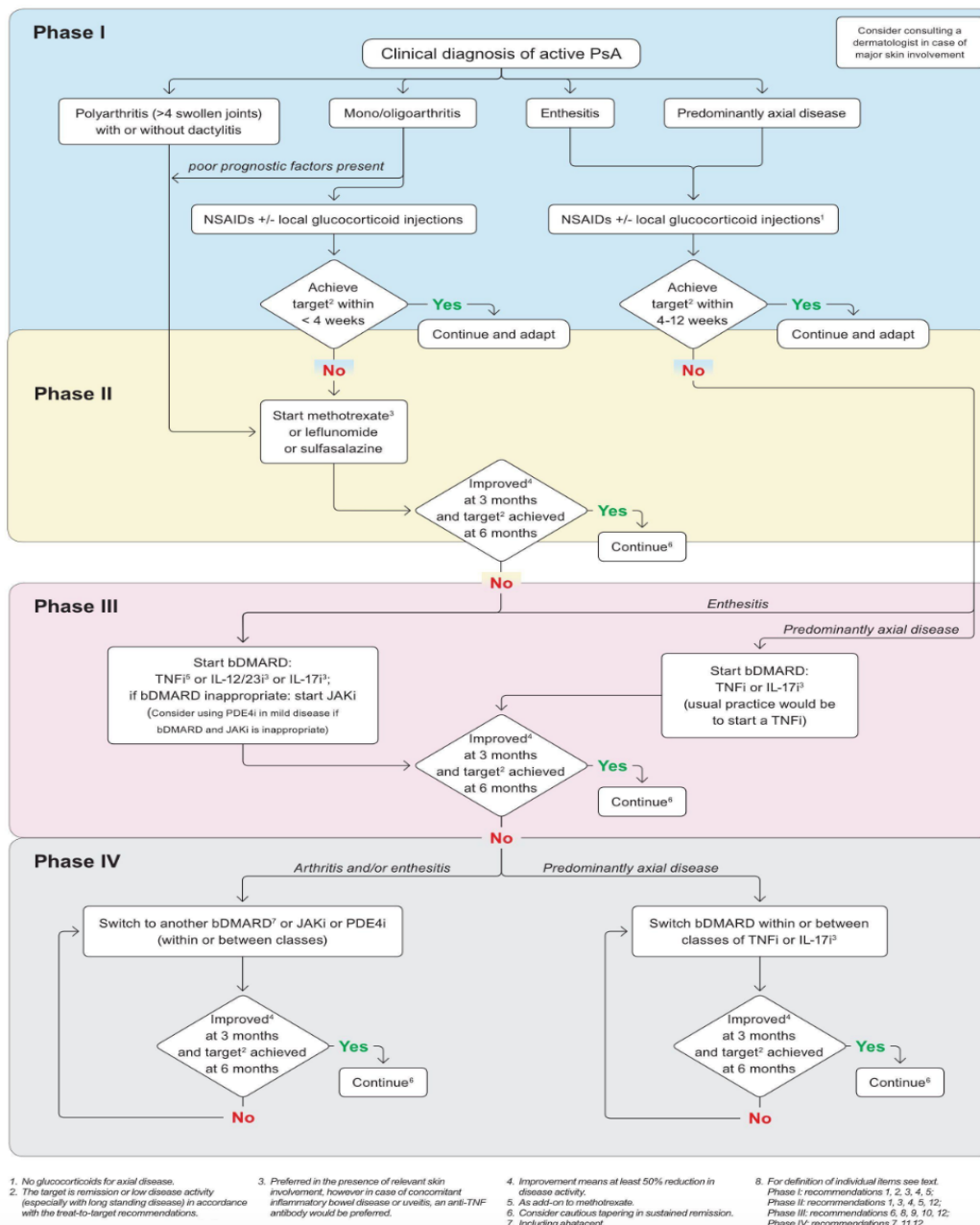
Tablica 2. CASPAR klasifikacijski kriteriji za PsA

<b>1. Psorijaza</b>	<b>a)Trenutno prisutne promjene</b>	<b>2 boda</b>
	<b>b)Pozitivna osobna anamneza</b>	<b>1 bod</b>
	<b>c)Pozitivna obiteljska anamneza</b>	<b>1 bod</b>
<b>2. Psorijatične promjene noktiju</b>		<b>1 bod</b>
<b>3. Daktilitis(prisutan ili u osobnoj anamnezi)</b>		<b>1 bod</b>
<b>4. Negativan nalaz reumatoidnog faktora</b>		<b>1 bod</b>
<b>5. Jukstaartikularno stvaranje nove kosti</b>		<b>1 bod</b>

*prilagođeno prema Taylor W. Arthritis Rheum. 2006;54: 2665-2673 (21).*

Grupa za istraživanje i procjenu psorijaze i PsA (GRAPPA) i EULAR donijeli su smjernice za liječenje psorijatičnog artritisa koje pomažu kliničaru pri propisivanju lijeka. Obje grupe prepoznaju da je psorijatični artritis bolest s vrlo heterogenom kliničkom slikom i ovisno o tome, raspravlja se o različitim opcijama liječenja (22). EULAR predlaže multidisciplinarni pristup liječenju i za cilj ima maksimalno poboljšanje kvalitete života. Naglašava se da je za optimalni rezultat liječenja, uz medikamentnu terapiju, potrebno i nefarmakološko liječenje koje uključuje fizikalnu aktivnost i edukaciju pacijenta. Farmakološko liječenje kreće s konvencionalnim

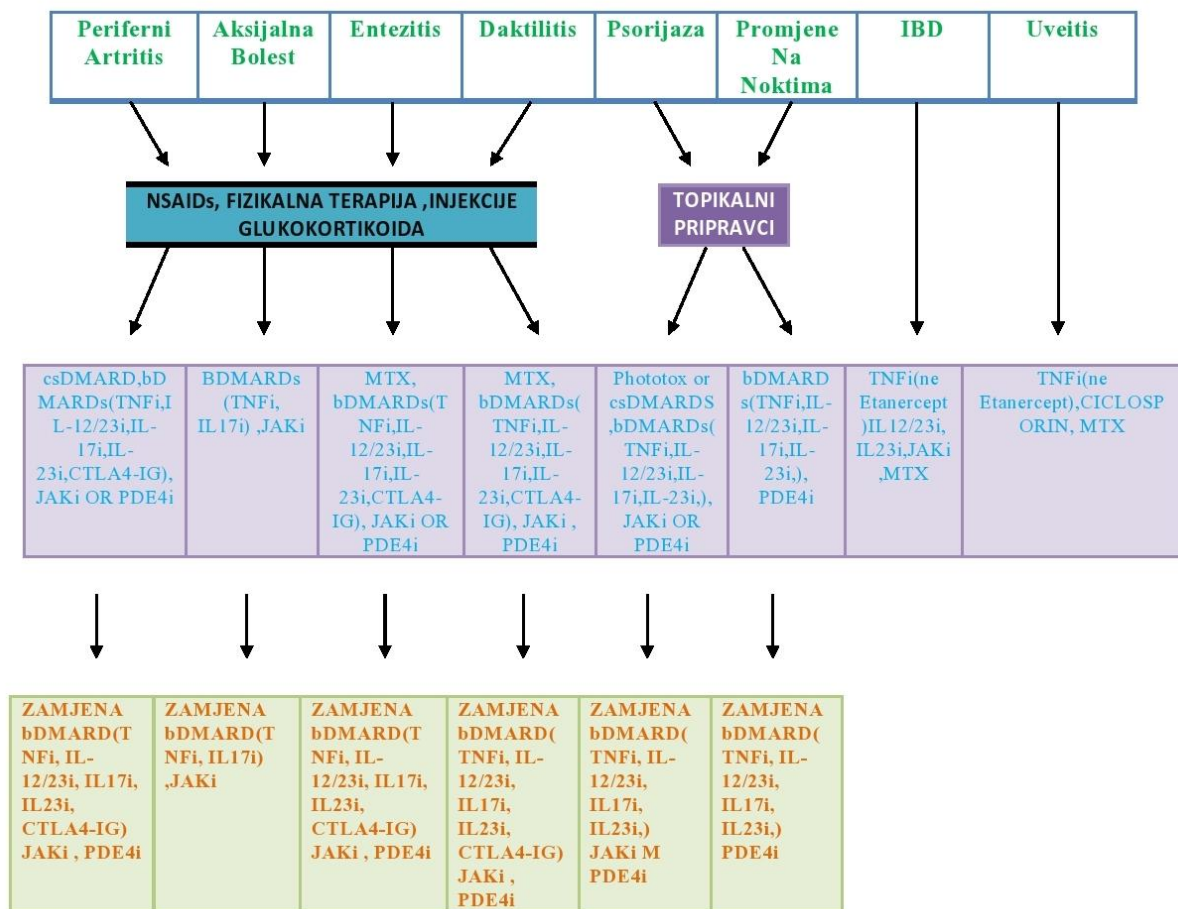
lijekovima kao što su NSAID i kortikosteroidi u trajanju od mjesec dana. U slučaju da ne dođe do odgovora, kreće se s biološkim DMARD-ovima koji uključuju TNF-inhibitore, IL - 12/23 inhibitore, IL-17 inhibitore u trajanju od tri mjeseca do pola godine. Liječenju se mogu dodati i male molekule kao što su JAK-inhibitori ili PDE4 inhibitori. Na slici 3. je prikazan EULAR algoritam u liječenju PsA iz 2019.godine (23).



Slika 3. EULAR preporuke za liječenje PsA. Prema Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020 Jun;79(6):700–12. (23)



GRAPPA preporuke sugeriraju korištenje različitih opcija liječenja ovisno o kliničkoj prezentaciji bolesti. Sugestija je da izbor lijeka pokrije što više kliničkih domena bolesti, a izbor lijeka ovisi i o komorbiditetima. GRAPPA preporuke prikazane su na slici 4. (24).



Slika 4. GRAPPA preporuke za liječenje PsA. Prema Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. Nat Rev Rheumatol. 2022 Aug;18(8):465–79. (24)

## 4. REAKTIVNI ARTRITIS

Reaktivni artritis (ReA), koji je ranije bio poznat kao Reiterov sindrom, sterilni je artritis koji se manifestira nekoliko dana ili tjedana nakon izvanzglobne infekcije uzrokovane bakterijama. U otprilike 40% pacijenata ne može se dokazati infektivni uzročnik. Klinička slika opisana je karakterističnim trijasom simptoma koji se ne moraju javiti u svih bolesnika, a uključuju postvenerički ili postenterički artritis, uretritis i konjuktivitis. Obično zahvaća nekoliko zglobova, pogotovo velike zglobove na donjim ekstremitetima, a mogu se javiti i izvanzglobne manifestacije kao što su balanitis circinata, keratoderma blennorrhagicum (dlanova i stopala), uveitis te mnoge druge (3).

Reaktivni artritis obično se javlja u mlađoj i ranoj odrasloj dobi. Pojavnost postenteričkog artritisa podjednaka je u osoba muškog i ženskog spola, dok osobe muškog spola imaju puno veći rizik za razvoj postveneričkog artritisa (omjer 9:1 u korist muškog spola). Prevalencija se razlikuje ovisno o geografskom položaju, a važno je i naglasiti da se incidencija postveneričkog artritisa smanjuje (25). Dokazana je pozitivna korelacija HLA-B27 pozitivne osobe i dobivanja reaktivnog artritisa u odnosu na osobu koja je HLA-B27 negativna, uz prethodno izlaganje infektivnom uzročniku. Osim toga, HLA-B27 povezan je uz teže oblike bolesti i veću mogućnost razvoja kroničnog oblika (26).

Dijagnoza se postavlja klinički, ali rade se također i laboratorijski testovi kako bi se potvrdila trenutna ili prijašnja infekcija. Uputno je napraviti i aspiraciju zgloba kako bi se isključilo postojanje septičkog artritisa i artritisa uzrokovanog kristalima (27).

Osim u slučaju dokazane infekcije, ne provodi se liječenje antibioticima. Za akutne oblike bolesti od medikamentne terapije preporučuje se liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima te lijekovima s analgetskim učinkom, uz odmor. U slučaju zahvaćenosti samo jednog zgloba primjenjuju se lokalne injekcije glukokortikoida, dok se sistemni glukokortikoidi uvode u slučaju oligoartritisa ili poliartritisa. Kod osoba koje imaju trajno izražene simptome, liječenje se provodi lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (8).

## 5. ENTEROPATSKI ARTRITIS

Enteropatski artritis javlja se kao ekstraintestinalna reumatska manifestacija u bolesnika s upalnim bolestima crijeva (ulcerozni kolitis ili Crohnova bolest), a može se javiti i kod nekih drugih gastrointestinalnih bolesti kao što su celijakija ili Whippleova bolest. Kao i kod ostalih spondiloartritisa, postoji povezanost između HLA-B27 i enteropatskog artritisa. Smatra se kako do razvoja bolesti dolazi zbog abnormalne interakcije između imunološkog sustava sluznice crijeva i crijevnih bakterija kod genetski predisponiranih pojedinaca (28).

U kliničkoj slici možemo vidjeti zahvaćanje perifernih zglobova, ali i aksijalnog skeleta. Periferni artritis češće se javlja u oboljelih od Crohnove bolesti i može se podijeliti u dva tipa- oligoartikularni ili poliartikularni tip. Oligoartikularni tip perifernog artritisa (tip 1) je akutni migratorni tip artritisa koji asimetrično zahvaća velike i male zglobove, najčešće donjih ekstremiteta. Razvoj kliničke slike obično je povezan s relapsom osnovne bolesti. Reumatološke manifestacije mogu se pojaviti i godinama prije same dijagnoze upalne bolesti crijeva, a javljaju se i druge ekstraintestinalne manifestacije. Poliartikularni tip perifernog artritisa (tip 2) kronični je tip perifernog artritisa koji može dovesti do erozije zglobova, a klinička slika javlja se neovisno o aktivnosti osnovne bolesti. Kod ovog oblika nešto rjeđe se javljaju ostale ekstraintestinalne manifestacije.

Zahvaćenost aksijalnog skeleta očituje se kliničkom slikom koja se ne razlikuje bitno od kliničke slike AS te ne ovisi o aktivnosti osnovne bolesti. Pojavnost je otprilike jednaka u oba spola i može se javiti u bilo kojoj životnoj dobi, a češće se javlja u oboljelih od Crohnove bolesti (29).

Prilikom dogovora oko terapije enteropatskog artritisa važno je naglasiti suradnju reumatologa i gastroenterologa. Uputno je izbjegavati uporabu nesteroidnih protuupalnih lijekova obzirom da mogu potaknuti aktivnost osnovne bolesti. U liječenju se koriste glukokortikoidi, lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (sulfasalazin, metotreksat) te TNF inhibitori, osim etanercepta (8).

## 6. BIOLOŠKA TERAPIJA

Revoluciju u liječenju reumatskih tegoba donio je razvoj biološke terapije koja se razvila sa sve većim razumijevanjem patofiziologije upalnih bolesti (30). Biološka terapija počinje se koristiti krajem 90-ih godina prošlog stoljeća. Biološki lijekovi po svom sastavu su složeni proteini napravljeni iz biološkog materijala koji se vežu za proupalne citokine ili specifične stanice kako bi postigli svoj cilj, tj. inhibiranje njihove imunološke funkcije (31). Iako je biološka terapija dovela do poboljšanja u mogućnostima liječenja bolesnika s reumatskim bolestima, nije došla bez rizika. Obzirom da ta vrsta terapije dovodi do supresije imunološkog odgovora, uporaba nekih od lijekova može dovesti do kliničke slike koja je slična imunodeficijenciji (32). Ključnu ulogu u patofiziologiji spondiloartritisa ima TNF- $\alpha$  koji sudjeluje u imunološkoj kaskadi citokina, a upravo zbog toga su se počeli razvijati lijekovi koji blokiraju njegovo djelovanje (33). Osim terapije TNF- $\alpha$  inhibitorima, koja ne djeluje uvijek u svih pacijenata, razvijeni su i drugi biološki lijekovi koji potiskuju različite dijelove kaskade, kao što su npr. IL-12/23 i IL-17 (31). Unatoč dosadašnjem napretku u razumijevanju patofiziologije spondiloartritisa, zbog njezine kompleksnosti, znanstvenici još uvijek pokušavaju pronaći različite terapijske opcije za liječenje ove skupine pacijenata (34).

### 6.1. TNF- $\alpha$ inhibitori

Glavni upalni citokin urođenog imunskog sustava je čimbenik tumorske nekroze alfa (Tumor Necrosis Factor alpha, TNF- $\alpha$ ) i mnoge upalne bolesti u svojoj patogenezi dijele ovaj citokin. Izlučuje se u obliku prekursora od strane makrofaga i limfocita, a zatim se putem enzima cijepa i otpušta se slobodni TNF. On se potom veže za jedan od TNF receptora - TNF receptor 1 ili TNF receptor 2 i njihovom aktivacijom dolazi do oslobađanja upalnih citokina (35). TNF- $\alpha$  inhibitori koriste se u slučaju da tradicionalno liječenje ne daje zadovoljavajući učinak, a u liječenju PsA i axSpA pokazuju jednaku učinkovitost (36). Mogu se koristiti kao monoterapija, ali često se

daju zajedno s metotreksatom jer im to povećava učinkovitost (8) i smanjuje imunogeničnost (37).

U liječenju reumatskih bolesti trenutno je pet odobrenih TNF- $\alpha$  inhibitora: adalimumab, infliksimab, etanercept, golimumab i certolizumab (30).

**Adalimumab** se koristi za najveći broj indikacija u liječenju reumatskih bolesti. Reumatoidni artritis, psorijatični artritis, psorijaza, ankilozantni spondilitis, neradiološki aksijalni spondiloartritis, juvenilni idiopatski artritis te upalne bolesti crijeva indikacije su u kojima se koristi, a također treba napomenuti da se od biološke terapije adalimumab jedini koristi u liječenju gnojnog hidradenitisa te uveitisa neinfektološke prirode (30). Adalimumab je rekombinantno monoklonalno protutijelo klase IgG1 koje je humanog podrijetla. Svojim djelovanjem blokira komunikaciju između TNF- $\alpha$  te p55 i p75 TNF receptora koji se nalaze na površini stanice što dovodi do smanjenja u broju proupalnih citokina i reaktanata akutne upale. Adalimumab se primjenjuje supkutano u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, a potrebno je otprilike tri mjeseca od početka terapije kako bi se vidio klinički odgovor (38).

**Infliksimab** je kimerično monoklonalno protutijelo klase IgG1 koje se veže visokim afinitetom za topljivi TNF- $\alpha$ , kao i za onaj koji se nalazi na membrani. Vežanjem infliksimaba za TNF- $\alpha$ , on postaje neaktivan. Građen je od konstantne ljudske regije i varijabilne mišje regije. Primjenjuje se kao intravenska infuzija u dozi od 5 mg/kg u nultom, drugom i šestom tjednu, a nakon toga kao doza održavanja u intervalu od šest do osam tjedana (39). Indikacije za liječenje infliksimabom su: reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis, psorijaza, Crohnova bolest i ulcerozni kolitis (30).

**Etanercept** je fuzijski protein građen od 2 jednaka monomera. Izvanstaničnu domenu čini TNF receptor koji je povezan s Fc fragmentom ljudskog IgG1. Fc komponenta kod etanercepta nema CH1 domenu koja ima ulogu aktivacije C3 komplementa i upravo zbog tog razloga etanercept, u odnosu na infliksimab i adalimumab, u manjoj mjeri aktivira citotoksičnost uvjetovanu komplementom.

Indikacije za liječenje etanerceptom su: reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, neradiološki aksijalni spondiloartritis, psorijatični artritis, juvenilni idiopatski artritis i plak psorijaza. Primjenjuje se supkutano u dozi od 50 mg, jednom tjedno (40).

**Golimumab** je humano monoklonalno protutijelo klase IgG koje se veže kako za topljivi, tako i za membranski TNF (41). Odobren je za uporabu 2009. godine, a indikacije za liječenje golimumabom su reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis, juvenilni idiopatski artritis i ulcerozni kolitis. Primjenjuje se supkutano u dozi od 50 mg, svaka četiri tjedna. U djece se radi korekcija doze ovisno o kilaži. Neželjeni učinci golimumaba slični su kao i u ostalih lijekova iz ove kategorije (42).

**Certolizumab pegol** je pegilirano humano monoklonalno protutijelo koje ima vezano Fab ulomak, a usmjereno je na transmembranski i topljivi TNF- $\alpha$ . Polietilen glikol koji je vezan za Fab produžuje poluvijek samog lijeka s posljedičnim dugotrajnim učinkom. Certolizumab pegol je lijek izbora u trudnoći i dojenju (43). Primjenjuje se supkutano u dozi od 200 mg, svaka dva tjedna. Indikacije za primjenu certolizumab pegola su reumatoidni artritis, psorijatični artritis, aksijalni spondiloartritis i juvenilni idiopatski artritis (8).

Većina nuspojava TNF- $\alpha$  inhibitora je blaga i ne zahtjeva od pacijenata da prestanu s njihovom uporabom. Glavobolja, anemija, reakcije koje se javljaju na mjestu injiciranja lijeka, osip, bol u trbuhu te infekcije gornjih dišnih puteva neke su od najčešćih nuspojava svih TNF- $\alpha$  inhibitora. No, ponekad se mogu i javiti ozbiljne neželjene reakcije, a neke od njih mogu biti i fatalne. Od težih nuspojava može doći do razvoja teških infekcija, demijelinizacijskih poremećaja, lupusa induciranoog lijekovima, a postoji također povećan rizik za razvoj malignoma, pogotovo limfoma i nemelanomskih tumora kože. Prije početka terapije potrebno je napraviti probir pojedinaca na infekcije hepatitisom B i C, te na latentnu tuberkulozu, obzirom da njihovom primjenom može doći do reaktivacije. Primjena TNF- $\alpha$  inhibitora je

kontraindicirana u slučaju prethodne hipersenzitivne reakcije na primjenu lijeka ukoliko pojedinac ima 3. i 4. stupanj srčanog zatajenja te u slučaju aktivne infekcije ili sepse (44).

## 6.2. Lijekovi koji inhibiraju IL-12/23 i IL-23

Heterodimeri IL-12 i IL-23 dijele zajedničku podjedinicu p40 (beta lanac) koja je u IL-12 vezana putem p35, a u IL-23 putem p19 podjedinice. IL-12 sudjeluje u diferencijaciji Th1 stanica koje imaju ulogu u stvaranju proinflamatornog interferona  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ), dok IL-23 sudjeluje u diferencijaciji Th17 i Th 22 limfocita T. Th22 stanice stvaraju IL-22, a Th17 stanice stvaraju IL-17 koji dalje sudjeluje u stvaranju upalnih citokina (45). Aktivacija IL-23/IL-17 osi važna je u patogenezi mnogih upalnih bolesti, uključujući psorijatični artritis i ankilozantni spondilitis, i upravo zbog toga su razvijeni lijekovi koji ih blokiraju (46).

**Ustekinumab** je humano monoklonalno protutijelo klase IgG1 koje neutralizira aktivnost IL-12 i IL-23 vežući se za p40 podjedinicu. Daje se supkutano, a doza ovisi o kilaži. Doza od 45 mg daje se pacijentima koji imaju 100 kg ili manje od toga, dok pacijenti koji teže više od 100 kg dobivaju dozu od 90 mg. Prva doza daje se u nultom tjednu, zatim iduća u četvrtom tjednu, a nakon toga svaka tri mjeseca (47). Ustekinumab je relativno siguran lijek za korištenje. Najčešće prijavljena nuspojava je nazofaringitis, dok su teške nuspojave kao malignomi ili kardiovaskularni incidenti prijavljeni vrlo rijetko (48). Koristi se u liječenju psorijatičnog artritisa, psorijaze te Crohnove bolesti. PSUMMIT-1 i PSUMMIT-2 dvije su kontrolirane kliničke studije faze III koje su ispitivale i potvrdile učinkovitost ustekinumaba u liječenju psorijatičnog artritisa. Obje studije bile su randomizirane i dvostruko slijepo. Ispitanici su bolovali od psorijatičnog artritisa minimalno pola godine i zadovoljavali su CASPAR kriterije. U PSUMMIT-1 istraživanju ispitanici su unatoč korištenju DMARD-a minimalno tri mjeseca ili NSAID-a mjesec dana imali aktivnu bolest, te nitko od njih nije bio liječen TNF- $\alpha$  inhibitorima. Primjena ustekinumaba dovela je do poboljšanja u kliničkoj slici

pacijenata s entezitisom i daktilitisom. Od nuspojava najčešće su bili prijavljeni nazofaringitis, glavobolja i upale gornjih dišnih puteva. PSUMMIT-2 uključio je i ispitanike koji su u liječenju koristili TNF- $\alpha$  inhibitore. Ispitanici su podijeljeni u tri grupe: 103 pacijenata je primalo 45 mg ustekinumaba; 105 pacijenata 90 mg; dok je zadnja skupina od 104 pacijenata dobivala placebo. Po završetku 24. tjedna 43.7% pacijenata koji su primali 45 mg postiglo je pozitivan ACR20 odgovor, 43.8% onih u skupini koja je primala 90 mg, za razliku od placebo skupine gdje je taj postotak iznosio 20.2%. Također, odgovor je bio bolji za grupu koja nije primala terapiju TNF- $\alpha$  inhibitorima prije istraživanja (49).

**Guselkumab** je monoklonalno protutijelo koje se selektivno veže, s velikom specifičnošću i afinitetom, za p19 podjedinicu IL-23. Njegovim vezanjem djeluje se na signalni put posredovan IL-23, što dovodi do poboljšanja u kliničkoj slici oboljelih od psorijaze i psorijatičnog artritisa, za što je i odobren za uporabu. DISCOVER-1 i DISCOVER-2 dvije su studije koje su rađene kako bi se prikazala učinkovitost i sigurnost lijeka u indikaciji liječenja psorijatičnog artritisa (50). DISCOVER-1 je randomizirana, dvostruka slijepa studija faze III koja je rađena u trinaest država svijeta. Ispitanici su bili osobe s aktivnim PsA unatoč standardnoj terapiji od kojih su neki primali terapiju TNF- $\alpha$  inhibitorima. Podijeljeni su u tri grupe: jedna grupa dobivala je guselkumab u dozi od 100 mg svaka četiri tjedna; druga grupa u dozi od 100 mg u nultom tjednu, četvrtom tjednu i zatim svakih osam tjedana; treća grupa dobivala je placebo. Na kraju dvadeset i četvrtog tjedna, pozitivan ACR20 odgovor postigao je veći postotak pacijenata iz prve dvije grupe, za razliku od placeba (51). DISCOVER-2 je studija koja je obuhvatila nešto veći broj pacijenata koji nisu primali biološku terapiju i također dokazala da je pozitivan ACR20 odgovor postignut u većem postotku u ne-placebo skupina (52). Za razliku od DISCOVER-1 u ovoj studiji pratila se i radiološka progresija bolesti čime je dokazano da se ona usporava uporabom guselkumaba (51,52).



### 6.3. Lijekovi koji inhibiraju IL-17

Porodicu IL-17 citokina čini šest različitih citokina, a tipični predstavnik jest proupalni IL-17A. IL-17 preko IL-6 aktivira neutrofile i tako sudjeluje kao važan čimbenik u akutnoj upali. Osim u akutnoj upali, dokazana je i njegova uloga u patogenezi kroničnih upalnih bolesti, kao što su spondiloartritis. U tih bolesnika nađene su povišene vrijednosti IL-17 u serumu u odnosu na zdrave osobe, s time da je visina izmjerenih vrijednosti korelirala s aktivnošću bolesti (53). Glavni izvor IL-17A su Th17 stanice, iako je dokazano da ga luče i brojne druge stanice (46,53). Ukoliko pacijenti s aksijalnim spondiloartritisom nisu kandidati ili ne odgovaraju na liječenje TNF- $\alpha$  inhibitorima, ova skupina lijekova je trenutno jedina alternativa u biološkom liječenju bolesti (54).

**Sekukinumab** je humano monoklonsko protutijelo koje se ciljano veže za IL-17 i time blokira spajanje IL-17 s njegovim receptorom, što posljedično smanjuje lučenje upalnih citokina. Indikacije za liječenje sekukinumabom su psorijaza, PsA i AS. Primjenjuje se supkutano, a način doziranja jednak je prilikom liječenja PsA i AS. Daje se u dozi od 150 mg, uz prethodno danu udarnu dozu. Ako pacijenti ne reagiraju na navedenu dozu, može se ista povećati na 300 mg (55). Napravljeno je veliko integrirano istraživanje o sigurnosti dugotrajnog korištenja sekukinumaba za gore navedene indikacije. Podaci su uzeti iz 21 istraživanja koja su otprije provedena: 15 istraživanja za psorijazu, tri FUTURE studije za PsA i tri MEASURE studije za AS. Rezultati su bili u skladu s već objavljenim rezultatima prijašnjih istraživanja i sekukinumab je pri dugotrajnom liječenju pokazao dobar sigurnosni profil. Infekcije gornjih dišnih puteva bile su prijavljene kao najčešće nuspojave (56).

**Iksekizumab** je humano monoklonalno protutijelo klase IgG koje djelovanjem na IL-17A sprječava njegovo vezanje za receptor i time suprimira imunološki odgovor. Indikacije za liječenje iksekizumabom su psorijaza, PsA, AS i nr-axSpA. Primjenjuje se supkutano u dozi od 160 mg u nultom tjednu, a zatim svakih mjesec dana u dozi od 80 mg. Navedena shema liječenja jednaka je za PsA i AS (57). SPIRIT H2H je

jedno od istraživanja rađeno za ovaj lijek, a cilj je bio napraviti usporedbu sigurnosnog profila i učinkovitost iksekizumaba i adalimumaba u pacijenata s aktivnim psorijatičnim artritismom i kožnim manifestacijama bolesti, a koji nisu odgovorili na liječenje DMARD-ovima. Nitko od pacijenata nije prije toga primao terapiju biološkim lijekovima. Ispitanici su randomizirano podijeljeni u dvije skupine i svaka od njih primala je jedan od lijekova. Rezultati istraživanja u 24.tjednu pokazali su da je iksekizumab u odnosu na adalimumab imao bolji rezultat u postizanju poboljšanja kliničke slike koja uključuje artikularnu i kutanu komponentu, a također je prijavljen i manji broj teških neželjenih nuspojava (58).

## **7. MALE MOLEKULE**

Boljim upoznavanjem signalnih puteva u patofiziologiji bolesti omogućen je razvoj ciljanih sintetskih lijekova koji modificiraju razvoj bolesti (tsDMARDS, engl.targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs). Oni su svoju primjenu našli u slučaju da pacijent ne odgovara na prethodno liječenje ili ga ne tolerira, u slučaju gubitka učinkovitosti do tada primjenjivane terapije ili pak neprihvatljivih nuspojava (59). Male molekule su lijekovi koji su, za razliku od bioloških lijekova, proizvedeni kemijskim putem. Bez obzira na način proizvodnje struktura im se ne mijenja. Važna prednost u odnosu na biološke lijekove jest ta da ne potiču imunološki odgovor (60). Prolaze kroz staničnu membranu i mogu se dizajnirati da se specifično vežu za svoj cilj (61).

### **7.1. Inhibitori Janus kinaze**

Janus kinaze (JAK) su grupa tirozin kinaza koja ima ulogu prijenosa signala s površine stanica do signalnih pretvarača i aktivatora transkripcije (STAT). Čine ih JAK1, JAK2, JAK3 i tirozin kinaza 2. Obzirom da brojni citokini koji sudjeluju u patogenezi imunološko posredovanih bolesti aktiviraju ovaj signalni put, razvijeni su

ciljani lijekovi koji ga inhibiraju. Prednost im je što se mogu primjenjivati oralnim putem (62). Pri dugotrajnoj uporabi različiti lijekovi iz ove skupine pokazuju vrlo sličan zadovoljavajući sigurnosni profil. Prije uporabe potreban je probir pacijenata na tuberkulozu i hepatitis B, obzirom da može doći do njihove reaktivacije (63). Primijećeno je da prilikom liječenja dolazi i do povećane pojavnosti herpes zostera (62,63).

**Tofacitinib** je JAK inhibitor koji većinom djeluje na JAK1 i JAK3, a primjenjuje se oralnim putem. Indikacije za liječenje tofacitinibom su reumatoidni artritis, PsA i upalne bolesti crijeva. U oboljelih od PsA, primjenjuje se u dozi od 5 mg dva puta dnevno (64). OPAL Broaden i OPAL Beyond dvije su randomizirane dvostruko slijepe kliničke studije treće faze koje su ispitivale uporabu tofacitiniba u liječenju PsA. OPAL Broaden studija uključivala je pacijente koji do sada nisu bili na biološkoj terapiji te nisu postigli zadovoljavajući odgovor na terapiji sintetičkim DMARD-ovima. Podijeljeni su u nekoliko grupa: oni koji su primali tofacitinib dva puta dnevno u dozi od 5mg ili 10 mg; grupa koja je primala adalimumab 40 mg svaka dva tjedna; grupa koja je primala placebo, s time da je zadnja grupa za vrijeme istraživanja krenula primiti tofacitinib. Rezultati istraživanja pokazali su da je primjena tofacitiniba dovela do poboljšanja u kliničkoj slici u većem postotku nego primjena placeba. OPAL Beyond je slično provedena studija, koja je uspoređivala efikasnost tofacitiniba u dozi od 5 mg i 10 mg u odnosu na placebo. Istraživanjem je potvrđena superiornost tofacitiniba. Od nuspojava najčešće su prijavljene infekcije gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis i glavobolja, uz gastrointestinalne poremećaje i promjene u laboratorijskim pokazateljima (65).

**Upadacitinib** je JAK-inhibitor koji selektivno djeluje na JAK1. Koristi se u liječenju reumatoidnog artritisa, atopičnog dermatitisa, PsA i AS. Preporučena doza je 15 mg. Najčešće prijavljene nuspojave u korištenju ovog lijeka su infekcije gornjih dišnih puteva (66). Napravljeno je istraživanje čiji je cilj bilo usporediti učinkovitost upadacitiniba u liječenju PsA u odnosu na adalimumab. Ispitanici su randomizirano podijeljeni u četiri skupine od kojih su dvije skupine dobivale upadacitinib jednom dnevno u dozi od 15 mg ili 30 mg, jedna skupina adalimumab svaki drugi tjedan u

dozi od 40 mg, a zadnja skupina je dobivala placebo. U 12. tjednu liječenja dokazana je superiornost upadacitiniba u postizanju ACR20 odgovora u odnosu na placebo, ali upadacitinib u dozi od 15 mg nije pokazao superiornost u odnosu na adalimumab (67).

## 7.2. Inhibitori fosfodiesteraze-4

Razlikujemo jedanaest porodica fosfodiesteraza (PDE1 - PDE11) koje se mogu naći u različitim stanicama i tkivima, a najveća ekspresija PDE4 je u epitelnim stanicama, stanicama mozga i imunološkim stanicama. Fosfodiesteraze dovode do razgradnje cikličkih nukleotida koji djeluju kao sekundarni glasnici u metabolizmu. Uloga PDE4 jest degradacija cAMP, pa ukoliko inhibiramo PDE4, dolazi do povećane unutarstanične koncentracije cAMP i posljedično tome kontroli upale (68).

**Apremilast** je PDE4 inhibitor koji se trenutno koristi u liječenju PsA i umjerene do teške plak psorijaze (69), a odobren je i za liječenje ulceracija sluznice usne šupljine u Behcetovoj bolesti (70). Optimalna doza u liječenju jest 30 mg dva puta dnevno, no pri početku liječenja potrebna je titracija lijeka u prvih pet dana liječenja kako bi se spriječile nuspojave gastrointestinalne prirode. Osim najčešće prijavljivanih gastrointestinalnih nuspojava, pri primjeni ovog lijeka može doći i do razvoja depresije i suicidalnih ideja (69). Učinkovitost i sigurnost monoterapije apremilastom u pacijenata s aktivnim psorijatičnim artritismom, a koji do sada u terapiji nisu koristili DMARD, bio je cilj istraživanja PALACE 4 studije. Ispitanici su randomizirano podijeljeni u tri skupine, u kojima su dvije skupine primale apremilast dva puta dnevno u dozi od 20 mg ili 30 mg, dok je posljednja skupina dobivala placebo. Grupa placebo pacijenata je u 16. i 24. tjednu istraživanja počela dobivati apremilast. Nakon 16 tjedana, apremilast je pokazao superiorniji ACR20 odgovor u odnosu na placebo, a isto je vidljivo i nakon 24 i 52 tjedna. Najčešće prijavljene nuspojave bile su mučnina i proljev, no trajale su prvih nekoliko tjedana terapije. Prije PALACE 4,

rađene su još 3 PALACE studije. Sve tri prijašnje studije uključivale su pacijente koji su već bili na konvencionalnoj terapiji DMARD-ovima ili biološkoj terapiji (71).

## 8. ZAKLJUČAK

Spondiloartritisi pripadaju skupini upalnih reumatskih bolesti s vrlo heterogenom kliničkom slikom koja se preklapa između pojedinih skupina. Odgađanjem definitivne dijagnoze i daljnjom progresijom simptoma narušava se zdravlje bolesnika, kao i njegova kvaliteta života. Posljednjih desetljeća došlo je do novih spoznaja u dijagnostici i liječenju ove skupine bolesti. Razvojem tehnologije i boljim shvaćanjem patofiziologije bolesti krenula je nova era liječenja koja uključuje lijekove kao što su TNF- $\alpha$  inhibitori, inhibitori IL-17, IL-12/23, IL-23 i male molekule. Biološka terapija, osim kontroliranja simptoma, dovodi i do usporavanja progresije bolesti, što je utjecalo na živote mnogih pacijenata. Nažalost, niti ova opcija medikamentnog liječenja nije bez nedostatka. Neki od pacijenata ne odgovaraju na terapiju, a i nakon dugotrajnog korištenja može doći do smanjenja učinkovitosti lijeka. Kao jedna od novijih terapijskih opcija postoje i male molekule. Male molekule, za razliku od biološke terapije, ne potiču imunološki odgovor i imaju mogućnost oralne primjene.

## ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, prim.dr.sc. Ivi Žagar na ukazanom povjerenju, strpljenju i svim savjetima koji su mi pomogli pri pisanju ovog diplomskog rada.

Neizmjerne zahvalnost ide mojim roditeljima na njihovoj bezgraničnoj ljubavi, razumijevanju, odricanju i svim savjetima koje su mi pružili kroz cijeli moj studij. Bez njih ne bih bila gdje jesam.

Hvala suprugu na razumijevanju, podršci i ljubavi.

Također želim zahvaliti ostatku obitelji koji su mi bili podrška.

Svim mojim prijateljima hvala na potpori i uspomenama.

## LITERATURA

1. Taitt HA, Balakrishnan R. Spondyloarthritides. *Emerg Med Clin North Am.* 2022 Feb;40(1):159–78.
2. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, Heijde D van der. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021 Dec 1;80(12):1511–21.
3. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care Clin Off Pract.* 2018 Jun;45(2):271–87.
4. Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules.* 2020 Oct 20;10(10):1461.
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):777–83.
6. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet.* 2017 Jul;390(10089):73–84.
7. Hanson A, Brown MA. Genetics and the Causes of Ankylosing Spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017 Aug;43(3):401–14.
8. Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, editors. *Davidson's principles and practice of medicine.* 23rd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2018. 1417 p.
9. Ermann J. Pathogenesis of Axial Spondyloarthritis — Sources and Current State of Knowledge. *Rheum Dis Clin N Am.* 2020 May;46(2):193–206.



10. Walsh JA, Magrey M. Clinical Manifestations and Diagnosis of Axial Spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2021 Dec;27(8):e547–60.
11. Ebrahimiadib N, Berijani S, Ghahari M, Pahlaviani FG. Ankylosing Spondylitis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021;16(3):462–9.
12. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361–8.
13. Sen R, Caplan L. Current treatment and molecular targets for axial spondyloarthritis: Evidence from randomized controlled trials. *Curr Opin Pharmacol*. 2022 Dec;67:102307.
14. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):19–34.
15. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Research*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1665.
16. Stober C. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021 Jun;35(2):101694.
17. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet Lond Engl*. 2018 Jun 2;391(10136):2273–84.
18. Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021 Jun;35(2):101692.
19. Schnurrer-Luke-Vrbanić T, Laktašić-Žerjavić N. KLINIČKA SLIKA PSORIJATIČNOG ARTRITISA. *Reumatizam*. 2017 Oct 25;64(suppl. 1):22–6.

20. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primer*. 2021 Aug 12;7(1):59.
21. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665–73.
22. Coates L, Gossec L. The updated GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis: Similarities and differences. *Joint Bone Spine*. 2023 Jan;90(1):105469.
23. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):700–12.
24. Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Aug;18(8):465–79.
25. Bentaleb I, Abdelghani KB, Rostom S, Amine B, Laatar A, Bahiri R. Reactive Arthritis: Update. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2020;7(4):124–32.
26. Ehrenfeld M. Spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012 Feb 1;26(1):135–45.
27. Jubber A, Moorthy A. Reactive Arthritis: A Clinical Review. *J R Coll Physicians Edinb*. 2021 Sep;51(3):288–97.
28. Peluso R, Di Minno MND, Iervolino S, Manguso F, Tramontano G, Ambrosino P, et al. Enteropathic Spondyloarthritis: From Diagnosis to Treatment. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:631408.

29. Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2009 Nov 28;15(44):5517–24.
30. Prieto-Peña D, Dasgupta B. Biologic agents and small-molecule inhibitors in systemic autoimmune conditions: an update. *Pol Arch Intern Med*. 2021 Feb 1;131(2):171–81.
31. Mease PJ. Biologic Therapy for Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015 Nov;41(4):723–38.
32. Henrickson SE, Ruffner MA, Kwan M. Unintended Immunological Consequences of Biologic Therapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 Jun;16(6):46.
33. Maruotti N, Cantatore FP. Impact of biological therapy on spondyloarthritis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Sep;70(9):1021–7.
34. Lories RJ. Advances in understanding the pathophysiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Jun;32(3):331–41.
35. Davis JS, Ferreira D, Paige E, Gedye C, Boyle M. Infectious Complications of Biological and Small Molecule Targeted Immunomodulatory Therapies. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Jun 10;33(3):e00035-19.
36. Bruner V, Attenuo M, Spanò A, Scarpa R, Peluso R. Biological therapies for spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014 Jun;6(3):92–101.
37. Ducourau E, Rispens T, Samain M, Dernis E, Guilchard FL, Andras L, et al. Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of adalimumab in axial spondyloarthritis: a multicentric randomised trial. *RMD Open*. 2020 Jan 1;6(1):e001047.
38. Poddubnyy D, Rudwaleit M. Adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis – a five-year update.

Expert Opin Biol Ther. 2013 Nov;13(11):1599–611.

39. Robinson DM, Keating GM. Infliximab: in ankylosing spondylitis. *Drugs*. 2005;65(9):1283–91; discussion 1292-1294.
40. Luo G, Zhu J. Etanercept in axial spondyloarthritis. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Nov 5;135(21):2628–30.
41. Palazzi C, D'angelo S, Gilio M, Leccese P, Padula A, Olivieri I. Golimumab for the treatment of axial spondyloarthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Jan;17(1):129–33.
42. Melo AT, Campanilho-Marques R, Fonseca JE. Golimumab (anti-TNF monoclonal antibody): where we stand today. *Hum Vaccines Immunother*. 2021 Jun 3;17(6):1586–98.
43. Esposito M, Carubbi F, Giunta A, Alunno A, Giacomelli R, Fargnoli MC. Certolizumab pegol for the treatment of psoriatic arthritis and plaque psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Feb;16(2):119–28.
44. Gerriets V, Goyal A, Khaddour K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482425/>
45. Ergen EN, Yusuf N. Inhibition of interleukin-12 and/or interleukin-23 for the treatment of psoriasis: What is the evidence for an effect on malignancy? *Exp Dermatol*. 2018;27(7):737–47.
46. Schinocca C, Rizzo C, Fasano S, Grasso G, La Barbera L, Ciccia F, et al. Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview. *Front Immunol*. 2021;12:637829.
47. Jeon C, Sekhon S, Yan D, Afifi L, Nakamura M, Bhutani T. Monoclonal antibodies inhibiting IL-12, -23, and -17 for the treatment of psoriasis. *Hum Vaccines*

Immunother. 2017 Aug 21;13(10):2247–59.

48. Sakkas LI, Zafiriou E, Bogdanos DP. Mini Review: New Treatments in Psoriatic Arthritis. Focus on the IL-23/17 Axis. *Front Pharmacol.* 2019 Aug 6;10:872.
49. Dobbin-Sears I, Roberts J, O’Rielly DD, Rahman P. Ustekinumab in psoriatic arthritis and related phenotypes. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018 Jun 13;9(10):191–8.
50. Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, Eaton K, Peterson S, Schubert A, et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2021 May 14;60(5):2109–21.
51. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNF $\alpha$  inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2020 Apr 4;395(10230):1115–25.
52. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2020 Apr 4;395(10230):1126–36.
53. Tsukazaki H, Kaito T. The Role of the IL-23/IL-17 Pathway in the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 3;21(17):6401.
54. Harrison SR, Marzo-Ortega H. Ixekizumab: an IL-17A inhibitor for the treatment of axial Spondylarthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021 Oct;17(10):1059–71.
55. Aboobacker S, Kurn H, Al Aboud AM. Secukinumab. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537091/>

56. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, Baraliakos X, Reich K, Blauvelt A, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:111.
57. Preuss CV, Quick J. Ixekizumab. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431088/>
58. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):123–31.
59. Costa L, Del Puente A, Peluso R, Tasso M, Caso P, Chimenti MS, et al. Small molecule therapy for managing moderate to severe psoriatic arthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Oct 13;18(15):1557–67.
60. Makurvet FD. Biologics vs. small molecules: Drug costs and patient access. *Med Drug Discov*. 2021 Mar 1;9:100075.
61. Benedetto Tiz D, Bagnoli L, Rosati O, Marini F, Santi C, Sancineto L. FDA-Approved Small Molecules in 2022: Clinical Uses and Their Synthesis. *Pharmaceutics*. 2022 Nov 21;14(11):2538.
62. Chen M, Dai SM. A novel treatment for psoriatic arthritis: Janus kinase inhibitors. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Apr 20;133(8):959–67.
63. Hammitzsch A, Lorenz G, Moog P. Impact of Janus Kinase Inhibition on the Treatment of Axial Spondyloarthropathies. *Front Immunol*. 2020 Oct 21;11:591176.

64. Sonthalia S, Aggarwal P. Oral Tofacitinib: Contemporary Appraisal of Its Role in Dermatology. *Indian Dermatol Online J.* 2019 Aug 28;10(5):503–18.
65. Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Sep 2;14(9):719–30.
66. Fonseca D, Nogueira M, Torres T. Upadacitinib for the treatment of psoriatic arthritis. *Drugs Context.* 2023 Feb 28;12:2022-11–6.
67. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2021 Apr 1;384(13):1227–39.
68. Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol.* 2018;9:1048.
69. Young M, Roebuck HL. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor: A novel treatment option for nurse practitioners treating patients with psoriatic disease. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2016 Dec;28(12):683–95.
70. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Uçar D, Hamuryudan V. Behçet's syndrome: one year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 Sep;40(8):1461–71.
71. Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, Bird P, Nguyen D, Paris M, et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naive psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatol Oxf Engl.* 2018 Jul 1;57(7):1253–63.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Karlovcu, gdje sam pohađala Osnovnu školu Grabrik i Gimnaziju Karlovac. Nakon srednjoškolskog obrazovanja upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tokom studiranja aktivno sam sudjelovala u radu Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska-CroMSIC te sam tokom određenog razdoblja obnašala funkciju Voditeljice podružnice Zagreb i Potpredsjednice za unutarnje poslove udruge. Služim se engleskim, njemačkim i danskim jezikom.