

# Inhibitori interleukina 17 u liječenju psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa

---

**Kasun, Ema**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:105:654877>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-11**



*Repository / Repozitorij:*

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



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

**Ema Kasun**

**Inhibitori interleukina 17 u liječenju  
psorijatičnog artritisa i ankilozantnog  
spondilitisa**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Porina Perića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

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

ANA – antinuklearna protutijela

AS – ankilozantni spondilitis

CASPAR – Classification criteria for psoriatic arthritis

DMARD - antireumatski lijek koji utječe tijekom bolesti

EULAR – Europska liga protiv reumatizma (engl. European League Against Rheumatism)

HLA – humani leukocitni antigen

IL - interleukin

ILAR – International league of associations for rheumatology

MHC – major histocompatibility complex

PsA – psorijatični artritis

RA – reumatoidni artritis

RF – reumatoidni faktor

SpA – spondiloartropatija/spondiloartritis

# Sadržaj

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. Uvod .....	1
2. Psorijatični artritis .....	2
2.1. Epidemiologija .....	2
2.2. Etiopatogeneza .....	3
2.3. Klinička slika .....	5
2.4. Dijagnoza .....	6
3. Ankilozantni spondilitis .....	8
3.1. Epidemiologija .....	8
3.2. Etiopatogeneza .....	9
3.3. Klinička slika .....	9
3.4. Dijagnoza .....	10
4. Liječenje .....	12
4.1. Smjernice i preporuke za liječenje psorijatičnog artritisa .....	12
4.2. Liječenje ankilozantnog spondilitisa. Usporedba terapijskih opcija sa psorijatičnim artritism.....	16
5. Inhibitori interleukina 17.....	19
5.1. Mehanizam djelovanja.....	19
5.2. Predstavnici.....	20
5.2.1. Sekukinumab (Cosentyx®) .....	20
5.2.2. Ixekizumab (Taltz®).....	22
5.2.3. Brodalumab (Kyntheum®) .....	22
6. Zaključak .....	23

Zahvale.....	24
Literatura .....	25
Životopis .....	32

## SAŽETAK

### INHIBITORI INTERLEUKINA 17 U LIJEČENJU PSORIJATIČNOG ARTRITISA I ANKILOZANTNOG SPONDILITISA

Ema Kasun

Psorijatični artritis i ankilozantni spondilitis najčešći su entiteti skupine upalnih reumatskih bolesti – seronegativnih spondiloartropatija. U seronegativne spondiloartropatije spadaju i enteropatski artritis, reaktivni artritis te nediferencirani spondiloartritis. Razlikuju se od seropozitivnih reumatskih bolesti kao što je reumatoidni artritis po nedostatku protutijela i širokom spektru simptoma. Učestalost bolesti varira ovisno o populaciji, a veća se učestalost veže uz pojavnost humanog leukocitnog antigena HLA-B27 u genomu. U seronegativnim spondiloartropatijama otežana je uniformna primjena dijagnostičkih postupaka i liječenja. Uz tehnološki napredak u dijagnostici i novim saznanjima o mehanizmima nastanka bolesti stvorene su nove smjernice u liječenju. Primjena novijih lijekova sve se češće uvodi uz adekvatne indikacije i prije iscrpljenja terapijskih mogućnosti klasičnom terapijom.

Inhibitori interleukina 17 (IL-17) dio su nove terapijske opcije u liječenju spondiloartropatskih bolesti. Spadaju u skupinu bioloških lijekova – imaju biološko podrijetlo i selektivno supresivno djeluju na imunološki sustav. Iako su nesteroidni protuupalni lijekovi i konvencionalni lijekovi koji utječu na tijek bolesti najčešći farmakološki izbor liječenja, u 21. stoljeću primjena biološke terapije dobiva na značaju i nalazi svoje mjesto u liječenju. Prikaz najčešćih spondiloartropatija, kompleksnost liječenja i uloga inhibitora interleukina 17 u terapiji su tema ovog rada.

Ključne riječi: psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis, liječenje, inhibitori interleukina 17

## **SUMMARY**

### **INTERLEUKIN-17 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS AND ANKYLOSING SPONDYLITIS**

Ema Kasun

Psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis are the most common entities in a family of inflammatory rheumatologic diseases – seronegative spondyloarthropathies. Enteropathic arthritis, reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthritis are also a part of seronegative spondyloarthropathies. They are different from other seropositive rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis, for their lack of antibodies and a broad spectrum of symptoms. Disease frequency varies in different population groups and is usually linked to human leukocyte antigen HLA-B27 presence in genome. Diagnosis and treatment cannot be performed uniformly in seronegative spondyloarthropathies. New treatment guidelines are formed due to advances in diagnostic technology and new knowledge on pathogenesis. Administration of newer drugs occurs more often using adequate indications even before classic therapy treatment becomes inefficient.

Interleukin 17 (IL-17) inhibitors are a new treatment option for spondyloarthropathies. They are a part of biological drugs – their origin is biologic and they suppress immune system selectively. Although nonsteroidal anti-inflammatory and disease-modifying anti-rheumatic drugs are the most often used pharmacological treatment, in the 21st Century biological drug administration finds its meaning as a treatment option. This paper is a review of the most common spondyloarthropathies, treatment complexity and interleukin 17 inhibitors possible treatment role.

Keywords: psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, treatment, interleukin 17 inhibitors



## 1. Uvod

Seronegativne spondiloartropatije (SpA) su heterogena skupina upalnih reumatskih bolesti koje dijele niz kliničkih obilježja: aksijalni i periferni artritis, entezitis, tenosinovitis i česte izvanzglobne manifestacije bolesti. Uz karakterističnu kliničku sliku, češći je i pozitivni nalaz HLA-B27 (engl. human leukocyte antigen – humani leukocitni antigen, antigen tkivne histokompatibilnosti) u oboljelih (1). 1974. godine Moll i suradnici uveli su pojam seronegativnih spondiloartropatija u bolesnika s upalnim artritismom i negativnim nalazom na reumatoidni faktor (RF). Opisali su pet podtipova SpA: ankilozantni spondilitis (AS), psorijatični artritis (PsA), enteropatski artritis (EnA), reaktivni artritis (ReA) te artritis koji se ne može svrstati ni u jednu od ovih skupina – nediferencirani spondiloartritis (2). Prevalencija SpA u svijetu iznosi od 0,2% u Jugoistočnoj Aziji, 1% u SAD-u te oko 1-2% u Europi. Najčešći tip SpA u svijetu je AS, a drugi najčešći je PsA (1). Europska studijska grupa za spondiloartropatije (ESSG) 1991. godine ponudila je moguću klasifikaciju SpA prikazanu u tablici 1.

Tablica 1. ESSG klasifikacija spondiloartropatija

upalna bol u kralježnici ili	
sinovitis (asimetrični, dominantno u donjim ekstremitetima) uz 1 ili više sljedećih karakteristika:	
pozitivna obiteljska anamneza	psorijaza
upalna bolest crijeva	glutealna bol
akutni proljev, uretritis ili cervicitis (uz prethodni artritis)	entezopatija
radiološki vidljiv sakroiliitis	

## 2. Psorijatični artritis

Psorijatični artritis (PsA) je kronična upalna i imunološki posredovana bolest zglobova koja se javlja u sklopu bolesti psorijaze, upalne bolesti kože. PsA se svrstava u skupinu seronegativnih spondiloartritisa. Iako su se mnoga istraživanja uglavnom zasnivala na zahvaćanju zglobova i kože, u posljednjih 10 godina sve je veći značaj komorbiditeta uz sam artritis te na koji način to utječe na mortalitet same bolesti (3).

### 2.1. Epidemiologija

Prevalencija PsA je u SAD-u oko 6 do 25 slučajeva na 10,000 stanovnika, dok u Europi ona iznosi oko 5 do 21 na 10,000. Brojka je vrlo varijabilna, a najveći uzrok toj razlici je činjenica da PsA donedavno nije imao ujednačene kriterije definicije i dijagnoze te se upala zgloba u psorijazi često nazivala psorijatičnim artritismom, što nije potpuno točno. Stoga se smatralo da PsA nije toliko učestao u sklopu psorijaze, a sama psorijaza se smatra čestom bolešću s učestalošću između 2 i 3 posto u svijetu. Međutim, uvođenjem CASPAR kriterija za dijagnozu ove bolesti, novija istraživanja pokazuju kako čak 30% oboljelih od psorijaze ima psorijatični artritis (3). Iz svega navedenog, može se zaključiti kako je prevalencija psorijatičnog artritisa oko 30 do 100 slučajeva na 10,000, uzmemo li učestalost psorijaze od 3%. Nadalje, smatra se da 15% oboljelih i dijagnosticiranih slučajeva psorijaze ima nedijagnosticirani psorijatični artritis. Psorijatični artritis nije učestao u Azijata i osoba crne boje kože, a omjer među ženama i muškarcima je jednak. U djece postoje dva podtipa ove bolesti: oligoartikularni psorijatični artritis (onaj koji zahvaća četiri ili manje zglobova) te artritis neovisan o broju zahvaćenih zglobova. Oligoartikularni PsA obično počinje starosnom dobi djeteta od 1 do 2 godine, češći je u djevojčica i najčešće ima pozitivna antinuklearna protutijela (ANA). Također češće dolazi uz uveitis i daktilitis (difuzno oticanje prstiju šaka i stopala). Drugi tip PsA u djece počinje između 6. i 12. godine, jednak je u omjeru u djevojčica i dječaka, ANA su obično negativna, a povezan je s HLA-B27. Klinički je češće povezan s daktilitisom, entezitisom, nepravilnim udubljenjima noktiju i oniholizom (odvajanje nokta od ležišta ili potpuni gubitak nokta) (4). Prema ILAR-u, dijete sa simptomima

psorijaze i artritisa, u odsutnosti drugih simptoma juvenilnog idiopatskog artritisa dijagnosticira se PsA. Ako dijete nema psorijazu, ali ima, uz artritis, dvije ili više karakteristika uz psorijatični artritis (npr. uveitis, daktilitis,...), ili u prvom koljenu ima pozitivnu obiteljsku anamnezu psorijaze, također je dijagnosticiran PsA (5).

## **2.2. Etiopatogeneza**

1956. godine Wright prvi put spominje artritis povezan sa psorijazom, no tek 1973. godine Moll i Wright opisuju različite kliničke fenotipe PsA, kao što su asimetrični artritis, daktilitis, entezitis i bolest noktiju. Već iduće godine isti autori uvode koncept spondiloartritisa, skupinu bolesti sa sličnim kliničkim i imunogenetskim značajkama. Većina njih, kao i PsA, svoju etiologiju mogu temeljiti na tri rizična faktora: genetski, okolišni i imunološki.

Što se nasljedstva tiče, smatra se da je PsA visoko nasljedna i poligenetska bolest, a omjer učestalosti bolesti u onih s obiteljskom anamnezom naspram opće populacije puno je viši nego što je kod, primjerice, reumatoidnog artritisa (RA) i psorijaze. Psorijaza i PsA povezani su s MHC (glavni sustav tkivne podudarnosti – kompleks gena na kratkom kraku šestog kromosoma) molekulama klase I, odnosno geni osoba koje boluju od ovih bolesti sadrže alele MHC molekula klase I povezanih s većom učestalošću bolesti (6). Kod psorijaze to je HLA-C06:02, odnosno humani leukocitni antigen klase C, protein definiran istoimenim genom, može se naći u oko 47% do 62% pacijenata (7). Zanimljivo, taj se antigen ne povezuje sa bolestima zglobova ili noktiju. Kod PsA, povećana je učestalost HLA-B08, HLA-B27, HLA-B38. Prisutnost HLA-B27 povezana je s većom aksijalnom zahvaćenošću na MRI snimkama, a također je i prisutnost tog antigena uzrokom kraćeg vremenskog razdoblja između početne bolesti kože i bolesti zglobova (6).

Kod okolišnih faktora, najveću ulogu imaju trauma – bilo fizička ili emocionalna, zatim infekcije i cijepljenje, s time da se ti faktori odnose na osobe s predispozicijama za razvoj PsA. Najviše saznanja o njima dolazi iz istraživanja slučajeva i kontrola (engl. case-control studies). 2011. u multivarijantnoj analizi Edera i suradnika, relevantna povezanost sa značajnim intervalom pouzdanosti (engl. CI – confidence interval), gdje je omjer izgleda (engl. odds ratio) bio između

1,7 i 2,8, bila je u osoba koje podižu teške terete, zaraženih od bakterijskih infekcija i liječenih antibioticima te kod ostalih ozljeda. U drugom istraživanju slučajeva i kontrola sa značajnim intervalom pouzdanosti povećana pojavnost PsA utvrdila se u osoba cijepljenih protiv rubeole i težih ozljeda (OR 2,5). U kohortnom istraživanju sa značajnim intervalom pouzdanosti, niži stupanj obrazovanja povezan je s višom učestalošću PsA (RR 0,22-0,49) (8). Smatra se da bi pozitivan Koebnerov fenomen mogao biti odgovoran za povezanost trauma i razvoja PsA. To je fenomen u kojem oboljeli od psorijaze pokazuju abnormalnu reakciju na traumu stvaranjem lezija koje su identične psorijatičnim plakovima, a mogu se razviti i na mjestima koja nisu tipična za psorijazu (npr. na licu ako je to lokalizacija ozljede), s time da bi u PsA te ozljede zahvaćale i dublje strukture od kože: enteze i zglobove (9). Smatra se i da u okolišnim faktorima ulogu ima mikrobiom u interakciji s genom, što je jedno manje kontrolno ispitivanje pokazalo na fekalnim bakterijama u pacijenata sa PsA i zdravih kontrola. U osoba s PsA značajno je smanjenje vrsta Akkermansia, Ruminococcus i Pseudobutyrvibriom, smanjene su koncentracije faktora tumorske nekroze (TNF)-11 (RANKL) i povećane IgA supernatanta, što dovodi do zaključka o promijenjenoj mikrobioti crijeva i imunološkoj disfunkciji. Nadalje, pušenje se pokazalo kao povećani rizik za razvoj PsA u zdravoj kontroli, međutim ne i u bolesnika s već dijagnosticiranom psorijazom. U psorijaze se javlja takozvani pušački paradoks, povezan je s polimorfizmom gena za I-13, međutim potrebna su dodatna istraživanja kako bi ovo dokazala ili opovrgnula (10).

Imunopatogenetski složeni mehanizam u PsA ukazuje na kaskadni proupalni sustav aktivacije leukocita i njihovih citokina. U sinoviji, angiogeneza, koja stvara tortuozne i elongirane nezrele krvne žile (za razliku od RA), omogućava dolazak leukocita koji iz periferne krvi dolaze u zglob, luče citokine koji potiču upalu. Iako se odvija angiogeneza, sinovija je u stanju hipoksije te se mijenja cijeli metabolizam prema glikolizi koja, uz citokine (TNF $\alpha$ , IL-17A, TGF $\beta$ ) već spomenutog izvora, aktivira T-limfocite, makrofage i sinoviocite slične fibroblastima (FLS) koji također potiču upalu.

Kod urođene imunosti u PsA M1 makrofazi povišeno izlučuju citokine te na taj način djeluju proupalno i povezuju se s većinom autoimunih artritisa. Urođena verzija pomoćničkog T-17 (Th-17) limfocita – tip 3 limfocita (ILCs) izlučuje velike količine

IL-17A i IL-22, a tip 2 urođenog limfocita je smanjen naspram zdravih kontrola. Međutim, u PsA najveću ulogu igra stečena imunost, što se zaključuje po najvišoj koncentraciji citokina podrijetlom iz T limfocita - interferon  $\gamma$ , IL-2, IL-4, TNF $\alpha$  i IL-17A (11).

### **2.3. Klinička slika**

Ono što prvo upućuje na postojanje PsA je već dijagnosticirana psorijaza uz koju se razvije artritis, a serološki testovi na RA su negativni. U 60-70% slučajeva psorijaza prethodi PsA (ukoliko se razvije), a u 15-20% PsA će prethoditi psorijazi. Moll i Wright su zaključili da je najčešći oblik PsA asimetrični oligoartritis, međutim varijabilnost učestalosti dolazi iz različitih definicija (12).

U aksijalnom PsA tipično je izražen asimetrični sakroilitis, nemarginalni i asimetrični sindezmoftiti, paravertebralna osifikacija, a u nekim slučajeva uključena je i vratna kralježnica (13).

Daktilitis, difuzna upala prsta, vrlo je čest nalaz u PsA. Slični fleksornom tenosinovitisu, efuziji zgloba i subkutanom edemu, što je potrebno diferencirati pomoću MRI i ultrazvuka (14).

Entezitis, upala tetive, ligamenta, fascije ili zglobne čahure na mjestu hvatišta za kost je još jedna karakteristika PsA. Najčešći su simptomi entezitisa bol i upala zahvaćenog područja te zahvaćaju oko 50% bolesnika s PsA. Obično su to Ahilova tetiva, plantarna fascija, veliki trohanterični tuberkul natkoljениčne kosti i epikondili olekranona ulne. Promjene noktiju su još jedna značajka bolesnika s PsA. One su puno češće nego u bolesnika s psorijazom, a bez artritisa. Obično uključuju udubine, poprečne brazne, žučkaste promjene boje, hiperkeratozu, a ponekad čitav nokat može biti uništen (12).

Izvanzglobne promjene (EAM – engl. extraarticular manifestation/s) PsA su posebno važne, zato što su puno češće nego što se mislilo. Retrospektivna analiza iz 2015. od Pelusa i suradnika, a koja je uključivala 387 PsA pacijenata, pokazala je prevalenciju od čak 49% EAM. Većinom su to bili muškarci s aksijalno izraženim artritismom. Najčešće EAM zahvaćaju probavni (Chronova bolest, ulcerozni kolitis),

krvožilni (blokovi u provođenju intraventrikularno, zadebljanje arterija), urogenitalni sustav (uretritis, prostatitis, cervicitis, vaginitis) i oči (uveitis, konjunktivitis) (15).

## 2.4. Dijagnoza

Radiološki prikaz, uz kliničku i laboratorijsku procjenu, bitan je faktor koji omogućuje pravilnu dijagnozu i stupanj progresije bolesti. Također, utjecat će na buduće kliničke i terapijske postupke. Konvencionalni radiogram je najčešće prvi korak u slikovnom prikazu SpA. Međutim, njegov manjak je nemogućnost postavljanja rane dijagnoze, koja je vrlo bitan faktor za pravovremenu terapiju i usporavanje progresije bolesti. Kompjutorizirana tomografija (CT) omogućuje detaljniji prikaz koštanog sustava te prikazuje promjene prije radiograma. Magnetska rezonancija (MRI) jedina omogućuje prikaz edema koštane srži u SpA (16). Uz pomoć MRI moguć je i prikaz fokalnih erozija enteza. Ultrazvukom je moguć prikaz sinovitisa i tenosinovitisa (3). Laboratorijski nalaz kod seronegativnih SpA karakteristično je RF negativan, a dio njih je HLA-B27 pozitivan (1).

U oko 38% PsA javlja se psorijatični spondilitis, a prikazom se nalaze neke tipične značajke: (para)sindezmozofiti; različiti od AS-a, moguće asimetrično zahvaćanje sakroilijakalnih zglobova te manje zahvaćanje interapofizealnih zglobova. PsA sindezmozofiti su češći torakolumbalno i izgledaju kao svjetlija linearna ili blago zakrivljena područja paralelna s lateralnom površinom tijela kralježaka. Moguće je i njihovo spajanje, a tada daju izgled većeg osteofitičnog luka između dvaju kralježaka. Međutim, jako rijetko će dati izgled kralježnice poput bambusovog štapa na rendgenskoj snimci, što je tipični nalaz u AS-u. U PsA, ovakav osteofitični luk najčešće je asimetrična i izolirana pojava (16). Po istraživanju de Vlam i suradnika, morfologija sindezmozofita je povezana funkcionalnošću pokreta segmenta kralježnice, a koji uključuje dva susjedna kralješka i njihovim mekim tkivom. Ako su interapofizealni zglobovi normalnog opsega pokreta, onemogućeno je stvaranje linearnih sindezmozofita, a paravertebralna osifikacija je grubog izgleda (veliki sindezmozofiti, parasindezmozofiti). Ukoliko je taj opseg pokreta smanjen, stvaraju se tanki i linearni sindezmozofiti kao u AS-u; autori su potvrdili izravnu povezanost između ankiloze interapofizealnih zglobova i linearnih sindezmozofita (17). Uz spondilitis,

radiološki se mogu uočiti i erozije, češće u ilijakalnom dijelu zgloba, osteoskleroza i suženje zglobnog prostora perifernih zglobova (16).

Laboratorijski je nalaz u 25% PsA pacijenata pozitivan na HLA-B27. 40% PsA slučajeva ima povišeni CRP i/ili SE. U slučaju pozitivnog nalaza RF ili protutijela na ciklički citrulinski peptid (anti-CCP), potrebno je klinički i slikovno dokazati radi li se o PsA ili RA (3).

### **3. Ankilozantni spondilitis**

U prvom poglavlju o psorijatičnom artritisu, ankilozantni spondilitis (AS) je spomenut kao dio iste podskupine seronegativnih spondiloartritisa. Prošireni pojam ove bolesti bio bi aksijalni spondilitis (axial SpA), koji uključuje dvije grupe: osobe s radiološki dokazanim promjenama sakroilijakalnih zglobova (ankilozantni spondilitis odnosno radiološki aksijalni SpA) te simptomatske osobe bez radiološki dokazanih promjena sakroilijakalnih zglobova. Novi ASAS (Assessment in Spondyloarthritis International Society) kriteriji 2009. godine omogućili su klasifikaciju bolesnika s aksijalnim SpA i prije strukturnog oštećenja sakroilijakalnih zglobova. U ranom stadiju, moguće je dokazati bolest s MRI i jednim kliničkim znakom (slikovno dokazivanje), odnosno moguće je dokazati bolest ukoliko je prisutan HLA-B27 i barem dva klinička znaka (kliničko dokazivanje) (18).

#### **3.1. Epidemiologija**

S obzirom na širok vremenski raspon od samog početka bolesti i prve dijagnoze (do oko šest godina), smatra se da je prevalencija AS veća od one koja se spominje u literaturi. U dobnoj skupini od 20 do 30, odnosno 40 godina (drugo i treće desetljeće života) najčešći je početak AS. Prevalencija među spolovima ukazuje da je češći u muškaraca, s omjerom muškaraca i žena 3:1,4 (19) .

Točnu brojčanu prevalenciju AS je gotovo pa nemoguće precizno izračunati za svjetsku populaciju, zato što taj broj ovisi o prisutnosti HLA-B27 među pojedinim etničkim skupinama. Tako je za europsku populaciju prevalencija HLA-B27 8%, a prevalencija AS oko 0,5%. Za aksijalni SA u literaturi se navode izračuni prevalencija u različitim istraživanjima, a koja varira od 0,32 do 1,4% (20). Rizik obolijevanja je 1,3% veći ukoliko je osoba asimptomatska, a HLA-B27 pozitivna (19).



### **3.2. Etiopatogeneza**

Od 1973. godine, kao najveći faktor rizika AS-a pripisuje se HLA-B27. S obzirom da se ovdje radi o prezentirajućem antigenu za T stanice, a kodiranom od strane MHC, ne čudi da je još takvih gena unutar MHC lokusa povezano s AS. Međutim, istraživanja su pokazala kako su i geni izvan MHC skupine povezani s većom učestalošću AS (21). Dosada je opisano preko 100 genskih lokusa, ali sveukupno gledajući opisuju svega 30% AS uzrokovanog genetski. Osim HLA-B27, najznačajniji su geni obitelji M1 aminopeptidaza koja kodira endoplazmatsku retikulum aminopeptidazu 1 (ERAP1), endoplazmatsku retikulum aminopeptidazu 2 (ERAP2) i osjetljivu na puromicin aminopeptidazu (NPEPPS) (22). ERAP peptidaze imaju funkcionalnu ulogu u obradi antigena; u ER-u (endoplazmatski retikulum) obrezuju proteine i omogućuju njihovu ugradnju na MHC klase 1, što dovodi do predstavljanja ovog kompleksa imunološkim efektorskim stanicama, a to uključuje i receptor IL-23. Taj receptor aktivira pomoćničke T limfocite, a oni počinju izlučivati IL-17 (20). ERAP1 varijanta koja je povezana s AS-om postoji je jedino u osoba koje su također nositelji HLA-B27. Ovo je i povijesno zanimljiva činjenica, zato što je prva kao takva dokazana interakcija nealelnih gena. Također, ERAP1 se povezuje i s HLA-B40, dok ERAP2 nije prepoznat kao mogući genetski faktor (22). Što se tiče patogentetskih puteva, odnosno osi koje su zadnjih 10 godina najviše proučavane zbog terapijskog potencijala, najistaknutije su TNF $\alpha$  i IL-23/IL-17 osi. Već spomenuti IL-23 receptor, kojeg aktivira sam IL-23, u konačnici dovodi do otpuštanja IL-17 koji djeluje proupalno te osteoproliferativno, a samo oštećenje zglobova inducira i podržava samu upalu.

Stanice prirodene imunosti također izlučuju IL-17, a to su mastociti i granulociti. Međutim, još uvijek nije razriješen odnos između ove dvije osi (20).

### **3.3. Klinička slika**

Najčešća klinička značajka AS-a je kronična bol u donjem dijelu leđa, odnosno lumbosakralno. Uz bol se navodi i jutarnja ukočenost donjeg dijela leđa koja se poboljšava vježbanjem, ali ne i mirovanjem. U osoba s jačim bolovima tipično je i buđenje u ranim jutarnjim satima. Bol je upalne naravi, međutim niti jedan pokušaj klasifikacije ove boli nije doveo do visokospecifičnog otkrivanja, odnosno točnog

dijagnosticiranja bolesti, s obzirom na mnoge druge uzroke koji mogu uzrokovati takve bolove. Smatra se da se upalna bolest najvjerojatnije može potvrditi ako su četiri od pet idućih parametara pozitivni: postupni početak, i to ako je bol počela do 40. godine, jutarnja ukočenost, poboljšanje nakon vježbe i trajanje od barem 3 mjeseca (19). Upala može dovesti do strukturnog oštećenja, što posljedično može izazvati smanjenu pokretljivost kralježnice. Mobilnost se može kvantificirati Schoberovim testom lumbalne fleksije (20). Osim kralježnice, česti su simptomi i u ostatku tijela, a uključuju periferni artritis i entezitis (do 50%), uveitis (25-40%) – najčešće izvanzglobno mjesto upale, upale GI sustava (26%) te psorijazu (10%). Artritis i entezitis su češće asimetričnog tipa i zahvaćaju donje udove; zglobovi su bolni i otečeni. Entezitis obično zahvaća Ahilovu tetivu ili plantarnu fasciju na njezinom hvatištu za kalkanus (19). Kvantifikacija same aktivnosti bolesti uključuje različite načine mjerenja, a najčešće su BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ) i ASDAS (the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). BASDAI indeks se sastoji od šest vizualno-analognih skala za mjerenje slabosti, spinalne i periferne boli te osjetljivosti i jutarnje ukočenosti (kvalitativno i kvantitativno). Moguć zbroj bodova je od 0 do 10 (23). ASDAS koristi formulu koja se temelji na bolesnikovom CRP-u, trajanju jutarnje ukočenosti, boli u leđima, općem dojmu bolesnika i perifernim manifestacijama. Određivanje aktivnosti bolesti je bitno zbog mogućeg uključivanja u kliničke pokuse novim lijekovima, promjenama dosadašnje terapije i definiranja nekih terapijskih ciljeva (24).

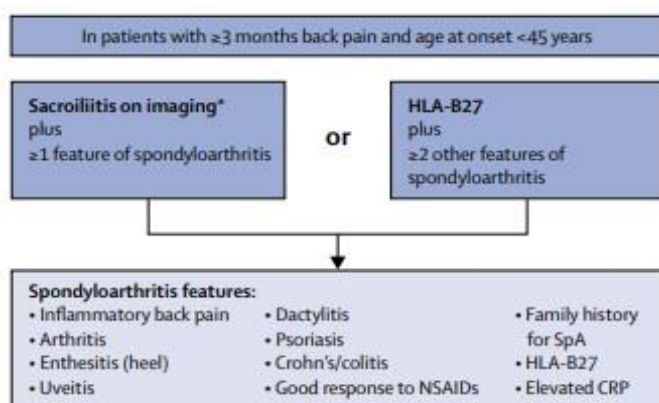
### **3.4. Dijagnoza**

Konvencionalni radiogram u kombinaciji s kliničkom slikom prvi je korak pri dijagnostici sakroiliitisa u AS, bez obzira na trajanje bolesti, zato što su promjene vidljive u 30-50% slučajeva (25). Vjerojatnost da bi promjene bile vidljive konvencionalnim radiogramom najviše ovise o trajanju bolesti. Ukoliko se radiogramom ne može sa sigurnošću potvrditi ili opovrgnuti bolest, potrebno je učiniti MRI snimku; i to STIR (engl. short tau inversion recovery) sekvencu kod aktivne upale (prikaz edema koštane srži, odnosno tipičnih promjena periartikularno od sakroilijakalnih zglobova) i T1 sekvencu kod postupalnih promjena (prikaz erozija,

skleroza, ankiloza) (26). Ukoliko ni radiogram ni MRI nisu dali odgovore, može se učiniti i niskodozni CT koji prikazuje strukturalne promjene bolje od radiograma. Međutim, negativna strana CT-a je veća doza zračenja (27).

U početnoj se fazi bolesti na radiogramu može vidjeti normalna zglobna sakroilijakalna pukotina s novim koštanim apozicijama te uz moguć nalaz erozija. Kost je dobro mineralizirana. Postupnim napredovanjem bolesti moguć je potpun nestanak zglobne pukotine sraštavanjem kosti sakroilijakalnog zgloba – ankiloza. Uz ankilozu, moguća je i upala postraničnih zglobova kralježaka (zigoapofizealni zglobovi), a čijim će okoštavanjem dati karakterističan izgled bambusovog štapa (28).

Na slici 1. prikazani su ASAS klasifikacijski kriteriji za aksijalni SpA koji pomažu pri dijagnosticiranju bolesti:



Slika 1. ASAS klasifikacijski kriteriji aksijalnog SpA. Prema: Sieper J, i sur.,(2017) (20).

## 4. Liječenje

Psorijatični artritis i ankilozantni spondilitis su heterogene bolesti sa širokim rasponom težine i progresije; zahtijevaju liječenje u ranoj fazi i od strane multidisciplinarnog tima. Najšira podjela liječenja temelji se na farmakološkom i nefarmakološkom liječenju.

### 4.1. Smjernice i preporuke za liječenje psorijatičnog artritisa

EULAR (European League Against Rheumatism) objavila je 2019. godine najnovije preporuke za farmakološko liječenje PsA. Uzeta je u obzir raznolikost bolesti; ovisno o početku i izraženosti simptoma (29). EULAR je europska regionalna organizacija, koja uz svjetsku GRAPPA (the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) i američku ACR/NPF (the American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation) daje smjernice, odnosno preporuke o farmakološkom liječenju PsA (30). EULAR preporuke podijeljene su u faze i kronološki, odnosno daju točan slijed kojim bi se davao određeni lijek. GRAPPA preporuke se sastoje od grupa lijekova koji se također daju kronološki, ali nije uvijek nužno ponuđen točan slijed davanja lijekova. Takav je algoritam ponuđen radi nekoliko faktora - gotovo pa nemoguće davanje prednosti određenoj skupini lijeka (posebice bioloških) te mogućnosti liječnika da izaberu specifičnu terapiju, ovisno o bolesniku. EULAR je dobar izbor zbog svoje preciznosti u slučaju nesigurnosti liječnika u najbolji izbor lijeka (31).

Osnovne grupe lijekova čine simptomatski i DMARD terapija (disease modifying antirheumatic drugs) – lijekovi koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti. Simptomatski uključuju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIDs - nonsteroidal antiinflammatory drugs) i lokalne injekcije glukokortikoida. DMARD lijekovi (DMARDs) se dijele na konvencionalne sintetičke (ksDMARDs) i biološke (bDMARDs) (32).

NSAID i lokalne injekcije glukokortikoida koriste se u inicijalnoj terapiji, a također i uz druge vrste lijekova kao glavni oslonac u smanjenju simptoma. NSAID u kombinaciji s glukokortikoidima u neentezijalnom PsA najčešće će biti dovoljna i

jedina terapija. Ukoliko je inicijalni oblik bolesti težak ili se prezentira u obliku poliartritisa (zahvaćena 4 i/ili više zglobova) s ili bez daktilitisa, terapija izbora je ksDMARD (29).

U ksDMARD terapiju spadaju: metotreksat, sulfasalazin, leflunomid i ciklosporin.

Metotreksat je kompetitivni inhibitor dihidrofolatne reduktaze, enzima koji je bitan za sintezu spojeva koji u konačnici omogućuju sintezu DNA, RNA i nekih proteina. Randomizirano kontrolirano istraživanje o metotreksatu u PsA (MIPA) pokazalo je poboljšanje, ali ne po svim PsA kriterijima. Nakon MIPA-e, još je nekoliko istraživanja tipa RCT provedeno koja su pokazala opće poboljšanje simptoma, nisu uspjeli dokazati poboljšanje u PsA specifičnim simptomima kao što je natečenost zglobova (33). Iako EULAR daje prednost metotreksatu kao prvi izbor ksDMARD lijeka za PsA (31), GRAPPA preporuke daju jednako važnost metotreksatu, sulfasalazinu i leflunomidu. EULAR daje prednost metotreksatu i bolesnicima s izraženim kožnim simptomima (29).

Leflunomid je inhibitor sinteze pirimidina koji djeluje na način da smanjuje aktivaciju i proliferaciju T-staničnih limfocita (33). Nije dokazana manja potentnost leflunomida naspram metotreksata, međutim opisane su povećane gastrointestinalne smetnje kod duljeg korištenja leflunomida. Također, u bolesnika s kroničnom hipertenzijom postoji mogućnost lošije kontrole u kombinaciji s leflunomidom (32).

Od gore navedene ksDMARD terapije, jedino ciklosporin nije ispitan kao pojedinačni lijek u randomiziranom pokusu s placeboom, međutim ispitan je u kombinaciji s metotreksatom u randomiziranom, dvostruko slijepom istraživanju. Pokazalo se da je u nekih bolesnika rezistentnih na metotreksat djelotvorna kombinacija metotreksata s ciklosporinom (32).

Ukoliko ciljano stanje ili remisija bolesti nisu postignuti inicijalnom terapijom nesteroidnim protuupalnim lijekovima i/ili glukokortikoidima s ksDMARD terapijom, uvodi se bDMARD terapija. Osim toga, preferira se inicijalno davanje bDMARD naspram ksDMARD terapije u PsA bolesnika s primarno aksijalnim oblikom bolesti (29). Osnovni je mehanizam ovih lijekova interakcija s različitim molekulama kao što su citokini i njihovi receptori, s obzirom da su te molekule odgovorne za proupalno stanje u spondiloartropatijama. Mogu biti protutijela te vezati molekule od značaja

za sebe ili protein koji će se selektivno vezati za citokinski receptor te ga ekscitirati/suprimirati, a time će onemogućiti da se sam citokin veže (34). Za PsA najznačajniji u liječenju su TNF-inhibitori, IL-17A ili IL-12/23 (29).

U više studija dokazane su povišene vrijednosti TNF $\alpha$  u sinovijalnoj tekućini bolesnika s PsA. U sinovijalnoj tekućini povišen je i broj TNF receptora, a njihova povišena ekspresija izravno govori o težini kliničke slike (35). Etanercept, infliximab i adalimumab su tri najčešće korištena TNF inhibitora. Golimumab i certolizumab su noviji inhibitori (33).

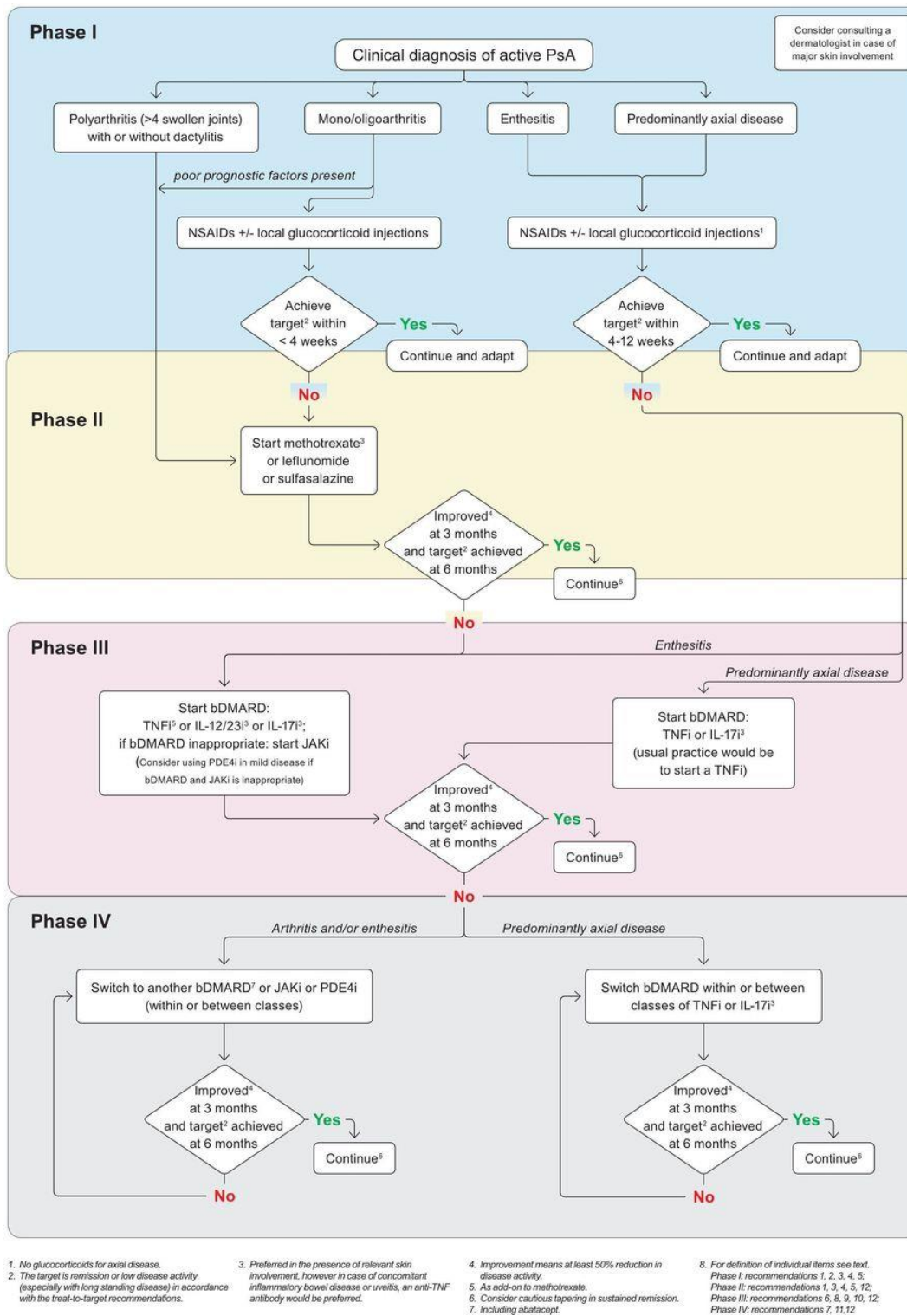
Inhibicija IL-12/23 usko je povezana s IL-17. IL-23 je citokin važan za održavanje izlučivanja IL-17 iz Th-17 limfocita. Ustekinumab je monoklono IL-12/23 protutijelo od velikog značaja u liječenju psorijaze i PsA. U liječenju psorijaze pokazao se potentnijim od etanercepta (36). U liječenju PsA, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje pokazalo je poboljšanje entezitisa, daktilitisa i opće funkcionalnosti, no s većim dozama no što je potrebno u liječenju psorijaze (37).

Inhibitori IL-17 posebno su opisani u 5. poglavlju.

Novija ksDMARD terapija oralne primjene uključuje inhibitore Janus kinaza (JAK) te inhibitore fosfodiesteraze 4 (PDE4). Primjenjuju se nakon što ciljno stanje bolesti nije postignuto bDMARD terapijom (33). Janus kinaze su intracelularni enzimi koji sudjeluju u signalizacijskom putu citokina, fosforilirajući se vezanjem citokina za stanični receptor te zatim fosforilirajući STAT (engl. signal transducer and activator of transcripton – aktivatori transkripcije) molekule koje se vežu za određeno promotorsko mjesto na DNA (38). Dokazana je povišena aktivacija u zahvaćenim zglobovima bolesnika s PsA u sinovijalnoj tekućini, i to JAK1/STAT3/STAT1 (39).

Tofacitinib je inhibitor JAK3 i JAK1, ali i slabiji inhibitor JAK2. Inhibicijom JAK3 dovodi do blokade IL-2, IL-4, IL-15 i IL-21. Nešto manje blokira IL-12 i IL-23 inhibicijom JAK1 i JAK2 (39). PDE obitelj enzima djeluje hidrolizirajući ciklički adenozin monofosfat (cAMP) koji sudjeluje u intracelularnom prijenosu signala. Apremilast je mala molekula novijih oralnih DMARD lijekova koja inhibira PDE4, a koja se nalazi u imunološkim stanicama (T limfociti, monociti i neutrofilii) (40). Inhibirajući hidrolizu cAMP regulira otpuštanje proupalnih medijatora koji sudjeluju u PsA (41).

Na slici 2. prikazan je algoritam EULAR-a u liječenju PsA iz 2019.godine:



Slika 2. EULAR algoritam u liječenju PsA. Prema: Gossec L, i sur., (2019) (29).

#### **4.2. Liječenje ankilozantnog spondilitisa. Usporedba terapijskih opcija sa psorijatičnim artritisom**

Smjernice za ankilozantni spondilitis, odnosno aksijalni spondiloartritis (pojam iste bolesti šireg spektra, vidi 3. poglavlje) različite su od PsA s obzirom da se više značaja daje nefarmakološkom liječenju. AS je vrlo heterogena bolest i potreban je multidisciplinarni tim s vodstvom reumatologa za optimalnu kontrolu. Glavni ciljevi liječenja su smanjenje simptoma i odgoda ili zaustavljanje progresije same bolesti te omogućavanje normalnog funkcioniranja oboljelih od AS. Smatra se da je upalna priroda ove bolesti u izravnoj korelaciji s daljnjom progresijom i općim funkcioniranjem bolesnika, što se dokazalo i povećanim stvaranjem sindezmofta (42). Stoga se i 2016. godine u novim smjernicama EULAR-a pojavljuje koncept T2T (engl. treat to target), odnosno liječenje aktivnosti bolesti radi prevencije ireverzibilnih promjena (43). Temelj svakog liječenja je konačan dogovor između bolesnika i reumatologa, a cilj je najbolja moguća skrb.

Temelj nefarmakološkog liječenja je fizikalna terapija, samostalno učestalo vježbanje i prestanak pušenja. Pokazalo se da je, iako je financijski manje isplativa, fizikalna terapija u ustanovi korisnija od samostalnog vježbanja (44). Pušenje u svake osobe dovodi do upalnih promjena, a na koje su posebno osjetljive osobe koje boluju od AS-a (45), stoga bi trebalo poticati na prestanak istog.

Farmakološka terapija se temelji na upotrebi NSAID. U akutnoj fazi bolesti daju se u submaksimalnim dnevnim dozama. Njihova trajna primjena još uvijek nije preporuka u liječenju asimptomatskih bolesnika radi mogućih nuspojava, pogotovo kod uzimanja u mlađoj i srednjoj dobi. Preporučuje se njihovo uzimanje sukladno subjektivnim simptomima (43). Lokalna primjena glukokortikoida, posebice kod artritisa i entezitisa, može imati pozitivan učinak bez sistemnih reakcija. Za razliku od lokalne primjene, sustavna se ne preporuča zbog malog do nikakvog efekta na samu bolest, a potencijalnih većih nuspojava (46).

Terapija ksDMARD u AS-u ima manju ulogu od one u PsA: kod dominantno aksijalnog oblika bolesti se ne preporučuje zbog malog do nikakvog učinka. Sulfasalazin dolazi u obzir ukoliko se bolest prezentira perifernim artritisom (47). Ukoliko je iscrpljena mogućnost liječenja drugim lijekovima, uvođenje ksDMARD



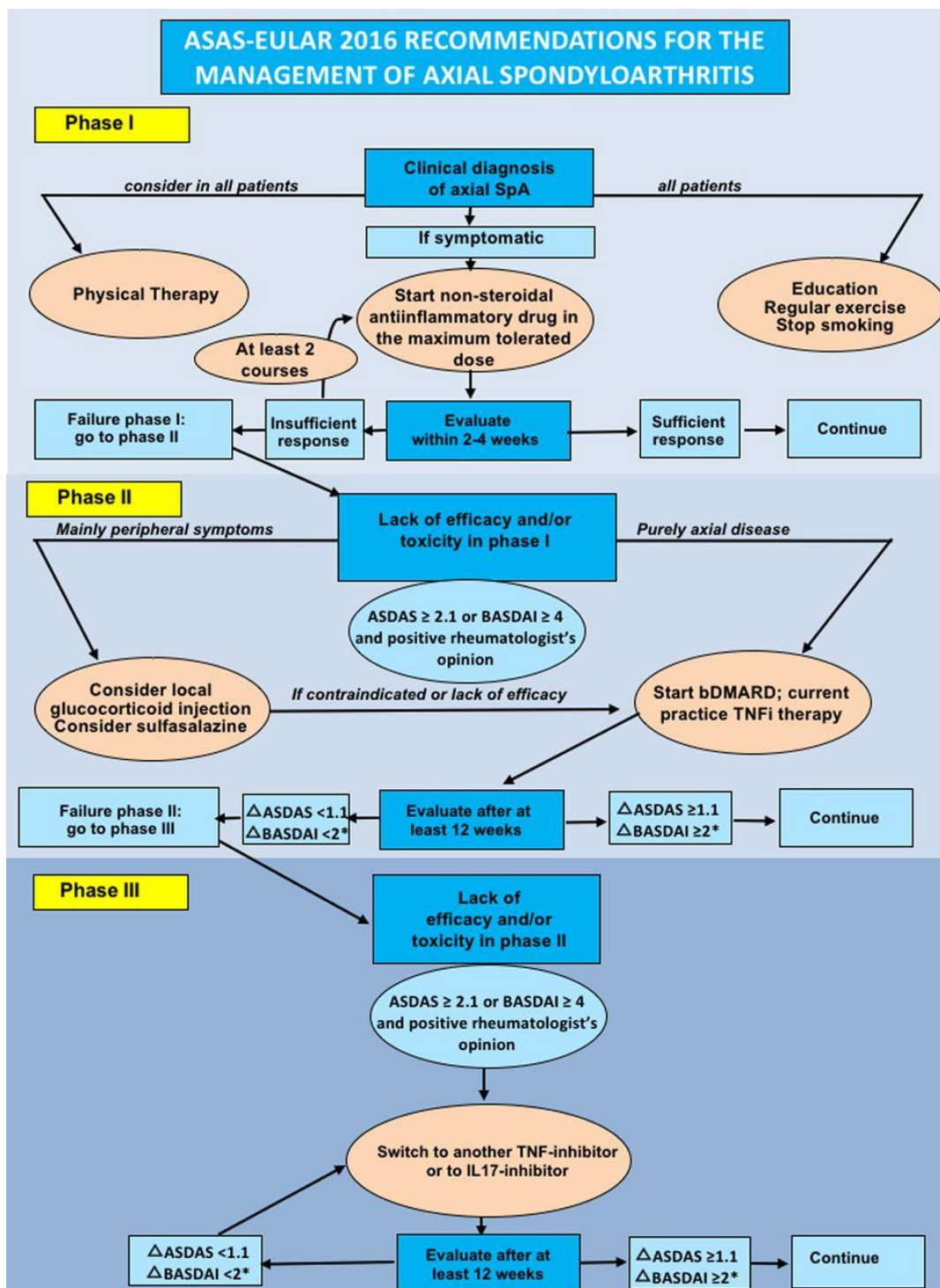
terapije poput metotreksata ili leflunomida je opcija, ali nije potpuno ispravna s obzirom da je jedan od glavnih ciljeva liječenja najbolja moguća skrb. Za takvu odluku potreban je detaljan dogovor s bolesnikom (43).

Smjernice za bDMARD terapiju otprije 10 godina i novije smjernice se razlikuju po obujmu dostupnih lijekova; inhibitor TNF-a je onda bila jedina terapijska bDMARD opcija. Terapija bDMARD lijekovima se preporučuje u slučaju visoke aktivnosti bolesti uz konvencionalnu terapiju (nefarmakološka, NSAID, sulfasalazin kod perifernog artritisa). Za terapiju s nekim od bioloških lijekova nije dovoljno da oboljeli ispuni klasifikacijske kriterije prema ASAS; potrebna je šira slika u vidu kliničkih, laboratorijskih i slikovnih potvrda. Neke od njih su: povišeni CRP, MRI dokaz upale ili radiološki dokazana bolest (po njujorškim kriterijima stupanj 2 sakroiliitisa obostrano ili stupanj 3 jednostrano).

Inhibitori TNF-a koji se koriste u PsA su dostupni za liječenje AS-a. Adalimumab, certolizumab, infliximab i golimumab su djelotvorni i u izvanzglobnim manifestacijama bolesti - liječenju i u smanjenoj pojavnosti uveitisa. Etanercept ima manju djelotvornost u slučaju uveitisa i IBD (48,49). Ukoliko odabrani TNF inhibitor nije povoljno djelovao na aktivnost bolesti, zamjena drugim inhibitorom je indicirana, iako postoji mogućnost smanjenog djelovanja (50). Jednako je indicirana i zamjena inhibitora TNF-a inhibitorom IL-17 (43).

U slučaju teških strukturnih promjena zglobova kuka i/ili kralježnice i nepokretnosti, uz konzultaciju i dogovor s bolesnikom te kirurgom, mogućnost je i TEP (totalna endoproteza) kuka, odnosno korektivna osteotomija kralježnice (43).

Na slici 3. prikazan je algoritam EULAR-a u liječenju AS-a iz 2016.godine:



Slika 3. EULAR algoritam u liječenju AS-a. Prema: van der Heijde, i sur., (2019) (43).

## 5. Inhibitori interleukina 17

Gen za interleukin 17 otkriven je 1993. godine u biblioteci komplementarnih deoksiribunukleinskih kiselina (cDNA) porijekla T limfocita miša. Protein je prvo nazvan citotoksičnim T limfocitnim antigenom 8 (CTLA8) zbog drugačije sekvence aminokiselina tog proteina od ostalih citokina (51). 1995. godine, otkrićem receptora za taj protein, pripao je grupi interleukina (52). Iduće godine otkrivena je uloga IL-17 u indukciji sinoviocita na povećano lučenje drugih citokina, IL-6 i IL-8, u RA. Pokrenuta su istraživanja o ulozi IL-17 u mogućoj patogenezi upanih bolesti te su povezane određene autoimune i kronične upalne bolesti s pojačanom produkcijom. Neke od tih bolesti su psorijaza, PsA, RA, AS i sistemski eritemski lupus (engl. systemic lupus erythematosus – SLE) (53).

2015. godine odobren je prvi biološki lijek kojem je cilj supresija IL-17 – sekukinumab, IgG1 (imunoglobulin klase G1) monoklonsko protutijelo koje se veže za IL-17A, dio obitelji IL-17. Prvotna je namjena bila u liječenju težih oblika psorijaze, a 2016. godine odobrena je primjena i za liječenje PsA te AS (54). Obitelj IL-17 uključuje 6 vrsta citokina, ovisno o njihovoj funkciji i aktivnosti: IL-17A, IL17-B, IL 17-C, IL17-D, IL17E (poznat i kao IL-25) i IL-17F. Gledajući njihovu funkciju, najbliži su IL-17A i IL-17F, te oni također imaju i najveću proupalnu ulogu s manjim razlikama u mjestu djelovanja i obliku upale (55). IL-17E najmanje je sličan IL-17A, a ima i najmanju ulogu u autoimunim upalnim bolestima; regulira odgovor Th2 limfocita na parazitarne infekcije i alergijske upale (56).

IL17-B, IL 17-C i IL17-D sudjeluju u produkciji nekih proupalnih citokina, ali njihova je uloga u mehanizmima obrane i upalnih bolesti uglavnom nepoznata (57).

### 5.1. Mehanizam djelovanja

Obitelj IL-17 ima ulogu posrednika u reakcijama putem receptora na ciljanim stanicama. Svaki citokin ima vlastiti receptor, no oni često formiraju heterodimere, a najčešća podjedinica heterodimera je receptor IL-17A (IL-17RA) (58).

Stanice urođenog imunološkog sustava poput dendritičkih stanica i makrofaga odgovaraju na različite podražaje (antigene, ozljedu tkiva) i diferenciraju naivne T stanice prezentirajući im antigene putem MHC molekula. Glavni izvor IL-17 citokina su Th17 stanice, izražavaju na sebi CD4 koreceptor. Taj koreceptor uz Th17 stanice izražavaju i Th1, Th2 i Thf (folikularne T-pomoćničke) stanice (59). Th17 diferencijacija je potaknuta putem IL-1 i IL-23. te TGF- $\beta$  (engl. transforming growth factor-beta) u prisutnosti upalnih citokina IL-6, IL-21 i IL-23. Th17 stanice izlučuju IL-17, IL-22, IL-26 i kemokin CCL20 (60). U upalnim stanjima neke druge stanice poput NK-stanica, mastocita i neutrofila ih također izlučuju.

IL-17A i IL-17F imaju važnu ulogu u obrani organizma od infekcija. Najznačajniji su u obrani od izvanstaničnih bakterija *S.aureus*, *C. rodentium* i *Klebsiella pneumoniae* koje inficiraju kožu, debelo crijevo i pluća (58). Sudjeluju i u obrani od gljivičnih infekcija; u jednom je istraživanju supresija IL-17A značajno pogoršala tijek infekcije *Pneumocystis carinii* u miševa (61).

Kod prevelike produkcije IL-17, javljaju se kronične upalne i autoimune bolesti; Th17 stanice imaju glavnu ulogu. U psorijazi IL-23/IL-17A kaskadni put u koži djeluje proupalno na keratinocite. Keratinociti hiperproliferiraju i potiču lučenje IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ , kemokine i ostale proupalne medijatore. Oni potiču daljnje lučenje IL-17A te tako stvaraju začarani krug (62).

U zglobovima IL-23/IL-17A kaskadni put uzrokuje karakterističnu upalu te eroziju kostiju i hrskavice. Također, nađene su povišene koncentracije IL-17 kao i Th17 u sinoviji PsA bolesnika koje potvrđuju ovaj mehanizam nastanka upale (63). IL-17A je i aktivator osteoklasta putem povećane produkcije liganda aktivatora receptora - (NF)- $\kappa$ B (engl. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) (64). U 3. poglavlju opisana je i aktivacija nekih metaloproteinaza koje utječu na IL-23/IL-17A kaskadni put u AS-u.

## **5.2. Predstavnic**

### **5.2.1. Sekukinumab (Cosentyx®)**

Sekukinumab je prvo monoklonalno IgG1 protutijelo koje se veže za IL-17A odobreno za liječenje SpA. U Europi je odobren 2015. godine kao lijek za tešku psorijazu, PsA i AS. Daje se subkutano u dozi od 150 ili 300 miligrama (mg) kod

bolesnika sa PsA, a kod AS daje se u dozi od 150 mg. Poboljšanja bolesnika u kliničkim ispitivanjima pokazala su se i u onih koju su prethodno bili liječeni TNF inhibitorom. U pokušaju liječenja RA sekukinumabom pokazane su niže stope poboljšanja naspram onih u PsA i AS (65). 2014. godine dva dvostruko slijepa placebo kontrolirana istraživanja faze 3 u trajanju od 52 tjedna, ERASURE (engl. Efficacy of Response and Safety of Two Fixed Secukinumab Regimens in Psoriasis) i FIXTURE (engl. Full Year Investigative Examination of Secukinumab vs. Etanercept Using Two Dosing Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis) provedena su u ispitivanju ovog biološkog lijeka. U oba istraživanja bolesnici su primali dozu ili od 300 mg ili od 150 mg subkutano jednom tjedno kroz 5 tjedana, a zatim jednom u 4 tjedna, ili placebo. U FIXTURE studiji dio pacijenata dobivao je etanercept od 50mg 2 puta tjedno. Sva 3 načina davanja lijeka su se statistički značajno odvojila od placeba na temelju kliničke slike. Primijećena je veća učestalost infekcija u svim skupinama lijekova osim placeba, a posebice u dozi od 300 mg koja je iznosila 4,7% (66). U MEASURE ispitivanjima, a od kojih MEASURE 1 prati bolesnike od 2015. godine, pokazala se učinkovitost liječenja sekukinumabom i u AS-u doze koje su se davale/daju su ili 75 mg ili 150 mg svaka 4 tjedna. U MEASURE 1 četverogodišnjem istraživanju 79% ispitanika slikovnim i kliničkim metodama nisu imali daljnju progresiju bolesti (67). Najčešće nuspojave u istraživanjima bile su: nazofaringitis, infekcije gornjeg dišnog sustava, glavobolje i lokalne reakcije na lijek (68). 2016. godine započelo je novo istraživanje sekukinumaba u liječenju neradiografskog aksijalnog SpA (nr-axSpA) pod nazivom PREVENT. Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano multicentrično istraživanje uključilo je 555 oboljelih po ASAS kriterijima sa barem jednim znakom upale (vidljive promjene na MRI i/ili povišeni CRP) te neadekvatnim odgovorom na TNF inhibitor. Poboljšanje se mjerilo uz ASAS kriterije (engl. Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria, uključuje opće stanje organizma, bol, funkciju mjerenu po BASFI indeksu i prisutnost upale). Pozitivna reakcija se smatrala ukoliko se postiglo poboljšanje od 40% ili više (ASAS40) te ukoliko se na skali od 1 do 10 poboljšanje povećalo za barem 2 jedinice u barem 3 od 4 ASAS kriterija, uz odsutnost pogoršanja simptoma u onom kriteriju u kojem nema poboljšanja (69). PsA oboljeli koji su primali sekukinumab pokazali su značajno poboljšanje u 16.

tjednu istraživanja naspram placeba, stoga je sekukinumab uvršten kao bDMARD terapija i za nr-axSpA (69).

### 5.2.2. Ixekizumab (Taltz®)

Ixekizumab je novije IL-17A protutijelo koje je svoje mjesto našlo u liječenju psorijaze i aksijalnog SpA. Pokazalo se i efikasnim kod PsA bolesnika, a i kod bolesnika s neadekvatnom reakcijom na TNF inhibitore (70). Klinički program istraživanja SPIRIT obuhvaćao je preko 700 ispitanika u kojem su oboljeli od PsA imali statističko poboljšanje u perifernom artritisu, daktilitisu, kožnim simptomima i općoj kvaliteti života. SPIRIT-PI istraživanje obuhvaćalo je bolesnike s aktivnim PsA koji nisu adekvatno odgovorili na liječenje ksDMARD terapijom. Jedna je skupina bolesnika dobivala dozu od 80mg jednom u 2 tjedna, druga skupina jednaku dozu jednom u 4 tjedna, a treća skupina činila je placebo skupinu. Istovremeno dio je pacijenata dobivao adalimumab, međutim statistička analiza nije dozvoljavala direktnu usporedbu (71). SPIRIT H2H bilo je prvo ispitivanje u kojem se izravno moglo usporediti dva biološka lijeka kod PsA. U 24 tjedna cilj je bio postići barem 50% poboljšanje prema ACR50 (engl. American College of Rheumatology criteria) i 100% poboljšanje u PASI100 (engl. Psoriasis Area and Severity Index). Statistički superiorniji bio je ixekizumab adalimumabu (72).

### 5.2.3. Brodalumab (Kyntheum®)

Brodalumab je humano monoklonalno protutijelo koje se veže za receptor IL-17RA te tako inhibira djelovanje IL-17A, IL-17E i IL-17F. Kao i prethodni lijekovi, provedeno je placebo kontrolirano, dvostruko slijepo kliničko istraživanje koje je uključivalo bolesnike s PsA. Davane doze iznosile su ili 280 mg ili 140 mg lijeka u dvije skupine bolesnika, odnosno placebo u trećoj skupini. Obje su grupe pokazale statistički značajno poboljšanje (73). Nakon istraživanja u fazi 2 s PsA bolesnicima, pokrenuta su i istraživanja kod oboljelih s aksijalnim SpA. U međuvremenu je među ispitanicima bilo nekoliko pokušaja suicida koje nisu uspjeli izravno povezati s ovim lijekom s obzirom i na moguće psihijatrijske komorbiditete u sklopu psorijaze. 2017. godine lijek je odobren od strane EMA-e (European Medicines Agency) i FDA-e (Food and Drug Administration) uz upozorenje na moguće teže nuspojave (74).

## 6. Zaključak

Psorijatični artritis i ankilozantni spondilitis najvažniji su predstavnici upalnih reumatskih bolesti u skupini seronegativnih spondiloartropatija. Njihova heterogenost simptoma predstavlja suvremeni izazov reumatologa u pravovremenom dijagnosticiranju, adekvatnom liječenju i postizanju remisije bolesti. Obzirom na širok raspon dijagnostičkih i klasifikacijskih kriterija, mogućih diferencijalnih dijagnoza te često smanjenu količinu objektivnih parametara dokaza bolesti, potreban je multidisciplinarni pristup u postupku s takvim bolesnicima. Iako je liječenje spondiloartropatija prošlog stoljeća bilo svedeno većinom ka smanjenju simptoma bez puno utjecaja na samu progresiju bolesti, nova era pametnih lijekova donijela je mogućnost medicinske intervencije na višu razinu. Iako etiološki i dalje nisu potpuno razjašnjene, seronegativne spondiloartropatije do danas patogenetski su detaljno istražene, što je omogućilo djelovanje upravo na mehanizme bolesti. DMARD skupina lijekova učinila je velik odmak u liječenju spondiloartropatija, isprva kao klasična sintetska skupina lijekova, a zatim i u obliku biološke terapije. Klinička istraživanja i svakodnevna primjena biološke terapije pokazala su svoju učinkovitost, kako na usporenje bolesti, tako i na opću kvalitetu života. Iako su višestrukim istraživanjima dokazali svoju vrijednost, biološki lijekovi su zbog svoje cijene bolesnicima često manje dostupni; najčešće u kliničkim istraživanjima. Uz dodatna ispitivanja i napretkom tehnologije ovi bi lijekovi mogli postati češći u široj primjeni te se vremenom naći u preporukama kao bolji izbor u određenim upalnim bolestima.

## **Zahvale**

Zahvaljujem svojim roditeljima na podršci i savjetima koje mi neprestano pružaju.

Zahvaljujem svome mentoru prof.dr.sc Porinu Periću na pruženoj prilici i pomoći u pisanju ovoga rada.

Zahvaljujem svim svojim prijateljima i kolegama koji su bili uz mene tijekom studiranja.



## Literatura

1. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care*. 2018;45(2):271-287.
2. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974;53(5):343-364.
3. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-970.
4. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):545-568.
5. Butbul Aviel, Y, Tyrrell, P, Schneider, R, Dhillon, S, Feldman, BM, Laxer, R, i sur. Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA): juvenile arthritis with psoriasis?. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11(1):11.
6. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):643-63.
7. Siegel RJ, Bridges SL, Jr., Ahmed S. HLA-C: An Accomplice in Rheumatic Diseases. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1(9):571-9.
8. Solmaz D, Eder L, Aydin SZ. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):295-311.
9. Ji YZ, Liu SR. Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Biosci Rep*. 2019;39(12).
10. Lynde CW, Beecker J, Dutz J, Flanagan C, Guenther LC, Gulliver W, et al. Treating to Target(s) With Interleukin-17 Inhibitors. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(2\_suppl):3S-34S.
11. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273-84.
12. Moll J, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78.
13. Lubrano E, Parsons WJ, Marchesoni A, Olivieri I, D'Angelo S, Cauli A, i sur. The Definition and Measurement of Axial Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2015;93:40-42.

14. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, Scarano E, Padula A, Niccoli L i sur. Fast spin echo-T2-weighted sequences with fat saturation in dactylitis of spondylarthritis: No evidence of enthesal involvement of the flexor digitorum tendons. *Arthritis Rheum.* 2002;46(11):2964–2967.
15. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G, Di Minno MND. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2015;34(4):745–753.
16. Paparo F, Revelli M, Semprini A, Camellino D, Garlaschi A, Cimmino MA, et al. Seronegative spondyloarthropathies: What radiologists should know. *Radiol Med.* 2014;119(3):156-163.
17. De Vlam K, Mielants H, Verstraete KL, Veys EM. The zygapophyseal joint determines morphology of the enthesophyte. *J Rheumatol.* 2000;27(7):1732-1739.
18. Proft F, Poddubnyy D. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(5-6):129-39.
19. Chee MM, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis. *Scott Med J.* 2007;52(4):32–5.
20. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet.* 2017;390(10089):73-84.
21. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(6):359-367.
22. Brown MA. Solving the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Clin Immunol.* 2018;186:46-50.
23. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286–91.
24. Machado P, Landewe R, Lie E. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2010;70:47–53.
25. Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, Spiller I, Song IH, Rudwaleit M, i sur. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom

- duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1998–2001.
26. Krohn M, Braum LS, Sieper J, Song IH, Weiss A, Callhoff J, i sur. Erosions and fatty lesions of sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis: evaluation of different MRI techniques and two scoring methods. *J Rheumatol* 2014;41:473–80.
  27. O Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, i sur. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1327–39.
  28. Hebrang A, Klarić-Čustović R. *Radiologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
  29. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:700-712.
  30. Ogdie A, Coates LC, Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Supplement\_1):i37-i46.
  31. Gossec L, Coates LC, De Wit M, Kavanaugh A, Ramiro S, Mease PJ, i sur. Management of psoriatic arthritis in 2016: A comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheu* 2016;
  32. Schemoul J, Poulain C, Claudepierre P. Treatment strategies for psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(5):537-544.
  33. Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov AC, Raychaudhuri SK, Maverakis E. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun*. 2017;
  34. Rider P, Carmi Y, Cohen I. Biologics for Targeting Inflammatory Cytokines, Clinical Uses, and Limitations. *Int J Cell Biol [Internet]*. 2016 [pristupljeno 27.05.2020];  
Dostupno na:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5204077/>
  35. Tobin AM, Kirby B. TNF $\alpha$  inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *BioDrugs*. 2005; 19(1):47–57.
  36. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort S, Yeilding N, i sur. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):118–28.

37. Thibodaux RJ, Triche MW, Espinoza LR. Ustekinumab for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: a drug evaluation and literature review. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(7):821-827.
38. Ghoreschi K, Laurence A, O'She J. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev.* 2009;228:273–87.
39. Lubrano E, Perrotta FM. Beyond TNF Inhibitors: New Pathways and Emerging Treatments for Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2016;76(6):663-673.
40. Houslay MD, Schafer P, Zhang KY. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discov Today.* 2005;10(22):1503–19
41. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: The diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs.* 2014;74(4):423-441.
42. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, i sur. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1455-1461.
43. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, i sur. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-991.
44. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane database Syst Rev* 2008
45. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):809-816.
46. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):243-246.
47. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;

48. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2447-2451.
49. Song IH, Appel H, Haibel H, Loddenkemper C, Braun J, Sieper J, i sur. New onset of Crohn's disease during treatment of active ankylosing spondylitis with etanercept. *J Rheumatol.* 2008;35(3):532-536.
50. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes W, i sur. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):157-163.
51. Kostareva OS, Gabdulkhakov AG, Kolyadenko IA, Garber MB, Tishchenko SV. Interleukin-17: Functional and Structural Features, Application as a Therapeutic Target. *Biochemistry (Mosc).* 2019;84(Suppl 1):S193-S205.
52. Yao, Z., Fanslow, W. C., Seldin, M. F., Rousseau, A.M., Painter, S. L., Comeau, i sur. Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity.* 1995;3(6):811-821.
53. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting. *Trends Mol Med.* 2016;22(3):230-241.
54. Mease P, McInnes IB. Secukinumab: A New Treatment Option for Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2016;3(1):5-29.
55. Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, Kadoki M, Nambu A, Komiyama Y, i sur. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucoc epithelial bacterial infection and allergic responses. *Immunity.* 2009;30(1):108-119.
56. Fallon PG, Ballantyne SJ, Mangan NE, Barlow JL, Dasvarma A, Hewett DR i sur. Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *J Exp Med.* 2006;203(4):1105–1116.
57. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity.* 2011;34:149–162.
58. Jin W, Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg Microbes Infect.* 2013;2(9):e60.

59. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, Xia B. CD4<sup>+</sup>T cells: differentiation and functions. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:925135. doi:10.1155/2012/925135
60. van den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17 a—focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43:158–170.
61. Rudner XL, Happel KI, Young EA, Shellito JE. Interleukin-23 (IL-23)—IL-17 cytokine axis in murine *Pneumocystis carinii* infection. *Infect Immun*. 2007;75:3055–3061.
62. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, Haslett PA, Phipps KM, Cameron GS, i sur. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):145-54.e9.
63. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum*. 2006;58(8):2307-2317
64. Sato, K, Suematsu, A, Okamoto, K, Yamaguchi, A, Morishita, Y, Kadono, Y i sur. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med*. 2006;203(12):2673-2682.
65. Blair HA. Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. *Drugs*. 2019;79(4):433-443.
66. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, i sur. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326-338.
67. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, i sur. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):859-868.
68. Abrouk M, Gandy J, Nakamura M, Lee K, Brodsky M, Singh R, i sur. Secukinumab in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *Skin Therapy Lett*. 2017;22(4):1-6.
69. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilova E, van de Sande M, Hall S, Wiksten A, i sur. Secukinumab 150 mg Significantly Improved Signs and Symptoms of Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: Results from a Phase 3 Double-blind,

Randomized, Placebo-controlled Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10).

70. Toussirot E. Ixekizumab: an anti- IL-17A monoclonal antibody for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(1):101-107.
71. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler SL, i sur. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:79–87
72. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Leage SL, Li L, i sur. 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;79:123-131.
73. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, i sur. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373:1318–28.
74. Lebwohl MG, Papp KA, Marangell LB, Koo J, Blauvelt A, Gooderham M, i sur. Psychiatric adverse events during treatment with brodalumab: analysis of psoriasis clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78. 81e89.e5.

## Životopis

Rođena sam 17. siječnja 1995. u Zagrebu. Osnovnu školu Cvjetno naselje završila sam 2009.godine, a potom upisala 5. gimnaziju u Zagrebu gdje sam završila 1. i 2. razred. 3. i 4. razred završila sam u Gimnaziji Antuna Gustava Matoša u Zaboku s odličnim uspjehom. 2013. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Za vrijeme studija radila sam dvije godine kao demonstrator na Katedri za medicinsku fiziku i biofiziku. Od stranih jezika aktivno koristim engleski jezik, a služim se i njemačkim jezikom.

Moja područja interesa su reumatologija, fizikalna medicina i neurologija.