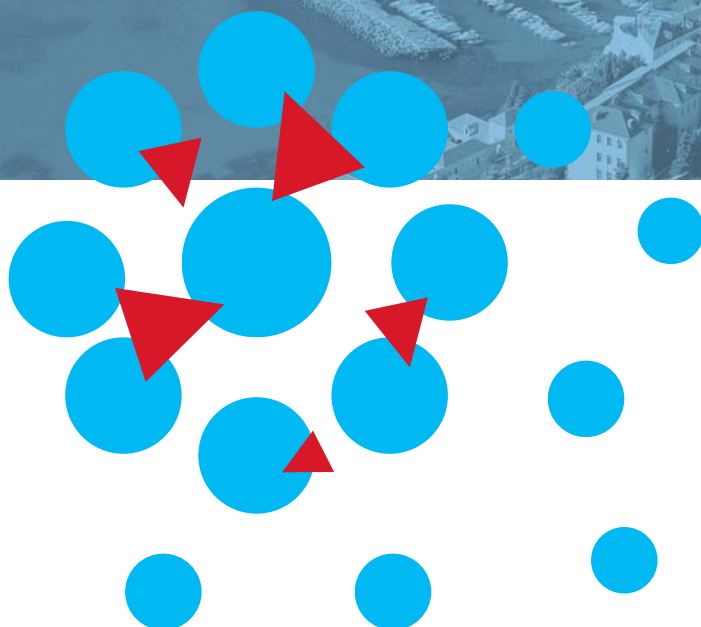


REUMATIZAM

Volumen 64

Suppl 1

Godina 2017.



XIX. kongres Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

Dubrovnik, hoteli Valamar
26.–29. listopada 2017.

**28. edukacijski tečaj Društva medicinskih sestara
u reumatologiji i rehabilitaciji HUMS-a**

Sastanak sekcije udruga bolesnika



www.hrd-kongres.org

UDK 616-002.77

ISSN 0374-1338

REUMATIZAM

Časopis Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

Volumen 64, Suppl 1, 2017

Izdavač / Publisher

HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a, Zagreb

Glavni urednici / Editors-in-Chief

Drago Čop (od 1954. do 1963.),
Theodor Dürriegl (od 1963. do 1990.),
Ivo Jajić (od 1991. do 1998.),
Goran Ivanišević (od 1999. do 2013.)

Glavni urednik / Editor-in-Chief

Simeon Grazio

Urednica / Editor

Nadica Laktašić-Žerjavić

Tajnica redakcije / Secretary

Hana Skala Kavanagh

Urednički odbor / Editorial Board

Branimir Anić, Đurđica Babić-Naglić, Nada Čikeš, Marija Glasnović, Frane Grubišić, Marija Jelušić,
Tatjana Kehler, Ivan Malčić, Daniela Marasović Krstulović, Miroslav Mayer, Jasminka Milas-Ahić, Joško Mitrović,
Dušanka Martinović Kaliterna, Jadranka Morović-Vergles, Srđan Novak, Porin Perić, Višnja Prus, Mislav Radić,
Tea Schnurrer-Luke Vrbanić, Tonko Vlask

Urednički savjet / Editorial Council

Božidar Ćurković, Theodor Dürriegl, Zoja Gnjidić, Andrija Kaštelan, Ladislav Krapac,
Želimir Maštrović, Zmago Turk

Adresa uredništva / Editorial address

REUMATIZAM

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice,
Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska

Lektor za hrvatski jezik / Croatian language editing

Branko Erdeljac

Lektor za engleski jezik / English language editing

Aleksandra Žmegač Horvat

Korektor / Proofreader

Danka Starčević

Grafički dizajn i slog / Graphic design and typesetting

Gredice, Zagreb

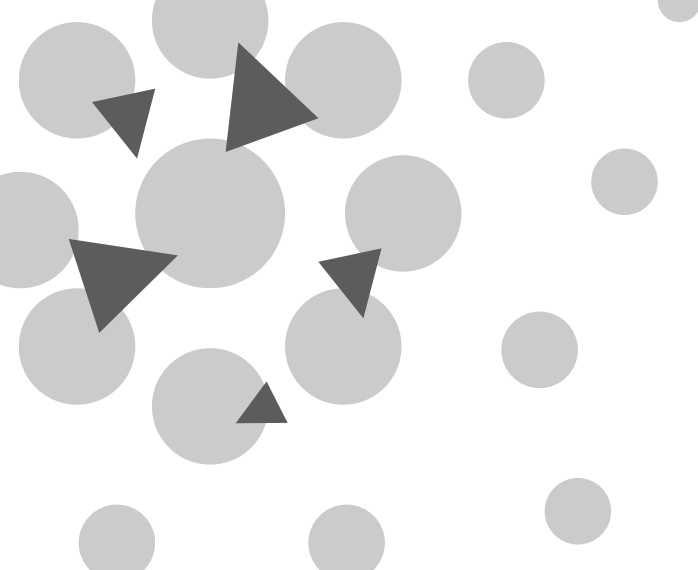
Tisak / Printing

Printera, Sveta Nedelja

Naklada / Circulation

500

Tiskanje dovršeno u listopadu 2017.



**XIX. kongres
Hrvatskoga reumatološkog društva**

*Dubrovnik, hoteli Valamar
26.–29. listopada 2017.*

Predsjednik kongresa

prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.

Znanstveni i organizacijski odbor

prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med. – predsjednik
doc. dr. sc. Nadica Laktašić Žerjavić, dr. med.
prim. Mirna Sentić, dr. med.
prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.
prim. dr. sc. Frane Grubišić, dr. med.
Nikolina Ljubičić Marković, dr. med.
prof. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna, dr. med.
dr. sc. Joško Mitrović, dr. med.
doc. dr. sc. Miroslav Mayer, dr. med.
prof. dr. sc. Jadranka Morović Vergles, dr. med.
doc. dr. sc. Višnja Prus, dr. med.
prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, dr. med.
prof. dr. sc. Tonko Vlak, dr. med.

Poštovane kolegice i kolege, dragi prijatelji!

Osobita mi je čast i zadovoljstvo što vas mogu pozdraviti na 19. godišnjem kongresu našega Hrvatskog reumatološkog društva koji se ove godine održava u Dubrovniku od 26. do 29. listopada 2017. godine.

Hrvatsko reumatološko društvo stručno je društvo Hrvatskoga liječničkog zbora čija je osnovna zadaća unaprjeđenje reumatologije – stručno, znanstveno, edukacijsko i organizacijsko. Kongres je izvrsna prigoda za prenošenje iskustava i stjecanje novih znanja, a ujedno je prigoda za stvaranje stručnih veza i sklapanje novih prijateljstava. Od prvoga godišnjeg kongresa društva, 1999. godine u Zadru, svake se godine družimo s istim osnovnim ciljem – poboljšanje skrbi za reumatološke bolesnike. Mnogi snovi o idealnim ciljevima i ishodima liječenja reumatskih bolesnika danas su postali stvarnost koju svakodnevno doživljavamo i proživljavamo.

Kao i svake godine do sada i u ovogodišnji program Kongresa uključena su znanstvena i stručna edukacijska predavanja. Prikazani su radovi članova našeg društva i gostiju iz zemlje i inozemstva u kojima iznose vlastita iskustva te kritičke provjere rezultata. Veseli nas što je velik broj mlađih kolega uputio svoje radove. Predavanja u organizaciji sponzora Kongresa osvježit će naša znanja o terapijskim opcijama za reumatske bolesti. I ove godine nazočnost stranih predavača koji su bili uključeni u temeljne i kliničke studije pridonosi neposrednosti u prijenosu znanja i iskustva. Novost koja ove godine obilježava 19. kongres jest održavanje četiri usporedne radionice. One su prilika da svi, a ponajprije mlađi kolege, prošire svoja praktična znanja o posebnim reumatološkim temama. Tradicionalna sekcija mladih reumatologa pruža priliku mlađim kolegama, napose specijalizantima, da pokažu vlastita dostignuća u dijagnostici i terapiji, ali i izvornim istraživanjima. Osobito smo ponosni na činjenicu da je i ove godine u posterskoj sekciji puno prijavljenih autora sa svojim radovima. Konačno, i ove se godine održava Reumatlon – utrka za artritis, četvrta po redu – kojoj je osnovna ideja podići razinu osviještenosti o važnosti pravodobnog prepoznavanja i liječenja upalnih reumatskih bolesti te isticanja da bolest nije zapreka za uključenje u svakodnevne aktivnosti u koje se svakako ubraja i bavljenje sportom.

Naša je struka zahtjevna – potrebno je trajno održavati i proširivati svoja znanja koja će se u praksi primijeniti. Optimalna primjena stručnih i znanstvenih spoznaja podrazumijeva timski rad koji uključuje različite vrste zdravstvenih profesionalaca – u prvom redu

medicinskih sestara i fizioterapeuta, ali i bolesnika putem njihovih skupova. Upravo stoga nastavlja se dobra praksa zajedničkih sastanaka i druženja tijekom kojih će svi biti uključeni u rad Kongresa.

U ime članova Upravnog odbora Hrvatskoga reumatološkog društva i Organizacijskog odbora 19. godišnjeg kongresa Hrvatskoga reumatološkog društva želim vam dobrodošlicu i veselim se našem druženju u provjereno ugodnom okruženju.

*prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.
predsjednik Kongresa*

Program / Programme

XIX. kongres Hrvatskoga reumatološkog društva	VII
28. edukacijski tečaj Društva medicinskih sestara u reumatologiji i rehabilitaciji HUMS-a	X
Kongres HRD 2017. Sastanak sekcije udruga bolesnika	XI

Pregledni radovi / Review papers

Predavanje u spomen Dragi Čopu / Drago Čop memorial lecture

Dušanka Martinović Kaliterna

Sistemska skleroza: pregled

Systemic sclerosis: an overview	1
---	---

Nadica Laktašić-Žerjavić, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić

Epidemiology of and classification criteria for psoriatic arthritis

Epidemiologija psorijatičnog artritisa i klasifikacijski kriteriji za psorijatični artritis	8
---	---

Srđan Novak, Tatjana Zekić

Patogeneza psorijatičnog artritisa

Pathogenesis of psoriatic arthritis	17
---	----

Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, Nadica Laktašić-Žerjavić

Klinička slika psorijatičnog artritisa

Clinical manifestations of psoriatic arthritis	22
--	----

Jadranka Morović-Vergles, Ana Gudelj Gračanin

Entezitis i daktilitis – obilježja u psorijatičnom artritisu

Enthesitis and dactylitis – manifestations of psoriatic arthritis	27
---	----

Marija Kaštelan

Psorijaza

Psoriasis	31
---------------------	----

Daniela Marasović Krstulović, Petra Šimac

Komorbiditeti u psorijatičnom artritisu

Comorbidities in psoriatic arthritis	37
--	----

Gordana Ivanac, Eugen Divjak

Psoriatic arthritis imaging – an overview and update

Slikovne metode u psorijatičnom artritisu – pregled i novosti	43
---	----

Višnja Prus, Dražen Bedeković

Ocjena aktivnosti bolesti u psorijatičnom artritisu

Measuring disease activity in psoriatic arthritis	51
---	----

Simeon Grazio, Frane Grubišić

Farmakološko liječenje bolesnika sa psorijatičnim artritismom – simptomatski lijekovi i konvencionalni sintetski lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti

Pharmacological treatment of patients with psoriatic arthritis – symptomatic drugs and conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs	60
---	----

Branimir Anić, Ivan Padjen

Liječenje psorijatičnog artritisa biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima

Treatment of psoriatic arthritis with biological and targeted synthetic drugs 67

Ana Poljičanin, Tonko Vlak

Nefarmakološko liječenje psorijatičnog artritisa

Non-pharmacological treatment of psoriatic arthritis 72

Sažeci / Abstracts

Usmena priopćenja

Oral communication 79

Poster

Posters 91

Poster – Medicinske sestre-tehničari/fizioterapeuti

Posters – Allied health professionals 104

Poster – Udruge bolesnika

Posters – Patients' associations 113

Kazalo autora / Author's index

118

Upute autorima

Instructions for authors 120

Izjava o publicističkoj etici i publicističkoj zloupotrebi

Publication ethics and publication malpractice statement 126

XIX. KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA

Dubrovnik, hoteli Valamar 26.–29. 10. 2017.

Četvrtak, 26. listopada 2017.

- 17.30 – 18.00 Predkongresni sponzorirani simpozij – Ewopharma/Biogen
 18.00 – 19.00 Predkongresni sponzorirani simpozij – Pfizer
 19.00 – 19.30 Službeno otvaranje 19. godišnjeg kongresa HRD-a
 (*Branimir Anić, Vesna Barbarić, udruge*)
 19.30 – 20.15 Počasno predavanje u spomen Dragi Čopu:
Duškanka Martinović Kaliterna: Sistemska skleroza: pregled
 20.30 Domjenak dobrodošlice

Petak, 27. listopada 2017.

08.00 – 12.00 Psorijatični artritis (moderatori: *Simeon Grazio, Danijela Marasović-Krstulović*)

- 08.15 – 08.30 *Nadica Laktašić-Žerjavić (KBC Zagreb), Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić (KBC Rijeka):* Epidemiologija i klasifikacijski kriteriji za psorijatični artritis
 08.30 – 08.45 *Srđan Novak, Tatjana Zekić (KBC Rijeka):* Patogeneza psorijatičnog artritisa
 08.45 – 09.00 *Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić (KBC Rijeka), Nadica Laktašić-Žerjavić (KBC Zagreb):* Klinička slika psorijatičnog artritisa
 09.00 – 09.15 *Jadranka Morović-Vergles, Ana Gudelj Gračanin (KB Dubrava):* Entezitis i daktilitis – obilježja u psorijatičnom artritisu
 09.15 – 09.30 *Marija Kaštelan (KBC Rijeka):* Psorijaza
 09.30 – 09.45 *Daniela Marasović Krstulović, Petra Šimac (KBC Split):* Komorbiditeti u psorijatičnom artritisu
 09.45 – 10.15 **Stanka za osvježanje i vrijeme za slobodno razgledavanje postera i izložbe**
 10.15 – 10.35 *Gordana Ivanac, Eugen Divjak (KB Dubrava):* Slikovne metode u psorijatičnom artritisu – pregled i novosti
 10.35 – 10.50 *Višnja Prus, Dražen Bedeković (KBC Osijek):* Ocjena aktivnosti bolesti u psorijatičnom artritisu
 10.50 – 11.05 *Simeon Grazio, Frane Grubišić (KBC Sestre milosrdnice):* Farmakološko liječenje bolesnika sa psorijatičnim artritisom – simptomatski lijekovi i konvencionalni sintetski lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti
 11.05 – 11.25 *Branimir Anić, Ivan Padjen (KBC Zagreb):* Liječenje psorijatičnog artritisa biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima
 11.25 – 11.40 *Ana Poljičanin, Tonko Vlak (KBC Split):* Nefarmakološko liječenje psorijatičnog artritisa
 11.40 – 12.00 Usmeni prikazi sažetaka iz teme psorijatičnog artritisa
Ana Gudelj Gračanin, Majda Golob, Jadranka Morović-Vergles: Inhibitori TNF-alfa u liječenju PsA – naša iskustva
Iva Žagar, Porin Perić, Nadica Laktašić-Žerjavić: Atipična klinička slika PsA – prikaz slučaja

12.15 – 13.15 Sponzorirani simpozij – Eli Lily

13.15 – 14.30 Stanka za ručak i slobodno vrijeme za razgledavanje postera i izložbe

- 14.30 – 17.00 Paralelne radionice* (potrebna je posebna registracija)**
Porin Perić: Dijagnostički ultrazvuk u reumatologiji (najviše 15 sudionika)
Gordana Ivanac: Uloga MR u dijagnostici SpA – radionica (najviše 15 sudionika)
Đurđica Babić Naglič, Mislav Radić: DAS28 – klinički indikator aktivnosti reumatoidnog artritisa (najviše 20 sudionika)
Armen Yuri Gasparyan, Simeon Grazio: Croatian workshop on scientific writing & communication (najviše 25 sudionika)
- 17.00 – 17.30 Stanka za osvježenje i vrijeme za slobodno razgledavanje postera i izložbe**
- 17.30 – 19.00 Razgledavanje postera uz voditelje** (*Jasminka Milas Ahić, Marino Hanih*)**
- 19.00 – 20.00 Sponzorirani simpozij – Novartis**

Subota, 28. listopada 2017.

- 08.30 – 10.00 Izazovni klinički slučajevi – prikazi bolesnika uz kritički komentar i raspravu**
(moderatori: *Višnja Prus, Joško Mitrović*)
- 08.30 – 09.00 *M. Mayer/F. Anić:* Prikaz bolesnika 1
09.00 – 09.30 *D. Perković/L. Šalamon:* Prikaz bolesnika 2
09.30 – 10.00 *I. Žagar/Ž. Kardum:* Prikaz bolesnika 3
- 10.00 – 10.30 Stanka za osvježenje i slobodno razgledavanje postera i izložbe**
- 10.30 – 12.00 Plenarna predavanja (*Branimir Anić, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić*)
(30' uključujući raspravu)**
- 10.30 – 11.00 *Daniel Aletaha:* Remission in RA
11.00 – 11.30 *Jacob van Laar:* Bone marrow transplantation in autoimmune diseases (25')
M. Cerovec i sur.: First BMT in systemic sclerosis patient in Croatia – a case report (5')
11.30 – 12.00 *Armen Yuri Gasparyan:* Behçet's disease: current evidence on an ancient disease
- 12.15 – 12.45 Sponzorirani simpozij – Celgene**
- 13.00 – 14.00 Reumatlon (*Miroslav Mayer*)**
- 13.00 – 15.00 Stanka za ručak i vrijeme za slobodno razgledavanje postera i izložbe**
- 15.00 – 16.15 Slobodne teme** (moderatori: *Srđan Novak, Nikolina Ljubičić-Marković*)**
- T. Kehler, G. Laškarin, V. Peršić, Rogoznica M, S. Rusac-Kukić, T. Kauzlarić-Živković, D. Legović, D. Rukavina:* Citotoksični i proupalni posrednik granulizin je u pozitivnom međuodnosu s jačinom boli u koljenu bolesnika s osteoartritisom
- S. Grazio, D. Perković, N. Laktašić-Žerjavić, A. Gudelj Gračanin, M. Glasnović, F. Grubišić, J. Morović-Vergles, P. Šimac, Ž. Kolak, I. Doko:* Praćenje kvalitete života bolesnika s RA i PsA prevedenih s oralnog na potkožni oblik metotreksata u svakodnevnoj kliničkoj praksi
- F. Anić, M. Bašić, T. Zekić, M. Defraceschi, S. Novak:* Usporedba učinkovitosti tocilizumaba i inhibitora TNF-alfa u liječenju RA
- A. Bijedić, S. Mulić-Bačić, A. Hajdarović, I. Bijedić, S. Bijedić, D. Antić:* Faktori rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s RA
- A. Vuković, D. Perković, M. Petrić, D. Marasović Krstulović, M. Radić, K. Borić, D. Martinović Kaliterna:* Obilježja malignoma u bolesnika sa SLE-om u KBC Split
- M. Novoselec, M. Frković, I. Padjen, B. Anić, M. Jelušić:* Aktivnost bolesti i oštećenje organa u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom od dječje do odrasle dobi
- M. Held, M. Frković, S. Sršen, M. Jelušić:* IgA vaskulitis s nefritisom u djece – desetogodišnje iskustvo dva tercijarna centra
- 16.15 – 16.30 Stanka**

16.30 – 17.45 Mlada reumatologija (moderatori: Ines Doko, Mirna Reihl)**

M. Šupe, M. Brković Bašić, I. Marković, J. Mitrović, A. Gudelj Gračanin, J. Morović-Vegles: Usporedba učinkovitosti djelovanja bioloških lijekova u bolesnika s RA – naša iskustva

I. Padjen, M. Erceg, M. Cerovec, M. Mayer, R. Stevanović, B. Anić: Prediktori izvanbolničke smrti u bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom

M. Reihl, D. Čubelić, M. Mayer, B. Anić: Utjecaj aktivnosti i funkcionalne onesposobljenosti pacijenata s RA na razinu zadovoljstva polikliničkom uslugom

K. Borić, I. Božić, D. Perković, M. Radić, D. Marasović Krstulović, I. Erceg, D. Martinović Kaliterna: Naša iskustva u liječenju bolesnika inhibitorom interleukina-17A sekukinumabom

Ž. Kardum, V. Prus, J. Milas Ahić, I. Kovačević, AM Lukinac, K. Stranski Kovačević, A. Kovač: Prikaz bolesnice s cANCA-vaskulitisom bez zahvaćanja dišnih puteva

V. Šakić, M. Golob, I. Marković, D. Šakić, MI Čulo, A. Gudelj Gračanin, J. Mitrović, S. Pukšić, J. Morović-Vegles: Usporedba liječenja neuropatske boli u bolesnika s osteoartritisom u razdoblju od 2012. do 2016. g

L. Lamot, K. Gotovac Jerčić, A. Blažeković, M. Vidović, M. Lamot, F. Borovečki, M. Harjaček: Otkrivanje mehanizma reumatske bolesti sekvencioniranjem cjelokupnog egzoma

18.00 – 19.00 Sponzorirani simpozij – MSD**20.30 Svečana večera****Nedjelja, 29. listopada 2017.****08.30 – 09.15 Upravni odbor HRD****09.30 – 10.15 Urednički odbor časopisa Reumatizam****09.00 – 10.00 Sastanak inicijativnog odbora sekcije mladih reumatologa HRD-a****Svršetak kongresa**

* Radionice će se odvijati simultano i nije moguće istodobno sudjelovati u 2 radionice. Za svaku radionicu potrebna je individualna posebna prijava i uplata kotizacija u iznosu od 75 kuna. Budući da je broj polaznika radionica ograničen, u slučaju većeg broja zainteresiranih prednost će biti određena na temelju prvenstva prijave i uplate kotizacije. Sudjelovanje u radionicama će se bodovati prema pravilniku HLK neovisno o bodovima predviđenim za sudjelovanje na kongresu.

** Svi radovi (osim pozvanih predavanja) bit će prezentirani tijekom kongresa u obliku postera i tiskani su u kongresnom broju „Reumatizam“. Znanstveni odbor kongresa izabrao je dio radova za oralne prezentacije u sklopu pojedinih sekcija. Ostali radovi bit će prezentirani uz postere u sklopu organiziranog obilaska izloženih postera (predviđeno je cca 3 minute po posteru).

28. EDUKACIJSKI TEČAJ DRUŠTVA MEDICINSKIH SESTARA U REUMATOLOGIJI I REHABILITACIJI HUMS-a

Dubrovnik, hoteli Valamar 26. – 29. listopada 2017.

ORGANIZATOR:

Hrvatska udruga medicinskih sestara

Društvo medicinskih sestara u reumatologiji i rehabilitaciji HUMS-a

Organizacijski i stručni odbor:

Vesna Barbarić, Branka Rimac, Nikolino Žura, Julijana Tenodi Maraković

Počasni odbor:

Marija Orlić-Šumić, Tanja Lupieri, Branimir Anić, Simeon Grazio

Četvrtak, 26. listopada 2017.

- 17.30 – 18.00 **Predkongresni sponzorirani simpozij Ewopharma/Biogen**
18.00 – 19.00 **Predkongresni sponzorirani simpozij Pfizer**
19.00 – 19.30 **Službeno otvaranje 19. godišnjeg kongresa HRD-a**
19.30 – 20.15 **Počasno predavanje u spomen Dragi Čopu: Sistemska skleroza: pregled**
20.30 **Domjenak dobrodošlice**

Petak, 27. listopada 2017.

- 08.00 – 13.00 REGISTRACIJA SUDIONIKA
08.30 – 08.40 **OTVARANJE TEČAJA** – Pozdravna riječ predsjednice Društva Vesne Barbarić
08.45 – 09.00 *Ljiljana Smiljanić Tomičević*: Psorijatični artritis
09.00 – 09.15 *Marica Petričević, Danijela Blažević*: Život s artritismom
09.15 – 09.30 *Julijana Tenodi Maraković*: Poremećaj *self-imagea* kod oboljelih od psorijatičnog artritisa
09.30 – 09.45 *Vesna Barbarić, Ivana Papić*: Uloga medicinske sestre u terapiji i edukaciji oboljelih od imunodeficijencija
09.45 – 10.15 **Stanka**
10.15 – 10.30 *Andreja Jakolić*: Biološka terapija kod reumatoidnih bolesti i njene nuspojave
10.30 – 10.45 *Ana Borzić, Dijana Perković, Dušanka Martinović Kaliterna, Ivona Božić, Ana Cvitanić, Iva Perčin*: Kvaliteta života u upalnim reumatskim bolestima
10.45 – 11.00 *Jasminka Godinić, Mateja Znika, Božena Nesek*: Timski rad i njegovi izazovi koji se stavljaju pred medicinske sestre i fizioterapeute u suvremenom pristupu osobama oboljelim od reumatoidnog artritisa
11.00 – 11.15 *Nikolino Žura, Andreja Matijević, Ivan Jurak, Nadica Laktašić-Žerjavić, Ivana Šebalj, Marija Jovanovac, Porin Perić*: Učinkovitost krioterapije u smanjenju boli i poboljšanju snage stiska šake u osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa
11.15 – 11.30 *Eva Matijević, Edita Kneif*: Uloga medicinske sestre u edukaciji bolesnika s osteoporozom
11.30 – 11.45 *Dubravka Granec, Danijela Barić, Nadica Glas, Martina Kovačec, Darija Granec*: Reumatologija u Kra-pinskim toplicama – liječenje i rehabilitacija
11.45 – 12.00 *Branka Fučkar*: Prikaz slučaja – utjecaj biološke i fizikalne terapije na radnu sposobnost pacijentice sa psorijatičnim artritismom
12.00 – 12.15 *Mateja Znika, Melita Sajko, Vesna Brumnić, Iva Šklempa Kokić*: Geroprofilaktička uloga fizioterapeuta i medicinskih sestara u demografski staroj Hrvatskoj
12.15 – 12.30 **Rasprava i zaključci**
13.15 – 14.30 **Stanka za ručak**

- 15.00 – 15.15 *Danica Grgurić, Serafina Barišić, Vlasta Bastaić, Zdenka Stipanović, Jasna Belošević, Franciska Cvetko*: Psorijatični artritis u djece
- 15.15 – 15.30 *Franciska Cvetko, Serafina Barišić, Vlasta Bastaić, Željka Bolfan, Zdenka Stipanović, Jasna Belošević, Danica Grgurić*: Sestrinski aspekti skrbi za djecu s juvenilnom sklerodermijom
- 15.30 – 15.45 *Jasna Čonda, Elizabeta Kralj Kovačić, Dubravka Gluvić, Marija Perica, Lana Tambić Bukovac*: Kvaliteta života djeteta oboljelog od juvenilnog idiopatskog artritisa
- 15.45 – 16.00 *Josip Draženović, Nikolino Žura, Ivan Jurak, Narcisa Mandić-Cafuta*: Učinkovitost terapije ultrazvukom i laserom u osoba sa teniskim laktom
- 16.00 – 16.15 *Rajna Pelivan*: Kvaliteta života kod bolesnika sa psorijatičnim artritismom
- 16.15 – 16.30 *Josipa Belev, Nevenka Parać, Marijo Vodanović*: Skrb za bolesnika sa stečenom hemofilijom (poster prezentacija)
- 16.30 – 17.00 **Rasprava i zaključci**
- 17.00 – 17.30 **Stanka**
- 19.00 – 20.00 **Sponzorirani simpozij – Novartis**

Subota, 28. listopada 2017.

- 09.00 – 10.00 **Godišnja skupština Društva medicinskih sestara u reumatologiji i rehabilitaciji HUMS-a**

Kongres HRD 2017. SASTANAK SEKCIJE UDRUGA BOLESNIKA

Dubrovnik, 26.–29. listopada 2017.

Subota, 28. listopada 2017. god.

- 09.30 **Pozdravni govori:** *prof. dr. Branimir Anić, predsjednik kongresa Hrvatskoga reumatološkog društva prim. dr. sc. Frane Grubišić, Hrvatska liga protiv reumatizma*

Moderatori: *Frane Grubišić, Dubravka Bobek*

- 09.40 – 09.55 *Dubravka Bobek*: Kako prepoznati psorijatični artritis u reumatološkoj ambulanti?
- 09.55 – 10.10 *Tatjana Kehler*: Ekstraskeletne manifestacije psorijatičnog artritisa
- 10.10 – 10.25 *Frane Grubišić, Hana Skala Kavanagh*: Kvaliteta života osoba oboljelih od psorijatičnog artritisa
- 10.25 – 10.40 *Ana Gudelj Gračanin*: Ultrazvuk pri postavljanju dijagnoze i praćenju bolesnika sa psorijatičnim artritismom
- 10.25 – 10.40 *Iva Žagar*: Nove grupe bioloških lijekova u liječenju psorijatičnog artritisa
- 10.40 – 10.50 **Pauza**

Moderatori: *Nenad Horvat, Jadranka Brozd*

- 10.50 – 11.05 *Simeon Grazio*: Quantum PsA Hrvatska
- 11.05 – 11.20 *Nenad Horvat*: Seksualni život s osobom oboljelom od RA – komparativni prikaz supružnika oboljele osobe
- 11.20 – 11.35 *Jadranka Brozd*: Utjecaj miofascijalnih tretmana kod reumatoloških bolesti
- 11.35 – 11.50 *Ivona Božić, Duška Martinović Kaliterna*: Što je lupus?

Poster

- 1 *Ana Gudelj Gračanin, Majda Golob, Jadranka Morović-Vergles*: **Inhibitori TNF- α u liječenju psorijatičnog artritisa: naša iskustva**
- 2 *Iva Žagar, Porin Perić, Nadica Laktašić-Žerjavić*: **Atipična klinička slika psorijatičnog artritisa – prikaz slučaja**
- 3 *Tatjana Kehler, Gordana Laškarin, Viktor Perišić, Marija Rogoznica, Sandra Rusac-Kukić, Tamara Kauzlaric Živković, Dalen Legović, Daniel Rukavina*: **Citostatički i pro-upalni posrednik granulizin je u pozitivnom međuodnosu s jačinom boli u koljenu bolesnica s osteoartritisom**
- 4 *Mislav Cerovec, Krešimir Rukavina, Ivan Padjen, Pavle Rončević, Daniel Lovrić, Branimir Anić*: **Liječenje terapijski refraktorne sistemske skleroze transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica – prikaz slučaja**
- 5 *Simeon Grazio, Dijana Perković, Nadica Laktašić-Žerjavić, Ana Gudelj Gračanin, Marija Glasnović, Frane Grubišić, Jadranka Morović-Vergles, Petra Šimac, Željka Kolak, Ines Doko*: **Praćenje kvalitete života bolesnika s reumatoidnim artritisom i psorijatičnim artritisom prevedenih s oralnog na potkožni oblik metotreksat u svakodnevnoj kliničkoj praksi**
- 6 *Felina Anić, Marcela Bašić, Tatjana Zekić, Mladen Defranceschi, Srđan Novak*: **Usporedba učinkovitosti tocilizumaba i TNF α inhibitora u liječenju reumatoidnog artritisa**
- 7 *Amira Bijedić, Suada Mulić-Bačić, Alma Hajdarović, Irma Bijedić, Suad Bijedić, Drago Antić*: **Faktori rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti u bolesnika sa reumatoidnim artritisom**
- 8 *Antonija Vuković, Dijana Perković, Marin Petrić, Daniela Marasović Krstulović, Mislav Radić, Katarina Borić, Dušanka Martinović Kaliterna*: **Obilježja malignoma u bolesnika sa SLE-om u KBC Split**
- 9 *Maja Novoselec, Marijan Frković, Ivan Padjen, Branimir Anić, Marija Jelušić*: **Aktivnosti bolesti i oštećenje organa u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom, od dječje do odrasle dobi**
- 10 *Martina Held, Marijan Frković, Saša Sršen, Marija Jelušić*: **IgA vaskulitis s nefritisom u djece – desetogodišnje iskustvo dva tercijarna centra**
- 11 *Marijana Šupe, Maida Brković Bašić, Ivan Marković, Joško Mitrović, Ana Gudelj Gračanin, Jadranka Morović-Vergles*: **Usporedba učinkovitosti djelovanja bioloških lijekova u bolesnika s reumatoidnim artritisom – naša iskustva**
- 12 *Ivan Padjen, Marijan Erceg, Mislav Erceg, Miroslav Mayer, Ranko Stevanović, Branimir Anić*: **Prediktori izvanbolničke smrti bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom**
- 13 *Mirna Reihl, Darija Čubelić, Miroslav Mayer, Branimir Anić*: **Utjecaj aktivnosti bolesti i funkcionalne onesposobljenosti pacijenta s reumatoidnim artritisom na razini zadovoljstva pruženom polikliničkom uslugom**
- 14 *Katarina Borić, Ivona Božić, Dijana Perković, Mislav Radić, Daniela Marasović-Krstulović, Ivana Erceg, Dušanka Martinović Kaliterna*: **Naša iskustva u liječenju bolesnika inhibitorom interleukina-17A, secukinumabom**
- 15 *Željka Kardum, Višnja Prus, Jasminka Milas Ahić, Ivana Kovačević, Ana Marija Lukinac, Kristina Stranski Kovačević, Ana Kovač*: **Prikaz bolesnice s cANCA vaskulitisom bez zahvaćenja dišnih puteva**
- 16 *Vjera Šakić, Majda Golob, Ivan Marković, Davorin Šakić†, Melanie-Ivana Čulo, Ana Gudelj Gračanin, Joško Mitrović, Silva Pukšić, Jadranka Morović-Vergles*: **Usporedba liječenja neuropatske boli u bolesnika s osteoartritisom u razdoblju između 2012. i 2016. godine**
- 17 *Lovro Lamot, Kristina Gotovac Jerčić, Antonela Blažeković, Mandica Vidović, Mirta Lamot, Fran Borovečki, Miroslav Harjaček*: **Otkrivanje mehanizma reumatske bolesti sekvencioniranjem cjelokupnog egzoma**
- 18 *Boris Karanović, Dubravka Bosnić, Mirna Sentić, Miroslav Mayer, Marko Barešić, Mislav Cerovec, Branimir Anić*: **Terapija imunoglobulinima u reumatološkim bolestima – iskustva KBC Zagreb**
- 19 *J. S. Smolen, M. Genovese, T. Takeuchi, D. Hyslop, W.L. Macias, T.P. Rooney, L. Chen, C. Dickson, J. Riddle, T. Cardillo, K. Winthrop, P. Bronic*: **Safety profile of baricitinib in patients with active RA: an integrated analysis**

- 20 *J.S. Smolen, Z. Li., R. Klar, L. Xie, D. Walker, A. Ghizdavescu, R. Ortmann, M. Dougados, P. Bronic*: **Durability and maintenance of efficacy following prolonged treatment with baricitinib**
- 21 *Krešimir Rukavina, Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Miroslav Mayer, Branimir Anić*: **Analiza modela za upućivanje pacijenata u Ambulantu za rani artritis i spondiloartropatije KBC –a Zagreb u razdoblju od 2012. do 2017. godine**
- 22 *Frane Grubišić, Hana Skala Kavanagh, Anita Kanižaj, Slavko Dragičević, Ines Doko, Simeon Grazio*: **Pojavnost kardiovaskularnih faktora rizika u bolesnika sa psorijatičnim artritisom – retrospektivna analiza hospitaliziranih bolesnika u razdoblju 2010.–2015.**
- 23 *Nada Tomić Sremec, Ana Kozmar*: **Složenost određivanja i važnost izvještavanja anti-DFS70 antitijela**
- 24 *Šekib Sokolović*: **Vitamin D i reumatoidni artritis**
- 25 *Sonja Muraja, Branko Markulinčić*: **Ultrazvučni prikaz i učinkovitost liječenja poplitealne ciste terapijskom punkcijom kod bolesnika s osteoartritisom koljena**
- 26 *Doroteja Perić, Mislav Radić, Dušanka Martinović Kaliterna, Dijana Perković, Daniela Marasović Krstulović, Katarina Borić*: **Nutritivni status bolesnika sa sustavnom sklerozom**
- 27 *Blanka Čuk, Antonia Dedo, Kristina Krpina, Ljiljana Smiljanić Tomičević, Miroslav Mayer, Branimir Anić*: **Preboljeli dermatomiozitis sa subkutanom kalcinozom difuznog tipa**
- 28 *Ana-Marija Šola, Ana Petrović, Jelena Ostojić, Joško Šemnički, Andrea Vukić Dugac*: **Prikaz bolesnika: antisintetaza sindrom**
- 29 *Nadica Laktašić-Žerjavić, Porin Perić, Iva Žagar, Kristina Kovač-Durmiš, Kristina Potočki, Nikolino Žura*: **Idiopathic multifocal osteonecrosis**
- 30 *Majda Golob, Silva Pukšić, Mislav Čavka, Melanie-Ivana Čulo, Ana Gudelj Gračanin, Joško Mitrović, Jadranka Morović-Vergles*: **Prikaz bolesnice s tranzitornom migrirajućom osteoporozom**
- 31 *Goran Šukara, Darija Čubelić, Branimir Anić*: **Retroperitonealna fibroza uzrokovana IgG4 bolešću u bolesnice s neuroendokrinim tumorom pankreasa**
- 32 *Dijana Bešić, Mario Josipović*: **Posttraumatsko konzervativno liječenje bolesnika s dislokacijom akromioklavikularnog zgloba (Tossy III) – prikaz bolesnika s funkcionalnim statusom**
- 33 *Stjepan Čota, Nadica Laktašić-Žerjavić, Porin Perić, Iva Žagar, Mislav Pap, Nikolino Žura, Marija Medved*: **Asymptomatic lumbar hemangiomas in a patient with seronegative oligoarthritis**
- 34 *Gordana Kokanović*: **Neurološka simptomatologija u upalnoj reumatskoj bolesti**
- 35 *Miljenko Cvjetičanin*: **Genetika psorijatičnog artritisa**
- 36 *Miljenko Cvjetičanin*: **Algični oblik psorijatičnog artritisa i liječenje**
- 37 *Miljenko Cvjetičanin*: **Psorijatični monoartritis ipak zasebna podskupina psorijatičnog artritisa**
- 38 *Miljenko Cvjetičanin*: **Promišljanje o psorijatičnom artritisu**
- 39 *Boris Prodanović, Suzana Petković, Goran Talić, Snježana Novaković-Bursać, Jovana Milekić, Vera Aksentić*: **Gojaznost: protektivni ili riziko faktor za nastanak patološke frakture?**
- 40 *Lovro Lamot, Kristina Gotovac Jerčić, Antonela Blažeković, Mandica Vidović, Mirta Lamot, Fran Borovečki, Miroslav Harjaček*: **Juvenilni spondiloartritis mogao bi biti potaknut promjenama genskoga izražaja zbog hipermetilacije DNK**
- 41 *Lovro Lamot, Rudolf Vukojević, Mandica Vidović, Mirta Lamot, Ivana Radoš, Karla Rubelj, Miroslav Harjaček*: **Treba li magnetska rezonanca biti prva radiološka pretraga u djece sa sumnjom na upalnu križobolju?**

Predavanje u spomen Dragi Čopu
 Drago Čop memorial lecture

SISTEMSKA SKLEROZA: PREGLED

SYSTEMIC SCLEROSIS: AN OVERVIEW

Dušanka Martinović Kaliterna

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za sustavnu sklerozu,
 Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna, dr. med.

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju

Klinički bolnički centar Split

Šoltanska 1

21000 Split

tel.: +38521 557660

faks: +38521 557497

e-mail: martikalit@gmail.com

Primljeno/Received: 4. 9. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 6. 9. 2017.

SAŽETAK

Sistemska skleroza (SSc) ubraja se u autoimunosne bolesti vezivnog tkiva. Obilježena je obliterativnim i proliferativnim mikrovaskularnim zbivanjima, aktivacijom imunskog sustava i ekcesivnom fibrozom tkiva i organa. Istražuje se mogući genetski utjecaj na progresiju bolesti, kao i važnost SSc-protutijela pri postavljanju dijagnoze. Kriteriji SSc-a, postavljeni 2013. prema *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism*, znatno su osjetljiviji od prethodnih. Modificirani Rodnanov kožni test ostaje i dalje najbolja metoda za objektivnu procjenu kožne zahvaćenosti. Mikrovaskularne promjene prate se videokapilaroskopijom koja je korisna za ranu dijagnozu i prognozu bolesti. Plućne komplikacije, koje podrazumijevaju intersticijsku bolest pluća i plućnu arterijsku hipertenziju, mogu se nadograđivati i glavni su uzrok smrti u SSc-u. Fibroza miokarda povezana je s dijastoličkom disfunkcijom i visokim rizikom od srčanih aritmija. Nakon uvođenja ACE-inhibitora bubrežne su komplikacije poput sklerodermijske bubrežne krize rjeđe, ali su bolesnici koji uzimaju glukokortikoide izloženi riziku od oštećenja bubrega. Zahvaćenost jednjaka i anorektalne regije prvi je znak zahvaćanja gastrointestinalnog sustava. Mogu se javiti Barretov jednjak, GAVE ili želudac poput lubenice, intestinalna pseudodivertikuloza, kao i teleangiektazije kolona. Imunosupresivna terapija preporučuje se pri difuznome kožnom SSc-u s brzo progresivnom intersticijskom bolesti pluća. Liječenje počinje ciklofosfamidom i nastavlja se azatioprinom ili mikofenolat mofetilom. Antagonisti endotelin 1-receptora djelotvorni su kod digitalnih ulceracija i PAH-a. U terapiji PAH-a preporučuju se kombinacije sildenafili i bosentana ili ambrisentana i tadalafil. Rezultati autologne transplantacije hematopoetskih stanica dvojbeni su. Tirozin kinaza utječe na trombocitni čimbenik rasta i pretvorbeni čimbenik rasta beta. Imatinib, inhibitor tirozin kinaze pozitivno je utjecao na plućnu funkciju. Fresolimumab, monoklonsko protutijelo usmjereno na pretvorbeni čimbenik rasta beta poboljšava kožne promjene. Fibroblasti SSc-a stvaraju visoke razine interleukina 6. Stoga se od tocilizumaba, monoklonskog protutijela usmjerenog na interleukin 6, očekivao pozitivan učinak na bolest, ali javio se rizik od gastrointestinalnih komplikacija. Intravenski imunoglobulini pokazuju pozitivan učinak na kožne i gastrointestinalne promjene. Preporučena terapija za Raynaudov fenomen jesu blokatori kalcijeva kanala, a u drugoj liniji antagonisti unosa serotonina.

KLJUČNE RIJEČI: Sistemska skleroza – dijagnoza, etiologija, komplikacije, liječenje; Transformirajući čimbenik rasta beta; Intersticijska bolest pluća – etiologija; Plućna hipertenzija – etiologija; Raynaudova bolest – etiologija; Kožni ulkus – etiologija; Teleangiektazije – etiologija; Fibroza – etiologija; Miokard – patologija; Gastrointestinalne bolesti – etiologija; Imunosupresivni lijekovi – terapijska primjena; Antagonisti endotelin a receptora – terapijska primjena; Monoklonska protutijela – terapijska primjena

ABSTRACT

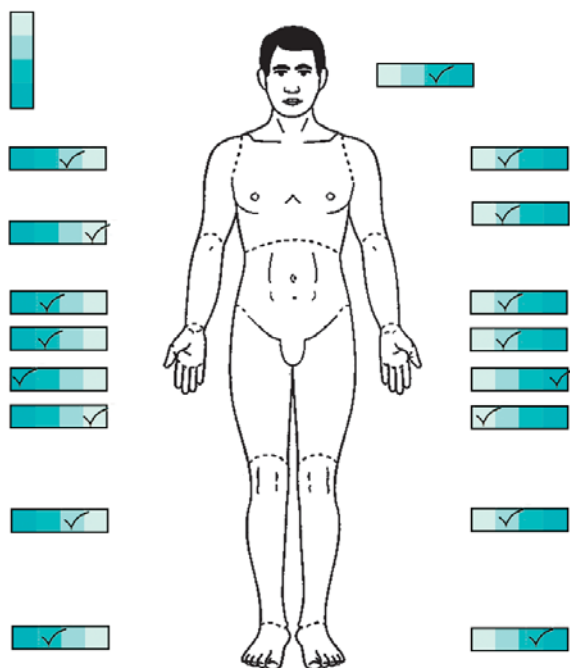
Systemic sclerosis (SSc) is considered as autoimmune disease of connective tissue. It is characterised with obliterative and proliferative micro vascular involvement, activation of the immune system and excessive fibrosis of skin and internal organs. The possibility of genetic influences in disease progression and the role of SSc antibodies for diagnosis are exploring. The criteria for SSc established in 2013 by the *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* are more sensitive than previous. Modified Rodnan Skin Score remains the best method for the objective assessment of skin. Micro vascular changes are observed by videocapillaroscopy what is useful for early diagnosis and prognosis. Digital ulcers are considered as an early manifestation of vasculopathy. Lung complications including interstitial lung disease and pulmonary artery hypertension, can be superimposed and they are considered as the major cause of death in SSc. Myocardial fibrosis is associated with diastolic dysfunction and high risk of cardiac arrhythmias. Since the induction of ACE-inhibitors the kidney complications like renal crisis are less but the patients on glucocorticoids are on the great risk for kidney damage. Oesophageal and ano-rectal involvement are the earliest involvement of gastrointestinal tract. Barrett's oesophagus, GAVE or *watermelon stomach* as well as intestinal pneumatosis, pseudodiverticulosis and colonis telangiectasias may appear. Immunosuppressive therapy is recommended in diffuse cutaneous SSc with rapidly progressive interstitial lung disease, starting with cyclophosphamide and next switching to azathioprine or mycophenolate mofetil. Endothelin1 receptor antagonist improved digital ulcers and PAH. Combination therapy of siledanfil and bosentan or ambrisentan and tanadanafil is recommended for PAH. The results of hematopoietic stem cell transplantation are doubtful. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor- β are influenced by tyrosine kinase. Imatinib, the tyrosine kinase inhibitor showed the improvement of lung function. Fresolimumab, a monoclonal antibody to transforming growth factor- β , improved skin disease. SSc fibroblasts produce high levels of interleukin-6. Tocilizumab, monoclonal antibody against interleukin-6 is expected to improve the disease, but the risk of gastrointestinal complications appears. Intravenous immunoglobulin's showed effectiveness in skin and gastrointestinal changes. The recommended therapies for Raynaud phenomenon are calcium channel blockers and for second line serotonin uptake antagonists.

KEYWORDS: Scleroderma, systemic – complications, diagnosis, etiology, therapy; Transforming growth factor beta; Lung diseases, interstitial – etiology; Hypertension, pulmonary – etiology; Raynaud disease – etiology; Skin ulcer – etiology; Telangiectasis – etiology; Fibrosis – etiology; Myocardium – pathology; Gastrointestinal diseases – etiology; Immunosuppressive agents – therapeutic use; Endothelin a receptor antagonists – therapeutic use; Antibodies, monoclonal – therapeutic use

Etiopatogeneza

Sistemska skleroza (SSc) nije klasična autoimunosna bolest iako se ubraja autoimunosne bolesti vezivnog tkiva. Uvriježeno je stajalište da je SSc kombinacija autoimunosti, vaskularnog oštećenja i fibroze iako nije potvrđeno koje bi zbivanje bilo primarno u razvoju bolesti (1). Tijek bolesti protkan je složenim zbivanjima koja se odražavaju afekcijom mikrožilja, aktivacijom imunskog sustava i prekomjernim taloženjem kolagena u koži i u unutarnjim organima. Dosadašnje spoznaje upućuju na usku povezanost čimbenika okoliša i patogenetskih zbivanja u SSc-u. Štoviše, smatra se da postoji interakcija između genetskih čimbenika i čimbenika okoliša, što se odražava na metilaciju DNK, modifikaciju histona, kao i na promjene u ekspresiji različitih mikroRNK (miRNK) (2). Zanimljivo je da je cirkulirajući miRNK prisutan u većem titru u bolesnika sa SSc-om u odnosu prema zdravoj populaciji pa se stoga razmatra kao važan čimbenik patogeneze bolesti. Snižene razine miRNK-193b povezuje se s urokinaznim aktivatorom plazminogena, prisutnim u krvožilju glatkih mišića u SSc-u (2, 3). Povišene razine urokinaznog aktivatora inhibira apoptozu u SSc-u, što pogoduje razvoju proliferativne vaskulopatije. Zbog hi-

pometilacije dolazi do prekomjerne ekspresije integrina koji potiču diferencijaciju miofibroblasta i aktivaciju pretvorbenog čimbenika rasta beta (*Transforming growth factor-beta* – TGF- β) (4, 5). Hipometilacija je dokazana i u genima koji kodiraju kolagen u fibroblastima SSc-a. Brojna istraživanja sugeriraju da TGF- β ima ključnu ulogu u patogenezi SSc-a, posebno u aktivaciji produkcije kolagena (6, 7). Prekomjerna ekspresija TGF- β u bolesnika sa SSc-om može biti direktno povezana s epigenetskim modifikacijama regulatornih proteina kao što je sirtuin 1 (SIRT1), koji je uključen u deacetilaciju histona i ekspresiju antioksidanata, kao i regulaciju signalizacije TGF- β u koži (2, 7). Snižene razine SIRT1 inhibira otpuštanje kolagena u fibroblastima redukcijom signala TGF- β . Poremećaj stvaranja TGF- β u SSc-u povezuje se i s povećanjem sinteze interleukina 13 u tih bolesnika (8, 9). Bitne su i aberacije regulatornih procesa poput transkripcije i apoptoze T-limfocita, što se posebice odražava na razvoj vaskularnih abnormalnosti u SSc-u (10). Aktivirani oligoklonski CD8+ T-limfociti mogu se naći u krvi i plućima bolesnika sa SSc-om, dok su memorijski B-limfociti (osobito nevezani) i proteini koji vežu kalcij sniženi (9, 10). TGF- β i endotelin 1 (ET-1) bitni su



SLIKA 1. Testna lista za određivanje modificiranog Rodnanova kožnog testa (MRSS)

FIGURE 1 Test sheet for Modified Rodnan Skin Score (MRSS)

za stvaranje miofibroblastnog kolagena u SSc-u (9). Funkcija B-limfocita također je poremećena u SSc-u; regulatorni B-limfociti (Breg) koji stvaraju IL-10 znatno su sniženi i najčešće funkcionalno oštećeni u ovih bolesnika (11, 12, 13). Genetska sklonost u SSc-u očita je. Bolest je povezana s HLA-genima klase II iako se spominju i ne-HLA-antigeni. Kao mogući pokretači bolesti razmatraju se humani citomegalovirus ili parvovirus B19, onečišćenja poput nanočestica dizelskog ispušnog sustava te interakcija intestinalnih mikrobita s interleukinom 17 (1, 6, 14). U podlozi multiorganske zahvaćenosti u SSc-u jesu proliferativno-obliterirajući proces mikrožilja, aktivacija imunskog sustava te povećano taloženje izvanstaničnog matriksa u koži i unutarnjim organima (1, 2).

Protutijela i dijagnoza

Protutijela u SSc-u relativno su oskudna u usporedbi s ostalim klasičnim autoimunskim bolestima, ali je njihov profil važan za određivanje podtipa bolesti (15). Prema ACR-u (*American College of Rheumatology*), anti-topoizomeraza-I (anti-Scl-70) protutijela su uključena u kriterije bolesti, visoko su specifična i prisutna u više od 45% bolesnika (16). Protutijela na topoizomerazu-I znatno su povećana kod intersticijske bolesti pluća (ILD) (1, 11). Smatra se da su anti-U11/U12 RNP, Scl-70, TH/T0 i TRIM 20/Ro52 protutijela povezana s ILD-om ili lošijim tijekom bolesti, dok je RNK polimeraza III povezana s difuznim oblikom i razvojem sklerodermijske bubrežne krize te niskom učestalosti ILD-a (3, 17).

TABLICA 1. Klasifikacijski kriteriji radne skupine ACR-a/EULAR-a iz 2013. godine za sistemska skleroza (prema referenciji br. 16)

TABLE 1 2013 ACR/EULAR criteria for the classification of systemic sclerosis (according to reference No. 16)

Temeljni kriterij	Pomoćni kriterij	Zbroj
Zadebljanje kože prstiju obiju šaka proksimalno od metakarpofalangealnih zglobova		9
Zadebljanje kože na prstima	Otečeni prsti (vretenasti) Sklerodaktilija, tvrdo zadebljanje kože prstiju (distalno od metakarpofalangealnih zglobova, a proksimalno od proksimalnih interfalangealnih zglobova)	2 4
Lezije vrška prsta	Digitalne ulceracije Ožiljkaste promjene jagodica prstiju	2 3
Teleangiektazije		2
Patološki nalaz kapilaroskopije		2
Oštećenje pluća	Plućna arterijska hipertenzija (PAH) i/ili intersticijska plućna bolest (ILD)	2
Raynaudov fenomen		3
Autoprotutijela karakteristična za sistemska skleroza	Antitopoizomeraza I Anticentromera 3 Anti-RNK polimeraza III	3

*ukupan zbroj ≥ 9 potvrđuje dijagnozu sistemske skleroze

Protutijela se ne moraju javiti u ranoj fazi bolesti, a promjene na koži ne prate uvijek kontinuirani spektar prema kojemu možemo bolest klasificirati u difuzni i limitirani oblik. Osim kliničkih oblika za dijagnozu, važan je i profil autoprotutijela (3, 12). Modificirani Rodnanov kožni test (*Modified Rodnan skin score* – MRSS) dobar je pokazatelj progresije SSc-a, prikladan za studije i kliničku praksu (slika 1.) (1).

Postoje brojna objektivna i subjektivna ograničenja ispravne procjene MRSS-a (3, 15). Stoga se sve više primjenjuju objektivnije metode poput ultrazvuka ili magnetske rezonancije (1, 16, 3). Korelacije MRSS-a s organskom zahvaćenošću bolje su u ranom stadiju bolesti budući da se tijekom vremena gubi klasična slika otvrdnuća zbog ožiljavanja i izravnjanja kože (3).

Kriteriji za postavljanje dijagnoze SSc-a, koje su 2013. godine potvrdili ACR i EULAR (*European League Against Rheumatism*), znatno su senzitivniji od prethodnih i omogućavaju bolje dijagnosticiranje bolesnika sa supkliničkim oblikom bolesti (16).

Klinički, jedan od tipičnih nalaza u bolesnika sa SSc-om jest Raynaudov fenomen (slika 2.). Vaskularne komplikacije koje obilježavaju tijek bolesti izražene su digitalnim ulceracijama i promjenama unutarnjih or-



SLIKA 2. Raynaudov fenomen
FIGURE 2 Raynaud's phenomenon



SLIKA 4. Supkutani kalcifikati
FIGURE 4 Subcutaneous calcification



SLIKA 3. Teleangiektazije kože lica
FIGURE 3 Facial telangiectasia



SLIKA 5. Digitalne ulceracije
FIGURE 5 Digital ulcerations

gana. Noviji podatci navode da su, osim s boli i funkcionalnim ograničenjima, ulceracije povezane sa stupnjem serioznosti bolesti i ishodom (18). Uvriježena metoda za rano otkrivanje vaskularnih poremećaja jest videokapilaroskopija koja iziskuje dobru aparaturu, kao i dobru uvježbanost liječnika (19, 20). Osim kapilaroskopije, rabe se i nove tehnike za procjenu krvnog protoka poput kontrastnog lasera (15, 19). Prisutnost teleangiektazija pomaže nam pri postavljanju dijagnoze SSc-a (slika 3.) (21). Depoziti kalcija u potkožnom tkivu često su asimptomatski (slika 4.). Ipak, nerijetko su povezani s pojavom ulceracija (slika 5.). Kad se javljaju na periartikularnim dijelovima, dovode do ograničenja pokreta (22).

Zahvaćenost organskih sustava

Bolest pluća u SSc-u najčešći je uzrok smrti, a podrazumijeva intersticijsku bolest pluća (ILD) i izoliranu plućnu hipertenziju (PAH) koje mogu imati različit stupanj preklapanja, dok se u završnom stadiju bolesti

najčešće nadograđuju (ILD-PAH) (1, 23). Funkcionalni testovi pluća nisu dostatno osjetljivi za otkrivanje ILD-a povezanog sa SSc-om, posebice u ranim asimptomatskim slučajevima. Smatra se da je visokorezolutni CT (HRCT) standardna pretraga za dijagnosticiranje ILD-a u SSc-u (24). Opseg promjena na osnovnom HRCT-u znatno predviđa tijek bolesti, kao i odgovor na liječenje. Dakako, primjenu ove metode valja etički procijeniti u mlađih osoba stoga se traže nove dijagnostičke mogućnosti poput ultrazvučnog pregleda pluća koji najbolje prikazuje pleuralne promjene (25). Rabi se i 6-minutni test hodanja koji nije idealan za bolesnike u kojih je zahvaćen koštano-mišićni sustav, ali potencijalno uz DLCO može otkriti bolesnike s rizikom od razvoja PAH-a (26). Rano prepoznavanje PAH-a bitno je radi što ranijeg izbora terapije iako je ishod u usporedbi s drugim uzrocima PAH-a znatno lošiji (27). Budući da je kateterizacija srca skupa i nerijetko teško prihvatljiva bolesnicima sa SSc-om, sve

se više pribjegava neinvazivnim pretragama. Testiranje razina asimetričnog dimetil arginina zajedno s NT-proBNP-om smatra se osjetljivim za neinvazivnu procjenu rizika od SSc-PAH-a iako kateterizacija desnog srca ostaje standard za dijagnozu i praćenje -a (28, 29).

Zahvaćenost srca u SSc-u najčešće je asimptomatska, a kad postane klinički evidentna, loš je prognostički znak i uzrok smrti u 30% bolesnika sa SSc-om. Prisutna je u difuznom i limitiranom obliku. Štoviše, smatra se da bolesnici s brzoprogresivnim zadebljanjem kože razvijaju bolest srca u roku od tri godine od početka bolesti (30). Asimptomatski bolesnici mogu se prezentirati sistoličkom ili dijastoličkom disfunkcijom pa se stoga preporučuje njihovo kliničko praćenje, kao i primjena doplerske ehokardiografije (30). Za procjenu fibroze srca valja primijeniti kardijalnu magnetsku rezonanciju, osobito u bolesnika sa SSc-om koji imaju povišenu razinu NT-proBNP-a (31). Visokosenzitivni troponin također je dobar pretkazatelj oštećenja miokarda u SSc-u (32). Pojavnost aritmija, koje su loš prognostički znak, česta je u SSc-u, a nalazi se u podlozi 6% ukupnih smrti (33).

Fibroza, upala, vaskularna disfunkcija, neurogeno oštećenje i mišićna disfunkcija odražavaju se promjenama gastrointestinalnog sustava u 50 – 90% bolesnika oboljelih od SSc-a (1, 3). Zbog atrofije muskularne mucoze i zbog submukozne fibroze dolazi do različitih stupnjeva disfunkcije jednjaka, kao i drugih dijelova gastrointestinalnog sustava. Disfagija, osjećaj žgaravice, mučnine i sitosti prvi su simptomi koji upućuju na razvoj dismotiliteta jednjaka. Bolest jednjaka odražava se refluksnim ezofagitisom, ezofagealnim strikturama te mogućim razvojem atoničkog jednjaka. Barrettov ezofagus, metaplazija epitela distalnog ezofagusa, javlja se u 6,8 do 12,7% bolesnika sa SSc-om (34). Gastrična antralna vaskularna ektazija (GAVE) (engl. *watermelon stomach*), obilježena paralelnim longitudinalnim nakupinama crvenih krvnih žila između antruma i pilorusa, najčešći je uzrok kroničnog krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta te posljedične sideropenične anemije (35). GAVE često nalaze anatrektomiju, a u liječenju se primjenjuje laserska argon plazma koagulacija. Dismotilitet želuca čest je razlog poslijeobročne napuhnutosi te lažnog osjećaja sitosti. Poremećaj motiliteta tankog crijeva odražava se zatvorom i različitim stupnjevima malapsorpcije (36). Nastupa prekomjerni rast bakterija zbog čega se javljaju sporadične dijareje. Hipomotilitet kolona razlog je serozne konstipacije; česti su divertikuloza kolona te krvarenje iz širokih divertikula. Osim rupture divertikula, cistična pneumatoza crijeva također može biti jedan od uzroka razvoja akutnog abdomena. Teleangiektazije kolona glavni su razlog krvarenja iz ovog dijela crijeva. Česti su i pseudodivertikuli te rektalni

prolaps. Zbog fibroze analnog sfinktera može doći do fekalne inkontinencije koja se javlja u oko 38% bolesnika sa SSc-om (37).

Bubrežna zahvaćenost u SSc-u ima različite oblike, a najteži je bubrežna kriza koja se javlja u 10 – 20% bolesnika s difuznim SSc-om te u 1% bolesnika s limitiranim oblikom. Smatra se da gotovo 50% asimptomatskih bolesnika ima naznake oštećenja bubrega: proteinuriju, povišene razine kreatinina, hipertenziju (1, 3). Sklerodermijska bubrežna kriza prezentira se naglo nastalom hipertenzijom, hiperreninemijom, trombotičkom mikroangiopatijom te, u konačnici, progresivnim bubrežnim zatajenjem. Histološki se nalaze mucinozna hiperplazija, vaskularna fibrinoidna nekroza interlobularnih i arkuatnih arterija i arteriola bez prisutnosti upale i imunskih depozita. Ishemične promjene glomerula, koje su vaskularne, javljaju se u već odmakloj bubrežnoj krizi. Rizični čimbenici za razvoj sklerodermijske bubrežne krize jesu rana difuzna zahvaćenost, prisutnost Po13-protutijela te primjena glukokortikoida (60%) (38). Otkriće inhibitora enzima koji konvertira angiotenzin (ACE) znatno je pridonijelo produženju života ovih bolesnika. Oko 11% zatajenja bubrega s pridruženom trombotičkom angiopatijom javlja se bez naznaka maligne hipertenzije, ali često s pridruženom plućnom hemoragijom. Većinom neprepoznato oštećenje bubrega posljedica je vaskularnih promjena te je potrebna ultrazvučna kontrola bubrega (38, 39).

Liječenje

Brojnim se studijama pokušava naći prikladna terapija za SSc koja bi osim simptomatski, trebala biti usmjerena etiopatogenetski. Imunosupresivnu terapiju koja se preporučuje u difuznom SSc-u valja primijeniti što prije, a odnosi se na metotreksat (MTX), mikofenolat mofetil (MMF) i ciklofosamid (CFX) premda je jačina dokaza za ovu terapiju slaba (15,39). Autologna transplantacija razmatra se u pojedinih bolesnika s visokim rizikom od progresije, ali do sada nije pokazala bitne rezultate. Glukokortikoidi se mogu primijeniti u niskim dozama, ali uz često praćenje bubrežne funkcije. Napredak plućne bolesti najčešće je spor, ali kada dođe do nagle progresije u prvim godinama bolesti, valja početi terapiju CFX-om. Učinak se može procijeniti tijekom 6 – 12 mjeseci te se liječenje nastavlja MMF-om ili azatioprinom, a ako učinak na navedenu terapiju izostane, može se primijeniti i rituksimab (40).

Antagonisti endotelinskih receptora poboljšavaju preživljenje bolesnika s PAH-om, a pozitivno djeluju i na ulceracije (41). Bosentan ima potencijalnu ulogu u ponovnom modeliranju mikrovaskularnog sustava, osobito u kombinaciji sa sildenafilom (15, 41). S druge strane, macitentan, novi dvostruki inhibitor endotelina nije pokazao učinkovitost u smanjenju pojave novih

digitalnih ulceracija (1, 41). Ambrisentan, inhibitor endotelinskog receptora tipa A, u kombinaciji s tadalafilem učinkovitiji je pri liječenju PAH-a od monoterapije (42). Trombocitni čimbenik rasta i pretvorbeni čimbenik rasta beta (TGF- β) ključne su signalne molekule u prekomjernoj fibrozi, koje nastaju u fibroblastima kao odgovor na tirozin kinazu (9, 39). Pokazalo se da niska doza imatiniba, inhibitora tirozin kinaze, stabilizira funkciju pluća (43). Nadalje, fresolimumab, monoklonsko protutijelo na TGF- β poboljšava kožne promjene (9, 15). Poznato je da fibroblasti SSc-a stvaraju veće količine interleukina 6 te je ispitivan tocilizumab, monoklonsko protutijelo na interleukin 6. Tijekom tih ispitivanja primijećena su pogoršanja gastrointestinalnih simptoma (44). U randomiziranome, placebom kontroliranom ispitivanju učinak abatacepta zadovoljavao je s obzirom na kožne promjene (45). Interferoni tipa I također su uključeni u patofiziologiju SSc-a. Provedena je faza I ispitivanja protutijela na receptor interferona I (anifrolumab) u odraslih bolesnika sa SSc-om te je dokazan supresivan učinak na aktivaciju T-limfocita (46). U liječenju Raynaudova fenomena lijek su izbora blokatori kalcijevih kanala. Ako oni nisu učinkoviti ili se loše podnose, valja pokušati sa selektivnim antagonistima serotonina (47). Gastrointestinalni simptomi utječu na kvalitetu života i mogu biti povezani s malnutricijom te općom slabosti. Terapijski je pristup većinom simptomatski iako je primjena imunoglobulina dokazala pozitivne rezultate (37, 48). Njegov pozitivan učinak potvrdio se i s obzirom na kožne promjene. Potencijalni antifibrozni učinak imunoglobulina dokazan je i na mišjem modelu SSc-a izazvanog bleomicinom. Zadovoljavaju i rezultati primjene imunoglobulina s obzirom na GI trakt, mišiće i kožu (48).

Iako se posljednjih godina intenzivno istražuje uloga brojnih citokina, imunskih i genetskih aberacija u SSc-u, i dalje nisu razjašnjeni etiopatogenetski čimbenici koji bi omogućili primjenu ciljane terapije.

IZJAVA AUTORA O SUKOBU INTERESA: Autorica izjavljuje da nije u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The author has no conflict of interest.

LITERATURA

- Barsotti S, Stagnaro C, D'Ascanio A, Della Rossa A. One year in review 2016: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(Suppl 100):S3–13.
- Yan Q, Chen J, Li W, Bao C, Fu Q. Targeting miR-155 to treat experimental scleroderma. *Sci Rep*. 2016;6:20314.
- Barsotti S, Stagnaro C, Della Rossa A. Systemic sclerosis: a critical digest of the recent literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(Suppl 91):S3–14.
- Iwamoto N, Vettori S, Maurer B, et al. Downregulation of miR-193b in systemic sclerosis regulates the proliferative vasculopathy by urokinase-type plasminogen activator expression. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:303–10.
- Munger JS, Huang X, Kawakatsu H, et al. The integrin α v beta 6 binds and activates latent TGF beta 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell*. 1999;96:319–28.
- Altork N, Kahaleh B. Epigenetics and systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2015;37:453–62.
- Altork N, Tsou P-S, Coit P, Khanna D, Sawalha AH. Genome-wide DNA methylation analysis in dermal fibroblasts from patients with diffuse and limited systemic sclerosis reveals common and subset-specific DNA methylation aberrancies. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1612–20.
- Jafarnejad-Farsangi S, Farazmand A, Mahmoudi M, et al. MicroRNA-29a induces apoptosis via increasing the Bax:Bcl-2 ratio in dermal fibroblasts of patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity*. 2015;48:369–78.
- Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117:557–67.
- Ayano M, Tsukamoto H, Kohno K, et al. Increased CD226 expression on CD8+ T cells is associated with upregulated cytokine production and endothelial cell injury in patients with systemic sclerosis. *J Immunol*. 2015;195:892–900.
- Fava A, Cimbro R, Wigley FM, Liu Q-R, Rosen A, Boin F. Frequency of circulating topoisomerase-I-specific CD4 T cells predicts presence and progression of interstitial lung disease in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:99.
- Matsushita T, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K, Fujimoto M. Decreased levels of regulatory B cells in patients with systemic sclerosis: association with autoantibody production and disease activity. *Rheumatology*. 2016;55:263–7.
- Simon D, Balogh P, Bognár A, et al. Reduced non-switched memory B cell subsets cause imbalance in B cell repertoire in systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2016;34:30–36.
- Mavropoulos A, Simopoulou T, Varna A, et al. Breg cells are numerically decreased and functionally impaired in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:494–504.
- Guiducci S, Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. A new way of thinking about systemic sclerosis: The opportunity for a very early diagnosis. *Isr Med Assoc J*. 2016;18:141–3.
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2737–47.
- Wodkowski M, Hudson M, Proudman S, et al. Monospecific anti-Ro52/TRIM21 antibodies in a tri-nation cohort of 1574 systemic sclerosis subjects: evidence of an association with interstitial lung disease and worse survival. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(Suppl 91):S131–5.
- Avouac J, Toniolo E, Lepri G. Sensitivity to change of nailfold videocapillaroscopy and relationship with disease progression. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1:26.
- Mihai C, Landewé R, van der Heijde D, et al. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:681–6.
- Smith V, Decuman S, Sulli A, et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? A pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1636–9.
- Zhang S, Xu D, Li M, et al. Telangiectasia as a potential clinical marker of microvascular lesions in systemic sclerosis patients from EUSTAR data in China. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(Suppl 91):S106–10.

22. Bartoli F, Fiori G, Braschi F, et al. Calcinosis in systemic sclerosis: subsets, distribution and complications. *Rheumatology*. 2016;55(9):1610–14.
23. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1248–54.
24. Khanna D, Nagaraja V, Tseng C-H, et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:372.
25. Pinal-Fernandez I, Pallisa-Nuñez E, Selva-O'Callaghan A, et al. Pleural irregularity, a new ultrasound sign for the study of interstitial lung disease in systemic. *Exp Rheumatol*. 2015;33(Suppl 91):136–41.
26. Van de Casteele E, De Pauw M, De Keyser F, et al. Six-minute walk test in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;212:265–73.
27. Quinlivan A, Thakkar V, Stevens W, et al. Cost savings with a new screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Intern Med J*. 2015;45:1134–40.
28. Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The role of asymmetric dimethylarginine alone and in combination with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a screening biomarker for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a case control study. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(Suppl 100):S129–36.
29. Voilliot D, Magne J, Dulgheru R, et al. Prediction of new onset of resting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109:268–77.
30. Allanore Y, Meune C. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(Suppl 62):S48–53.
31. Allanore Y, Meune C. N-terminal pro brain natriuretic peptide: the new cornerstone of cardiovascular assessment in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(Suppl 54):59–63.
32. Mavrogeni SI, Kitas GD, Dimitroulas T, et al. Cardiovascular magnetic resonance in rheumatology: Current status and recommendations for use. *Int J Cardiol*. 2016;217:135–48.
33. De Luca G, Bosello SL, Gabrielli FA, et al. Prognostic role of ventricular ectopic beats in systemic sclerosis: a prospective cohort study shows ECG indexes predicting the worse outcome. *PLoS One*. 2016;11:e0153012.
34. Lepri G, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Evidence for oesophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:124–8.
35. Nagaraja V, McMahan ZH, Getzug T, Khanna D. Management of gastrointestinal involvement in scleroderma. *Curr Treat Options Rheumatol*. 2015;1:82–105.
36. Cereda E, Codullo V, Klersy C, et al. Disease-related nutritional risk and mortality in systemic sclerosis. *Clin Nutr*. 2014; 33:558–61.
37. Bharadwaj S, Tandon P, Gohel T, et al. Gastrointestinal manifestations, malnutrition, and role of enteral and parenteral nutrition in patients with scleroderma. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:559–64.
38. Shanmugam VK, Steen VD. Renal Manifestations in Scleroderma: Evidence for Subclinical Renal Disease as a Marker of Vasculopathy. *Int J Rheumatol*. 2010;538589. doi:10.1155/2010/538589.
39. Manetti M, Matucci-Cerinic M. The new frontier in systemic sclerosis: from epigenetics to new treatments. *Rheumatology*. 2015;54:1757–8.
40. Clements PJ, Tashkin DP, Roth MD, et al. The scleroderma lung study II (SLS II) shows that both oral cyclophosphamide (CYC) and mycophenolate mofetil (MMF) are efficacious in treating progressive interstitial lung disease (ILD) in patients with systemic sclerosis (SSc). *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(Suppl 10):1076.
41. Matucci-Cerinic M, Krieg T, Guillemin L, et al. Elucidating the burden of recurrent and chronic digital ulcers in systemic sclerosis: long-term results from the DUO Registry. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1770–6.
42. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834–44.
43. Gordon JK, Martyanov V, Magro C, et al. Nilotinib (Tasigna™) in the treatment of early diffuse systemic sclerosis: an open-label, pilot clinical trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:213.
44. Khanna D, Denton CP, Jähreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387:2630–40.
45. Chakravarty EF, Martyanov V, Fiorentino D, et al. Gene expression changes reflect clinical response in a placebo-controlled randomized trial of abatacept in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:159.
46. Lambrecht V, Cutolo M, De Keyser F, et al. Reliability of the quantitative assessment of peripheral blood perfusion by laser speckle contrast analysis in a systemic sclerosis cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1263–4.
47. Guo X, Higgs BW, Bay-Jensen AC, et al. Suppression of T cell activation and collagen accumulation by an anti-IFNAR1 mAb, anifrolumab, in adult patients with systemic sclerosis. *J Invest Dermatol*. 2015;135(10):2402–9.
48. Raja J, Nihtyanova SI, Murray CD, Denton CP, Ong VH. Sustained benefit from intravenous immunoglobulin therapy for gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2016;55:115–9.

EPIDEMIOLOGY OF AND CLASSIFICATION CRITERIA FOR PSORIATIC ARTHRITIS

EPIDEMIOLOGIJA PSORIJATIČNOG ARTRITISA I KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI ZA PSORIJATIČNI ARTRITIS

Nadica Laktašić-Žerjavić¹, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić²

¹University of Zagreb, School of Medicine, University Department of Rheumatology and Rehabilitation, University Hospital Centre Zagreb, Kispaticeva 12, 10000 Zagreb, Croatia

²University Department of Physical and Rehabilitation Medicine, University Hospital Centre Rijeka, Tome Strizica 3, 51000 Rijeka, Croatia

Corresponding author address:

Nadica Laktašić-Žerjavić, MD, PhD

University of Zagreb, School of Medicine

University Department of Rheumatology and Rehabilitation

University Hospital Centre Zagreb

Kispaticeva 12, 10000 Zagreb, Croatia

E-mail: nadica_laktasic@yahoo.com

Received/Primljeno: 29. 6. 2017.

Accepted/Prihvaćeno: 21. 7. 2017.

ABSTRACT

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory arthritis associated with psoriasis. It is a member of the spondyloarthritis (SpA) group and its most frequent subtype. It is difficult to determine the epidemiology of PsA due to the absence of universally accepted diagnostic criteria. The prevalence of PsA among patients with psoriasis is around 30% (varying from 6% to 42%). It is higher in Europe and the USA. In Asian countries, the prevalence of PsA among patients with psoriasis has been estimated to be less than 10%. There is still a high prevalence of undiagnosed PsA in patients with psoriasis (up to 30%). Dermatologists should be encouraged to regularly screen their patients for PsA using several accepted screening tools. Prevalence estimates of PsA in Europe range from 0.05% in Turkey and the Czech Republic to 0.42% in Italy. Prevalence estimates of PsA in South America and Asia are lower than in Europe, and range from 0.02% in China to 0.07% in Argentina. The annual incidence of PsA in patients with psoriasis is 2 to 3%. Patients with severe psoriasis and nail changes are at greater risk of developing PsA. The first classification criteria for PsA were proposed by Moll and Wright in 1973. In 1991, the European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) criteria established for the first time that PsA can also occur in the absence of psoriasis. The ASAS criteria for axial and peripheral SpA can be used in combination for the entire SpA population, including patients with PsA. The CASPAR criteria, developed by the Group for Research and Assessment of Psoriasis and PsA (GRAPA), have very high specificity and sensitivity (98.7% and 91.4%, respectively). Although they are not diagnostic criteria, the CASPAR criteria have been accepted not only in research, but in clinical practice as well.

KEYWORDS: Arthritis, psoriatic – classification, diagnosis, epidemiology; Spondylarthritis – classification, diagnosis

SAŽETAK

Psorijatični artritis (PsA) kronični je upalni artritis povezan sa psorijazom i član je grupe spondiloartritisa (SpA) te je najčešća podvrsta SpA. Teško je odrediti epidemiologiju PsA zbog nedostatka općeprihvaćenih dijagnostičkih kriterija. Prevalencija PsA kod pacijenata sa psorijazom iznosi oko 30% (varira od 6 do 42%). Viša je u Europi i SAD-u. U azijskim zemljama prevalencija PsA kod pacijenata sa psorijazom procjenjuje se nižom od 10%. Još i sad se često PsA ne dijagnosticira u bolesnika sa psorijazom (do 30%). Stoga dermatologe treba poticati da redovito pregledavaju svoje pacijente na PsA koristeći se s nekoliko prihvaćenih alata za probir. Procjene prevalencije PsA u Europi kreću se od 0,05% u Turskoj i Češkoj do 0,42% u Italiji. Procjene prevalencije PsA u Južnoj Americi i Aziji niže su nego u Europi, kreću se u rasponu od 0,02% u Kini do 0,07% u Argentini. Godišnja incidencija PsA u bolesnika sa psorijazom iznosi 2 do 3%. Pacijenti s teškom psorijazom i promjenama nokata imaju viši rizik od razvoja PsA. Prve kriterije razvrstavanja za PsA predložili su Moll i Wright 1973. godine. Godine 1991. prvi se put u kriterijima Europske studijske grupe za SpA (ESSG) prepoznalo da se PsA može pojaviti i u odsutnosti psorijaze. Kriteriji ASAS za aksijalni SpA

i periferni SpA mogu se kombinirati u cijeloj populaciji bolesnika sa SpA, uključujući i bolesnike sa PsA. Kriteriji CASPAR koje je osmislila grupa za istraživanje i procjenu psorijaze i PsA (GRAPA) pokazuju vrlo visoku specifičnost i osjetljivost (98,7% i 91,4%). Iako nisu dijagnostički kriteriji, kriteriji CASPAR prihvaćeni su ne samo za istraživanja nego i za kliničku praksu.

KLJUČNE RIJEČI: Psorijatični artritis – dijagnoza, epidemiologija, klasifikacija; Spondiloartritis – dijagnoza, klasifikacija

Introduction

Psoriatic arthritis (PsA) is chronic inflammatory arthritis associated with psoriasis. The manifestation of psoriasis usually precedes that of arthritis by 10 years on average, although in 20% of cases arthritis and psoriasis occur simultaneously, or arthritis precedes the skin disease. In this situation, a family history of psoriasis is an important clue. Psoriasis may be hidden, so it is important to look for psoriatic skin and nail changes in patients with a clinical picture compatible with spondyloarthritis (SpA). In most cases of PsA exacerbations and remissions of skin and joint disease occur with little or no apparent relationship. Around 30 percent of people with psoriasis develop PsA. PsA can start slowly with mild symptoms, or it can start quickly and be severe. The typical clinical presentation shows asymmetrical peripheral oligoarthritis or polyarthritis with dactylitis and distal interphalangeal joint (DIP) involvement. When present, sacroiliitis is usually asymmetric, and spondylitis may also be present. However, the pattern of disease may change over time. Serologically, it is characterized by an absence of rheumatoid factor (RF), and radiologically by juxta-articular new bone formation, absence of periarticular osteopenia, and relative preservation of the joint space. PsA is a chronic erosive disease and treatments are similar to those used in rheumatoid arthritis (RA) (1, 2). PsA is a member of the SpA group of chronic inrrelated inflammatory arthropathies. The SpA group includes axial SpA with ankylosing spondylitis (AS), peripheral SpA, PsA, reactive arthritis (ReA), inflammatory bowel disease-related arthritis, and juvenile spondyloarthritis. Common features that link these entities are an association with human leukocyte antigen *B27* (*HLA-B27*), a characteristic pattern of peripheral arthritis that is asymmetric, oligoarticular manifestation and predominance in the lower extremities, and possible sacroiliitis, spondylitis, enthesitis, dactylitis, and inflammatory eye disease (1). Patients with psoriasis and PsA more often present with comorbidities. Evidence shows an association of psoriasis and PsA with depression, metabolic syndrome (central obesity, dyslipidemia, hypertension, and insulin resistance), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), cardiovascular diseases, and osteoporosis. Comorbidities are believed to be related to the chronic inflammation present in

psoriasis and PsA (3). Despite clinical improvement with conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug (csDMARD) treatment, PsA results in radiological damage in up to 47% of patients at a median interval of two years (4). Biologic DMARDs (bDMARDs) have been used in the treatment of PsA for the last decade (tumor necrosis factor alpha inhibitors (TNFi) and the more recently developed anti-interleukin-17 (anti-IL-17)) (5).

History of psoriasis and psoriatic arthritis

Psoriasis is a several-thousand-year-old disease. It was discovered on Egyptian mummies. Galen (133–200 AD) identified psoriasis as a skin disease and was the first to call it psoriasis, based on the Greek word *psora*, which means to itch. Psoriasis was believed to be contagious, and was confused with leprosy. The skeletal remains of nine males and one female dating from the fifth century AD, unearthed in 1983 from the tomb of Paulus in the Byzantine monastery of Martyrius in the Judean desert, showed visual and radiographic features consistent with PsA. The presence of these cases of PsA within a desert monastery indicates that people suffering from psoriasis used to be isolated (6, 7). In the 1840s psoriasis was finally distinguished from leprosy. In the 1960s PsA was identified as a specific clinical entity (6). The first classic description of the clinical features of PsA was published in 1973 by Moll and Wright (8). They concluded that epidemiological, clinical, radiological, and serological evidence suggests that PsA is a specific entity rather than the coincidental occurrence of two common diseases, psoriasis and RA. They defined PsA as psoriasis associated with inflammatory arthritis (peripheral arthritis and/or spondylitis) with a usually negative serological test for RF. Using these criteria, Moll and Wright described five subgroups of PsA: involvement of DIP joint only, asymmetrical oligoarthritis, polyarthritis, spondylitis, and arthritis mutilans (Table 1).

Epidemiology of psoriatic arthritis

PsA is the most frequent subtype of SpA, followed by AS and undifferentiated spondyloarthritis (USpA) (9). PsA usually starts at 30 to 50 years of age, but PsA can begin as early as during childhood. The mean time between the occurrence of psoriasis and PsA is 10 years.

TABLE 1 The Moll and Wright Criteria for psoriatic arthritis proposed in 1973 and five subgroups of psoriatic arthritis (modified according to reference No. 8)

TABLICA 1. Mollovi i Wrightovi kriteriji za psorijatični artritis predloženi 1973. godine i pet oblika psorijatičnog artritisa (prilagođeno prema referenciji br. 8)

<p>Moll and Wright Diagnostic Criteria for PsA * Inflammatory arthritis (peripheral arthritis and/or sacroiliitis or spondylitis) Presence of psoriasis Usual absence of serological tests for rheumatoid factor</p> <p>Based on these criteria Moll and Wright described five subgroups of PsA: DIP joint only Asymmetrical oligoarthritis Polyarthritis Spondylitis Arthritis mutilans</p>
--

sensitivity 91%; specificity 98% / senzitivnost 91%; specifičnost 98%
 Legend: PsA – psoriatic arthritis / psorijatični artritis

The mean age of psoriasis onset appeared to be similar among patients with skin disease alone and in those with PsA. In 10 to 15% of patients psoriasis and PsA start simultaneously, and in 5–10% of patients PsA either starts before skin involvement, or skin involvement does not occur (10, 11, 12). The prevalence of PsA among patients with psoriasis is around 30% (varying from 6% to 42%) (13, 14). It is higher in Europe and the USA. However, in Asian countries, the prevalence of PsA among patients with psoriasis has been estimated to be less than 10% (15). The annual incidence of PsA in patients with psoriasis is 2 to 3%. Patients with severe psoriasis and nail changes are at greater risk of developing PsA (16). A number of studies have examined the overall prevalence and incidence of PsA in countries all over the world. The reported numbers differ, depending on the criteria used and the geographic region. PsA has an estimated prevalence of below 0.5 % in the general population and is generally distributed equally across men and women. Prevalence and incidence rates of PsA are higher in Europe and Northern America than in Asia (Table 2) (17).

There is a trend of rising PsA incidence in some countries. Although these findings might be explained by an increased awareness of the patients and physicians, there is still a high prevalence of undiagnosed PsA in patients with psoriasis (up to 30%) (11, 18). Because skin psoriasis precedes the onset of PsA in the majority of cases, dermatologists have an important role in screening psoriasis patients for PsA, especially those with rheumatic symptoms. There are several validated screening tools (questionnaires) developed with the aim of helping dermatologists and GPs identify patients who might suffer from PsA: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST), the Toronto Psoriatic Arthritis Screening (ToPAS and ToPAS2), and the Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation (PASE) ques-

tionnaire. They have comparable sensitivities and specificities (19, 20, 21, 22). PEST is a simple screening tool frequently used by non-rheumatologists to screen psoriasis patients for signs or symptoms of PsA (21). If a total score is indicative of PsA, it is recommended to refer these patients to a rheumatologist for further assessment (Table 3).

The Toronto Psoriatic Arthritis Screen 2 (ToPAS 2) is a screening instrument for identifying PsA both in patients with psoriasis and in individuals from the general population. It includes 13 questions about the psoriasis, nail lesions, joint pain and swelling, back pain and stiffness, and dactylitis. The questionnaire contains images representing skin and nail lesions, joint disease, and dactylitis to help physicians recognize the symptoms. It has a specificity of 82.7% and a sensitivity of 87.2% in recognizing patients with PsA (19, 22). In real world settings these screening tools seem to have insufficient sensitivity but a good specificity when used by dermatologists (23). Despite the insufficient sensitivity of these screening tools, non-rheumatologists (GPs and dermatologists) should be encouraged to regularly screen their patients for signs or symptoms of PsA. It seems that no clinical type of psoriasis is specifically associated with PsA, including pustular psoriasis of the palms and soles, but patients with psoriasis and PsA have more severe skin disease. Rouzaud found that there is a trend towards an association between the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and the PsA risk (mean difference 3.39) and a higher frequency of nail changes (Odds Ratio (OR) 2.92), particularly onycholysis (OR 2.38) (24). Moreover, Rouzaud confirmed that nail psoriasis is also associated with distal interphalangeal joint arthritis. Therefore, it is recommended that psoriasis patients with such clinical features (high PASI score and nail changes) should be closely monitored for early detection of PsA (24).

Prevalence estimates of PsA in Europe range from 0.05% in Turkey and the Czech Republic to 0.42% in Italy (Table 2) (25, 26, 27). Prevalence estimates of PsA in South America and Asia are lower than in Europe, and range from 0.02% in China to 0.07% in Argentina (Table 2) (28, 10). The prevalence and incidence rates of PsA for the year 2002 in Denmark were low. According to the Moll and Wright and CASPAR criteria, the prevalences were 0.15% and 0.14%, respectively. The annual incidence rates based on new self-reported cases in 2002 were 6/100,000 person-years and 11/100,000 person-years, respectively (29). A recent epidemiological study from Denmark revealed a rising trend of PsA incidence. Incidence rates of PsA in Denmark increased from 7.3 in 1997 to a peak incidence of 27.3 in 2010 (per 100,000 person-years). There was a slight female predominance ranging from 50.3% (1998) to 59.2% (2010), and the mean age at the time of diagno-

TABLE 2 Prevalence and incidence rates of psoriatic arthritis in the general population
 TABLICA 2. Stope incidencije i prevalencije psorijatičnog artritisa u općoj populaciji

Country	PsA prevalence	PsA incidence	Male to female ratio	Reference
Denmark (for the year 2002)	0.14 %	6 per 100,000 person-years	ND	Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Junker P. The occurrence of psoriatic arthritis in Denmark. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2008;67(10):1422–6. (No. 29)
Denmark (for the year 2010)	ND	27.3 per 100,000 person-years	1:1	Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017 May 8. pii: annrheumdis-2016-210963. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210963. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28483767. (No.18)
Iceland	0.14 %	ND	1:2	Love TJ, Gudbjornsson B, Gudjonsson JE, Valdimarsson H. Psoriatic arthritis in Reykjavik, Iceland: prevalence, demographics, and disease course. <i>J Rheumatol.</i> 2007; 34(10):2082–8. (No.12)
Finland (for the year 1995)	ND	6.1 per 100,000 of the adult population	1.3:1.	Kaipainen-Seppänen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. <i>Br J Rheumatol.</i> 1996;35(12):1289–91. (No.30)
Finland (for the year 2000)	ND	23 per 100,000 of the adult population	ND	Savolainen E, Kaipainen-Seppänen O, Kröger L, Luosujärvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. <i>J Rheumatol.</i> 2003;30(11):2460–8. (No. 31)
Sweden	0.25%	ND	more prevalent in women	Haglund E, Bremander AB, Petersson IF, et al. Prevalence of spondyloarthritis and its subtypes in southern Sweden. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011;70(6):943–8. (No. 9)
United Kingdom	0.19 %	ND	ND	Ogdie A, Langan S, Love T, et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2013;52(3):568–75. (No. 32)
Czech Republic	0.05 %	3.6 per 100,000 persons	ND	Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. <i>Scand J Rheumatol.</i> 2010;39(4):310–7. (No. 26)
Italy	0.42%.	ND	ND	De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. <i>Scand J Rheumatol.</i> 2007;36(1):14–21. (No. 27)
Turkey	0.05%	ND	ND	Cakir N, Pamuk ÖN, Derviş E, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsra study. <i>Rheumatol Int.</i> 2012;32(4):895–908. (No. 25)
China	0.02%	ND	ND	Liao ZT, Pan YF, Huang JL, et al. An epidemiological survey of low back pain and axial spondyloarthritis in a Chinese Han population. <i>Scand J Rheumatol.</i> 2009;38(6):455–9. (No. 28)
Minnesota/USA	0.16 %	7.2 per 100,000 persons	1.5:1	Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. <i>J Rheumatol.</i> 2009;36(2):361–7. (No. 11)
Argentina	0.07%	6.3 per 100,000 person-years	ND	Soriano ER, Rosa J, Velozo E, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: a 6-year health management organization-based study. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2011;50(4):729–34. (No. 10)

Legend: PsA – psoriatic arthritis / psorijatični artritis; ND – no data / nema podataka

sis was 47–50 years. Incidence rates were highest for women and patients aged 50–59 years, respectively (18). An epidemiological study on PsA from Reykjavik, Iceland, revealed a prevalence of PsA of at least 0.14%. The disease was strikingly more common in women. The female to male ratio was close to 2:1. The

mean age at skin disease onset was 23 years, with a significantly earlier onset in women (age 20 years in women vs 26 years in men; $p = 0.01$), but there was no significant difference for age at the time of onset of joint disease (12). The annual incidence of PsA in Finland for the year 1995 in the population of 5/21 central

TABLE 3 Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire for psoriatic arthritis in patients with psoriasis (modified according to reference No. 21)

TABLICA 3. Upitnik PEST (engl. Psoriasis Epidemiology Screening Tool) probira na psorijatični artritis u bolesnika sa psorijazom (prilagođeno prema referenciji br. 21)

Score 1 point for each question answered in the affirmative. A total score of 3 or more is indicative of PsA	yes	no
Have you ever had a swollen joint (or joints)?		
Has a doctor ever told you that you have arthritis?		
Do your fingernails or toenails have holes or pits?		
Have you had pain in your heel?		
Have you had a finger or toe that was completely swollen and painful for no apparent reason?		

sensitivity 92%; specificity 78% / osjetljivost 92%; specifičnost 78%
Legend: PsA – psoriatic arthritis / psorijatični artritis

hospital districts was 6.1 per 100,000 of the adult population. The mean age at diagnosis was 46.8 years. The peak incidence occurred in the 45–54 year age group. The male to female ratio was 1.3:1 (30). Savolainen reported a higher incidence of PsA among adults than was previously reported from Finland. In this report the annual incidence of PsA, in a defined population of adult inhabitants of Kuopio in the year 2000, was 23/100,000. The mean age at diagnosis was 48.7 years (31). In Sweden the prevalence of PsA was estimated at 0.25%. PsA was more prevalent in women (9). The Health Improvement Network (THIN) is a large population-based medical records database in the UK, and is an important resource for the study of PsA. From the 4.8 million adult patients registered in that database, 9045 patients had at least one medical code for PsA, giving an overall prevalence of 0.19%. Among confirmed psoriasis patients, the prevalence of PsA was 8.6%. PsA was more prevalent among patients with severe psoriasis (OR 3.34), obesity (OR 1.77), and duration of psoriasis for ≥ 10 years (OR 7.42) in the fully adjusted model (32). The total annual incidence of PsA in the Czech Republic in adults aged 16 years or older was 3.6/100,000 and the prevalence of PsA was 0.049% (26). The first population-based study conducted in Italy on a target adult population of 20,882 individuals established a very high PsA prevalence of 0.42% (27). The prevalences of psoriasis and PsA in western Turkey were 0.424 % and 0.050%, respectively (25). The prevalence of PsA among patients with psoriasis is relatively higher in Greece compared to other ethnic-based studies. The Greek study included patients with psoriasis 52% of which were male and 48% female. Their median age was 51.41 years, with a median psoriasis-presenting age of 34.52 years. Of these patients 30% had PsA, and among these 51% had psoriatic nail disease (33). A large epidemiological study performed

TABLE 4 Amor criteria for the classification of spondyloarthropathies published in 1990 (modified according to reference No. 37)

TABLICA 4. Amorovi kriteriji za klasifikaciju spondiloartritisa objavljeni 1990. (prilagođeno prema referenciji br. 37)

There is no entry criterion. A score of 6 or more classifies a patient as having SpA.	Score
A. Clinical symptoms or history	
Lumbar or dorsal pain at night or morning stiffness	1
Asymmetrical oligoarthritis	2
Buttock pain (alternating buttock pain)	1 (2)
Sausage-like toe or digit	2
Heel pain or other well-defined enthesopathy	2
Uveitis	1
Nongonococcal urethritis or cervicitis within 1 month before the onset of arthritis	1
Acute diarrhea within one month before the onset of arthritis	1
Psoriasis, balanitis, or inflammatory bowel disease (ulcerative colitis or Crohn's disease)	2
B. Radiological findings	
Sacroiliitis (bilateral grade 2 or unilateral grade 3)	3
C. Genetic background	
Presence of HLA-B27 and/or family history of ankylosing spondylitis, reactive arthritis, uveitis, psoriasis, or inflammatory bowel disease	2
D. Response to treatment	
Clear-cut improvement within 48 h after NSAIDs intake or rapid relapse of the pain after their discontinuation	2

Legend: SpA – spondyloarthritis / spondiloartritis; NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug / nesteroidni protuupalni lijekovi; HLA – human leukocyte antigen / HLA – humani leukocitni antigen

in Olmsted County, Minnesota, USA, revealed a trend of rising PsA incidence and prevalence. The PsA incidence cohort comprised 147 adult subjects, of which 61% were males, with a mean age of 42.7 years. The overall age- and sex-adjusted annual incidence of PsA per 100,000 was 7.2, with a higher incidence in males (9.1) than females (5.4). The age- and sex-adjusted incidence of PsA per 100,000 increased from 3.6 between 1970–1979 to 9.8 between 1990–2000 (p for trend 0.001). The point prevalence per 100,000 was 0.158% in 2000, with a higher prevalence in males (0.193%) than females (0.127%). At incidence, most PsA subjects had oligoarticular involvement (49%) with enthesopathy (29%) (11). The incidences and prevalences of PsA in Buenos Aires, Argentina, and Latin American countries were similar to those reported in other studies from Europe and the USA. In the study period, 138,288 persons contributed a total of 558,878 person-years, of whom 35 developed PsA (incidence risk-IR 6.26 cases per 100,000 person-years). There were 12

TABLE 5 European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) criteria for the classification of the spondyloarthropathy group as a whole published in 1991 (modified according to reference No. 38)

TABLICA 5. Klasifikacijski kriteriji općenito za grupu spondiloartritisa doneseni od Europske grupe za istraživanje spondiloartritisa (ESSG) i objavljeni 1991. (prilagođeno prema referenciji br. 38)

Entry criterion:	
Inflammatory spinal pain	or Synovitis asymmetric or predominantly in the lower limbs
And one or more of the following:	
Positive family history	Presence in first-degree or second-degree relatives of any of the following: ankylosing spondylitis, psoriasis, acute uveitis, reactive arthritis, inflammatory bowel disease
Inflammatory bowel disease	Past or present Crohn's disease or ulcerative colitis diagnosed by a physician and confirmed by radiographic examination or endoscopy
Psoriasis	Past or present psoriasis diagnosed by a physician
Urethritis, cervicitis, or acute diarrhea within one month before arthritis	Episode of diarrhea occurring within one month before arthritis Nongonococcal urethritis or cervicitis occurring within one month before arthritis
Buttock pain alternating between right and left gluteal areas	Past or present pain alternating between the right and left gluteal regions
Sacroiliitis	Bilateral grade 2–4 or unilateral grade 3–4, according to the following radiographic grading system: 0 = normal, 1 = possible, 2 = minimal, 3 = moderate, and 4 = ankylosis
Enthesopathy	Past or present spontaneous pain or tenderness at examination of the site of the insertion of the Achilles tendon or plantar fascia

sensitivity 87%; specificity 87% / osjetljivost 87%; specifičnost 87%

females (IR 3.64 cases per 100,000 person-years) and 23 males (IR 10.02 cases per 100,000 person-years). In January 2006, 65 prevalent cases were identified (prevalence 0.074%) (10). Among a Chinese population of patients with psoriasis 5.8% had PsA, of which 92% were newly diagnosed cases. Compared with patients without PsA, patients with PsA had more severe skin disease (mean PASI 9.7 vs. 6.0), a higher frequency of nail changes (46.4% vs. 21.0%), and scalp involvement (90.2% vs. 76.4%). The findings are consistent with the low prevalence of PsA among patients with psoriasis in Asia and confirm a high percentage of undiagnosed cases with active arthritis among PsA patients in dermatologists' offices (34). An investigation performed in the Han population of Dalang Town, China, confirmed a low prevalence of PsA in China (0.022%) (28). Although many studies have indicated a low

TABLE 6 Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (SpA) published in 2009 (modified according to references No. 40 and 41)

TABLICA 6. Kriteriji Međunarodnog društva za mjerenja u spondiloartritisu (ASAS) za aksijalni spondiloarthritis (SpA) objavljeni 2009. (prilagođeno prema referencijama br. 40 i 41)

Entry criteria:	
Patient with chronic back pain (≥3 months) and age at onset of back pain < 45 years	
or	
Sacroiliitis on imaging plus ≥1 SpA feature:	HLA-B27 plus ≥2 other SpA features:
SpA features :	Sacroiliitis on imaging (radiographs or MRI):
Inflammatory back pain**	Active (acute) inflammation on MRI highly suggestive on sacroiliitis associated with SpA*#
Arthritis	Definite radiographic sacroiliitis according to modified New York criteria
Enthesitis (heel)	
Uveitis	
Dactylitis	
Psoriasis	
IBD (Crohn's /colitis)	
Good response to NSAIDs	
Positive family history for SpA	
HLA-B27	
Elevated CRP	

sensitivity 82.9%; specificity 84.4%

/ Osjetljivost 82,9%; specifičnost 84,4%

*Active inflammatory lesions on MRI (STIR/post-gadolinium T1): bone marrow edema (osteitis), capsulitis, synovitis, enthesitis.

/ Aktivne upalne promjene (STIR/post-gadolinij T1): edem koštane srži (osteitis), kapsulitis, sinovitis, entezitis.

** The ASAS criteria for inflammatory back pain are fulfilled if at least four out of five parameters are present: age at onset <40 years, insidious onset, improvement with exercise, no improvement with rest, pain at night (with improvement upon getting up). / Kriteriji ASAS-a za upalnu bol u leđima ispunjeni su ako su prisutna najmanje četiri od pet parametara: dob pri nastupu križbolje < 40 godina, podmukao nastup, poboljšanje vježbanjem, bez poboljšanja s odmaranjem, bol noću (uz poboljšanje nakon ustajanja).

*Chronic inflammatory lesions on MRI (normally T1): sclerosis, erosions, fat deposition, bony bridges/ankylosis. / Kronične upalne promjene (obično T1): skleroza, erozije, masna degeneracija, koštana premoštenja/ankiloza.

Legend: SpA – spondyloarthritis / spondiloarthritis; MRI – magnetic resonance imaging / magnetska rezonancija; HLA – human leukocyte antigen / humani leukocitni antigen; IBD – inflammatory bowel disease / upalna bolest crijeva; CRP – C-reactive protein / C-reaktivni protein; NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drug / nesteroidni protuupalni lijekovi

prevalence rate of PsA in patients with psoriasis in the Japanese population, the rate is gradually increasing every year and is estimated to be over 10% . In Japan,

TABLE 7 Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis (SpA) published in 2011 (modified according to reference No. 42)

TABLICA 7. Kriteriji Međunarodnog društva za mjerenja u spondiloartritisu (ASAS) za periferni spondiloartritis (SpA) objavljeni 2011. (prilagođeno prema referenciji br. 42)

Entry criterion:	
Arthritis or enthesitis or dactylitis	
or	
plus ≥1 of:	plus ≥2 of the remaining:
Psoriasis	Arthritis
Inflammatory bowel disease – IBD	Enthesitis
Preceding infection	Dactylitis
HLA-B27	IBP in the past
Uveitis	Positive family history for SpA
Sacroiliitis on imaging (radiographs or MRI)	

sensitivity 77.8%; specificity 82.2%

/ Osjetljivost 77,8%; specifičnost 82,2%

Legend: MRI – magnetic resonance imaging / magnetska rezonancija; HLA – human leukocyte antigen / humani leukocitni antigen; IBD – inflammatory bowel disease / upalna bolest crijeva; SpA – spondyloarthritis / spondiloartritis

there was a male predominance. The mean onset age of PsA was 45 years, and the mean onset age for cutaneous psoriasis was under 36 years. The mean time between the occurrence of psoriasis and PsA was 11.2 years, whereas that in patients in whom psoriasis was preceded by arthritis was 4.4 years. The polyarthritis type was most common (36%), followed by the distal interphalangeal (26%) and oligoarthritis (22%) types. Back pain was present in 34.3% of patients. Enthesitis and dactylitis were observed in 28.3% and 59.2%, respectively (35).

Diagnostic and classification criteria for psoriatic arthritis

Aggarwal defined the diagnostic and classification criteria and pointed out the main differences between them (36).

Diagnostic criteria are a set of signs, symptoms, and tests designed for use in routine clinical settings to guide the physicians in care of the individual patient. They must reflect all the different features of a disease, and be able to accurately identify as many individuals with the condition as possible. There are only a few validated diagnostic criteria in rheumatology (36). As PsA is very heterogeneous disease, the clinical picture may change over the disease course in an individual patient, and there is no golden diagnostic standard for PsA. That is why diagnostic criteria for PsA have not yet been developed and validated.

Classification criteria are primarily intended to create defined cohorts for clinical research. When used in clinical settings they cannot capture all patients with a specific disease, but rather the majority of patients with shared key features. Classification criteria have a high specificity with a somewhat lower sensitivity (36). Only physicians considering the features of individual patients (regardless of the classification criteria) can establish a diagnosis for an individual patient.

The first classification criteria for PsA were proposed by Moll and Wright in 1973. They are the oldest and most widely known guide to diagnosing psoriatic arthritis (8). SpA was formally classified in the Amor criteria in 1990 (Table 4).

The Amor criteria are a list of signs based on a scoring system of laboratory, radiological, and clinical features and do not require an entry criterion. Although sacroiliitis is not mandatory for the diagnosis of SpA when using the Amor criteria, it has the highest score and is considered to be very specific for SpA (37). In 1991, The European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) derived classification criteria intended to capture a wide spectrum of SpA (seronegative oligoarthritis, dactylitis or polyarthritis of the lower extremities, heel pain due to enthesitis). Although the intention of the criteria was aimed at a diagnostic classification of the SpA group as a whole, particular types of SpA, including PsA, can be identified from the published classification criteria as well (Table 5). For the first time, it was recognized that PsA can actually also occur in the absence of psoriasis (38). In 1999, McGonagle proposed a definition of PsA based on enthesopathy, explaining the wide clinical picture of PsA in terms of enthesitis. McGonagle divided the wide clinical spectrum of PsA into common arthropathies (polyarthritis, spinal inflammation, peripheral enthesitis, distal interphalangeal joint arthritis, monoarthritis/oligoarthritis, dactylitis-sausage digits), uncommon arthropathies (palmar plantar pustulosis, synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteolysis – SAPHO syndrome, spondylodiscitis, arthritis mutilans, onycho-pachydermo-periostitis, chronic multifocal recurrent osteomyelitis), and other features (arthralgia, chest pain). There is a significant problem with evaluation of the original McGonagle criteria set because of magnetic resonance imaging (MRI) requirements. Perhaps that is the reason they are not widely used. Nowadays it is likely that ultrasonographic evidence of enthesopathy might substitute MRI (39). In 2009, the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) derived the classification criteria for axial SpA, and in 2011 the classification criteria for peripheral SpA (Table 6, Table 7).

The ASAS criteria for axial SpA and peripheral SpA can be used in combination among the entire SpA pop-

TABLE 8 Classification criteria for psoriatic arthritis (CASPAR criteria) published in 2006 (modified according to references No 2 and 43)
 TABLICA 8. Klasifikacijski kriteriji za psorijatični artritis (kriteriji CASPAR) objavljeni 2006. (prilagođeno prema referencijama br. 2 i 43)

The CASPAR criteria include established inflammatory articular disease of the joint, spine, or enthesitis with at least 3 of 5 points from the following features (evidence of psoriasis can account for either one point or two points):	Explanation	Score
A. Current psoriasis	Current psoriatic skin or scalp disease as judged by a dermatologist or rheumatologist	2
B. A personal history of psoriasis (unless current psoriasis is present)	History of psoriasis according to the patient or a family doctor, dermatologist, or rheumatologist	1
C. A family history of psoriasis (unless current psoriasis is present or there is a personal history of psoriasis)	History of psoriasis in a first- or second-degree relative according to the patient	1
D. Typical psoriatic nail dystrophy including onycholysis, pitting, and hyperkeratosis	Observed on current physical examination	1
E. Current dactylitis or history of dactylitis recorded by a rheumatologist	Swelling of an entire digit observed on current physical examination or recorded by a rheumatologist	1
F. Negative rheumatoid factor	Based on reference range at local laboratory; there is preference for ELISA, latex is not acceptable	1
G. Juxta-articular new bone formation	Ill-defined ossification near joint margins (excluding osteophyte formation) on plain radiographs of hand or foot	1

sensitivity 91.4%; specificity 98.7% / osjetljivost 91,4%; specifičnost 98,7%

Legend: ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay / ELISA: imunoenzimski test

ulation, including patients with PsA. In patients with predominantly axial involvement (back pain), with or without peripheral manifestations, the ASAS criteria for axial SpA should be applied. The criteria for peripheral SpA are applicable to patients with peripheral arthritis (usually predominantly of the lower limbs and/or asymmetric arthritis), and/or enthesitis, and/or dactylitis. In the entire SpA population, sensitivity and specificity of the combined use of the two sets of criteria is 79.5% and 83.3%, respectively (40, 41, 42). The classification for psoriatic arthritis criteria (CASPAR criteria) were published in 2006 (Table 8). They were developed by the Group for Research and Assessment of Psoriasis and PsA (GRAPPA). The CASPAR criteria are easy to use in epidemiological studies. The specificity and sensitivity of these criteria is very high (98.7% and 91.4%, respectively). Although they are not diagnostic criteria, the CASPAR criteria have been gaining acceptance in both research and clinical practice (43).

Conclusion

As the diagnostic criteria for psoriatic arthritis have not been validated, it is difficult to determine the epidemiology of PsA due to the absence of universally accepted diagnostic criteria. Most patients with a clinical diagnosis of SpA fulfill several classification criteria sets at the same time (44). The CASPAR classification criteria for PsA, developed in 2006 by the GRAPPA, define PsA for the purpose of enrolling patients in clinical trials, but these classification criteria, due to their very high sensitivity and specificity, can also provide

guidance to physicians for diagnosing PsA in everyday clinical practice.

CONFLICT OF INTEREST DECLARATION: The authors have no conflict of interest.

IZJAVA AUTORA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

LITERATURE

1. Bijlsma JW, Hachulla E, Editors. Euler textbook on rheumatic diseases. Second edition. London: BMI publishing group Ltd; 2016.
2. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(10):957–70.
3. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3): 377–90.
4. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(12):1460–8.
5. Babić-Naglić D, Laktasić N, Jajić Z, et al. ; Croatian Society for Rheumatology. [Proposal of Croatian Society for Rheumatology for anti-TNF-alpha therapy in adult patients with spondyloarthritis]. *Reumatizam.* 2007;54(1):20–30.
6. National Psoriasis Foundation [internet]. Portland Oregon: The National Psoriasis Foundation (NPF); c2017 [cited 2017 June 23]. Available from <https://www.psoriasis.org/advance/history-psoriasis>. Approached: 30.06.2017.
7. Zias J, Mitchell P. Psoriatic arthritis in a fifth-century Judean Desert monastery. *Am J Phys Anthropol.* 1996;101(4):491–502.
8. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3:55–78.
9. Haglund E, Bremander AB, Petersson IF, et al. Prevalence of spondyloarthritis and its subtypes in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):943–8.

10. Soriano ER, Rosa J, Vellozo E, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: a 6-year health management organization-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(4):729–34.
11. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol*. 2009;36(2):361–7.
12. Love TJ, Gudbjornsson B, Gudjonsson JE, Valdimarsson H. Psoriatic arthritis in Reykjavik, Iceland: prevalence, demographics, and disease course. *J Rheumatol*. 2007;34(10):2082–8.
13. Mease PJ, Gladman DD, Helliwell P, et al. Comparative performance of psoriatic arthritis screening tools in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):649–55.
14. López Estebarán JL, Zarco-Montejo P, Samaniego ML, García-Calvo C; PREVAL Study Group. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis in psoriasis patients in Spain. Limitations of PASE as a screening tool. *Eur J Dermatol*. 2015; 25(1):57–63.
15. Tam L-S, Leung Y-Y, Li EK. Psoriatic arthritis in Asia. *Rheumatology* 2009;48:1473–7.
16. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(4): 915–23.
17. Liu JT, Yeh HM, Liu SY, Chen KT. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World J Orthop*. 2014;5(4): 537–43.
18. Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. *Ann Rheum Dis*. 2017 May 8. pii: annrheumdis-2016-210963. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210963. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28483767.
19. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis [internet]. Seattle Washington: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA); c2017 [cited 2017 June 23]. Available from: www.grappanetwork.org/assets/PDFs/psa%20care%20report%20-%20final.pdf. Approached: 30.06.2017.
20. Dominguez P, Husni ME, Garg A, Qureshi AA. Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation (PASE) questionnaire and the role of dermatologists: a report from the GRAPPA 2009 annual meeting. *J Rheumatol*. 2011;38(3):548–50.
21. Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, Waxman R, Helliwell PS. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(3):469–74.
22. Tom BD, Chandran V, Farewell VT, Rosen CF, Gladman DD. Validation of the Toronto Psoriatic Arthritis Screen Version 2 (ToPAS 2). *J Rheumatol*. 2015;42(5):841–6.
23. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(5):736–40.
24. Rouzaud M, Sevrain M, Villani AP, et al. Is there a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28 (Suppl 5):17–26.
25. Cakır N, Pamuk ÖN, Derviş E, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int*. 2012;32(4):895–908.
26. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(4):310–7.
27. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(1):14–21.
28. Liao ZT, Pan YF, Huang JL, et al. An epidemiological survey of low back pain and axial spondyloarthritis in a Chinese Han population. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(6):455–9.
29. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Junker P. The occurrence of psoriatic arthritis in Denmark. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10):1422–6.
30. Kaipiainen-Seppänen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. *Br J Rheumatol*. 1996;35(12):1289–91.
31. Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Kröger L, Luosujärvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol*. 2003;30(11):2460–8.
32. Ogdie A, Langan S, Love T, et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(3):568–75.
33. Papadavid E, Katsimbri P, Kapniari I, et al. Prevalence of psoriatic arthritis and its correlates among patients with psoriasis in Greece: results from a large retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(10):1749–52.
34. Yang Q, Qu L, Tian H, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(12):1409–14.
35. Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al.; Working Group of the Epidemiological Survey in the Japanese Society for Psoriasis Research. Epidemiological analysis of psoriatic arthritis patients in Japan. *J Dermatol*. 2016;43(10):1193–6.
36. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(7):891–7.
37. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990;57(2):85–9.
38. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991; 34(10):1218–27.
39. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:1080–6.
40. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, 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;68:777–83.
41. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 (Suppl II):ii1–ii44.
42. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:25–31.
43. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665–73.
44. Bakker P, Moltó A, Etcheto A, et al. The performance of different classification criteria sets for spondyloarthritis in the worldwide ASAS-COMOSPA study. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19(1):96.

PATOGENEZA PSORIJATIČNOG ARTRITISA

PATHOGENESIS OF PSORIATIC ARTHRITIS

Srđan Novak, Tatjana Zekić

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za internu medicinu,
Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju

Klinika za internu medicinu

Klinički bolnički centar Rijeka

Krešimirova 42

51000 Rijeka

Hrvatska

tel.: 051/658-188

e-mail: srđan.novak@gmail.com

Primljeno/Received: 14. 7. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 1. 8. 2017.

SAŽETAK

Nastanak psorijatičnog artritisa povezuje se s genetskim i imunskim čimbenicima te čimbenicima okoliša. Psorijaza i psorijatični artritis povezani su s alelima MHC-a razreda I; psorijaza s HLA-C*06, a psorijatični artritis s HLA-B*08, B*27, B*38 i B*39. Prirođena i stečena imunost pridonose patogenezi psorijatičnog artritisa. Ključni citokini u patogenezi psorijatičnog artritisa jesu IL-12/23, IL-17A i TNF- α zbog čega je dosadašnje liječenje usmjereno prema njihovoj blokadi. Erozijske promjene posredovane su signalnim putovima NF- κ B, IL-17 i RANKL. Recentne studije naglašavaju biomehaničko naprezanje tetiva i mikrotraumu kao inicijalne faktore upale. Supklinička upala crijeva i disbioza crijevnog mikrobioma također su mogući pokretači bolesti. Dosadašnje spoznaje o ključnim molekulama u patogenezi psorijatičnog artritisa otvaraju putove novim istraživanjima i mogućnostima liječenja.

KLJUČNE RIJEČI: Psorijatični artritis – genetika, imunologija, metabolizam; HLA antigeni – genetika; Genska sklonost bolesti; Interleukin -17 – imunologija, metabolizam; Interleukin-23 – imunologija, metabolizam; T-limfociti – imunologija

ABSTRACT

The occurrence of psoriatic arthritis is associated with genetic, immune, and environmental factors. Psoriasis and psoriatic arthritis are associated with MHC class I gene alleles; psoriasis with HLA-C*06, and psoriatic arthritis with HLA-B*08, B*27, B*38, and B*39. Both innate and adaptive immunity contribute to the pathogenesis of psoriatic arthritis. Key cytokines in the pathogenesis of psoriatic arthritis are IL 12/23, IL 17A, and TNF α , which is why current treatment aims at blocking them. Bone erosions are mediated by NF- κ B, IL-17, and RANKL signaling pathways. Recent studies emphasize biomechanical stress on tendons and microtrauma as initial factors of inflammation. Subclinical gut inflammation and microbial dysbiosis are possible triggers of disease, too. Recently acquired knowledge about key molecules in the pathogenesis of psoriatic arthritis will lead to new investigations and treatment opportunities.

KEYWORDS: Arthritis, psoriatic – genetics, immunology, metabolism; HLA antigens – genetics; Genetic predisposition to disease; Interleukin-17 – immunology, metabolism; Interleukin-23 – immunology, metabolism; T- lymphocytes – immunology

Uvod

Iako točna patogeneza psorijatičnog artritisa (PsA) nije potpuno poznata, danas postoje mnogi dokazi o tome da genetička predispozicija i različiti vanjski faktori dovode do imunskih poremećaja odgovornih za nastanak bolesti.

Genetička predispozicija

PsA se smatra nasljednom poligenomskom bolešću. Rizik pojavnosti (definiran kao rizik od pojave bolesti u braće/1. rođaka prema riziku u općoj populaciji) viši je od 27, što je znatno više od rizika pojavnosti psorijaze ili reumatoidnog artritisa (1).

Psorijaza i PsA povezani su s alelima MHC-a (engl. *major histocompatibility complex*) razreda I. U PsA je češća frekvencija haplotipova HLA-B*08, B*27, B*38, B*39 i HLA-C*06. Alel HLA-C*0602 najjače je povezan sa psorijazom, ali je također rizični faktor za PsA te je povezan s kasnom dijagnozom PsA u bolesnika sa psorijazom (2). Pojedini podtipovi tih alela povezani su s različitim fenotipovima, uključujući simetričnu ili asimetričnu aksijalnu bolest, entezitis, daktilitis i sinovitis. Za razliku od simetričnog sakroileitisa, asimetrični sakroileitis karakterističan za PsA nije povezan s HLA-B*27:06, nego pokazuje jaku povezanost s haplotipom B*08:01-C07:01. Daktilitis je povezan s B*27:05 i s B*08:01, dok je klinička slika koja obuhvaća ponajprije sinovijsku patologiju povezana s B*08:01. Pojava kliničkog entezitisa, kao karakterističnog obilježja PsA, povezana je s alelima B*27:05 i C*01:02 (3).

Geni za *killer* imunoglobulinski receptor (KIR), osobito KIR2DS2 koji se nalaze na kromosomu 19, a rabe HLA-C za ligand, također su geni povezani sa PsA (4).

Analiza genoma pokazala je povezanost polimorfizma gena koji kodiraju receptor interleukina 23 (IL-23R) uz varijante genske ekspresije (TNIP1) nuklearnog faktora κ B (NF- κ B) i signalizacije (TNFAIP3) te TNF-ekspresije sa PsA. Studije povezanosti genoma definirale su dodatni rizik od PsA u pacijenata sa psorijazom za alele koji uključuju interleukin 12A (IL-12A), interleukin 12B (IL-12B), IL-23R i gene koji reguliraju NF- κ B (5).

Vanjski čimbenici

Postoji više čimbenika okoliša koji utječu na razvoj PsA. Oni uključuju debljinu, tešku psorijazu, psorijazu vlasišta, genitalnu i inverznu (ili intertriginoznu) psorijazu, psorijazu nokata, ozljede ili duboku leziju u ozlijeđenom području (Koebnerov fenomen) (6). U jednoj velikoj populacijskoj studiji dokazano je da je debljina povezana sa PsA (7).

Povijesno, infekcija se povezivala s etiopatogenezi PsA, a dvije novije studije potvrđuju povezanost infekcije i razvoja PsA (8, 9). Patisson i suradnici uspoređivali su prevalenciju vanjskih faktora kod 98 britanskih bolesnika sa PsA i 163 sa psorijazom tijekom 10 godina prije pojave artritisa. Utvrdili su da su fizička trauma, cijepjenje protiv rubeole, oralne ulceracije i promjena prebivališta povezani s pojavom PsA (8). U drugoj studiji Ester i suradnici našli su da su infekcije koje nalažu antibiotike, ozljede te zanimanja što iziskuju nošenje teškog tereta povezani sa PsA (9).

Novija istraživanja upućuju na utjecaj mikrobioma crijeva i upale crijeva na pojavu psorijatičnog artritisa (10). Pacijenti sa spondiloartritisima imaju poseban mikrobiom koji putem IL-23 reagira s imunskim sustavom. IL-23 izlučuje se iz epitela probavne cijevi (11) i njegova je produkcija povećana u pacijenata sa

spondiloartritisima, što će detaljnije biti opisano poslije.

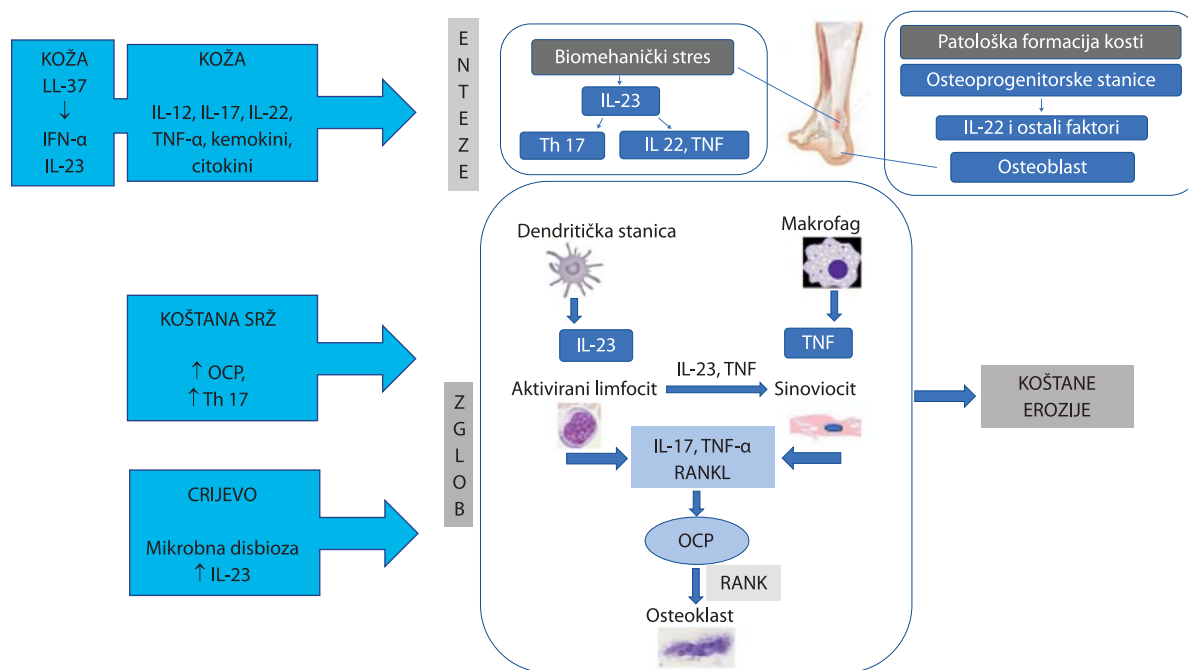
Danas ima puno dokaza da je enteza ključni izvor i pokretač upale u PsA te da je upravo mikrotrauma entezalnog tkiva odgovorna za pokretanje upalnog procesa kod genetički predisponirane osobe (12). Ljudske enteze u određenoj dobi pokazuju mikroozljede iako nije jasno radi li se samo o mehaničkom stresu ili o upali i početku bolesti (13). Fibrozna hrskavica u sklopu enteza avaskularno je područje visoko podložno mehaničkom stresu te je obilno prisutna u području skočnoga zgloba i stopala gdje se PsA često javlja. Takvih područja ima i u sakroilijakalnim i sternoklavikularnim zglobovima koji su često zahvaćeni u PsA, a radi se o sinovijskim zglobovima koji imaju perpendikularnu orijentaciju te u kojih je prilježna kost izložena istom tipu mehaničkog stresa kao i kod stopala (14). Doprinos mehaničkog stresa otvara novu poveznicu s kožom i noktima u PsA i Koebnerovim fenomenom, a njegovu razumijevanju znatno su pridonijela istraživanja daktilitisa magnetskom rezonancijom (15). Teorije mehaničkog stresa također nude objašnjenje zašto pacijenti s višim indeksom tjelesne mase u 4. i 5. desetljeću života češće razvijaju PsA (14).

Imunosni poremećaji

Dokazano je da limfociti T imaju važnu ulogu u psorijazi i PsA. Glavna uloga CD8+ T-limfocita potvrđena je povezanošću s alelima HLA razreda I i oligoklonskom ekspanzijom CD8+ (16). Sekvencijske analize nekih klonova stanica T sugeriraju da se radi o klonskoj ekspanziji induciranoj antigenima. U studijama sa PsA utvrđeno je da su neki T-klonovi zajednički sinovijskim membranama i kožnim lezijama, što sugerira da zajednički antigen, a radi se o antimikrobnim peptidima, upravlja T-staničnim imunskim odgovorom u zglobovima i koži u kojem sudjeluju imunski stanice prirodne i specifične imunosti (17, 18). Uloga B-stanica u PsA uglavnom je nepoznata iako su neke novije studije pokazale da su protutijela na peptide koji dijele homologne sekvencije s antigenima kože i enteza nađena u 85% bolesnika sa PsA (19).

U sinovijskoj tekućini psorijatičnog artritisa povećan je broj stanica tipa 17 koje uključuju CD4+ tip 17 pomoćničke T-stanice (Th-17) i tip 3 prirodnih limfocita (stanice koje proizvode interleukin 17A i interleukin 22) te limfocite CD4+CD8+ (20). Važnu ulogu u patogenezi PsA imaju i $\gamma\delta$ T-stanice, *natural-killer* (NK) stanice i mastociti koji su izvor IL-17, a njihov učinak s IL-23 ovisi o mjestu interakcije i kontekstu (11, 21).

Brojni radovi i recentna istraživanja naglašavaju središnju ulogu osi interleukin 23/interleukin 17 te



SLIKA 1. Patogenetski putevi u psorijatičnom artritisu (modificirano prema referenciji br. 16)

FIGURE 1 Pathogenic pathways in psoriatic arthritis (modified according to reference No. 16)

Kratice: IFN- α – interferon alfa; LL-37 – antibakterijski peptid LL-37; OCP – osteoklastni prekursor; RANK – receptor koji aktivira receptor NF- κ B; RANKL – RANK-ligand

citokinskog puta TNF- κ B u patogenezi psorijaze, PsA i aksijalnog spondiloartritisa (22, 23).

Interakcijom genetskih i vanjskih čimbenika upalni proces počinje na različitim mjestima (slika 1.). U kožnim psorijatičnim plakovima DNK oslobođena iz keratinocita veže se na antibakterijski peptid LL-37 i stimulira oslobađanje interferona α (INF- α) iz plazmocitoidnih dendritičkih stanica, aktivirajući kožne dendritičke stanice koje migriraju u drenažne limfne čvorove te pokreću diferencijaciju stanica Th-1 i Th-17 (18). Iz njih se u koži oslobađaju IL-12, IL-17, IL-22 i TNF- α te drugi citokini i kemokini. U koži bolesnika sa psorijazom postoje i brojne prirodne limfatične stanice kao što su $\gamma\delta$ T-stanice koje su dodatni izvor IL-17 (24).

Ekspanzija stanica Th-1 i Th-17 te osteoklastnih prekursora (engl. *osteoclast precursors* – OCP) zbiva se i u koštanoj srži (16).

U crijevima mikrobna disbioza (smanjena mikrobna raznolikost) može započeti upalu u ileocekumu i dovodi do oslobađanja IL-23 i Th-17-stanica. Posljedična nizvodna signalizacija dovodi do sekrecije upalnog citokina IL-17 i imunoregulatornog citokina IL-22 (25). Radovi koji govore o povećanoj frekvenciji supkličičke upale probavne cijevi i disbiozi u bolesnika sa PsA koje su usporedili sa zdravim kontrolama podupiru potencijalnu os probava-zglob u patogenezi PsA (26). Studije o genetici PsA podupiru primjenu terapija kojima je cilj IL-23 te kao potencijalne ciljeve identificiraju aminopeptidaze i mikrobiom probavne cijevi (10).

Kako je već prije rečeno, alternativa tom modelu jesu enteze kao inicijalno mjesto mišićno-koštane bolesti. U entezama IL-23, koji se oslobađa biomehaničkim stresom ili traumom na mjestu vezanja tetiva za entezu, aktivira stanice Th-17 i druge citokine, uključujući IL-22 i TNF- α , što rezultira upalom, erozijom kosti i njihovim patološkim formacijama. Dodatno, upala je povezana s novom populacijom prirodnih limfocita koji se nalaze u entezama i proizvode interleukin 17 (27). Mezenhimne stanice diferenciraju se u osteoblaste kao odgovor na IL-22 i druge signalne puteve formirajući entezofite u perifernim entezama, zglobovima i sindezmofite na kralježnici. Stanice Th-17, OCP i dendritičke stanice mogu doći u zglob iz priležćih enteza ili krvlju (28). Povećana ekspresija receptorskih aktivatora NF- κ B (RANK) liganda (RANKL) na sinoviocitima koji oblažu zglob, udružena je s povišenom razinom TNF, IL-17 i RANKL-a na infiltrirajućim stanicama, što dovodi do diferencijacije OCP-a u osteoklaste uz sinovitis i resorpciju kosti.

Tezu o povezanosti entezitisa, sinovitisa i promijenjene remodelacije kosti potvrđuje i mišji model u kojem dodavanje IL-23 dovodi do upalnog artritisa s dominacijom enteza, sličnog spondiloartritisu s erozijama kosti i formiranjem novih koštanih izdanaka (29). Drugi mišji model pokazao je da prekomjerna ekspresija IL-23 također dovodi do upale i erozivnog artritisa (30).

Sinovijsko tkivo u pacijenata sa PsA sličnije je sinoviji pacijenata sa spondiloartritisima nego onih s reumatoidnim artritisom s više prokrvljenosti, više neutrofila uz odsutnost protutijela protiv citruliniranog peptida (16, 31). U odnosu prema RA, u sinoviji zgloba u PsA manji je broj infiltrirajućih T-limfocita i plazmatskih stanica, dok je ekspresija TNF i IL-1, IL-6 i IL-18 slična u obje bolesti (32). Već je prije rečeno da je sinovija psorijatičnog artritisa bogata s IL-17 i funkcionalno aktivnim IL-17/RA-receptorima za IL-17 (16). Više istraživanja upućuje na to da IL-17 utječe na destrukciju kosti i hrskavice u upalnom artritisu, a to je potvrđeno i u kliničkim istraživanjima s lijekovima koji inhibiraju IL-17a (sekukinumab, iksekizumab) (33). Razumijevanju uloge IL-17 u patologiji zgloba pri PsA pridonosi i istraživanje Menona i suradnika koji su proučili sposobnost IL-17 da inducira matriksnu metaloproteinazu 3 (MMP-3) i citokine putem sinoviocita sličnih fibroblastima (FLS) uzetih iz sinovije PsA te uočili njihov robustan odgovor s IL-17. Primijećena je povećana produkcija IL-6, IL-8 i MMP-3 nakon izlaganja IL-17 u kulturi FLS-a pacijenata sa PsA (34). IL-17 potiče i koštane erozije povećanom ekspresijom RANKL-a – ključnog regulatora osteoklastogeneze. S druge strane, nizvodni efekti IL-17 utječu na sve važnije komponente patoloških događaja u koži i zglobu (35).

U dodatnom razumijevanju patogeneze PsA danas nam pomaže i sve bolje rasvjetljavanje intrastaničnih putova citokinskog signaliziranja, a to otvara i nove mogućnosti liječenja.

IL-23 veže se za IL-12R β 1 i IL-23R, što dovodi do aktivacije Tyk-2 (tirozin kinaza) i JAK-2 (Janus kinaza) te fosforilacije STAT-3 (engl. *signal transducer and activator of transcription*) i inducibilne κ B- α kinaze vodeći do aktivacije NF- κ B, a to za posljedicu ima pojačanu ekspresiju IL-17 i IL-23 (36).

IL-17A (IL-17) jedan je od 7 glikoproteina porodice IL-17 koji se veže na IL-receptore (IL-17RA/IL-17RC), prisutne u različitim stanicama što sudjeluju u patogenezi PsA. IL-17RA i IL-17RC djeluju preko specifičnih domena SEFIR (engl. *similar expression to fibroblast growth factor genes* – SEF i IL-17R) zajedno s adaptorskim proteinom Act-1 koji je povezan s inducibilnom I κ B-kinazom, nužnom za neutrofiliju induciranu s IL-17 (37, 38). Fosforilacija Act-1 dovodi do aktivacije NF- κ B-aktivatora proteina 1 (AP-1) (38). To je samo jedan od načina kako os IL-23/17 utječe na aktivaciju NF- κ B-putova.

TRAF-6 (engl. *tumor necrosis factor receptor-associated factors*) ključna je signalna komponenta za RANK-receptor koja vodi aktivaciji NF- κ B te protoonkogenih transkripcijskih faktora c-Fos i c-Jun što dovode do produkcije MMP-a i drugih enzima razarača (39). Malene molekule kao što su inhibitori JAK, od

kojih su baricitinib i tofacitinib već odobreni za liječenje reumatoidnog artritisa, sada se istražuju i u liječenju PsA. Druga malena molekula, apremilast, koja je inhibitor fosfodiesteraze 4, specifične za ciklički adenzin monofosfat (cAMP), povisuje intracelularne razine cAMP-a i time smanjuje ekspresiju TNF- α , IL-23, IL-17 te drugih citokina važnih u patogenezi psorijaze i PsA (40, 41).

Zaključak

Interakcija genetskih i vanjskih čimbenika pokreće imunosne procese dovodeći do kožnih i zglobnih manifestacija psorijatičnog artritisa. S obzirom na to da T-stanice prepoznaju iste antigene u koži i zglobu bolesnika sa psorijatičnim artritisom, a os IL-23/IL-17 ključna je u patogenezi obje bolesti te je terapijska neutralizacija IL-17A i IL-23/IL-12 učinkovita u obje bolesti, sve se češće pomišlja da su psorijaza i psorijatični artritis jedna bolest s različitim obilježjima, a različita ekspresija citokina u različitim tkivima mogla bi objasniti različite lokalne manifestacije (23). Bolje razumijevanje i izvanstaničnih i unutarstaničnih putova citokinske signalizacije u PsA znatno pridonosi razvoju novih, učinkovitih lijekova za ovu heterogenu bolest.

IZJAVA AUTORA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors have no conflict of interest.

LITERATURA

1. Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):664–7.
2. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1134–44.
3. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):115. doi: 10.1186/s13075-015-0640-3.
4. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Pollock RA, Gladman DD. Killer-cell immunoglobulin-like receptor gene polymorphisms and susceptibility to psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(2):233–9.
5. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, et al. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet.* 2015;97(6):816–36.
6. Ogdie A, Gelfand JM. Clinical Risk Factors for the Development of Psoriatic Arthritis Among Patients with Psoriasis: A Review of Available Evidence. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(10):540–8.
7. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2012;1(8):1273–7.

8. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(5):672–6.
9. Eder L, Law T, Chandran V, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1091–7.
10. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis – insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;12(2):81–91.
11. Becker C, Wirtz S, Blessing M, et al. Constitutive p40 promoter activation and IL-23 production in the terminal ileum mediated by dendritic cells. *J Clin Invest*. 2003;112(5):693–706.
12. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthritis at entheses and related sites. *J Anat*. 2001;199(Pt 5):503–26.
13. Jacques P, McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(5):703–10.
14. Eshed I, Bollow M, McGonagle D, et al. MRI of enthesitis of the appendicular skeleton in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1553–59.
15. Tan AL, Fukuba E, Halliday NA, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. High-resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath-related enthesitis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):185–89.
16. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957–70. doi: 10.1056.
17. Tassioulas I, Duncan SR, Centola M, Theofilopoulos AN, Boumpas DT. Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis. *Hum Immunol*. 1999;60(6):479–91.
18. Lande R, Botti E, Jandus C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun*. 2014; 5:5621. doi:10.1038.
19. Dolcino M, Lunardi C, Ottria A, Tinazzi E, Patuzzo G, Puccetti A. Crossreactive autoantibodies directed against cutaneous and joint antigens are present in psoriatic arthritis. *PLoS One*. 2014;9(12):e115424. doi: 10.1371.
20. Leijten EFA, van Kempen TS, Boes M, et al. Brief report: enrichment of activated group 3 innate lymphoid cells in psoriatic arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015;67(10):2673–8.
21. Kenna TJ, Brown MA. The role of IL-17-secreting mast cells in inflammatory joint disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:375–9.
22. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 Axis in Psoriatic Arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(0):496–502.
23. Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17axis data. *Autoimmun Rev*. 2017;16(1):10–15.
24. Cai Y, Shen X, Ding C, et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation. *Immunity*. 2011; 35(4):596–610.
25. Awasthi A, Riol-Blanco L, Jager A, et al. Cutting Edge: IL-23 Receptor GFP Reporter Mice Reveal Distinct Populations of IL-17-Producing Cells. *J Immunol*. 2009;182(10):5904–8.
26. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):128–39.
27. Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, et al. IL-23-dependent $\gamma\delta$ T cells produce IL-17 and accumulate in enthesitis, aortic valve, and ciliary body. *Arthritis Rheumatol*. 2016;11(10):300–8.
28. Paine A, Ritchlin C. Bone remodeling in psoriasis and psoriatic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(1):66–75.
29. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4–CD8–enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012;18(7):1069–76.
30. Adamopoulos IE, Tessmer M, Chao C-C, et al. IL-23 is critical for induction of arthritis, osteoclast formation, and maintenance of bone mass. *J Immunol*. 2011;187(2):951–9.
31. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell P, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:291–304.
32. Danning CL, Illei GG, Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor κ B p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(6):1244–56.
33. Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 26(4):361–70.
34. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1272–81.
35. Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;44:183–93.
36. Parham C, Chirica M, Timans J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol*. 2002; 168(11):699–708.
37. Toy D, Kugler D, Wolfson M. Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. *J Immunol*. 2006;177(1):36–9.
38. Bulek K, Liu C, Swaidani S, et al. The inducible kinase IKKi is required for IL-17-dependent signaling associated with neutrophilia and pulmonary inflammation. *Nat Immunol*. 2011;12(9):844–52.
39. Qu F, Gao H, Zhu S, et al. TRAF6-dependent Act1 phosphorylation by the I κ B kinase-related kinases suppresses interleukin-17-induced NF- κ B activation. *Mol Cell Biol*. 2012;32(19): 3925–37. doi: 10.1128/MCB.00268-12. Epub 2012 Jul 30.
40. Tasken K, Aandahl EM. Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A. *Physiol Rev*. 2004;84(1): 137–67.
41. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1724–34.

KLINIČKA SLIKA PSORIJATIČNOG ARTRITISA

CLINICAL MANIFESTATIONS OF PSORIATIC ARTHRITIS

Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić¹, Nadica Laktašić-Žerjavić²

¹Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Tome Strižića 3, 51000 Rijeka, Hrvatska

²Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, dr. med.

Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu

Klinički bolnički centar Rijeka

Tome Strižića 3

51000 Rijeka

tel.: 051 407 120

faks: 051 407 242

e-mail: fizikalna@kbc-rijeka.hr

Primljeno/Received: 30. 6. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 24. 7. 2017.

SAŽETAK

Psorijatični artritis (PsA) oblik je upalnog artritisa koji može nastati u 30% bolesnika s kožnom psorijazom. Klinička slika može biti raznolika i prezentira se različitim zglobnim formulama. U osnovi, artritis može biti periferni i/ili aksijalni. Manifestira se kao simetrični poliartritis, asimetrični oligoartritis, artritis distalnih interfalangealnih (DIP) zglobova, destruktivni mutilirajući artritis ili kao spondiloartritis (SpA). Navedene zglobne formule mogu se preklapati ili se klinička slika može mijenjati tijekom liječenja. Od izvanzglobnih manifestacija javljaju se entezitisi i daktilitisi, psorijatične promjene na noktima, tjestasti edem šaka i stopala, promjene na očima te sindrom SAPHO (sinovitis, akne, palmoplantarna pustuloza, hiperostoza, osteitis). S obzirom na šaroliku kliničku sliku u idealnim uvjetima terapiju treba odabrati radi djelovanja na sve kliničke domene prisutne u kliničkoj slici bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: Psorijatični artritis – dijagnoza, patologija; Zglobovi prstiju šake – patologija; Edem – patologija; Bolesti noktiju – etiologija, patologija; Zglobovi prstiju stopala – patologija; Spondiloartritis – etiologija, patologija; Entezopatija – etiologija, patologija; Sapho sindrom – etiologija, patologija

ABSTRACT

Psoriatic arthritis (PsA) is a form of inflammatory arthritis that can occur in 30% of patients with psoriasis. The clinical picture can be varied and presented by different joint affection formulas. Basically, arthritis can be peripheral and/or axial. It is manifested as symmetric polyarthritis, asymmetric oligoarthritis, arthritis of distal interphalangeal (DIP) joints, destructive mutilating arthritis, or spondyloarthritis (SpA). The above-mentioned joint affection formulas may overlap, or the clinical manifestations may change during treatment. Among extra-articular manifestations, there are enthesitis and dactylitis, psoriatic nail lesions, pitting edema, ocular involvement, and SAPHO syndrome (synovitis, acne, palmoplantar pustulosis, hyperostosis, osteitis). Considering the varying clinical picture, treatment should ideally always aim at improving all clinical domains that are present in the clinical picture of the disease.

KEY WORDS: Arthritis, psoriatic – diagnosis, pathology; Finger joint – pathology; Edema – etiology, pathology; Nail diseases – etiology, pathology; Toe joint – pathology; Spondylarthritis – etiology, pathology; Enthesopathy – etiology, pathology; Acquired hyperostosis syndrome – etiology, pathology

Uvod

Psorijatični artritis (PsA) upalna je reumatska bolest povezana sa psorijazom (1). U početku se činilo da je to oblik reumatoidnog artritisa, ali ubrzo se shvatilo da je posebni klinički entitet (2). Povijesno gledajući, glavni dijagnostički čimbenik uz artritis bila je odsut-

nost reumatoidnog faktora (RF), tj. seronegativnost u bolesnika sa psorijazom i artritismom. Naime, termin seronegativni artritis najviše odgovara entitetu PsA iako je poznato da više od 10% bolesnika s nekomplikiranom psorijazom ima pozitivan RF u serumu, kao i iznad 15% bolesnika normalne zdrave populacije (3, 4).

Prema definiciji, PsA je sistemski upalni artritis, karakteriziran upalom perifernih zglobova i/ili kralježnice te daktilitisom i entezitisom koji nastaju u kontekstu kožne psorijaze (5). Manifestira se u 7 – 42% bolesnika s kožnom psorijazom, a psorijaza zahvaća 1 – 3% bolesnika opće populacije (6).

U ovome preglednom članku bit će prikazana opća klinička slika PsA.

Kliničke manifestacije psorijatičnog artritisa

Bolesnici sa PsA žale se na bol i ukočenost u zahvaćenim zglobovima. U polovici bolesnika jutarnja zakučenost traje pola sata i više. Ukočenost se javlja nakon produženog mirovanja i smanjuje se s fizičkom aktivnosti. U 70% bolesnika s artritismom u općoj anamnezi navodi se kožna psorijaza, 15% bolesnika ima psorijatične promjene po koži bez postavljene dijagnoze kožne psorijaze, a u 13 – 17% bolesnika artritis može nastati i prije početka kožnih promjena (6).

U kliničkom pregledu bolesnik navodi bolne i otečene zglobove najčešće po asimetričnoj distribuciji (7, 8). U 40 – 50% slučajeva zahvaćeni su distalni interfalangealni zglobovi (DIP) i/ili kralježnica (9). Bolna osjetljivost zglobova na palpaciju u bolesnika sa psorijatičnim artritismom manja je nego u reumatoidnom artritisu (10), tako da u konačnici može doći do deformacija zglobova bez znatnije bolnosti.

Glavna klinička obilježja psorijatičnog artritisa

Glavna klinička obilježja PsA raznolika su i mogu se podijeliti na: zglobne manifestacije, periartikularne manifestacije (daktilitis, entezitis), povezanost artritisa s kožnom psorijazom, psorijatične promjene na noktima, tjestasti (*pitting*) edem šaka i stopala, promjene na očima (konjunktivitis, uveitis) te sindrom SAPHO (sinovitis, akne, palmoplantarna pustuloza, hiperostoza, osteitis) (slike 1., 2. i 3.) (5, 6, 11).

Zglobne manifestacije, zglobni obrasci – formule

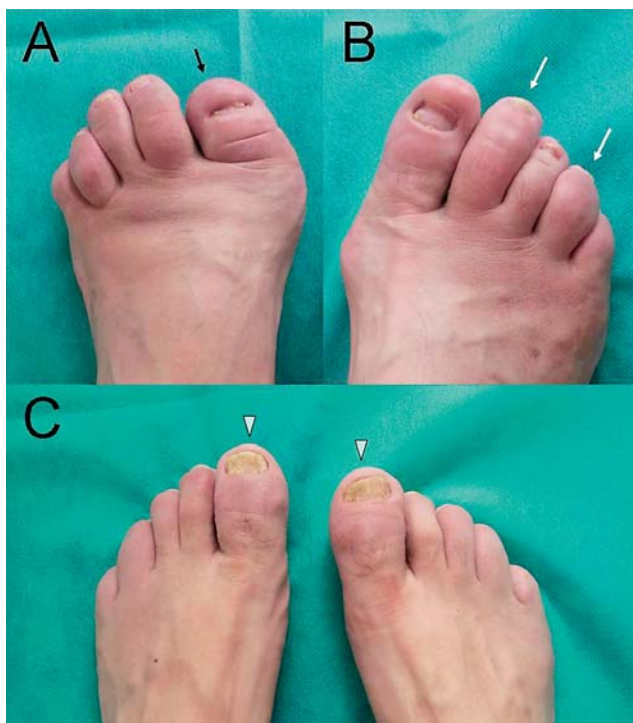
PsA može zahvatiti periferne zglobove i/ili zglobove kralježnice.

Klinički obrasci pojavljivanja psorijatičnog artritisa, koje su originalno opisali Moll i Wright još 1971. godine, razvrstani su u pet različitih zglobnih formula (2). Spomenuti klinički obrasci jesu:

1. dominantno zahvaćanje DIP zglobova (distalni artritis), koje se katkad opisuje kao klasična psorijatična artropatija i javlja se u manje od 10% bolesnika, a često je povezana sa psorijatičnim promjenama na noktima

2. asimetrični oligoartritis, kod kojeg je zahvaćeno manje od 5 malih zglobova (DIP, PIP, MCP zglobovi stopala) i/ili velikih zglobova (koljena, gležnjevi) po asimetričnoj distribuciji, a često je povezan s daktilitisom (kobasičastim prstom)
3. simetrični poliartritis, koji je vrlo sličan reumatoidnom artritisu, javlja se u 15% bolesnika, povezan je s umorom i jutarnjom zakučenošću u zglobovima, a RF je negativan
4. mutilirajući artritis (artritis *mutilans*), čije su glavne karakteristike jaka deformacija i destrukcija zglobova zbog jake osteolize
5. spondiloartritis (SpA) koji uključuje sakroileitis i spondilitis, najčešće prema asimetričnom obrascu (za razliku od ankilozantnog spondilitisa), a javlja se u oko 5% bolesnika. HLA B27-pozitivitet javlja se u 40% slučajeva.

Ipak, s vremenom se pokazalo da je podjela prema Mollu i Wrightu nedostatna jer se u nekih bolesnika bolest javlja u više od jednoga zglobnog obrasca ili se



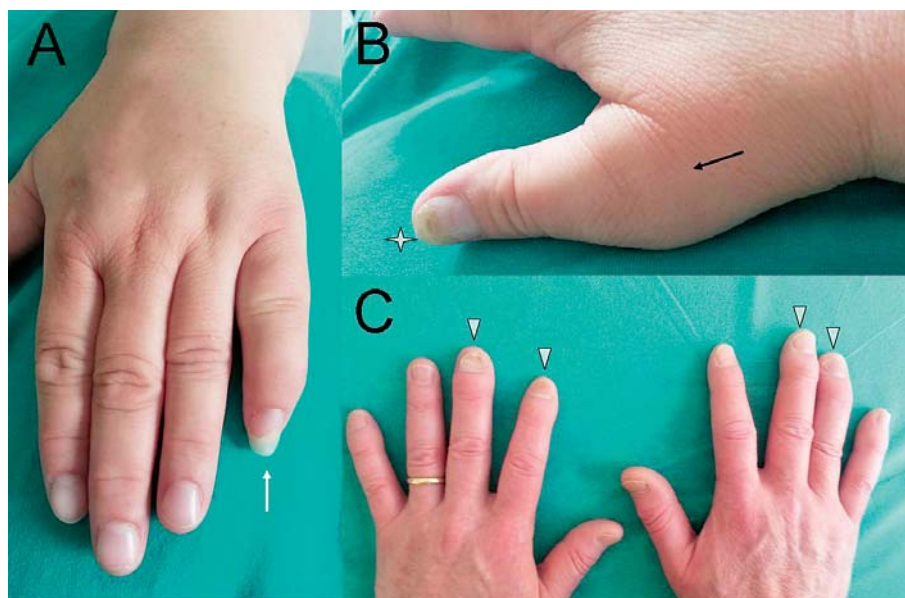
SLIKA 1. Tipične promjene zglobova i noktiju na stopalu u bolesnika sa psorijatičnim artritismom

FIGURE 1 Typical joint and nail changes of the foot in patients with psoriatic arthritis

A. Destrukcija i mutilirajuće promjene interfalangealnog (IP) zgloba palca lijevog stopala (crna strelica). / 1A. Severe destruction and mutilating changes of the interphalangeal (IP) joint of the left foot (black arrow).

B. Daktilitis (kobasičasta otekline) 2. i 4. prsta desnog stopala (bijele strelice). / 1 B. Dactylitis (a sausage digit) of the 2. and 4. toe (white arrows).

C. Tipično zahvaćanje IP zgloba palca obaju stopala (glavice strelice). / 1C. Typical involvement of the IP joint of the big toe (arrowheads).



SLIKA 2. Tipične promjene zglobova i noktiju na šaci u bolesnika sa psorijatičnim artritismom
 FIGURE 2 Typical joint and nail changes of the hand in patients with psoriatic arthritis

- A. Daktilitis (kobasičasta otekлина) 5. prsta lijeve šake (bijela streljica). / A. Dactylitis (a sausage digit) of the 5. finger (white arrow).
 B. Artritis 1. metakarpofalangealnog (MCP) zgloba (crna streljica) u iste bolesnice (asimetričan raspored artritisa) i tipične promjene nokta (zvjezdica). / B. Arthritis of the 1. metacarpophalangeal (MCP) joint (black arrow) in the same patient (asymmetric distribution of arthritis), and typical nail changes (asterix).
 C. Artritis distalnih interfalangealnih (DIP) zglobova (glavice streljica). / C. Arthritis of the distal interphalangeal (DIP) joints (arrowheads).



SLIKA 3. Entezitis Ahilove tetive
 FIGURE 3 Achilles tendon enthesitis

- Otečena i bolna desna Ahilova tetiva (bijele streljice).
 / A swollen and painful right Achilles tendon (white arrows).

tijekom praćenja i liječenja bolesti mijenjaju zglobne formule (12).

U većine bolesnika opisuje se oligoartikularna prezentacija bolesti. Najspecifičnija prezentacija bolesti jest u obliku distalnog artritisa i mutilirajućeg artritisa, no to ne znači da je navedeno i najčešći oblik kliničke manifestacije (javlja se u samo 10 – 20% bolesnika) (9, 13, 14).

Danas se umjesto klasifikacije prema Mollu i Wrightu postavlja dijagnoza i određuje terapija s obzirom na različite domene koje su prepoznate u cijelom spektru

kliničkih manifestacija PsA kao što su: periferni artritis, spondilitis, entezitis, daktilitis i bolest kože i noktiju (12, 15). U idealnim uvjetima terapija bi trebala biti izabrana radi djelovanja na sve kliničke domene prisutne u kliničkoj slici bolesti.

Periartikularne manifestacije: entezitis, daktilitis

Ostale uobičajene reumatske manifestacije PsA jesu tenosinovitis i upala mekog tkiva koje se vide i u ostalim oblicima SpA ili seronegativnih artritisa. Navedene upale mekog tkiva jesu entezitis i daktilitis.

Entezitis je upala koja se javlja na mjestu hvatišta tetiva i ligamenata. Ciljna su mjesta Ahilova tetiva, plantarna aponeuroza, hvatišta mišića na zdjeličnim kostima i laktu (epikondilitis) (6).

Daktilitis je difuzna otekлина mekog tkiva cijelog prsta (tenosinovitis i artritis) (16). Često se zove i kobasičasti prst, a javlja se u 50% bolesnika te je povezan s povišenim rizikom od destrukcije zgloba (17). Tipične promjene artritisa, daktilitisa i entezitisa te promjena noktiju u psorijatičnom artritismu prikazane su na slikama 1, 2 i 3.

Povezanost artritisa s kožnom psorijazom

U većine bolesnika artritis nastaje nakon pojave kožnih lezija, međutim, u 13 – 17% bolesnika artritis može

nastati prije pojave kožne psorijaze, dok je u 15% bolesnika uz artritis prisutna i psorijaza, ali bez postavljene dijagnoze kožnih promjena (3). Prema jednoj studiji, fenotipi kožne psorijaze koji su povezani s višim rizikom od nastanka psorijatičnog artritisa jesu psorijaza vlašišta (HR 3,9; 95%-tni CI 2,2 – 6,9), distrofija nokta (HR 2,9; 95%-tni CI 1,7 – 5,1) i interglutealne/perianalne psorijatične lezije (HR 2,4; 95%-tni CI 1,3 – 4,2) (18).

Postoji slaba povezanost intenziteta psorijatičnih promjena kože i pojave psorijatičnog artritisa (19).

Promjene na noktima

Karakteristične promjene na noktima zbog psorijaze zahvaćaju korijen i matriks nokta, a javljaju se u obliku točkastih udubina, uljne mrlje, oniholize i hiperkeratoze korijena nokta. Javljaju se u 80 – 90% bolesnika sa psorijatičnim artritismom (4, 19).

Jačina promjena na noktima može korelirati s jačinom kožnih i zglobnih promjena i uobičajena je u bolesnika s artritismom DIP zglobova (20).

Tjestasti (*pitting*) edem

Katkad je obilježje PsA pojava tjestastog (*pitting*) edema šaka i stopala. Edem je obično asimetričan i prethodi pojavi zglobnih simptoma. Kronični limfedem (koji može biti i netjestast) rijetka je ekstraartikularna manifestacija PsA, a u nekim je slučajevima limfoscintigrafijom detektirana opstrukcija limfnih putova (21, 22). Međutim, u literaturi je također opisana simetrična oteklina obiju ruka zbog izraženog tenosinovitisa u odsutnosti oštećenja limfne funkcije (22).

Promjene na očima

U nekih su bolesnika sa PsA prisutne promjene na očima poput upale oka (konjunktivitis, uveitis), jednako kao u ostalim bolestima iz grupe SpA. U jednoj je studiji konjunktivitis opisan u 20% bolesnika, a uveitis u njih 7% (23). Prema drugoj studiji, uveitis u PsA opisan je kao obostrani uveitis, postupnog nastanka, kroničan u trajanju te se češće javlja u osoba ženskog spola (24). Uveitis u bolesnika koji imaju aksijalni SpA i PsA češće imaju osobe muškog spola i HLA B 27-pozitivni (5).

Sindrom SAPHO: sinovitis, akne, palmoplantarna pustuloza, hiperostoza, osteitis

Sindrom SAPHO (sinovitis, akne, palmoplantarna pustuloza, hiperostoza, osteitis) uvijek se smatrao varijantom PsA, a uključuje asimetrični sinovitis, pustulozu, entezitis (npr., prednje stijenke prsnog koša koja se manifestira simptomom prednje prsne boli) i afekciju sakroilijakalnog zgloba uz HLA B 27-negativitet (5, 11).

Zaključak

Psorijatični artritis kronični je upalni artritis perifernih zglobova i/ili kralježnice koji se javlja u 30% bolesnika s kožnom psorijazom. Artritis nastaje najčešće nakon pojave kožne psorijaze, iako u oko 15% bolesnika može nastati i prije početka kožnih promjena, a u 15% bolesnika prisutne su kožne promjene, ali još bez postavljene dijagnoze kožne psorijaze.

Dok jačina promjena po koži ne korelira s pojavom zglobnih simptoma (iako bolesnici s težim oblikom psorijaze imaju viši rizik od razvoja PsA), a posebice ne korelira s jačinom zglobnih simptoma, psorijatične promjene na noktima prisutne su u 80 – 90% bolesnika sa PsA i usko koreliraju s proširenošću i težinom PsA, ponajprije sa zahvaćenošću DIP zglobova.

Klinička slika PsA raznolika je i prezentira se različitim zglobnim obrascima. U osnovi, artritis može biti periferni i/ili aksijalni, a manifestira se kao simetrični poliartritis, asimetrični oligoartritis, artritis distalnih interfalangealnih (DIP) zglobova, destruktivni mutilirajući artritis ili kao spondiloartritis (SpA). Navedene zglobne formule mogu se preklapati ili se klinička slika može mijenjati tijekom liječenja. Od izvanzglobnih manifestacija, osim psorijatične afekcije kože i noktiju, javljaju se entezitisi i daktilitisi, tjestasti edem šaka i stopala te promjene na očima. Nadalje, jedan od posebnih oblika psorijatičnog artritisa jest sindrom SAPHO (sinovitis, akne, palmoplantarna pustuloza, hiperostoza, osteitis).

Bolesnici sa PsA često imaju udružene bolesti (pretilost, dislipidemija, arterijska hipertenzija, inzulinska rezistencija, nealkoholni steatohepatitis, kardiovaskularne bolesti i osteoporoza) koje se povezuju s kroničnom upalom (25).

S obzirom na šaroliku kliničku sliku terapiju treba odabrati radi djelovanja na sve kliničke domene prisutne u kliničkoj slici bolesti.

IZJAVA AUTORA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors have no conflict of interest.

LITERATURA

1. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs*. 2002;62:2447–57.
2. Wright V, Moll JM. Psoriatic arthritis. *Bull Rheum Dis*. 1971; 21:627–32.
3. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al. Psoriatic arthritis (PSA) – an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62(238): 127–41.
4. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1986;13(3):586–92.
5. Mikuls TR, Cannella AC, Moore GE, Erickson AR, Thiele GM, O'Dell JR. A color handbook Rheumatology, 1st edition. London, Manson Publishing Ltd; 2013;86–89.

6. Efthimiou P, Markenson JA. Psoriatic Arthritis. U: Paget SA, Gibofsky A, Beary JF III, Sculco TP, urednici. Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders, diagnosis and therapy, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006;318–24.
7. Gladman DD, Farewell V, Buskila D, et al. Reliability of measurements of active and damaged joints in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1990;17(1):62–4.
8. Oriente P, Biondi-Oriente C, Scarpa R. Psoriatic arthritis. Clinical manifestations. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8:277–94.
9. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14(4):361–6.
10. Buskila D, Langevitz P, Gladman DD, Urowitz S, Smythe HA. Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1992;19:1115–9.
11. Kiltz U, Baraliakos X, Borg AA. Spondyloarthropathies: Pathogenesis and clinical Features. U: Bijlsma JWJ, urednik. EULAR textbook on rheumatic diseases. London: BMJ Group; 2015; 295–318.
12. van der Horst-Bruinsma I, de Vries M, Van den Bosch F. Spondyloarthritis: Treatment. U: Bijlsma JWJ, urednik. EULAR textbook on rheumatic diseases. London: BMJ Group; 2015; 334–5.
13. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1995;9:319–29.
14. Haddad A, Chandran V. Arthritis mutilans. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15:321.
15. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1387–94.
16. Kane D, Greaney T, Bresnihan B, Gibney R, FitzGerald O. Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis. *J Rheumatol.* 1999;26(8):1746–51.
17. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):188–90.
18. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):233–9.
19. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1999;26(8):1752–6.
20. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R, Wordsworth BP. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis—clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(6):790–4.
21. Mulherin DM, FitzGerald O, Bresnihan B. Lymphedema of the upper limb in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;22(5):350–6.
22. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: evidence of 2 pathological mechanisms. *J Rheumatol.* 1999;26(8):1831–4.
23. Lambert JR, Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1976;35(4):354–6.
24. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(1):67–70.
25. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3): 377–90.

ENTEZITIS I DAKTILITIS – OBILJEŽJA U PSORIJATIČNOM ARTRITISU

ENTHESITIS AND DACTYLITIS – MANIFESTATIONS OF PSORIATIC ARTHRITIS

Jadranka Morović-Vergles, Ana Gudelj Gračanin

Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Adresa autora za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Klinička bolnica Dubrava

Av. G. Šuška 6

10000 Zagreb

e-mail: jmorovic@kdb.hr

Primljeno/Received: 5. 7. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 3. 9. 2017.

SAŽETAK

Entezitis i daktilitis važna su obilježja psorijatičnog artritisa (PsA) i negativno utječu na funkciju i kvalitetu života bolesnika sa PsA. Jaki biomehanički stres i citokini (interleukin 23/Th17-put) uključeni su u patogenezu entezitisa i daktilitisa. Entezitis je rana lezija u PsA i može prethoditi sinovitisu. Dijagnoza entezitisa i daktilitisa zasniva se na kliničkom pregledu. Pri detekciji entezitisa senzitivniji od kliničkog pregleda jest pregled dijagnostičkim ultrazvukom uz uporabu Power Dopplera. Lijekovi usmjereni na TNF, IL-12/23, IL-17, IL-17R i PDE4 pokazuju učinkovitost pri liječenju entezitisa i daktilitisa u bolesnika sa PsA.

KLJUČNE RIJEČI: Psorijatični artritis – dijagnostički prikaz, patofiziologija, patologija; Entezopatija – dijagnostički prikaz, patofiziologija; Cytokines – metabolism; Zglobovi prstiju šake – patologija; Prsti stopala – patologija; Ultrasonografija doplerom

ABSTRACT

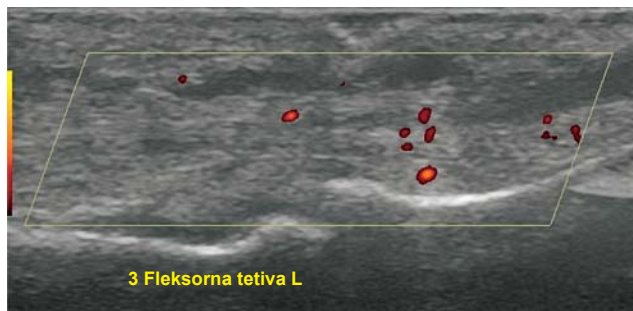
Enthesitis and dactylitis are important manifestations of psoriatic arthritis (PsA) and have a negative impact on function and quality of life of PsA patients. High biomechanical stress and cytokines (interleukin-23/Th17 pathway) are implicated in the pathogenesis of enthesitis and dactylitis. Enthesitis is an early lesion in PsA that may precede synovitis. Diagnosis of enthesitis and dactylitis is based on clinical assessment. Power Doppler ultrasound is more sensitive than physical exam for the detection of enthesitis. Drugs that target TNF, interleukin-17, interleukin-17R, interleukin-12/23, and PDE4 are effective for enthesitis and dactylitis.

KEYWORDS: Arthritis, psoriatic – diagnostic imaging, pathology, physiopathology; Enthesopathy – diagnostic imaging, physiopathology; Cytokines – metabolism; Finger joint – pathology; toes – pathology; Ultrasonography, doppler

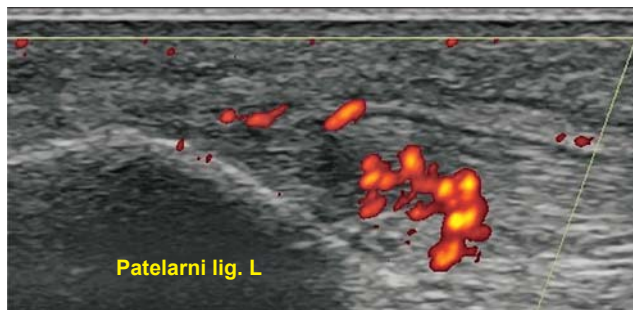
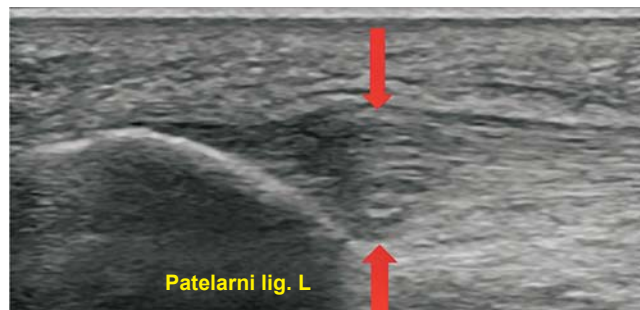
Spondiloartritis (SpA) jesu skupina kroničnih, upalnih reumatskih bolesti koje označavaju upala, erozije i stvaranje nove kosti u području perifernih zglobova i aksijalnog skeleta. Psorijatični artritis (PsA), jedan od entiteta koji ubrajamo u SpA, upalni je artritis udružen sa psorijazom. Uz zahvaćenost perifernih zglobova (erozivni artritis) i aksijalnog skeleta (ankilozirajuće promjene sakroilijakalnih zglobova i kralježnice), glavna obilježja PsA jesu entezitis i daktilitis. Iako su ente-

zitis i daktilitis kao kardinalna obilježja PsA dobro poznati, nedovoljno razumijevanje patofizioloških mehanizama ograničava njihovo učinkovito liječenje. Već 1971. godine Ball je opisao važnost upale enteza u PsA, dok su Moll i Wright prvi uvrstili entezitis i daktilitis u kliničku sliku, odnosno kliničko očitovanje PsA (1, 2). Enteze su, prvotno, smatrane relativno jednostavnim strukturama koje pričvršćuju tetive, ligamente ili zajedničku kapsulu za kost. Ovo je stajalište promijenje-

• Daktilitis u SpA



• Entezitis u SpA



SLIKA 1. Daktilitis (A) i entezitis (B) u spondiloartritisu (ljubaznošću dr. Ivane-Melanie Čulo)
 FIGURE 1 Dactylitis (A) and enthesitis (B) in spondyloarthritis (courtesy of Ivana-Melanie Čulo, MD)

no na osnovi rezultata istraživanja koja su primjenjivala slikovne metode i histopatološke preglede enteza, a upozorila su na fizičku i funkcijsku povezanost enteza sa sinovijom, burzama, hrskavicom i kostima. Stoga govorimo o tzv. sinovijsko-entezičnom kompleksu koji se sastoji od anatomski susjednih struktura što neprekidno reagiraju na promjene biomehaničkih opterećenja (3). Za daktilitis se, prema novijim spoznajama, može reći da je oblik entezitisa koji uključuje edematozne promjene i fibrozirane ovojnice u prstima (4). Češće se javlja u PsA (u 16 – 48% bolesnika) nego u ostalim entitetima SpA.

Enteze su inače bez krvnih žila i bez stanica. One su i mjesto gdje se ponavljaju biomehaničke sile. Signali opasnosti koji se kod jakoga biomehaničkog stresa ili upale oslobađaju silama smicanja odnosno iz oštećenih enteza mogu postati otoncem za stvaranje citokina (citokinske kaskade) iz obložnih stanica te limfocita i monocita u susjednome sinovijskom tkivu uz započinjanje lokalnog upalnog odgovora. Potporu ovoj teoriji o dinamičnom odgovoru na biomehanički stres u entezama pružaju istraživanja provedena na eksperimentalnim životinjama. Na biomehanički stres susjedna kost reagira stvaranjem površinskih izdanaka ili entezofita koji su jasno vidljivi primjenom slikovnih metoda i/ili histološkim pregledom (5). U ranim stadijima PsA nalazi/e se destrukcija površinske hrskavice s invazijom krvnih žila i infiltracija/om upalnih stanica, poglavito makrofaga. U nekim istraživanjima utvrđena je prisutnost vaskularnih kanala koji penetriraju korti-

kalnu kost s udruženim supkliničkim promjenama koje uključuju oštećenje suphondralne kosti i stvaranje mikrocista. U modelu induciranog artritisa u štakora vaskularni su kanali omogućili ulazak upalnog tkiva i aktivaciju osteoklasta (6).

Rezultati istraživanja tijekom posljednjih godina na više eksperimentalnih životinjskih modela upozorili su na središnju ulogu interleukina 23 (IL-23) kao otonca za nastanak entezitisa i, možda, daktilitisa. Ustanovljene su znatno više razine IL-12/23 p40-podjedinica u serumu bolesnika sa PsA u odnosu prema kontrolnoj skupini (7, 8). IL-23 može biti aktiviran na različite načine, među ostalim i nesavijenim bjelančevinama, posebice u nosioca HLA-B27. Nadalje, IL-23 djeluje na rezidentne T-limfocite (CD3+CD4-CD8-) koji se nalaze u entezama, što vodi povećanoj ekspresiji TNF i IL-6 u entezama (9). Također, IL-23 potiče upalu putem IL-17 i TNF, a stvaranje nove kosti udruženo je s povećanim stvaranjem IL-22 (9, 10). Važnost IL-23 pri entezitisu i daktilitisu u PsA podupri su i rezultati istraživanja Merje Ruutu i suradnika na mišjem modelu SKG u kojem su kurdlanom (beta-1,3-glukan) inducirani entezitis i daktilitis. U tom eksperimentalnome modelu artritisa i spondilitisa bili su ovisni o IL-23, a entezitis ovisan o IL-17A i IL-22 (11).

Otprije je poznato da se SpA javlja u genetski predisponiranih osoba i da prisutnost HLA-B27 pridonosi do oko 40% ukupnog rizika od nastanka SpA (12). Nedavno je Haroon sa suradnicima u kohorti bolesnika sa PsA utvrdio pozitivnu udruženost B*27:05:02 s en-

teztisom, daktilitisom i simetričnim sakroileitisom, dok je haplotip B44 bio udružen s manjom učestalošću entezitisa, daktilitisa i ankiloziranja zglobova (13). U posljednje vrijeme istraživanja su usmjerena na gene izvan regije HLA, kao što su ERAP1 i ERAP2, koji kodiraju aminopeptidaze uključene u prezentaciju antigena HLA razreda I (14).

Infekcije virulentnim mikroorganizmima mogu voditi aktivaciji imunskog sustava. Poznato je da reaktivni artritis nastaje nakon infekcije *Chlamydijom*, *Campylobacterom*, *Shigellom* ili *Yersinijom*, a da bolesnici s ankilozantnim spondilitisom nerijetko imaju supkliničku upalu crijeva i povećanu gastrointestinalnu permeabilnost (15). Na osnovi istraživanja na eksperimentalnim životinjama i kliničkim ispitivanjima u bolesnika prevladava mišljenje da mikrobi i mehanički faktori sinergistički aktiviraju imunski sustav posebice u genetski predisponiranih osoba (16).

Je li entezitis primarna središnja lezija ili, pak, sekundarni proces u PsA ostaje za raspravu. Razlike postoje ovisno o tome jesu li istraživanja provedena na eksperimentalnim životinjama ili u ljudi. U kliničkim istraživanjima u kojima su sudjelovali bolesnici sa PsA, a u kojih su pregledavani biopati i sakroilijakalni zglobovi snimani magnetskom rezonancijom (MR SI zglobova), izraženiji su bili promjene suphondralne kosti i sinovitis nego entezitis (17, 18).

Dijagnoza entezitisa i daktilitisa

Dijagnoza entezitisa temelji se na osjetljivosti izazvanoj dovoljnim pritiskom vrška palca ispitivača (oko 4 kg/cm²) na hvatištu enteze. Na osnovi toga entezitis je prisutan odnosno odsutan. Učinkovito kliničko mjerenje entezitisa nije jednostavno. Leedsov entezitiski indeks (LEI) jedina je mjera razvijena i validirana specifično za PsA (19). Supklinički entezitis prepoznat je i u do 50% bolesnika sa psorijazom i smatra se prethodnikom PsA. Dijagnostički ultrazvuk uz uporabu Power Dopplera (PDUZ) jednostavna je, financijski prihvatljiva i za bolesnika sigurna metoda kojom se dijagnosticira supklinički entezitis. Nalaz PDUZ-a uključuje abnormalno hipoehogene i/ili zadebljane tetive/ligamente na hvatištu za kost, promjene kosti (entezofite, erozije i dr.), kao i povećanu vaskularnost te upalu. Većina istraživanja upućuje na to da je PDUZ osjetljiviji u otkrivanju entezitisa od kliničkog pregleda (20, 21). Uz PDUZ u dijagnozi entezitisa mogu se primijeniti MR, 18 FDG-PET/CT i konvencionalne radiološke snimke.

Daktilitis, odnosno „kobasičasti“ prst može biti akutni ili kroničan. Obilježja akutnog daktilitisa jesu osjetljivost, bol i upala, dok kod kroničnog perzistira otekline, ali bez upale. Daktilitis je važno obilježje PsA i javlja se u 16 – 48% bolesnika sa PsA. Valja naglasiti da može biti udružen i s drugim SpA, ali i sa sarkoidozom, bolesti srpastih stanica, gihtom i infekcijom tetiva. LDI – Leedsov daktilitiski instrument mjeri razliku

TABLICA 1. CASPAR – Klasifikacijski kriteriji za PsA (prema referenciji br. 23)

TABLE 1 CASPAR – Classification criteria for PsA (according to reference No. 23)

- | |
|---|
| 1. Psorijaza (aktualna bolest) ili anamnestički podatak o prethodnim psorijatičnim morfama ili psorijaza u obitelji |
| 2. Tipične psorijatične promjene na noktima |
| 3. Daktilitis |
| 4. Negativni reumatoidni faktor |
| 5. Radiografija šaka i stopala – nastanak nove kosti jukstaartikularno (isključujući osteofite) |

debljine prsta između „kobasičastog“ i kontralateralnog prsta. Daktilitis je definiran povećanjem opsega prsta za više od 10% u odnosu prema kontralateralnom nezahvaćenom prstu (22).

Primjeri PDUZ nalaza entezitisa i daktilitisa prikazani su na slici 1.

U klasifikacijske kriterije CASPAR (tablica 1.), koji su visoko specifični (99%) i osjetljivi (91,4%), uključen je daktilitis, ali ne i entezitis. Prema ovim kriterijima, artritis se može klasificirati kao PsA ako su prisutna najmanje 3 boda (jedino se aktualni nalaz psorijaze boduje s 2, a svi ostali kriteriji s 1 bodom) (23).

Entezitis i daktilitis negativno utječu na funkciju i kvalitetu života bolesnika sa PsA (21, 24).

Liječenje

Lijekovi usmjereni na TNF, IL-12/23, IL-17, IL-17R i PDE4 pokazuju učinkovitost pri liječenju entezitisa i daktilitisa u bolesnika sa PsA (21, 24).

IZJAVA AUTORA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors have no conflict of interest.

LITERATURA

- Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1971;30(3):213–23.
- Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behçet's syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1974;53(5):343–64.
- Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The 'entheses organ' concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3306–13.
- Tan AL, Fukuba E, Halliday NA, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. High-resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath-related enthesitis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):185–9.
- Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):437–45.

6. Binks DA, Gravalles EM, Bergin D, et al. Role of vascular channels as a novel mechanism for subchondral bone damage at cruciate ligament entheses in osteoarthritis and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):196–203.
7. Welcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNP sin four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* 2007;39(11):1329–37.
8. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis—beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(5):296–304.
9. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ^+ CD3⁺CD4⁺CD8⁻ enthesal resident T cells. *Nat Med.* 2012;18(7):1069–76.
10. Lories RJ, McInnes I. Primed for inflammation: enthesis resident cells. *Nat Med.* 2012;18(7):1018–9.
11. Ruutu M, Thomas G, Steck R, et al. β -glucan triggers spondyloarthritis and Crohn's disease-like ileitis in SKG mice. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2211–22.
12. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 1:i44–50.
13. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):155–62.
14. Berban M, Costantino F, Andre C, Chiocchia G, Garchon HJ. Revisiting MHC genes in spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(6):516.
15. Jacques P, Van Praet L, Carron P, Van den Bosch F, Elewaut D. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(3):569–82.
16. McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J, Emery P. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy: additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J Rheumatol.* 2001;28(10):2155–9.
17. François RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis: systematic study of specimens from patients and control subjects. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):2011–24.
18. Muche B, Bollow M, François RJ, Sieper J, Hamm B, Braun J. Anatomic structures involved in early- and late-stage sacroiliitis in spondyloarthritis: a detailed analysis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1374–84.
19. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(5):686–91.
20. Bandinelli F, Prignano F, Bonciani D, et al. Ultrasound detects occult enthesal involvement in early psoriatic arthritis independently of clinical features and psoriasis severity. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(2):219–24.
21. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Entesitis: New insights into pathogenesis, diagnostic modalities and treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):312–22.
22. Helliwell PS, Firth J, Ibrahim GH, Melsom RD, Shah I, Turner DE. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(9):1745–50.
23. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H and the CASPAR study group. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665–73.
24. Siegel EL, Orbai AM, Ritchlin CT. Targeting extra-articular manifestations in PsA: a closer look at enthesitis and dactylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(2):111–7.

PSORIJAZA

PSORIASIS

Marija Kaštelan

Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,
Rijeka, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Marija Kaštelan, dr. med.

Klinika za dermatovenerologiju

Klinički bolnički centar Rijeka

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Krešimirova 42

51000 Rijeka

Hrvatska

e-mail: marijakastelan@yahoo.com

Primljeno/Received: 6. 7. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 28. 8. 2017.

SAŽETAK

Psorijaza je kronično-recidivirajuća upalna bolest kože od koje u svijetu boluje 2 – 3%, a u Hrvatskoj oko 1,6% pučanstva. Danas se psorijaza smatra upalnom multisustavnom bolesti koja uz kožu može zahvatiti i brojne druge organske sustave u obliku razvoja komorbiditeta poput hipertenzije, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti, upalnih bolesti crijeva i oka te psihosocijalnih komorbiditeta. Najčešći komorbiditet u psorijazi jest psorijatični artritis koji zahvaća 30 – 40% bolesnika, iako točni epidemiološki podaci nisu poznati. Nova paradigma poimanja psorijaze i psorijatičnog artritisa danas govori da je riječ o psorijatičnoj bolesti koja ima kožne i/ili muskuloskeletne manifestacije. Suvremeno liječenje psorijaze temeljeno na dokazima uključuje kliničko iskustvo, znanstvene dokaze, ali i želje pacijenata prilikom odabira odgovarajuće terapije. Biološka terapija u liječenju psorijaze znatan je napredak u odnosu prema klasičnoj terapiji psorijaze zbog visoke učinkovitosti i dobre sigurnosti novih lijekova.

KLJUČNE RIJEČI: Psorijaza – dijagnoza, genetika, imunologija, liječenje; Komorbiditet; Psorijatični artritis; Biološko liječenje

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease affecting about 2-3% of the world population, and around 1.6% of the population in Croatia. Nowadays, psoriasis is considered to be a multisystemic inflammatory disease with a variety of comorbidities such as hypertension, diabetes, cardiovascular diseases, inflammatory bowel and eye diseases, and psychosocial comorbidities. The most common comorbidity in psoriasis is psoriatic arthritis, affecting about 30-40% of patients, although accurate epidemiological data are not available. Nowadays, the new paradigm of psoriasis and psoriatic arthritis uses the term psoriatic disease with skin and/or musculoskeletal manifestations. Contemporary treatment of psoriasis relies on evidence-based medicine including clinical experience, scientific evidence, but also patients' desires when choosing the appropriate therapy. Biological therapy in the treatment of psoriasis represents a significant progress compared to classical psoriasis therapy, due to the high efficacy and safety of new drugs.

KEYWORDS: Psoriasis – diagnosis, genetics, immunology, therapy; Comorbidity; Arthritis, psoriatic; Biological therapy

Uvod

Psorijaza je kronično-recidivirajuća upalna bolest kože od koje u svijetu boluje 2 – 3% pučanstva, odnosno riječ je o 125 milijuna oboljelih osoba (1, 2). U Hrvatskoj od psorijaze boluje oko 1,6% stanovnika, odnosno 75.000 – 80.000 bolesnika, stoga je ta bolest i važan javnozdravstveni problem (3). To je jedna od

najčešćih kroničnih kožnih bolesti uopće s učestalošću većom od one u bolesnika s reumatoidnim artritismom ili Crohnovom bolesti. Danas je to ponajprije bolest narušene kvalitete života ne samo oboljelih nego i njihovih obitelji. Psihički i fizički teret bolesti, kao i utjecaj na radnu sposobnost i obiteljski život bolesnika sa psorijazom veći su od onog u bolesnika s teškim

srčanim i malignim bolestima (4). Naime, psorijaza utječe na sve aspekte života oboljelog, na emocionalni, socijalni i obiteljski život, kao i na profesionalnu karijeru te radnu aktivnost (5).

Psorijaza i pridružene bolesti

Danas se psorijaza smatra upalnom multisustavnom bolesti koja uz kožu može zahvatiti i brojne druge organske sustave u obliku razvoja komorbiditeta poput hipertenzije, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti, upalnih bolesti crijeva i oka te psihosocijalnih komorbiditeta (4, 6 – 8). Bolesnici sa psorijazom imaju dva puta viši rizik od razvoja pretilosti, hipertenzije i kardiovaskularne insuficijencije, 1,5 puta viši rizik od razvoja dijabetesa i infarkta miokarda (blaga psorijaza: ~1,5x; teška psorijaza: ~7x) te depresije (8 – 10). Bolesnici s teškom psorijazom imaju povišen kardiovaskularni mortalitet zbog razvoja hipertenzije, srčane insuficijencije i koronarne arterijske bolesti (11). U njih je rizik od infarkta miokarda tri puta viši nego u zdravoj populaciji, a mortalitet od infarkta miokarda čak 2,6 puta viši (12). Stoga je teška psorijaza važan predviđač rizika od povišenog mortaliteta tih bolesnika. Tako muški bolesnici s teškom psorijazom umiru 3,5 godina prije, a žene s teškom psorijazom čak 4,5 godina prije nego bolesnici s blagim oblikom bolesti, odnosno zdrava populacija (13). Bolesnici sa psorijazom također češće razvijaju psihosocijalne komorbiditete poput depresije, anksioznosti i aleksitimije (14 – 16). Čak 10% bolesnika zbog svoje bolesti želi umrijeti, a njih 6% pomišlja na samoubojstvo (17, 18).

Najčešći komorbiditet u psorijazi jest psorijatični artritis (PsA) koji zahvaća 30 – 40% bolesnika, iako točni epidemiološki podaci nisu poznati (19, 20). Učestalost PsA se, prema literaturnim podacima, kreće od 6 do 42% u pojedinim epidemiološkim studijama, tako da je danas prihvaćena incidencija PsA od oko 25% u oboljelih od psorijaze (21). Psorijaza najčešće prethodi zglobnim promjenama koje se obično javljaju oko 10 godina nakon pojave kožne psorijaze. U oko 85% bolesnika PsA se javlja nakon kožnih promjena, u njih 10% kožne i zglobne manifestacije javljaju se istodobno, a samo u 5% oboljelih PsA se pojavljuje prije kožnih simptoma. Incidencija PsA u izravnoj je korelaciji s težinom kliničke slike psorijaze, međutim, i oboljeli od blage psorijaze mogu razviti PsA. Zanimljivo je da se dijagnoza psorijaze obično postavlja u prve dvije godine početka bolesti, dok se dijagnoza PsA postavlja u prosjeku 5 godina nakon prvih simptoma (22). Otprilike 15 – 30% psorijatičnih pacijenata ima promjene na noktima, međutim, čak 70 – 80% pacijenata sa PsA ima nokte zahvaćene tipičnim psorijatičnim lezijama. Psorijaza noktiju prognostički je znak za teži oblik bolesti i

zasigurno znak za možebitni razvoj PsA (22 – 24). Nova paradigma poimanja psorijaze i psorijatičnog artritisa danas govori da je riječ o psorijatičnoj bolesti koja ima kožne i/ili muskuloskeletne manifestacije. Stoga se psorijatični artritis danas smatra dijelom psorijatične bolesti, a ne samo jednim od komorbidityteta (23, 24).

Imunogenetika i imunopatogeneza psorijaze

Psorijaza se danas smatra bolešću multifaktorske etiologije koja nastaje međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika. Naime, za ekspresiju bolesti u genetski podložne osobe potrebni su različiti vanjski (trauma, bakterijske i virusne infekcije, sunčevo svjetlo, rendgenske zrake) i/ili unutarnji čimbenici (lijekovi, hormoni stresa, virusni i bakterijski antigeni, trudnoća, endokrini i metabolički poremećaji) (25).

Spoznaje o nasljeđivanju psorijaze u pojedinim obiteljima upozorile su na značenje genetskih čimbenika u etiopatogenezi bolesti. Nasljeđivanje je poligeno, a do sada je populacijskim studijama upozoreno na više podložnih genskih lokusa (engl. *Psoriasis susceptibility gene* – PSORS) važnih za nasljeđivanje psorijaze na 1., 6. i 17. kromosomu. Na temelju ispitivanja haplotipova HLA (engl. *Human leukocyte antigen*) u obiteljima s više bolesnih osoba pretpostavljeno je da su najmanje jedan, a možda i više HLA-udruženih gena uključeni u nastanak psorijaze (26). Analizom povezanosti antigena HLA s dobi početka bolesti utvrđeno je da se bolesnici mogu podijeliti u dvije skupine (27). U prvoj skupini (psorijaza tipa I) bolest počinje ranije (prije 40. godine života), nasljeđuje se, težeg je tijeka i povezana je sa znatno većom učestalošću antigena HLA-Cw6. U drugoj skupini bolesnika (psorijaza tipa II) bolest počinje kasnije (između 50. – 60. godine života), javlja se sporadično i ne pokazuje povezanost s genima sustava HLA.

U lokusu PSORS1 na kromosomu 6p21 smješten je alel HLA-Cw*0602 koji pokazuje najjaču povezanost s tipom I bolesti. Heterozigotni nosioci ovog alela imaju 9 puta viši rizik od razvoja psorijaze, dok homozigoti nose čak 23 puta viši rizik od razvoja bolesti (28). Rezultati istraživanja polimorfizma gena HLA u hrvatskoj populaciji bolesnika sa psorijazom upućuju ponajprije na ulogu alela Cw*0602 u podložnosti za bolest, napose tipa I. Taj je alel povezan s ranijom dobi početka bolesti, kao i s obiteljskom anamnezom psorijaze (29). U hrvatskih bolesnika sa psorijazom tipa I otkrivena je također statistički značajno veća učestalost produženog haplotipa EH (engl. *Extended haplotype*)-57.2 (Cw6-B57-DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0201) te isto tako i svih alela koji čine taj produženi haplotip (30). Neke studije upozorile su na ulogu gena važnih za transkripciju nekih proupalnih citokina poput čimbenika nekroze tumora alfa (engl.



SLIKA 1. Kronična plak-psorijaza
FIGURE 1 Chronic plaque psoriasis

Tumor necrosis factor alpha – TNF- α) i interleukina (IL) 23 ključnih u imunopatogenezi psorijaze (31, 32). Stoga je psorijaza genetski heterogena bolest i vjerojatno postoje interakcije između pojedinih genskih lokusa važnih pri njezinu razvoju.

Imunopatogenetski gledano, psorijaza je bolest posredovana T-limfocitima i uključuje aktivaciju sustava prirodene i stečene imunosti (33). Psorijatična kaskada uključuje proupalne T-limfocite, dendritičke stanice, keratinocite i neutrofile te niz proupalnih citokina, TNF- α , IL-17, IL-23, IL-12 i mnogih drugih. Aktivacijom keratinocita i lučenjem antimikrobnih peptida poput katherlicidina LL-37 pokreće se upalni psorijatični proces i slijedi aktivacija plazmacitoidnih i mijeloidnih dendritičkih stanica. One lučenjem IL-12 i IL-23 potiču diferencijaciju T-limfocita u stanice Th1 i Th17 koje potom luče TNF- α , IL-17 te IL-23 (34, 35). Slijede ponovna aktivacija keratinocita, njihova hiperproliferacija i poremećena diferencijacija, što je ujedno i temeljno obilježje psorijatičnog plaka (33, 36). Tako se zatvara krug perzistentne kaskadne aktivacije stanica uključenih u psorijatičnu upalu i podupire razvoj psorijatičnih lezija.

Klinička slika psorijaze

Temeljna promjena u psorijazi jest eritematozno, oštro ograničeno žarište prekriveno srebrno-bijelim



SLIKA 2. Palmoplantarna psorijaza
FIGURE 2 Palmoplantar psoriasis



SLIKA 3. Psorijaza nokata
FIGURE 3 Nail psoriasis

ljkuskama. Pustulozna i vulgarna plak-psorijaza dva su oblika ove kronične recidivirajuće bolesti. 80 – 90% bolesnika boluje od vulgarne psorijaze, a procjenjuje se da od toga 70 – 80% boluje od blage do srednje teške bolesti, dok je 20 – 30% onih sa srednje teškim i teškim oblicima bolesti (37 – 39).

Kronična stacionarna plak-psorijaza (*psoriasis vulgaris*) najčešći je klinički oblik psorijaze (slika 1.). Očituje se pojavom solitarnih eritematoskvamoznih plakova na predilekcijskim mjestima koja na istim mjestima mogu trajati mjesecima ili godinama. Promjene su najčešće smještene na laktovima, koljenima, ekstenzornim stranama udova te u vlasištu i lumbosakralnoj regiji. U nekih bolesnika promjene zahvaćaju samo dlanove i tabane (*psoriasis palmoplanta-*

ris) ili pregibe udova i intertriginozna područja (*psoriasis inversa*) (slika 2.). Prema veličini, promjene mogu biti veličine glavice pribadače (*psoriasis punctata*), veličine kapi (*psoriasis guttata*), veličine kovanog novca (*psoriasis nummularis*) ili su to velike psorijatične ploče (*psoriasis in placibus*). Središnjom regresijom psorijatičnih promjena nastaju prstenasti i circinarni oblici, a konfluiranjem promjena nastaje izgled kože nalik zemljopisnoj karti (*psoriasis geographica*). Na zahvaćenim noktima vide se punkti-formne udubine (*psoriasis punctata unguium*), žućkaste mrlje, nokti su zadebljani i lomljivi (slika 3.). Osim noktiju, često je zahvaćena i koža zaslona nokta (*paronychia psoriatica*). Promjene na sluznici usne šupljine i jeziku vrlo su rijetke (1, 39).

Tijek bolesti je kroničan s remisijama i egzacerbacijama. Prema tijeku bolesti, razlikuju se tri oblika psorijaze: eruptivno-egzantemski oblik koji obično nastaje nakon akutne bakterijske ili virusne infekcije, karakteriziran je promjenama veličine kapi (*psoriasis guttata*), može se spontano povući ili prijeći u kroničnu psorijazu; kronično-stacionarni oblik, karakteriziran većim pločastim žarištima na laktovima, koljenima, lumbosakralnoj regiji i vlasištu; eksudativni oblik s proširenim numularnim žarištima prekrivenim žućkastim ljuskama, jako izraženom upalom i sklonošću prijelaza u eritrodermiju ili pustuloznu psorijazu (1, 39).

Liječenje psorijaze

Suvremeno liječenje psorijaze temeljeno na dokazima uključuje kliničko iskustvo, znanstvene dokaze, ali i želje pacijenata prilikom odabira odgovarajuće terapije. Hrvatsko dermatovenerološko društvo donijelo je 2013. godine smjernice za dijagnostiku i liječenje psorijaze uz detaljan prikaz pojedinih oblika topičke i sustavne terapije plak-psorijaze te psihosocijalne terapije i klimatoterapije (38). Naime, u oko 2/3 bolesnika psorijaza je bolest kroničnog tijeka, što nalaže redovito i kontinuirano praćenje tijekom bolesti. Koncept liječenja psorijaze znatno se promijenio tijekom posljednjeg desetljeća. Sve donedavno pacijenti su liječeni kratkom terapijom koja se provodila do bitnog poboljšanja nakon čega je terapija ukidana. Danas je, međutim, strategija liječenja znatno drugačija, s naglaskom na dugoročnu kontrolu bolesti. Također, danas su i zahtjevi bolesnika znatno veći, stoga se uz poboljšanje kliničke slike istodobno traži i poboljšanje kvalitete života te psihosocijalnog općeg stanja (38).

Prije odabira terapije potrebno je odrediti težinu bolesti, a to je nužno činiti i tijekom liječenja bolesnika zbog praćenja učinkovitosti terapije (38, 40). Težina vulgarne psorijaze određuje se primjenom indeksa proširenosti i težine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and*

Severity Index – PASI), skale zahvaćenosti površine tijela psorijazom (engl. *Body Surface Area* – BSA) te indeksom kvalitete života (engl. *Dermatological Quality of Life Index* – DLQI). Zbroj PASI određuje površinu zahvaćene kože psorijatičnim lezijama, a zbroj eritema, infiltracije i deskvamacije pojedine regije množi se s numeričkom vrijednosti regije i s postotkom raširenosti lezija na određenoj regiji. Zbroj PASI može biti od 0 do 72. BSA, poznat i kao metoda dlana, vrednuje postotak zahvaćenosti površine kože tijela psorijatičnim promjenama. Ljestvica DLQI pokazuje utjecaj psorijaze na svakodnevni fizički, socijalni i psihički život bolesnika i neizostavan je instrument procjene težine bolesti, a poslije učinkovitosti liječenja. Sukladno smjernicama, blaga se psorijaza definira s $BSA \leq 10$ i/ili $PASI \leq 10$ i/ili $DLQI \leq 10$, a srednje teška i teška psorijaza obilježena je s $BSA > 10$ i/ili $PASI > 10$ i/ili $DLQI > 10$ (38, 40).

Prihvatljiv cilj liječenja psorijaze nakon 10 – 16 tjedana terapije jest PASI 75, odnosno 75%-tno poboljšanje početnog zbroja PASI (38, 40). Smatra se da je liječenje učinkovito ako je postignut PASI 75, odnosno minimalno PASI 50, dakle, 50%-tno poboljšanje početne vrijednosti PASI uz vrijednost DLQI 0 ili 1, odnosno minimalno DLQI niži od 5. Međutim, ako primijenjenom terapijom nije postignut minimalni cilj (PASI 50, DLQI < 5), potrebno je promijeniti terapiju povišenjem doze ili skraćenjem vremenskog intervala doziranja lijeka, uvođenjem kombinacijskog liječenja ili prijelazom na novi lijek. U praćenju bolesnika potrebno je svakih 8 – 12 tjedana procjenjivati učinkovitost liječenja (38, 40).

U liječenju blage psorijaze primjenjuju se različiti lokalni pripravci, dok se za srednje tešku do tešku psorijazu uz lokalne pripravke primjenjuje fototerapija te različiti oblici sustavne terapije, ponajprije lijekovi koji modificiraju bolest poput retinoida, metotreksata ili ciklosporina. U bolesnika sa srednje teškom do teškom kroničnom plak-psorijazom s vrijednostima $BSA > 15$ i/ili $PASI > 15$ i/ili $DLQI > 15$ koji nisu reagirali i/ili ne podnose i/ili imaju kontraindikacije na najmanje dva različita prije primijenjena sustavna lijeka, uključujući terapiju PUVA, retinoide, ciklosporin i metotreksat, mogu se u liječenje uvesti biološki lijekovi (38, 41).

70 – 80% bolesnika boluje od blage psorijaze i liječi se primjenom lokalne terapije koja uključuje topičke kortikosteroide, analoge vitamina D, tazaroten, takrolimus, pimekrolimus, salicilnu kiselinu, antralin, katrane, emolijense, kao i sve kombinacije navedenih preparata. Topički pripravci mogu se kombinirati s fototerapijom i svim oblicima sustavne terapije. U bolesnika u kojih nema odgovora na lokalnu terapiju najčešće kao prvi izbor dodajemo i fototerapiju, uskospektralnu UVB (engl. *Narrow band UVB* –

nbUVB) ili fotokemoterapiju (psoralen UVA – PUVA). Fototerapija je vrlo učinkovita, brzo djeluje, međutim, primjena nbUVB-fototerapije ograničena je na 350 tretmana, a fotokemoterapije na ukupno 150 do 200 tretmana, odnosno ukupna dopuštena kumulativna doza UVA tijekom života iznosi 1000 J/cm^2 (38, 41).

U sustavnom liječenju psorijaze primjenjuju se principi kombinacijske, rotacijske i sekvencijske terapije. Kombinacijska terapija temelji se na principu da različiti lijekovi imaju različit mehanizam djelovanja te se mogu rabiti u nižim pojedinačnim dozama uz sinergističko djelovanje i smanjenu toksičnost. Glavni je cilj rotacijske terapije minimizacija rizika od kumulativne toksičnosti prijelaskom s jedne na drugu sistemsku terapiju prije nego što inicijalni lijek stvori toksične učinke prolongiranom primjenom (38, 41). U sekvencijskoj terapiji u specifičnom slijedu različitih terapija maksimizira se inicijalni učinak i minimizira dugotrajna toksičnost pojedinog lijeka. Među konvencionalnim sustavnim lijekovima za liječenje srednje teške i teške psorijaze rabe se metotreksat, acitretin i ciklosporin. Acitretin kao monoterapija nije prikladan kao prvi izbor za sustavno liječenje plak-psorijaze, već se sukladno smjernicama primjenjuje u kombinaciji s fototerapijom. Acitretin se ne preporučuje u liječenju žena fertile dobi s plak-psorijazom, jer je teratogen, stoga je kontracepcija obavezna do dvije godine nakon prestanka uzimanja lijeka. Metotreksat je danas zlatni standard u liječenju srednje teške do teške psorijaze, međutim, zbog sporog djelovanja nije pogodan za induksijsko liječenje, nego se više rabi za dugoročnu kontrolu bolesti. Ciklosporin se može rabiti kao induksijska terapija u bolesnika sa srednje teškom do teškom plak-psorijazom. Prema valjanim smjernicama, lijek se rabi intervalno tijekom 4 – 12 tjedana, odnosno do poboljšanja, a ne smije se u kontinuitetu rabiti dulje od 2 godine (38, 42, 43).

Biološka terapija i male molekule mogu se, sukladno smjernici Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), uvesti u liječenje bolesnika s umjereno teškom do teškom psorijazom (PASI i/ili BSA > 15 i/ili DLQI > 15), iznimno u slučajevima zahvaćenosti posebnih dijelova kože (npr., lice i/ili vlasište i/ili dlanovi i/ili stopala i/ili genitalna regija i/ili jaka zahvaćenost noktiju), i to onih koji nisu odgovorili ili ne podnose ili imaju kontraindikacije na najmanje dva različita prije primijenjena sustavna lijeka uključujući terapiju PUVA, retinoide, ciklosporin i metotreksat. Nadalje, nastavak liječenja moguć je samo kod pozitivnog odgovora na započeto liječenje, odnosno ako je nakon 12 – 14 tjedana liječenja postignuto najmanje 50%-tno poboljšanje vrijednosti PASI te poboljšanje vrijednosti DLQI veće od 5 bodova i ako je nakon 28 tjedana postignuto najmanje 75%-tno poboljšanje vrijednosti PASI ili najmanje 50%-tno poboljšanje

vrijednosti PASI uz pad vrijednosti DLQI ispod 5 (38, 42, 43). Danas se u liječenju srednje teške do teške psorijaze rabe inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (etanercept, infliksimab, adalimumab), inhibitor interleukina IL-12/23 (ustekinumab), inhibitor IL-17 (sekukinumab) i prvi peroralni lijek za liječenje psorijaze, inhibitor fosfodiesteraze-4 (apremilast). Biološka terapija u liječenju psorijaze znatan je napredak u odnosu prema klasičnoj terapiji psorijaze zbog visoke učinkovitosti i dobre sigurnosti novih lijekova (38, 42).

Zaključno treba naglasiti da je za razliku od blage psorijaze, srednje teška do teška psorijaza povezana sa znatno višim rizikom od kardiometaboličkih i psihosocijalnih komorbiditeta. Rezultati brojnih studija pokazuju da se pravodobnom i odgovarajućom sustavnom terapijom srednje teške do teške psorijaze, konvencionalnim i biološkim lijekovima može uvelike prevenirati razvoj znatnih komorbiditeta te pridonijeti poboljšanju kvalitete života tih bolesnika (44, 45).

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autorica izjavljuje da nema sukob interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The author have no conflict of interest.

LITERATURA

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496–509.
2. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377–85.
3. Barišić-Druško V, Paljan D, Kansky A, Vujasinović S. Prevalence of psoriasis in Croatia. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;146:178–9.
4. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:1031–42.
5. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004;9:136–9.
6. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157:68–73.
7. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:829–35.
8. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichen-thal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006;298:321–8.
9. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:614–21.

10. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol.* 2009;145:379–82.
11. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol.* 2007;156:271–6.
12. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296:1735–41.
13. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2007;143:1493–9.
14. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2194–201.
15. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol.* 2003;139:1425–9.
16. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology.* 2006;212:123–7.
17. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;139:846–50.
18. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol.* 2010;146:891–5.
19. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:851–64.
20. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:805–21.
21. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376:957–970.
22. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826–50.
23. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(Suppl 3):12–29.
24. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76:393–403.
25. Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:1–11.
26. Suarez Almazor ME, Russell AS. The genetics of psoriasis. Haplotype sharing in siblings with the disease. *Arch Dermatol.* 1990;126:1040–2.
27. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol.* 2007; 156:258–62.
28. Nair RP, Henseler T, Jenisch S, et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome wide-scan. *Hum Mol Genet.* 1997;6:1349–56.
29. Kaštelan M, Gruber F, Čečuk E, et al. Analysis of HLA antigens in Croatian patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2000; (Suppl. 2)11:12–3.
30. Kaštelan M, Gruber F, Čečuk-Jeličić E, et al. A new haplotype Cw*0602-B57-DRB1* 0701-DQA1-0201-DQB1*0201 associated with psoriasis in the Croatian population. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:200–2.
31. Reich K, Hüffmeier U, König IR, et al. TNF polymorphisms in psoriasis association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2056–64.
32. Capon F, Di Meglio P, Szaub J, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet.* 2007; 122:201–6.
33. Peternel S, Kaštelan M. Immunopathogenesis of psoriasis: focus on natural killer T cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1123–7.
34. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1207–11.
35. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1064–7.
36. Wolk K, Haugen HS, Xu W, et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not. *J Mol Med.* 2009;87:523–36.
37. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol.* 2007;143:239–42.
38. Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čeović R, et al. Smjernice za dijagnostiku i liječenje psorijaze. *Liječn Vjesn.* 2013;135:195–200.
39. Schon MP, Boehncke W. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2005;352:1899–912.
40. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303:1–10.
41. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:643–59.
42. Smjernice za dijagnostiku i liječenje psorijaze Hrvatskoga dermatovenerološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. U: Kaštelan M (ur.). *Hrvatsko dermatovenerološko društvo HLZ-a*, Zagreb, 2013.
43. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9 Suppl 2:S1–104.
44. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:262–7.
45. Channual J, Wu JJ, Dann FJ. Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther.* 2009;22:61–73.

KOMORBIDITETI U PSORIJATIČNOM ARTRITISU

COMORBIDITIES IN PSORIATIC ARTHRITIS

Daniela Marasović Krstulović, Petra Šimac

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split

Adresa autora za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović, dr. med.

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju

Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Split

Šoltanska 1

21000 Split

Hrvatska

tel.: +385 21 557630

faks: +385 21 557385

e-mail: daniela.marasovic.krstulovic@st.t-com.hr

Primljeno/Received: 10. 7. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 11. 8. 2017.

SAŽETAK

Iz epidemioloških studija i longitudinalnih kohortnih praćenja proizlazi da bolesnici sa psorijatičnim artritisom (PsA) češće od očekivanog obolijevaju od pridruženih komorbiditeta koji u znatnoj mjeri utječu na mortalitet, ukupni morbiditet i kvalitetu života ovih bolesnika. Među navedenim komorbiditetima najčešće se pojavljuju pretilost, metabolički sindrom, šećerna bolest, bolesti srca i krvnih žila, osteoporoza, autoimunosna bolest oka, upalna bolest crijeva, depresija i anksioznost, maligne bolesti i oportunističke infekcije, fibromialgija i nealkoholna masna bolest jetre. Pravodobno prepoznavanje komorbidnih stanja znatno utječe na skrb za bolesnike, izbor terapijske strategije i uključivanje drugih kliničara radi postizanja što boljšeg kliničkog ishoda. Stoga je za bolesnike sa PsA ključan multidisciplinarni pristup kojim se, osim kožne i zglobove upale, evaluiraju svi aspekti njihove složene bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: Psorijatični artritis – epidemiologija, komplikacije; Komorbiditet; Pretilost – epidemiologija, komplikacije; Kardiovaskularne bolesti – epidemiologija; Šećerna bolest – epidemiologija; Metabolički sindrom – epidemiologija; Upalne bolesti crijeva – epidemiologija; Osteoporoza – epidemiologija; Depresija – epidemiologija; Tumori – epidemiologija

ABSTRACT

Epidemiological reports and longitudinal cohort studies have shown that patients with psoriatic arthritis (PsA) are often affected by associated comorbidities that have a significant impact on morbidity, mortality, and quality of life. Reported comorbidities include obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, osteoporosis, inflammatory bowel disease, autoimmune eye disease, depression and anxiety, cancer and opportunistic infections, fibromyalgia, and non-alcoholic fatty liver disease. Identifying those comorbidities may affect the management, treatment strategies, and inclusion of other health care professionals to achieve a better clinical outcome. The approach to the PsA patient should be multidisciplinary, with an evaluation of other aspects of the disease beyond the joint and skin inflammation.

KEYWORDS: Arthritis, psoriatic – complications, epidemiology; Comorbidity; Obesity – complications, epidemiology; Cardiovascular diseases – epidemiology; Diabetes mellitus – epidemiology; Metabolic syndrome x – epidemiology; Inflammatory bowel diseases – epidemiology; Osteoporosis – epidemiology; Depression – epidemiology; Neoplasms – epidemiology

Uvod

Psorijatični artritis (PsA) upalna je bolest koštano-mišićnog sustava povezana sa psorijazom. Incidencija psorijaze u općoj populaciji iznosi 2 – 3%, dok se u oko

30% bolesnika sa psorijazom razvije PsA. PsA se s jednakom učestalošću javlja kod muškaraca i žena, i to najčešće u četvrtom desetljeću života. PsA upalom zahvaća periferne zglobove (artritis), aksijalni skelet (spondilitis), pripoje tetiva za kost (entezitis), izaziva

upalu cijeloga prsta (daktilitis), uz psorijatične promjene kože i noktiju (1).

Uz navedene zglobove i kožne manifestacije PsA je povezan s nizom izvanzglobnih, imunogeno posredovanih manifestacija. Među njima su najčešće one koje zahvaćaju oči, probavni trakt, srce i krvne žile te mokraćno-spolni sustav (2).

Nadalje, mnoge su studije pokazale da bolesnici koji boluju od psorijaze i/ili PsA pate od brojnih komorbidnih stanja češće nego opća populacija, uključujući bolesti srca i krvnih žila, pretilost i metabolički sindrom, šećernu bolest, osteoporozu, tumore, nealkoholnu masnu bolest jetre, depresiju i anksioznost (3).

Kliničari trebaju biti svjesni svih izvanzglobnih manifestacija i pridruženih komorbiditeta u PsA koji su, u konačnici, povezani sa znatnim morbiditetom i smrtnošću tih bolesnika te bitno utječu na kvalitetu života i ukupni ishod liječenja (4).

Pretilost, metabolički sindrom i šećerna bolest

Pretilost je, prema incidenciji, jedan od vodećih komorbiditeta u PsA. Zabilježena je u 35% bolesnika sa PsA te se smatra jednim od čimbenika razvoja same bolesti. Također je dokazano da bolesnici sa PsA imaju viši indeks tjelesne mase (BMI) od onih koji boluju samo od psorijaze (5). Štoviše, udio patološki pretilih bolesnika sa PsA (11%) znatno je veći u usporedbi s općom populacijom (6,3%) (6).

Pretilost je znatan problem, i u samoj psorijazi i u PsA, zato što utječe ne samo na aktivnost bolesti nego i na terapijski odgovor, i to najvjerojatnije povećanim stvaranjem upalnih citokina u masnom tkivu (7). Profil adipokina, promjene na organskim sustavima, kardiovaskularne komplikacije te klinički ishodi (npr., smanjenje aktivnosti bolesti primjenom lijekova koji modificiraju bolest (DMARDs) i/ili biološke terapije) zajednički su i vrlo slični u psorijazi i PsA, međutim, sve komplikacije vezane uz pretilost mnogo su češće u PsA. Upravo zbog toga kliničari trebaju pažljivo procijeniti masno tkivo u bolesnika sa psorijazom, a posebno u onih sa PsA temeljem određivanja tjelesne težine, BMI-a i ostalih pokazatelja visceralne pretilosti. Smanjenje tjelesne težine u debelih/pretilih bolesnika trebalo bi rezultirati sniženjem kardiovaskularnog rizika i poboljšanim terapijskim odgovorom na DMARDs-e i/ili biološku terapiju. Također bi se trebale poboljšati pokretljivost i fizička aktivnost u tih bolesnika, a samim time i dugoročna prognoza bolesti (8).

U bolesnika sa PsA zabilježena je visoka prevalencija metaboličkog sindroma i inzulinske rezistencije, što se povezuje s većom upalnom aktivnošću (9). Među bolesnicima bez PsA učestalost metaboličkog sindroma usporediva je s procijenjenom prevalencijom u zapadnoameričkoj i europskoj populaciji od 15 do 24% (10).

Viša prevalencija metaboličkog sindroma u PsA posljedica je istodobne upale kože i koštano-mišićnog sustava. Takvo udruženo upalno zbivanje odražava se povišenom incidencijom kardiovaskularnih (KV) bolesti (11).

Jedna od većih kohortnih studija koja je upozorila na povišen rizik od šećerne bolesti u bolesnika sa PsA provedena je u Velikoj Britaniji. Prema toj studiji, rizik od šećerne bolesti bio je za 72% viši u bolesnika sa PsA u usporedbi sa zdravim ispitanicima odgovarajućeg spola i dobi, što su istraživači dijelom povezali s pretilošću i životnim navikama (pušenje i konzumacija alkohola). Nasuprot tomu, prevalencija šećerne bolesti u bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) u usporedbi s ispitanicima bez RA, odgovarajućeg spola i dobi, bila je samo 12% viša te se snižavala promjenom životnih navika u pogledu rizičnih čimbenika. U PsA, osim sistemske upale, koja je također povezana s inzulinskom rezistencijom i šećernom bolesti, nalazi se i zglobna zahvaćenost koja pridonosi upalnim mehanizmima povezanim s pojavom kožne psorijaze. Dakle, pojavnost šećerne bolesti ne može se povezati samo s upalnom bolešću (12).

Na učestalost pojavnosti šećerne bolesti u PsA utječe i terapija samog artritisa. Naime, primjena sistemskih i lokalnih glukokortikoida u PsA i reumatoidnom artritisu (RA) povišava rizik od šećerne bolesti za 30% (9). S druge strane, primjena TNF-blokatora snižava rizik od razvoja šećerne bolesti u usporedbi s primjenom ostalih DMARDs-a, izuzev metotreksata (13).

Kardiovaskularne bolesti

Najvažniji komorbiditeti u PsA jesu bolesti srca i krvnih žila. Nekoliko je studija pokazalo povišenu prevalenciju KV događaja u PsA. Krvnožilni komorbiditeti uključuju ishemičnu srčanu bolest, povišeni krvni tlak, poremećaj masnoća, aterosklerozu, bolest periferne i moždanih krvnih žila (14).

Prema nedavno objavljenom pregledu literature koji je uključio 28 istraživanja KV komorbiditeta i rizika u PsA, dokazana je povišena prevalencija bolesti srca i krvnih žila i samih KV rizika u bolesnika sa PsA u usporedbi s općom populacijom (15). Favarato i suradnici otkrili su da 55% bolesnika sa PsA ima povišen krvni tlak, 32% dislipidemiju, 23% hipertrigliceridemiju i 23% šećernu bolest (16). Grupa francuskih autora izvijestila je o povišenom riziku od infarkta miokarda u bolesnika sa psorijazom u usporedbi s općom populacijom (17). Gulati i suradnici također su utvrdili povišenu prevalenciju klasičnih čimbenika KV rizika u PsA, uključujući pretilost, pušenje, arterijsku hipertenziju i hipertrigliceridemiju (18). Povezanost psorijaze, artritisa i KV bolesti složena je i još do kraja nerazjašnjena. Smatra se da je povišen rizik od KV bolesti u PsA povezan s povišenom prevalencijom tradicional-

nih KV rizičnih čimbenika, ali i prisutnošću kronične upale. Sustavna upala potiče inzulinsku rezistenciju, endotelnu disfunkciju i ubranu aterosklerozu. Sada je već široko prihvaćeno da kronična upala niskog stupnja potiče aterogenezu zbog složenih međudjelovanja imunskih mehanizama i metaboličkih poremećaja u žilnoj stijenci. U samom začetku tog procesa događaju se kvalitativne promjene unutarnjeg sloja stijenke krvne žile, endotela. One uključuju ekspresiju adhezijskih molekula na endotelnim stanicama, posljedično lijepljenje leukocita na njihovu površinu te njihovu translokaciju endotelnim slojem u intimu krvne žile. Ova zbivanja mogu biti rezultat iritativnih podražaja, lipidnih poremećaja i sustavne upale, a sve to nalazimo u PsA (19). Zahvaćenost aksijalnog skeleta i ženski spol povezuju se s većom učestalošću KV događaja. Zbog svega navedenog PsA se smatra nezavisnim čimbenikom KV rizika (20). Važan je i međusobni utjecaj čimbenika KV rizika, bolesti srca i krvnih žila i terapijskih postupaka. Dokazano je da supresija upale ima povoljan učinak na surogatne pokazatelje KV bolesti, poput elastičnosti medije-intime karotidnih arterija i endotelne disfunkcije (19, 21). Nesteroidni antireumatici (NSAR) djelotvorni su protiv mišićno-koštanih simptoma, ali nemaju učinka na psorijatične promjene kože. Moguće nuspojave NSAR-a jesu bubrežno oštećenje, krvarenje iz probavnog trakta te KV incidenti (22). Veliko longitudinalno kohortno istraživanje u Velikoj Britaniji koje je pratilo velike KV događaje u PsA i RA te kod bolesnika sa psorijazom utvrdilo je da je rizik od velikih KV događaja u bolesnika sa PsA viši u onih koji nisu na terapiji DMARDs-ima (HR 1,24; 95%-tni CI 1,03 – 1,49) naspram onih koji ih uzimaju (HR 1,17; 95%-tni CI 0,95 – 1,46), a i jedni i drugi imaju povišen rizik u odnosu prema općoj populaciji (23). Zato se i valjane EULAR-ove smjernice za zbrinjavanje KV rizika u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima primjenjuju i u bolesnika sa PsA na isti način kao i za RA uz nešto nižu razinu dokaza nego u bolesnika s RA (24).

Osteoporozna

Osteoporozna, kao i povišen rizik od niske koštane mase i koštanih prijeloma zabilježeni su u nizu studija s upalnim reumatskim bolestima, uključujući i PsA. Skeletne promjene u PsA vrlo su složene, a uključuju stvaranje nove kosti u sklopu ankiloze, sindezmozofita i periostitisa te resorpciju kosti u obliku erozija (3).

Stoga studije o učestalosti osteoporoze u PsA daju oprečne rezultate. S jedne strane, prosječna mineralna gustoća kosti (BMD) niža je u bolesnika sa PsA u odnosu prema zdravim ispitanicima (25). Štoviše, vrijednosti BMD-a slabinske kralježnice i bedrene kosti te vrijednosti serumskog CTX-a obrnuto su proporcionalne trajanju PsA (26). Ključni faktori rizika od oste-

oporoze u PsA jesu: kronična upala, proupalni citokini (IL-1, IL-6 i TNF- α), terapija glukokortikoidima (GK) i metotreksatom (MTX), imobilizacija, smanjena fizička aktivnost te bolnost zglobova. Kronična upala, proupalni citokini, GK i MTX djeluju tako što potiču osteoklastogenezu i pojačanu koštanu apsorpciju (27). S druge strane, neke studije nisu potvrdile smanjenu koštanu masu u bolesnika sa PsA među kojima je najvažnija ona Pedreira i suradnika koji nisu našli statistički značajnu razliku u BMD-u u postmenopausalnih žena sa PsA i bez njega (28). Slične rezultate objavili su i hrvatski istraživači na skupini od 69 sredovječnih bolesnika sa PsA kod kojih nije nađeno znatnije odstupanje BMD-a u odnosu prema zdravoj populaciji (29). Ni sistematski pregled literature iz 2016. godine ne daje jasan odgovor o višoj prevalenciji niskog BMD-a u PsA, upućujući na potrebu bolje dizajneranoga, longitudinalnog praćenja koštanog zdravlja u PsA (30).

Depresija i anksioznost

Ispravan pristup i liječenje PsA obuhvaća sve aspekte bolesti, uključujući kliničke manifestacije i psihološke teškoće. U ovih bolesnika, zbog kožnih i zglobnih promjena, kvaliteta života često je znatno smanjena (31). Prevalencija depresije u bolesnika sa PsA jest 22,2%, u bolesnika sa psorijazom 9,6%, a u općoj populaciji 9%. Bilježi se i viša prevalencija anksioznosti u PsA (36,6%) u usporedbi sa psorijazom (24,4%). Takva viša prevalencija depresije i anksioznosti u PsA u usporedbi sa psorijazom povezana je s upalnim promjenama zglobova i posljedičnom smanjenom sposobnošću, boli i umorom (32). Sukladno tomu bolesnici sa PsA i psorijazom imaju lošiju kvalitetu života od onih sa samom psorijazom. Navedena razlika u kvaliteti života ne odnosi se na razlike u ostalim komorbiditetima kod bolesnika sa zglobnom zahvaćenošću i bez nje. Simptomi depresije i anksioznosti povezani su i s lošijom suradljivošću bolesnika u liječenju te slabijim prihvaćanjem vlastitog stanja, što dodatno otežava ukupni ishod liječenja (33). Nadalje, ovi bolesnici imaju izražene poremećaje spavanja koji su najčešće posljedica boli, anksioznosti, entezitisa, povišene razine CRP-a i ubrane SE (34). U bolesnika sa PsA veliki naponi trebaju biti usmjereni upravo na poboljšanje psihičkog zdravlja i kvalitete života. To se može postići ranim dijagnostičkim postupcima, sprječavanjem njezina napredovanja, liječenjem psihičkih komorbiditeta, smanjenjem nuspojava liječenja i istodobnim liječenjem ostalih komorbiditeta (35).

Karcinomi i oportunističke infekcije

Postoji nekoliko studija koje su istraživale pojavnost i učestalost malignih bolesti i oportunističkih infekcija u PsA. Najveća među njima bila je kohortna studija

provedena u Velikoj Britaniji u razdoblju od 1988. do 2012. god. koja je pokazala veću pojavnost hematoloških tumora i oportunističkih infekcija u bolesnika sa PsA u usporedbi s bolesnicima bez dijagnoze PsA (IRR 1,52; 95%-tni CI 1,10 – 2,10), dok to nije dokazano za solidne tumore i nemelanomske tumore kože (IRR 1,01; 95%-tni CI 0,90 – 1,13; IRR 0,97; 95%-tni CI 0,82 – 1,14). U liječenih bolesnika sa PsA bila je viša stopa svih karcinoma, neovisno o vrsti liječenja (DMARDs, biološka terapija, imunosupresivna terapija i glukokortikoidi). Bolesnici izloženi sustavnom liječenju imali su višu stopu oportunističkih infekcija naspram neliječenih bolesnika, s tim da je stopa infekcija najviša bila u onih na terapiji GK u usporedbi s DMARDs-ima, biološkom terapijom i imunosupresivima. Međutim, navedena je studija pokazala da je stopa oportunističkih infekcija u neliječenih bolesnika sa PsA bila viša nego u ispitanika bez PsA (36). Rezultati ove velike studije podudaraju se s rezultatima nekoliko ostalih studija u kojima je također zabilježena viša incidencija svih karcinoma u usporedbi s općom populacijom, posebno karcinoma dojke, limfoma, solidnih tumora, ostalih hematoloških tumora te nemelanomskih karcinoma kože (37, 38).

Upalna bolest crijeva

Upalne crijevne bolesti (engl. *inflammatory bowel disease* – IBD) pokazale su se kao važan komorbiditet u PsA. Postoji nekoliko studija koje su pokazale povišenu incidenciju Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa u bolesnika sa PsA u usporedbi sa zdravom populacijom (39) te ispitanicima koji nemaju PsA (40). Druge su, pak, studije pokazale povišen rizik od Crohnove bolesti, međutim, ne i od ulceroznog kolitisa (41). Zanimljiva je povezanost i ostalih bolesti probavnog sustava i PsA. Primjerice, u literaturi je zabilježena i povezanost refluksnog ezofagitisa, ulkusne bolesti te sindroma iritabilnog crijeva i PsA (40). Do sada nije utvrđena povezanost između celijakije i PsA iako je jedna kanadska studija s 590 ispitanika koji boluju od celijakije pokazala povezanost između celijakije i psorijaze (OR 1,7; 95%-tni CI 1,54 – 1,92), ali ne i celijakije i PsA i SpA (42). To su potvrdile i ostale studije, međutim, nijedna do sada objavljena nije potvrdila izravnu povezanost celijakije i PsA (43). Iako se za liječenje PsA i IBD-a primjenjuju iste skupine lijekova, za sada nema dostatnih podataka o zajedničkoj terapiji za istodobne PsA i IBD u istog bolesnika unatoč dobrim iskustvima s monoklonskim protutjelima na TNF- α u obje bolesti. Solubilni receptor na TNF- α – etanercept nije se pokazao učinkovit u liječenju IBD-a (3).

Autoimunosna upala oka

Bolesnici sa PsA često razvijaju upalne promjene oka. Najčešće se prezentiraju konjunktivitisom, uvei-

tisom i keratokonjunktivitisom. Autoimunosna bolest oka obično prethodi pojavi PsA ili napreduje neovisno o adekvatnom liječenju PsA (44). Iako su istraživanja pokazala da je najčešća očna manifestacija u PsA uveitis, takva incidencija nije zabilježena u velikoj presječnoj studiji u Brazilu u kojoj je najčešći zabilježeni očni poremećaj bio keratokonjunktivitis, uz također pojavnost katarakte, glaukoma i blefaritisa (45).

Fibromialgija

Umor je jedan od vodećih simptoma PsA. Fibromialgija pridružena upalnim artritisa vrlo se često naziva sekundarnom i povezuje s upalnim zbivanjem u podlozi. U izvješću američkih autora prevalencija fibromialgije u PsA iznosila je čak 53,3% u usporedbi s pojavom fibromialgije od 4,54% u skupini zdravih pojedinaca, zbog čega se prije početka liječenja preporučuje testiranje na fibromialgiju svih pacijenata sa PsA (46). Rezultati svih testova za procjenu aktivnosti bolesti koji se rabe pri evaluaciji PsA lošiji su kod onih bolesnika koji imaju fibromialgiju, uključujući: *Health Assessment Questionnaire* – HAQ, *the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI, *the Dermatology Life Quality Index* – DLQI, *the Leeds Enthesitis Index* – LEI, *Composite Psoriatic Disease Activity Index* – CPDAI, *Minimal Disease Activity* – MDA i *the Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis* – DAPSA (47). Slični su rezultati nedavno objavljeni i za populaciju sa PsA iz danskog registra (DANBIO). Naime, u toj velikoj presječnoj studiji utvrđeno je da 63% bolesnika pati od umjerenog do teškog umora koji se može objasniti upalnom aktivnošću bolesti, njezinim kroničnim tijekom, ali i boli koja je prisutna bez simptoma upale (48). Bolesnici vjeruju da je umor povezan s aktivnošću bolesti, poremećajima spavanja, zahvaćenošću zglobova i općim lošim osjećanjem. Također smatraju da je umor puno važniji i od same zglobne zahvaćenosti (48).

Nealkoholna masna bolest jetre

Bolest jetre, osobito nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD), ima visoku prevalenciju u bolesnika sa psorijazom, dok su izvješća o pojavnosti bolesti jetre u PsA oskudna. Ova visoka pojavnost NAFLD-a u psorijazi etiološki se povezuje s metaboličkim sindromom, hiperkolesterolemijom i hipertrigliceridemijom, pretilošću, težinom psorijaze i PsA (49). Pojedini lijekovi, osobito NSAR, DMARDs-i, pa i TNF-inhibitori mogu uzrokovati porast jetrenih transaminaza i hepatotoksičnost. Viša stopa nealkoholnog steatohepatitisa (NASH) zabilježena je u bolesnika sa PsA liječenih metotreksatom naspram bolesnika s RA na istoj terapiji. Osim toga, poremećaj jetrenih transaminaza sličan je ili blago veći u bolesnika sa PsA. Studije sa psorijazom pokazale su da

je NASH/NAFLD koji se razvije u bolesnika na dugotrajnom liječenju metotreksatom povezan s kumulativnom dozom metotreksata, prisutnošću dijabetesa i pretilosti (50). Zato u bolesnika sa PsA redovito treba kontrolirati funkcionalne jetrene testove, a slijepu biopsiju jetre planirati ovisno o prisutnosti ostalih hepatotoksičnih čimbenika rizika i kumulativnoj dozi metotreksata (3).

Zaključak

U ovome preglednom članku istaknuli smo važne komorbiditete u PsA koji utječu na ukupni ishod liječenja, zbrinjavanje bolesnika, terapijske odluke, kvalitetu života i smrtnost bolesnika. Rano prepoznavanje i zbrinjavanje navedenih komorbiditeta znatno bi popravilo kvalitetu života, aktivnost bolesti i terapijski odgovor. Stoga pristup bolesniku sa PsA mora biti multidisciplinarni i obuhvatiti opsežniju evaluaciju od same kožne i zglobne bolesti.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors have no conflict of interest.

LITERATURA

- Gladman DD. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41:569–79.
- Kerschbaumer A, Fenzl KH, Erlacher L, Atelaha D. An overview of psoriatic arthritis – epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128:791–7.
- Haddad A, Zisman D. Comorbidities in patients with psoriatic arthritis. *Rambam Maimonides Med J.* 2017;8:e0004. doi: 10.5041/RMMJ.10279.
- Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015(2);27:118–26.
- Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng BJ, Goldgar DE, Duffin KC, Krueger GG. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol.* 2010;146:721–6.
- Ogden C, Carroll MD, Kit B, Flegal K. Prevalence of overweight, obesity, extreme obesity among adults: United States, trends 1960–1962 through 2009–2010. *NHANES.* 2012;82:1–8.
- Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014;13:981–1000.
- Toussiroit É, Aubin F, Dumoulin G. Relationships between adipose tissue and psoriasis, with or without arthritis. *Front Immunol.* 2014;5:368.
- Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, FitzGerald O. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol.* 2014;41:1357–65.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287:356–9.
- Haroon M, Rafiq Chaudhry A, FitzGerald O. Higher prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis: a comparison with a control group of non-inflammatory rheumatologic conditions. *J Rheumatol.* 2016;43:463–4.
- Dubreuil M, Rho YH, Man A, et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatol (Oxford).* 2014;53:346–52.
- Solomon D, Massarotti E, Garg R, et al. Association between disease modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *J Am Med Assoc.* 2011;305:2525–31.
- Han C, Robinson DWJ, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33:2167–72.
- Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, Sattar N, McInnes I, Nur-mohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:211–216.
- Favarato MH, Mease P, Goncalves CR, Goncalves Saad C, Sampaio-Barros PD, Goldenstein-Schainberg C. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk of cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014. 32:182–7.
- Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:12–29.
- Gulati AM, et al. On the HUNT for cardiovascular risk factors and disease in patients with psoriatic arthritis: population-based data from the Nord-Trøndelag Health Study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:819–24.
- Mok CC, Ko GT, Ho LY, et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011;63:195–202.
- Popescu C, Pintilie AM, Bojinca V, Balanescu A, Ionescu R. Cardiovascular Risk in Psoriatic Arthritis – a Cross-Sectional Study. *Maedica (Buchar).* 2014;9:19–24.
- Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Filloo JA, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum.* 2007;57:287–93.
- Kang EJ, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: latest treatments and their place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6:194–203.
- Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:326–32.
- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:17–28.
- Frediani B, Allegri A, Falsetti P, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:138–43.
- Borman P, Babaoglu S, Gur G, Bingol S, Bodur H. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27:443–7.
- Hofbauer LC, Schoppet M, Christ M, Teichmann J, Lange U. Tumour necrosis factor related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1218–22.

28. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R16.
29. Grazio S, Cvijetić S, Vlasković T, et al. Osteoporosis in psoriatic arthritis: Is there any? *Wien Klin Wochenschr*. 2011;123(23–24):743–50.
30. Chandran S, Aldeia A, Johnson SR, et al. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in psoriatic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:174–82.
31. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P T*. 2010;35:680–9.
32. McDonough E, Ayearst R, Eder L, et al. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol*. 2014;41:887–96.
33. Rosen CF, Mussani F, Chandran V, et al. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:571–6.
34. Gezer O, Batmaz I, Sariyildiz MA, et al. Sleep quality in patients with psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2014. doi: 10.1111/756-185X.12505.
35. Bergman M, Lundholm A. Mitigation of disease- and treatment-related risks in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:63.
36. Hagberg KW, Lin Li, Peng M, et al. Rates of cancers and opportunistic infections in patients with psoriatic arthritis compared with patients without psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2016;22:241–7.
37. Hellgren K, Smedby KE, Backlin C, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and risk of malignant lymphoma: a cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1282–90.
38. Gross RL, Schwartzman-Morris JS, Krathen M, et al. A comparison of the malignancy incidence among patients with psoriatic arthritis and patients with rheumatoid arthritis in a large US cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1472–81.
39. Makredes M, Robinson D, Bala M, Kimball AB. The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:405–10.
40. Zohar A, Cohen AD, Bitterman H, et al. Gastrointestinal comorbidities in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35:2679–84.
41. Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1200–5.
42. Iqbal T, Zaidi MA, Wells GA, Karsh J. Celiac disease arthropathy and autoimmunity study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:99–105.
43. Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune associated conditions. *Biomed Res Int*. 2013. doi:10.1155/2013/127589.
44. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT. Characterization of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:67–70.
45. Lima FB, Abalem MF, Ruiz DG, et al. Prevalence of eye disease in Brazilian patients with psoriatic arthritis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67:249–53.
46. Magrey MN, Antonelli M, James N, Khan MA. High frequency of fibromyalgia in patients with psoriatic arthritis: a pilot study. *Arthritis*. 2013;2013:762921.
47. Brikman S, Furer V, Wollman J, et al. The effect of the presence of fibromyalgia on common clinical disease activity indices in patients with psoriatic arthritis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2016;43:1749–54.
48. Skougaard M, Jørgensen TS, Røff-Jørgensen S, et al. In psoriatic arthritis fatigue is driven by inflammation, disease duration, and chronic pain: An observational DANBIO registry study. *EULAR* 2017. OP0112. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3487.
49. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:43–7.
50. Miele L, Vallone S, Cefalo C, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51:778–86.

PSORIATIC ARTHRITIS IMAGING – AN OVERVIEW AND UPDATE

SLIKOVNE METODE U PSORIJATIČNOM ARTRITISU – PREGLED I NOVOSTI

Gordana Ivanac, Eugen Divjak

Clinical Department for Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

Corresponding author address:

Assistan Professor Gordana Ivanac, Md, PhD

Clinical Department for Diagnostic and Interventional Radiology

University Hospital Dubrava

Av. Gojka Šuška 6,

10000 Zagreb

Croatia

tel. 01-2903255

e-mail: gordana.augustan@gmail.com

Received/Primljeno: 4. 7. 2017.

Accepted/Prihvaćeno: 18. 7. 2017.

ABSTRACT

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory joint disease that occurs in patients with psoriasis. Typically, involvement of the peripheral joints (with an asymmetric pattern) and the axial skeleton can be recognized. There are no specific laboratory tests for PsA and the diagnosis relies on clinical and imaging findings. Conventional radiology and magnetic resonance are the most valuable imaging modalities, with ultrasound becoming more and more used due to its feasibility and high sensitivity for peripheral disease manifestations. The authors offer a concise overview of PsA, common imaging findings, and literature update.

KEYWORDS: Arthritis, psoriatic – diagnostic imaging, pathology; Diagnostic imaging – methods; Magnetic resonance imaging – methods; Ultrasonography; Tomography, x-ray computed; Joints – diagnostic imaging, pathology; Tenosynovitis – diagnostic imaging; Enthesopathy – diagnostic imaging

SAŽETAK

Psorijatični artritis kronična je upalna bolest zglobova koja se javlja u pacijenata sa psorijazom. Tipično zahvaća periferne zglobove (s asimetričnim uzorkom) te aksijalni skelet. Ne postoje laboratorijski testovi specifični za psorijatični artritis pa dijagnostički postupak počiva na kliničkom nalazu i slikovnim pretragama. Najčešće se rabe klasične radiološke pretrage i magnetska rezonancija, a sve više raste i upotreba ultrazvuka zbog njegove jednostavnosti i visoke osjetljivosti za periferne pokazatelje bolesti. Autori donose sažeti pregled psorijatičnog artritisa, tipičnih nalaza slikovnih metoda i novosti iz literature.

KLJUČNE RIJEČI: Psorijatični artritis – dijagnostički prikaz, patologija; Dijagnostički prikaz – metode; Magnetska rezonancija – metode; Ultrazvuk; Kompjutorizirana tomografija; Zglobovi – dijagnostički prikaz, patologija; Tenosinovitis – dijagnostički prikaz; Entezopatija – dijagnostički prikaz

Introduction

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory arthropathy occurring in 6% to 48% of the patients with skin psoriasis (1, 2, 3), typically presenting with arthritis, enthesitis, and/or dactylitis, while the skin symptoms may be subtle (4). Evidence suggests that the underlying pathology includes both genetic and environmental factors that cause profuse proinflammatory processes in the skin and synovium, involving

tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-13, and nuclear factor- κ B ligand, which finally leads to osteoclast-driven destruction of the joint (3, 5). Although there are some similarities with rheumatoid arthritis (RA), PsA is often seronegative for rheumatoid factor, and, on closer inspection, different clinical and imaging patterns are evident (4, 6). The disease typically begins as enthesitis of articular capsules, fascia, tendons, and ligaments. Typically, involvement of

the peripheral joints (with an asymmetric pattern) and the axial skeleton can be recognized (7). Based on the clinical presentation, five patterns of PsA have been described by Moll and Wright (1):

(a) asymmetric oligoarticular or monoarticular arthritis primarily affecting the distal interphalangeal (DIP), proximal interphalangeal (PIP), and metatarsophalangeal joints; (b) DIP-predominant arthritis; (c) arthritis mutilans; (d) symmetric, rheumatoid factor (RF)-negative polyarthritis; and (e) psoriatic spondyloarthropathy. As there are no specific laboratory tests for PsA, the diagnosis is mainly based on the clinical presentation and imaging findings (3). Based on a study involving 588 patients with PsA and 536 control subjects, the Classification of Psoriatic Arthritis (CASPAR) study group has formulated criteria for the diagnosis of PsA: the presence of psoriasis or a family history of psoriasis, dactylitis, juxta-articular new bone formation, negative RF, and nail dystrophy (8). If three of the above-mentioned criteria are met, there is a strong indication of PsA.

Methods

A computerized literature search, from January 1, 2015 to May 31, 2017, was conducted by the authors to identify articles on imaging in patients with PsA. Articles were retrieved through PubMed search using the US National Library Medical Subject Headings (MeSH) term “Arthritis, Psoriatic/diagnostic imaging”. Publications both in English and in German were considered. Reviews, editorials, case reports, letters, and commentaries were excluded. The search yielded a total of 60 articles and after an abstract review, 32 were found eligible and retrieved as full-text articles. Some articles were excluded due to having been electronically published on an earlier date. A total of 24 articles fulfilling all inclusion criteria were included in the study.

Results

Imaging methods

Various imaging methods are used in patients with suspected or established PsA, mainly conventional radiography (CR), ultrasonography (US), and magnetic resonance imaging (MRI) (4, 9). Computed tomography (CT) is the gold standard for assessment of bone structure, but is only used in exceptional cases of arthritides due to ionizing radiation (4, 7, 10). Other imaging modalities, i.e., scintigraphy, positron emission tomography (PET), single photon emission CT, and dual-emission x-ray absorptiometry, are seldom used in PsA (4, 7).

Conventional radiography

CR remains the most widely used imaging technique, offering high spatial resolution, and fast, reliable,

and relatively inexpensive imaging of the bone structure (4). It is not as sensitive in the detection of erosive lesions as CT, but it has a high specificity (11). The main drawback is the 2-D visualization of a 3-D structure, resulting in suboptimal delineation of bone, especially in complex joints (4). Imaging includes AP and lateral views of painful joints, as well as AP and lateral views of hands and feet for evaluation of the structural changes in DIP joints, which can often show typical radiographic signs, even if the joint is asymptomatic (3, 10). Evaluation of the axial skeleton for atypical syndesmophytes is also recommended, but since higher radiation doses are involved, MRI has recently become the more favoured modality in spine assessment (4, 12). The characteristics of a bone lesion seen in PsA result from a combination of erosive and proliferative bone changes: a large, poorly demarcated erosion of the bony cortex in a para-articular site is often seen, closely associated with new bone formation (3, 6). Typical findings include opera-glass deformity (telescoping erosive joint destruction), fluffy periostitis due to periosteal ossification; pencil-in-cup deformity consisting of destruction of the head of the middle and expansion of the base of the distal phalanx, and acroosteolysis – resorption of the tuft of the distal phalanx (Figures 1 and 2). In patients with axial disease, sacroiliitis, syndesmophytes, paravertebral ossification, and destructive discovertebral lesions can be found (3, 10). Early diagnosis is of utmost importance, and Haroon et al. have shown that even a 6-month delay from symptom onset to the first visit with a rheumatologist contributes to the development of peripheral joint erosions and worse long-term physical function (13). Unfortunately, CR reveals inflammatory changes in peripheral joints months or years after the onset of clinical symptoms (10, 14).

Semi-quantitative scoring methods originally developed for rheumatoid arthritis, designed to measure the degree of radiographically detectable joint damage and changes over time, have been adopted for the use in PsA and described by Wassenberg (15). A novel scoring method called Reductive X-ray Score for Psoriatic Arthritis has been proposed by Tillet et al (16). The method is sensitive to change and includes three hallmark features of PsA: erosion, joint space narrowing (JSN), and osteoproliferation. Fewer joints need to be assessed than in using the most common and most feasible score, PsA-modified Steinbrocker, while the method maintains a similar sensitivity to change as the Sharp/van der Heijde (SvdH) score, which is currently the most sensitive method developed.

Geijer et al. (17) obtained hand and foot radiographs for 72 of 197 PsA patients enrolled in the Swedish psoriatic arthritis registry and followed for 5 years. Radiographic progression in early PsA was generally slow

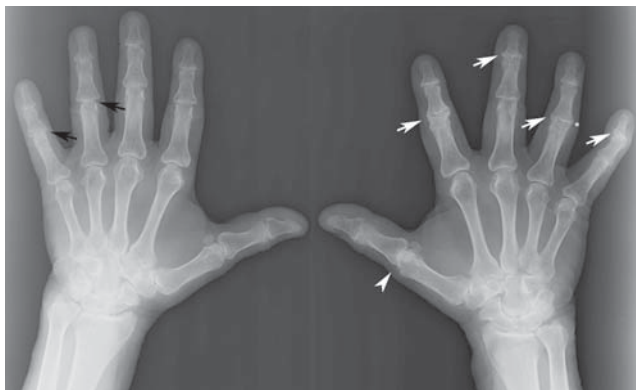


FIGURE 1 Conventional AP radiographs of the hands of an 85-year-old male patient with PsA. Note the narrowing of the interphalangeal joint spaces with osteophytosis and sclerosis – classic signs of osteoarthritic changes (white arrows). Fluffy bone appearance is seen at the site of active disease (asterisk). Erosion of the heads of the proximal phalanges results in the “pencil-in-cup” sign (black arrows). Subluxation of the first MCP joint can also be seen (white arrowhead). Typically of PsA, changes are asymmetric and seen in the distal joints.

SLIKA 1. Standardne rendgenske snimke obiju šaka 85-godišnjega muškog pacijenta sa PsA učinjene u AP projekciji.

Vidljivo je suženje interfalangealnih zglobnih prostora s osteofitozom i sklerozacijom zglobnih tijela – tipični znakovi osteoartritičkih promjena (bijele strjelice). Kost na mjestu aktivne bolesti ima „čupav” izgled (zvjezdica). Erozijska glava proksimalnih falangi dovodi do pojave znaka „olovke u šalici” (crne strjelice). Također je vidljiva subluksacija prvog MCP zgloba (bijeli vrh strjelice). Uobičajeno za PsA, promjene su asimetrične i zahvaćaju distalne zglobove.

but substantial. Male sex appeared to be a risk factor for early radiographic damage while the presence of baseline radiographic damage and dactylitis developing during follow-up could predict further destruction.

Jadon et al. reported on differences between clinical characteristics of patients with PsA with PsA mutilans (PAM) and without PAM (18). In a retrospective cohort study including 610 patients (36 of who had PAM), PAM cases were diagnosed with PsA at an earlier age, had poorer function, more prevalent nail dystrophy, and more severe radiographic axial disease/sacroiliitis. The rate of osteolysis was higher in earlier disease, and more severe in those with nail dystrophy.

Kavanaugh et al. (19) reported results from a randomized, placebo-controlled phase III trial that evaluated clinical efficacy and radiographic benefit through two years of ustekinumab therapy in patients with active PsA. A total of 615 adult patients with PsA were enrolled and radiographic progression was scored using the modified SvdH score with modifications for PsA. The results showed that mean changes were numerically lower in the ustekinumab groups than in the placebo crossover group.

Kavanaugh et al. recently published another paper (20) on evaluation of long-term outcomes in 395 PsA



FIGURE 2 Conventional AP radiographs of the feet of an 85-year-old male patient with PsA. Erosion of the head of the proximal phalanx resulting in the “pencil-in-cup” sign is seen in the right big toe (black arrowhead). Some soft tissue swelling is also present.

SLIKA 2. Standardne rendgenske snimke obaju stopala 85-godišnjeg muškog pacijenta sa PsA učinjene u AP projekciji.

Vidljiva je erozija glave proksimalne falange palca desnog stopala koja uzrokuje znak „olovke u šalici” (crni vrh strjelice). Prisutan je i edem mekih česti.

patients who achieved or did not achieve minimal disease activity (MDA) through 5 years of golimumab treatment in the GO-REVEAL trial. Golimumab treatment yielded significantly higher MDA response rates versus patients randomized to placebo, and achievement of MDA at ≥ 3 and ≥ 4 consecutive visits was associated with significantly less radiographic progression (measured by SvdH score).

Jadon et al. also reported on prevalence as well as clinical and radiographic characteristics of psoriatic spondyloarthritis (PsSpA) in PsA with ankylosing spondylitis (AS) (21). In a combined cohort of 201 patients with PsA and 201 patients with AS from a single centre, 24% fulfilled the classification criteria for both conditions. The pattern of axial disease was significantly influenced by the presence of skin psoriasis and HLA-B*27.

In a recent study on 45 PsA patients (22) CR was used to establish an association between nail psoriasis and DIP involvement. The results showed that a significant proportion of PsA patients had nail involvement and DIP arthritis.

Haroon et al. conducted a study on axial involvement (23), aiming to identify clinical and genetic as-

sociations of sacroiliitis (SI) in patients with PsA, and to describe the radiographic patterns of SI in PsA. The study showed that early onset of PsA, severe skin disease, peripheral joint erosions, and HLA-B*0801 are significantly associated with SI, whereas HLA-B*2705 only showed marginal significance. In this study, HLA-B*27 positive Axial-PsA patients resembled AS, while HLA-B*0801 positive Axial-PsA patients had asymmetrical and/or unilateral SI, typical of PsA.

Computed tomography

While CT offers excellent imaging of bone structures and is considered to be the “gold standard” in the evaluation of bone, this modality is still not able to detect active inflammation sites. Besides, there is the issue of the ionizing radiation exposure limit applicability of CT in routine diagnosis and management of PsA (4, 7, 10). Findings of micro-CT scans of peripheral joints in PsA patients include Ω -shaped erosions in the metacarpophalangeal joints (24), and new bone formation at entheses can be detected in both psoriasis patients without arthritis and PsA patients (25, 26). Regarding the assessment of the axial skeleton, although CT of the SI joints can give a satisfactory display of bone erosion, sclerosis, and joint space alterations including ankylosis, MRI is the preferred technique. In the assessment of the spine, CT is mainly used when vertebral fracture is suspected in PsA patients (4, 12).

A study by Kocijan et al. (27) evaluated bone microstructure and volumetric bone mineral density (BMD) in patients with PsA and psoriasis using high-resolution peripheral quantitative CT (HR-pQCT) scans at the ultradistal and periarticular radius. The study enrolled 50 PsA patients, 30 psoriasis patients, and 70 healthy, age- and sex-related controls. The results suggest that PsA is associated with significantly decreased trabecular volumetric BMD and deterioration of trabecular bone microstructure. The cortical BMD and microstructure in PsA patients didn't differ from the control group, in contrast with current findings in RA. Also, the duration of skin disease was associated with trabecular bone loss in PsA patients, a finding supporting the concept of subclinical musculoskeletal disease in psoriasis patients.

Magnetic resonance

MRI allows high-resolution imaging of all structures involved in arthritis, and is sensitive for peripheral and axial disease manifestations (4). Today, all joints can be evaluated with similar efficacy, and the technique is sufficiently standardized (7). Dynamic contrast-enhanced MRI in combination with current software offers acquisition of quantitative data about inflammatory processes, such as: ME (maximum enhancement), IRE (initial rate of enhancement), GD (gadolinium)

distribution, and Tonset (time of onset) that can be coded in color maps for further analysis (28).

For peripheral disease, T1-weighted sequences in 2 planes supplemented by a T2-weighted, fat-suppressed, or short tau inversion recovery sequences are generally performed to visualize synovitis, enthesitis, tenosynovitis, periarticular inflammation, bone marrow edema, bone erosion, and bone proliferation. Additional T1-weighted sequences after intravenous injection of a gadolinium contrast agent can aid identification of inflamed tissue (4, 29, 30). MRI can aid in differential diagnosis between PsA, RA, and OA. Bone marrow edema in PsA is frequently found close to the entheses, while in RA it is located near the capsular attachments, and in OA closer to subchondral areas (4, 31). Bone erosions are commonly located adjacent to collateral ligament insertions in PsA, and in OA they tend to have a central location (4, 32). Periostitis has been shown to be more frequent in PsA, while bone erosions are more common in RA (4, 33). Bone marrow edema and/or enthesitis in diaphyses are much more common in PsA than in RA (4, 34).

There are no specific definitions for MRI assessment of axial PsA, but definitions regarding SpA are available (35, 36). The main lesions assessed are bone marrow edema/osteitis, enthesitis, fat infiltration, bone erosion, bone proliferation, and ankylosis. Regarding the spine, bone marrow edema or soft tissue edema/enthesitis, are commonly seen at the anterior and posterior corners of the vertebral bodies, and at the costovertebral, facet, and costotransverse joints, while erosive discovertebral lesions (Andersson lesions) are less frequent but can be the first sign of the disease (4, 37).

Yanaba et al. (38) used the PsA MRI scoring system (PsAMRIS) (30) to evaluate the effects of adalimumab treatment in five adult Japanese male patients with active PsA. The study indicated that adalimumab treatment is associated with a dramatic improvement of enthesitis, whereas bone erosions may be resistant to such treatment.

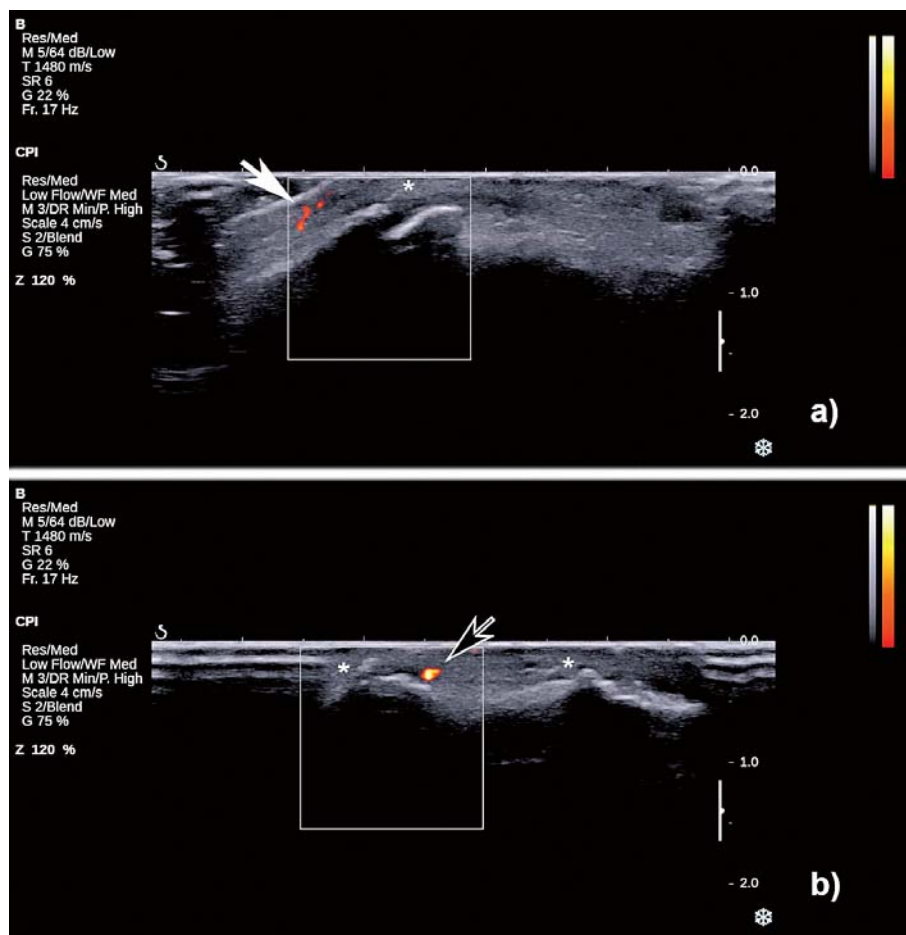
Zubler et al. (39) compared MRI findings of the forefeet in 31 healthy volunteers, 30 patients with symptomatic RA, and 30 patients with symptomatic PsA, to identify MRI patterns of RA or PsA. Mild bone marrow edema was a common finding, and tenosynovitis and joint effusion were occasional findings in healthy volunteers. Tenosynovitis and soft-tissue edema were more frequently observed in patients with PsA, while other arthritis-like findings on MRI were similar in patients with RA and PsA.

Ultrasound

Ultrasound (US) provides feasible, high-resolution visualization of all structures involved in peripheral arthritis, and is sensitive for peripheral disease manifes-

FIGURE 3 US imaging of the interphalangeal joints in the hand of an 85-year-old male patient with PsA. Longitudinal scan (a) and transversal scan (b) show periarticular calcifications, some osteophytes (asterisks), and soft tissue swelling. Power-Doppler scan verifies increased vascularization in the extensor tendon (white arrow) and synovial membrane (black arrow).

SLIKA 3. UZ pregled interfalangealnih zglobova šake stopala 85-godišnjega muškog pacijenta sa PsA. Uzdužni (a) i poprečni (b) prikaz pokazuju periartikularne kalcifikacije i nekoliko osteofita (zvjezdice) te edem mekih česti. Prikaz Power Dopplerom potvrđuje pojačanu vaskularizaciju u području tetive ekstenzora (bijela strjelica) i u sinovijskoj membrani (crna strjelica).



tations, but is not recommended for the assessment of axial involvement (4). The current European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the use of imaging techniques encourage the use of US in chronic arthritides (12, 40), and over recent years research has proved US to be valid, sensitive, and reliable in the assessment of synovitis, tenosynovitis, and enthesitis, including anatomical damage (bone and/or tendon erosions) in patients with RA or PsA (Figure 3). Moreover, there are also promising results regarding its prognostic value (41, 42). Because an US wave cannot penetrate bones, the technique is less sensitive than MRI and CT for diagnosing bone erosions and unable to diagnose osteitis (4). US findings in clinical or subclinical synovitis are nonspecific and the diagnostic value lies in recognizing the joint inflammation (4, 12). US diagnosis of enthesitis has received a lot of scientific attention lately. The hallmark lesions of enthesitis are (a) chronic changes: presence of enthesophytes, calcifications, and erosions at the insertion site and (b) inflammatory changes: increased thickness, hypoechogenicity, and Doppler activity in the enthesitis (4, 43). An example of US imaging in PsA is shown in Figure 3.

Acquacalda et al. conducted a study on the prevalence of ultrasonographic enthesitis in psoriasis pa-

tients with or without musculoskeletal symptoms (44). Data were obtained from 340 entheses in 34 patients. At baseline, US abnormalities were found in 97.1% of the total population and in 86.4% of the asymptomatic patients. At 6 months under systemic treatment, US morphological abnormalities were likely to improve.

Lin et al. (45) aimed to compare high-frequency ultrasound (HFU) findings in the fingers with PsA and RA and to explore the potential use of HFU in the early diagnosis of PsA. The study enrolled 44 PsA and 39 RA patients, and 20 healthy individuals. The results suggested that HFU is valuable in the detection of soft tissue inflammation and enthesitis in the fingers of PsA patients, and that it may be an easy, safe, and effective examination method in the early diagnosis of PsA as well as in the observation of related pathological changes.

Michelsen et al. conducted a cross-sectional study involving 141 PsA outpatients to investigate the association between clinical and ultrasonographic (US) evidence of inflammation in psoriatic arthritis (PsA), as well as to compare clinical and US remission criteria (46). The Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) and 28-joint Disease Activity Score (DAS28) reflected US findings better than the Composite Psori-

atic Disease Activity Index (CPDAI) and Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS). MDA was fulfilled in 22.7% and the clinical remission criteria in 5.7%–9.9% of the patients. US remission (no Power Doppler activity in all examined joints, entheses, and tendons) was found in 49.6% of the patients. Minimal disease activity (MDA), DAPSA, and Boolean's remission criteria predicted US remission.

Fiocco et al. have recently investigated contrast-enhanced US (CEUS) imaging with histopathological and immunohistochemical quantitative estimation of microvascular proliferation on synovial samples of patients affected by PsA (47) and investigated a possible association with the frequencies of pathogenic T helper (Th)-17 cells in PsA joints in eight patients (48). The results indicate that CEUS can truly measure synovial inflammation, and could be a useful tool to develop a quantitative imaging biomarker for monitoring target therapeutics in PsA.

Cozzi et al. (49) used CEUS to assess synovial inflammation in hand joints and evaluate the effects of mud-bath therapy on the clinical picture of PsA patients treated with TNF inhibitors. Their results suggest a decrease of residual synovial inflammation and a beneficial clinical effect of spa therapy in PsA patients treated with TNF inhibitors.

A study by Bandinelli et al. (50) has shown that US abnormalities of the hand and wrist were independent of early clinical PsA indices (except erosions), while they correlated to dermatological (except PASI), serological, and genetic parameters of disease.

Janta et al. (51) compared clinical and musculoskeletal (MS) US features between PsA patients treated with full and tapered dosages of biologic (b) disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). The secondary objective was to compare clinical and MSUS features between PsA patients treated with bDMARDs with and without concomitant synthetic (s) DMARDs. The presence of B-mode and Doppler synovitis, tenosynovitis, enthesopathy, and paratenonitis was investigated. No significant differences were found between clinical, laboratory, and US variables, both for BM and CD, between patients with full and tapered dosages and between patients with and without concomitant sDMARD. Clinical assessment, MSUS variables, and MDA status are similar in patients receiving full and tapered dosages of bDMARDs.

Batmaz et al. (52) compared the femoral cartilage thickness of 33 PsA patients with that of 31 healthy controls. The results were similar between the two groups. In PsA patients the cartilage thickness was associated with disease activity, functional inadequacy, and enthesopathy scores.

Højgaard et al. (53) published a study protocol, aiming to investigate the association and prognostic value of pain mechanisms, ultrasonic activity, and clinical

outcomes in PsA patients on intensified antirheumatic treatment.

Other modalities

Other modalities, such as PET-CT and scintigraphy, are rarely used in clinical practice, but are an important focus of clinical research. The authors have found articles on use of PET-CT in the detection of asymptomatic enthesitis in psoriasis patients, which could be a prognostic factor of the onset of psoriatic arthritis (54). Another group investigated the role of PET-CT in the assessment of disease activity in PsA and RA (55). A group of authors from Italy offered a novel approach to the assessment of peripheral PsA, using functional infrared imaging (fIRI) with promising results (56).

Conclusion

PsA is an inflammatory joint disease that is similar to RA but can be easily distinguished from it upon a closer inspection. It usually shows a specific pattern of joint involvement: peripheral joints with an asymmetric pattern and the axial skeleton are most commonly affected. The clinical diagnosis relies heavily on imaging findings. Typical findings result from a combination of erosive and proliferative bone changes and inflammatory changes in the synovia, tendons, and entheses. Various imaging methods have a role in PsA diagnosis, but CR and US are mostly used due to their feasibility and relatively low cost. There is an increasing interest among researchers in the investigation of new possibilities in PsA diagnosis and follow-up of patients using both conventional US and CEUS.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT: The authors have no conflict of interest.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

LITERATURE

1. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55–78.
2. Gladman DD. Psoriatic arthritis from Wright's era until today. *J Rheumatol Suppl*. 2009;83:4–8.
3. Day MS, Nam D, Goodman S, Su EP, Figgie M. Psoriatic arthritis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012;20(1):28–37.
4. Poggenborg RP, Østergaard M, Terslev L. Imaging in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):593–613.
5. Robinson H, Kelly S, Pitzalis C. Basic synovial biology and immunopathology in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2009; 83:14–6.
6. Veale DJ, Fearon U. What makes psoriatic and rheumatoid arthritis so different? *RMD Open*. 2015 Apr 28;1(1):e000025. eCollection 2015. Available from <http://rmdopen.bmj.com/content/1/1/e000025> Accessed on June 16th, 2017.
7. Aleo E, Migone S, Prono V, Barbieri F, Garlaschi G, Cimmino MA. *Imaging Techniques in Psoriatic Arthritis: Update 2012–*

- 2014 on Current Status and Future Prospects. *J Rheumatol Suppl.* 2015;93:53–6.
8. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665–73.
 9. Ory PA, Gladman DD, Mease PJ. Psoriatic arthritis and imaging. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl 2):ii55–7.
 10. Hermann KGA, Ohrndorf S, Werner SG et al. Imaging modalities in psoriatic arthritis. *Z Rheumatol.* 2013;72:771–8.
 11. Poggenborg RP, Bird P, Boonen A, et al. Pattern of bone erosion and bone proliferation in psoriatic arthritis hands: a high-resolution computed tomography and radiography follow-up study during adalimumab therapy. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(3):202–8.
 12. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1327–39.
 13. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1045–50.
 14. Sankowski AJ, Lebkowska UM, Cwikła J, Walecka I, Walecki J. The comparison of efficacy of different imaging techniques (conventional radiography, ultrasonography, magnetic resonance) in assessment of wrist joints and metacarpophalangeal joints in patients with psoriatic arthritis. *Pol J Radiol.* 2013;78(1):18–29.
 15. Wassenberg S. Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S55–9.
 16. Tillett W, Shaddick G, Jadon D, Robinson G, Korendowych E, McHugh N. Novel Composite Radiographic Score for Longitudinal Observational Studies of Psoriatic Arthritis: A Proof-of-concept Study. *J Rheumatol.* 2016;43(2):367–70.
 17. Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, et al. The Swedish Early Psoriatic Arthritis Registry 5-year Followup: Substantial Radiographic Progression Mainly in Men with High Disease Activity and Development of Dactylitis. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2110–7.
 18. Jadon DR, Shaddick G, Tillett W, et al. Psoriatic Arthritis Mutilans: Characteristics and Natural Radiographic History. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1169–76.
 19. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al.; PSUMMIT 1 Study Group. Maintenance of Clinical Efficacy and Radiographic Benefit Through Two Years of Ustekinumab Therapy in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Results From a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(12):1739–49.
 20. Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, et al. Radiographic Progression of Patients With Psoriatic Arthritis Who Achieve Minimal Disease Activity in Response to Golimumab Therapy: Results Through 5 Years of a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(2):267–74.
 21. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;76(4):701–7.
 22. Lai TL, Pang HT, Cheuk YY, Yip ML. Psoriatic nail involvement and its relationship with distal interphalangeal joint disease. *Clin Rheumatol.* 2016;35(8):2031–7.
 23. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Clinical and genetic associations of radiographic sacroiliitis and its different patterns in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(2):270–6.
 24. Finzel S, Englbrecht M, Engelke K, et al. A comparative study of periarticular bone lesions in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):122–7.
 25. Finzel S, Sahinbegovic E, Kocijan R, et al. Inflammatory bone spur formation in psoriatic arthritis is different from bone spur formation in hand osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2014;66(11):2968–75.
 26. Simon D, Faustini F, Kleyer A, et al. Analysis of periarticular bone changes in patients with cutaneous psoriasis without associated psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:660–6.
 27. Kocijan R, Englbrecht M, Haschka J, et al. Quantitative and Qualitative Changes of Bone in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients. *J Bone Miner Res.* 2015;30(10):1775–83.
 28. Sudol-Szopińska I, Płaza M, Pracon G. Selected issues in diagnostic imaging of spondyloarthritides: psoriatic arthritis and juvenile spondyloarthritis. *Reumatologia.* 2016;54(6):310–7.
 29. Tan AL, McGonagle D. Imaging of seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(6):1045–59.
 30. Østergaard M, McQueen F, Wiell C, et al. The OMERACT psoriatic arthritis magnetic resonance imaging scoring system (PsAMRIS): definitions of key pathologies, suggested MRI sequences, and preliminary scoring system for PsA Hands. *J Rheumatol.* 2009;36(8):1816–24.
 31. Totterman SM. Magnetic resonance imaging of psoriatic arthritis: insight from traditional and three-dimensional analysis. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6(4):317–21.
 32. Braum LS, McGonagle D, Bruns A, et al. Characterisation of hand small joints arthropathy using high-resolution MRI-limited discrimination between osteoarthritis and psoriatic arthritis. *Eur Radiol.* 2013;23:1686–93.
 33. Schoellnast H, Deutschmann HA, Hermann J, et al. Psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: findings in contrast-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(2):351–7.
 34. Narváez J, Narváez JA, de Albert M, Gómez-Vaquero C, Nolla JM. Can magnetic resonance imaging of the hand and wrist differentiate between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in the early stages of the disease? *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(3):234–45.
 35. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(Suppl 2):ii1–44.
 36. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(10):1520–7.
 37. Queiro R, Tejon P, Alonso S, et al. Erosive discovertebral lesion (Andersson lesion) as the first sign of disease in axial psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(3):220–5.
 38. Yanaba K, Sadaoka A, Yonenaga T, et al. Adalimumab markedly improves enthesitis in patients with psoriatic arthritis: Evaluation with a magnetic resonance imaging scoring system. *J Dermatol.* 2015;42(12):1153–9.
 39. Zubler V, Agten CA, Pfirrmann CW, Weiss BG, Dietrich TJ. Frequency of Arthritis-Like MRI Findings in the Forefeet of Healthy Volunteers Versus Patients With Symptomatic Rheu-

- matoid Arthritis or Psoriatic Arthritis. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(2):W45-W53.
40. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):804–14.
 41. Ivanac G, Morović-Vergles J, Brkljačić B. Gray-scale and color duplex Doppler ultrasound of hand joints in the evaluation of disease activity and treatment in rheumatoid arthritis. *Croat Med J.* 2015;56(3):280–9.
 42. Gutierrez M, Draghessi A, Bertolazzi C, et al; Pan-American League Against Rheumatism (PANLAR) Ultrasound Study Group. Ultrasound in psoriatic arthritis. Can it facilitate a best routine practice in the diagnosis and management of psoriatic arthritis? *Clin Rheumatol.* 2015;34(11):1847–55.
 43. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, et al; Outcome Measures in Rheumatology Ultrasound Task Force. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(5):741–8. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(2):311.
 44. Acquacalda E, Albert C, Montaudie H, et al. Ultrasound study of entheses in psoriasis patients with or without musculoskeletal symptoms: A prospective study. *Joint Bone Spine.* 2015; 82(4):267–71.
 45. Lin Z, Wang Y, Mei Y, Zhao Y, Zhang Z. High-Frequency Ultrasound in the Evaluation of Psoriatic Arthritis: A Clinical Study. *Am J Med Sci.* 2015;350(1):42–6.
 46. Michelsen B, Diamantopoulos AP, Hammer HB, Soldal DM, Kavanaugh A, Haugeberg G. Ultrasonographic evaluation in psoriatic arthritis is of major importance in evaluating disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(12):2108–13.
 47. Fiocco U, Stramare R, Coran A, et al. Vascular perfusion kinetics by contrast-enhanced ultrasound are related to synovial microvascularity in the joints of psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(11):1903–12.
 48. Fiocco U, Stramare R, Martini V, et al. Quantitative imaging by pixel-based contrast-enhanced ultrasound reveals a linear relationship between synovial vascular perfusion and the recruitment of pathogenic IL-17A-F+IL-23+ CD161+ CD4+ T helper cells in psoriatic arthritis joints. *Clin Rheumatol.* 2017;36(2):391–9.
 49. Cozzi F, Raffener B, Beltrame V, et al. Effects of mud-bath therapy in psoriatic arthritis patients treated with TNF inhibitors. Clinical evaluation and assessment of synovial inflammation by contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Joint Bone Spine.* 2015;82(2):104–8.
 50. Bandinelli F, Denaro V, Prignano F, Collaku L, Ciancio G, Mautucci-Cerinic M. Ultrasonographic wrist and hand abnormalities in early psoriatic arthritis patients: correlation with clinical, dermatological, serological and genetic indices. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(3):330–5.
 51. Janta I, Martínez-Estupiñán L, Valor L, et al. Comparison between full and tapered dosages of biologic therapies in psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasound assessment. *Clin Rheumatol.* 2015;34(5):935–42.
 52. Batmaz İ, Sarıyıldız MA, Çilesizoğlu N, et al. Ultrasonographic evaluation of femoral cartilage thickness in patients with psoriatic arthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016;29(4):703–8.
 53. Højgaard P, Christensen R, Dreyer L, et al. Pain mechanisms and ultrasonic inflammatory activity as prognostic factors in patients with psoriatic arthritis: protocol for a prospective, exploratory cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(4):e010650.
 54. Takata T, Takahashi A, Taniguchi Y, Terada Y, Sano S. Detection of asymptomatic enthesitis in psoriasis patients: An onset of psoriatic arthritis? *J Dermatol.* 2016;43(6):650–4.
 55. Chaudhari AJ, Ferrero A, Godinez F, et al. High-resolution (18) F-FDG PET/CT for assessing disease activity in rheumatoid and psoriatic arthritis: findings of a prospective pilot study. *Br J Radiol.* 2016;89(1063):20160138.
 56. Capo A, Ismail E, Cardone D et al. Joint functional impairment and thermal alterations in patients with Psoriatic Arthritis: A thermal imaging study. *Microvasc Res.* 2015;102:86–91.

OCJENA AKTIVNOSTI BOLESTI U PSORIJATIČNOM ARTRITISU

MEASURING DISEASE ACTIVITY IN PSORIATIC ARTHRITIS

Višnja Prus^{1,2}, Dražen Bedeković³

¹KBC Osijek, J. Huttlera 4, 31000 Osijek

²Medicinski fakultet Osijek, Cara Hadrijana 10, 31000 Osijek

³Opća bolnica Našice, Bana Jelačića 10, 31500 Našice

Adresa autora za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Višnja Prus, dr. med.

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Osijeku

Klinički bolnički centar Osijek

J. Huttlera 4

31000 Osijek

tel.: 031 511 740

mob.: 091 574 59 33

e-mail: prus1@net.hr

Primljeno/Received: 13. 7. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 10. 9. 2017.

SAŽETAK

Psorijatični artritis (PsA) upalna je reumatska bolest koja zahvaća dominantno zglobove i kožu, ali i druge organske sustave. Koncept liječenja prema zadanom cilju i nastojanje postizanja čvrste kontrole bolesti nameću potrebu primjene alata za procjenu aktivnosti bolesti te učinkovitosti liječenja i tijekom rutinskoga kliničkog rada, ali i u provođenju kliničkih studija. U početku su se rabili alati dizajnirani za druge bolesti, ponajprije za reumatoidni artritis (RA) i spondiloartritis (SpA). Tijekom posljednjeg desetljeća na inicijativu grupe stručnjaka za istraživanje i procjenu psorijaze i PsA (GRAPPA) te mjera ishoda u reumatološkim kliničkim ispitivanjima (OMERACT) uvedeni su specifični složeni indeksi aktivnosti bolesti koji obuhvaćaju različite domene PsA. Nastoji se procijeniti aktivnost bolesti koja se kategorizira kao visoka, umjerena, niska i minimalna, dok remisija još nije dobro definirana s obzirom na izrazito heterogenu kliničku sliku i tijek bolesti. Primjenjivost specifičnih indeksa aktivnosti u svakodnevnoj kliničkoj praksi poželjna je i potrebna, ali je otežana zbog njihove složenosti i potrebnog vremena za provođenje. Daljnji naponi ekspertnih skupina usmjereni su k boljoj validaciji i standardizaciji instrumenata za praćenje aktivnosti PsA i učinkovitosti liječenja prema zadanom cilju, a to je minimalna aktivnost bolesti s, u konačnici, postizanjem i definiranjem remisije.

KLJUČNE RIJEČI: Psorijatični artritis – dijagnoza, patologija, psihologija; Indeks težine bolesti; Zdravstveni status; Kvaliteta života; Pacijentova procjena rezultata; Ishod liječenja; Ankete i upitnici

ABSTRACT

Psoriatic Arthritis (PsA) is an inflammatory rheumatic disease predominantly affecting joints and skin as well as other organ systems. The “treat to target” concept and the attempt to achieve strict disease control implies the usage of a measuring instruments for the evaluation of disease activity and assessment of treatment effectiveness in routine clinical practice as well as in clinical studies. Initially, measuring instruments designed for other diseases, primarily for rheumatoid arthritis (RA) and spondylarthritis (SpA), were used. During the past decade, initiated by the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) and the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT), specific composite measures of disease activity which include different domains of PsA, have been introduced. There is a tendency to evaluate and categorize disease activity as high, moderate, low, and minimal, while remission is still not well defined in respect of the highly heterogeneous clinical presentation and course of the disease. The application of specific disease activity measures and indexes in routine clinical practice is desirable and necessary, but is difficult to achieve due to their complexity and the time required for implementation. Further efforts by expert groups are focused on a better validation and standardization of instruments for measuring and monitoring PsA activity as well as treatment effectiveness in reaching the treatment goal, which is minimal disease activity, with the ultimate goal of achieving and defining remission.

KEYWORDS: Arthritis, psoriatic – diagnosis, pathology, psychology; Severity of illness index; Health status; Quality of life; Patient outcome assessment; Treatment outcome; Surveys and questionnaires

Uvod

Psorijatični artritis (PsA) heterogeni je seronegativni upalni artritis povezan sa psorijazom koji zahvaća i druge organske sustave te se zbog sustavnog karaktera može nazvati i psorijatičnom bolešću (1). Osim perifernog artritisa, bolesnik sa PsA može razviti spondilitis, daktilitis, entezitis, bolest kože i nokata, kao i izvanzglobne manifestacije zajedničke spondiloartropatijama (SpA) (2). Tijekom proteklog desetljeća pojavila se potreba za procjenom aktivnosti bolesti u PsA kao dio strategije „liječenja prema zadanom cilju“, a time i za dizajniranjem alata namijenjenih praćenju aktivnosti i kontroli bolesti. Procjena aktivnosti bolesti u PsA trebala bi obuhvatiti svaku od ovih kliničkih domena: artritis, spondilitis, daktilitis, entezitis, bolest kože i nokata te izvanzglobne manifestacije. Mjerenje aktivnosti bolesti ključno je za strategiju liječenja prema zadanom cilju i praćenje odgovora na terapiju.

Važan napredak u razvoju i validaciji instrumenata za mjerenje aktivnosti bolesti u PsA postignut je dogovorom Skupine za istraživanje i procjenu psorijaze i psorijatičnog artritisa (GRAPPA) te mjera ishoda u reumatološkim kliničkim ispitivanjima (OMERACT) (3, 4). Godine 2007. radne skupine eksperata GRAPPA i OMERACT postigle su konsenzus o 6 osnovnih domena (tzv. unutarnji krug procjene) koje treba uključiti u mjerne instrumente za aktivnost PsA tijekom randomiziranih kontroliranih istraživanja i longitudinalnih opservacijskih studija kod ispitanika sa PsA, a to su: periferno zahvaćanje zglobova, kožne promjene, procjena jačine boli na vizualno-analognom skali (VAS), pacijentova opća procjena aktivnosti bolesti (PGA), fizička funkcija i zdravstvena kvaliteta života. Razmatrane su i neke druge domene (spinalna bolest, daktilitis, entezitis, umor, zahvaćenost nokata, strukturna oštećenja, radiografija, opća procjena liječnika i reaktanata akutne faze) koje je poželjno procijeniti u nekom trenutku tijekom kliničkog ispitivanja. Unutarnji krug procjene trebalo bi rabiti pri rutinskome kliničkom radu, kao i u dugotrajnim opservacijskim studijama radi objektivizacije i dokumentiranja liječenja (5).

U ovom radu dan je pregled prihvaćenih, najčešće upotrebljivanih alata za kliničko mjerenje aktivnosti bolesti u PsA. Razmotrene su i kompozitne mjere (složeni indeksi) za PsA koje uzimaju u obzir različite domene bolesti, procjenjujući aktivnost PsA, odgovor na terapijske intervencije, kao i kontrolu bolesti.

Procjena zahvaćenosti perifernih zglobova

Moll i Wright opisali su pet kliničkih tipova u pacijenata sa PsA: distalni interfalangealni (DIP), asimetrični oligoartikularni, simetrični poliartikularni, spondilitis i mutilirajući artritis (6). Za razliku od reumatoidnog artritisa (RA), zglobni uzorak u PsA obično je asimetričan i često uključuje DIP zglobove. Dogo-

vorno prihvaćene promjene na perifernim zglobovima koje označavaju aktivnost bolesti jesu osjetljivost i bol na dodir te otekline prema ACR-u (engl. *American College of Rheumatology*) (5). Ne postoji specifičan indeks (mjerilo) za procjenu perifernih zglobova kod PsA. DAS28 (engl. *Disease Activity Score*) izvorno je razvijen za bolesnike s RA, ali se pokazao vrlo osjetljivim i diskriminirajućim instrumentom i u PsA. Međutim, uzorak od 28 zglobova ne obuhvaća zglobove najčešće zahvaćene u PsA (DIP zglobove šaka, male zglobove stopala i gležnjeve koji su važni elementi pri procjeni u PsA). Osim broja bolnih i otečenih zglobova, DAS28 sjedinjuje i pacijentovu opću procjenu, SE ili CRP i procjenu boli. GRAPPA i OMERACT preporučuju indeks ACR-a koji uključuje 68 bolnih i 66 otečenih zglobova, čime je uključena većina zglobova zahvaćenih u PsA, a može se jednostavno učiniti tijekom kliničkog pregleda (4). Indeks 68 bolnih i 66 otečenih zglobova obuhvaća: temporomandibularni, sternoklavikularni i akromioklavikularni zglob, ramena, laktove, zapešća (uključujući i karpometakarpalne i interkarpalne zglobove kao jednu cjelinu), metakarpofalangealne (MCP), proksimalne interfalangealne (PIP), distalne interfalangealne (DIP), kukove, koljena, talotibijalne i tarzalne (uključujući suptalarne), metatarzofalangealne i interfalangealne zglobove nožnih prstiju (proksimalni i distalni zglobovi svakoga nožnog prsta broje se kao jedna cjelina).

Predloženo je da indeks ne uključuje distalne zglobove stopala (78 bolnih zglobova), jer se upala PIP zglobova može teško razlikovati od upale DIP zglobova na nožnim prstima. Ako su zahvaćeni PIP ili DIP zglobovi nožnih prstiju, trebaju biti označeni kao PIP.

Laboratorijski pokazatelji upalne aktivnosti

Gotovo 50% bolesnika s aktivnim PsA nema povišene vrijednosti SE i CRP-a pa se oni ne mogu smatrati pouzdanim izoliranim pokazateljima aktivne bolesti (7). Laboratorijski markeri upale uvršteni su u brojne kompozitne indekse kao dio procjene aktivnosti bolesti i odgovora na terapiju.

Psorijaza kože i nokata

Aktivnost PsA ne korelira nužno s aktivnom bolešću kože. Predložena je široka paleta instrumenata za procjenu s pomoću kojih bi se ocijenila težina kliničkog statusa u psorijazi. U 2010. godini objavljen je sustavni pregled svih kliničkih studija (prospektivne i retrospektivne) koje procjenjuju težinu kliničkog statusa psorijatičnih pacijenata. Temeljem metodološke evaluacije i kriterija kvalitete odabrano je i analizirano šest kliničkih indeksa težine bolesti koji su uključivali: tjelesnu površinu, površinu psorijaze i indeks težine bolesti (PASI) (8), liječnikovu ukupnu procjenu težine bolesti (PGA) (9), liječnikovu ukupnu procjenu težine

bolesti prema rešetkastom sustavu (engl. *Lattice System Physicians Global Assessment* – LS-PGA), samoprimjenjivi sustav PASI (SAPASI) i Salfordov indeks za psorijazu (SPI). Minimalna vrijednost PASI-ja jest 0 i označava stanje bez bolesti, a maksimalna je 72. Već vrijednost veća od 10 označava tešku psorijazu. Preporuke utemeljene na dokazima za procjenu težine psorijaze navode da se PASI može rabiti u svakodnevnoj kliničkoj praksi pri liječenju odraslih pacijenata sa psorijazom kože, osobito kod planiranja sistemskog liječenja. Međutim, PASI ima niz nedostataka (npr., slabu osjetljivost na promjene u statusu i odgovoru na liječenje kod zahvaćenosti kože manje od 10% i slabu korelaciju s kvalitetom života) (10). Spuls i sur. stoga su predložili izradu složenih alata za mjerenje da bi se potpuno okarakterizirali težina bolesti i odgovor na liječenje. Primjerice, PASI i LS-PGA nadopunjuju se i pružaju reprezentativnu sliku težine bolesti (11).

Promjene na noktima

Psorijatičnim procesom često su zahvaćeni i nokti. Promjene nalazimo u 46% osoba sa psorijazom i 87% osoba sa PsA (12). U bolesnika sa PsA koji imaju upalu DIP zglobova gotovo uvijek nalazimo i psorijatične promjene na noktima (13). Mogu biti zahvaćeni matica nokta, ploča nokta ili paronihijalni dio. Promjene u matici nokta očituju se punktififormnim udubinama i brazdama na površini nokta. Nokatna ploča zahvaćena je subungvalnim žarištima promjera od nekoliko milimetara, koja na površini nokta uzrokuju žućkaste, tzv. „uljne“ mrlje. Sama nokatna ploča postaje zadebljana i žuto obojena, a ispod nje se pojačano skuplja rožnati materijal zbog čega nokat izgleda hipertrofično i hiperkeratotično. Nokat se može čak odvajati od svoje podloge (oniholiza).

Opisane promjene nisu karakteristične za PsA i psorijazu, nego se mogu naći i kod dermatitisa druge etiologije i u osoba starije dobi (distrofija nokta). Psorijatične promjene na noktima mogu biti odraz aktivnosti PsA. U kliničkoj procjeni danas se najčešće primjenjuje NAPS (engl. *The Nail Psoriasis Severity Index*) koji se u dijelu literature navodi i kao PNSS (engl. *Psoriasis Nail Severity Score*) (14). Kod te metode nokat je topografski podijeljen na 4 kvadranta te se vrednuje 1 bodom ako postoje promjene na nokatnoj ploči i dodatno još 1 bodom ako su prisutne i na nokatnoj matici, sukladno kvadrantu na kojem se nalaze. Tako se može postići maksimalno 8 bodova po noktu, tj. 160 bodova uzimajući u obzir nokte na gornjim i donjim udovima (15).

Daktilitis

Za daktilitis je karakteristično oticanje cijelog prsta i kombinacija je sinovitisa i upale tetive te hvatišta ligamenata. To je temeljno obilježje PsA, koje se javlja u 16 – 48% slučajeva (16). Može se dodatno razvrstati kao akutni daktilitis, gdje je prst eritematozan, natečen,

topao i bolan na dodir ili kao kronični daktilitis kod kojeg je prst natečen, ali bez crvenila i bolnosti. Instrument za procjenu daktilitisa (engl. *Leeds Dactylitis Instrument* – LDI) razvijen je kao odgovor na potrebu za kliničkim, objektivnim, validiranim mjerenjem ishoda za daktilitis (17). Mjeri omjer opsega zahvaćenog prsta i opsega prsta na suprotnoj strani ruke ili noge: minimalna razlika od 10% rabi se za definiranje daktilitisa zahvaćenog prsta. Ako je kontralateralni prst također zahvaćen daktilitisom, za usporedbu se rabi tablica normativnih vrijednosti na temelju prosjeka populacije. Omjer opsega množi se s indeksom osjetljivosti, baziranim na Ritchiejevu indeksu (ocjene 0 – 3), što je kasnija izmjena promijenila na binarnu ocjenu (0 za neosjetljivo, 1 za osjetljivo). Ta se izmjena naziva osnovni LDI. Rezultati procjene svakog prsta zahvaćenog daktilitisom zbrajaju se da bi se dobio konačni rezultat. Cilj LDI-ja jest kvantifikacija veličine i bolnosti otečenog prsta da bi indeks mogao razlikovati bolni od nebolnog daktilitisa. LDI i osnovni LDI pokazali su se pouzdanima (18). LDI je evaluiran u studiji IMPART (engl. *International Multicenter Psoriasis and Psoriatic Arthritis Reliability Trial*) i pokazao je dobro suglasje među reumatolozima, ali ne i među dermatolozima (19).

Entezitis

Entezitis se definira kao upala na mjestu hvatišta tetiva, ligamenta ili zglobne ovojnice za kost. To je jedinstveno i važno kliničko obilježje spondiloartropatije. Većina kliničkih studija konstatirala je postojanje entezitisa kod PsA-kohorta u rasponu od 30 do 50%, dok su se slikovnim metodama poput ultrazvuka ili magnetske rezonancije (MRI) potvrdile entezopatije koje nisu bile klinički uočene. Godine 1987. Mander i sur. objavili su prvi alat za procjenu entezitisa u ankilozantnom spondilitisu (AS) – Manderov entezitisni indeks (MEI) (19). Njime je definirano 66 mjesta koja su bila dostupna kliničkom pregledu, a trebala su biti ispitana za bolnost i intenzitet boli na skali od 0 do 3. MEI se općenito smatra neprimjenjivim u kliničkoj uporabi jer njegova primjena iziskuje dosta vremena, a i sva entezitisna mjesta nisu prepoznatljiva na kliničkom pregledu. Mjerni instrument MASES (engl. *The Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*) razvijen je kao modifikacija MEI-ja. Pri njegovoj se primjeni u kraće vrijeme postižu slične vrijednosti (20). Izbačeno je ocjenjivanje stupnjeva bolnosti od 0 do 3 (kao što je u MEI-ju) i zamijenjeno dihotomnim sustavom 0/1 za bolnost, a broj mjesta za procjenu entezitisa sažet je sa 66 na 13 najspecifičnijih i najosjetljivijih mjesta. Ona uključuju obostrane prve i sedme kostohondralne zglobove, prednje i stražnje gornje ilijačne trnove, ilijačni rub, spinalni nastavak petoga lumbalnog kralješka i proksimalno hvatište Ahilove tetive. MASES je najprikladniji instrument, ali nije bio procijenjen za druge SpA-bolesti, uključujući PsA.

Činjenica da u zbroj ne uračunava jedno od glavnih mjesta entezitisa (hvatište plantarne fascije za petnu kost) također izaziva oprez pri procjeni.

Gladman i sur. analizirali su učinkovitost istraživanja *Canadian Spondyloarthropathy Group* u njihovoj sposobnosti da pouzdano procijene četiri područja entezitisa: hvatišta rotatorne manšete ramena, *tuberositas tibiae* na koljenu, Ahilove tetive i hvatišta plantarne fascije za petnu kost. Pouzdanost je bila dobra pri procjeni entezitisa rotatorne manšete, umjerena za entezitis *tuberositas tibiae* na koljenu i Ahilove tetive te umjerena do znatna za plantarni entezitis. Razlog tomu mogu biti teškoće prouzrokovane anatomskom lokalizacijom rotatorne manšete. SPARCC (engl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) napravio je novi indeks ishoda za entezitis u SpA koristeći se podacima iz ultrazvučnih i MRI-studija (21). Odabir mjesta entezitisa temeljen je na dva objavljena istraživanja s pomoću *Power Doppler* ultrazvuka i MRI. Odbrano je šesnaest mjesta: veliki trohanter obostrano, hvatište tetive kvadricepsa na patelu, hvatište patelnog ligamenta na patelu i *tuberositas tibiae*, hvatište Ahilove tetive, hvatište plantarne fascije, medijalni i lateralni epikondil te hvatište supraspinatusa. Bolnost svakog mjesta kvantificirana je na dihotomnoj osnovi: 0 znači neosjetljiv, a 1 znači bolan. Postignuta je znatna korelacija između ukupnog entezitisanog zbroja i drugih mjera aktivnosti bolesti. MEI, MASES, Gladmanov indeks i glavni indeks entezitisa razvijeni su i evaluirani za pacijente oboljele od AS-a. Indeks SPARCC razvijen je s pomoću cijelog spektra pacijenata sa SpA, ali je evaluacija učinjena samo kod bolesnika s AS-om (22).

LEI (engl. *Leeds Enthesitis Index*) objavljen je 2008. godine. Jedini je indeks razvijen posebno za PsA (20). LEI obuhvaća 6 mjesta: hvatišta Ahilove tetive obostrano, medijalne kondile femura i lateralne epikondile nadlaktica. Bolnost na svakome mjestu kvantificirana je na dihotomnoj osnovi: 0 znači neosjetljivo, a 1 znači bolnost. Taj je indeks u otvorenoj longitudinalnoj studiji uspoređen s drugim indeksima entezitisa, uključujući MEI, MASES, Gladmanov indeks i glavni indeks entezitisa. LEI se pokazao uspješan u razlikovanju pacijenata s aktivnom bolešću i onih bez prisutne aktivnosti. Dobro korelira s drugim indeksima aktivnosti. Reproducibilnost procjene entezitisa kod bolesnika sa PSA sa zahvaćanjem kralježnice istraživana je u studiji INSPIRE (engl. *International Spondyloarthritis Interobserver Reliability Exercise*) (23). Ispitivan je entezitis uključen u MASES, SPARCC, LEI i ostale sustave ocjenjivanja entezitisa. Rezultati su pokazali dobro suglasje među ispitivačima s obzirom na broj mjesta aktivnog entezitisa po pojedinom pacijentu.

Procjena zahvaćenosti kralježnice

Spondilitis je zabilježen u 40 – 51% bolesnika sa PSA, a sakroileitis kod četvrtine bolesnika u nekoliko

serija (23). Za razliku od AS-a, gdje je zahvaćanje kralježnice prisutno kod svih pacijenata i pokazuje viši stupanj težine bolesti i klinički i radiološki, kralježnični PsA više je heterogen i manje težak nego onaj u AS-u. Do sada ne postoji konsenzus o definiciji kralježničnog PsA. Procjena zahvaćanja kralježnice posuđena je od radne skupine ASAS (engl. *Assessment of Ankylosing Spondylitis*) (24). Ta je skupina preporučila BASDAI (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) za mjerenje aktivnosti bolesti (25), BASFI (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) za procjenu funkcionalne sposobnosti (26) i BAMI (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) za procjenu pokretljivosti kralježnice (27). Studija INSPIRE (engl. *International Spondyloarthritis Interobserver Reliability Exercise*) pokazala je da aksijalne mjere kralježnične pokretljivosti upotrijebljene u AS-u imaju dobre rezultate s obzirom na pouzdanost i reproducibilnost kada se primjenjuju na bolesnike sa PsA sa zahvaćenom kralježnicom (23). Postoje studije koje pokazuju da BASDAI visoko korelira s pacijentovom percepcijom aktivnosti bolesti, ali bez znatnog učinka na proširenost bolesti (aksijalno ili periferno), što sugerira da BASDAI ne razlikuje aktivnost aksijalne i periferne bolesti (28, 29).

Bolesnikova opća procjena

Bolesnikova opća procjena (engl. *Patient global assessment* – PGA) aktivnosti bolesti važna je jer pojačava interakciju između liječnika i pacijenta kako bi postala usmjerena pacijentu s isticanjem ukupnog utjecaja PsA na njegovo zdravlje. PGA je vrlo ovisan o sadržaju pitanja koja se postavljaju pacijentu. Tijekom PGA pacijenti se nerijetko zbune (pa i kliničari) ne znajući trebaju li povezati procjenu sa zahvaćanjem zglobova, zahvaćanjem kože ili oboje. Kako bi se riješio taj problem, GRAPPA je organizirala multicentrično istraživanje o procjeni pouzdanosti PGA, mjereno s pomoću VAS-a od 0 do 100 mm te dodatnu uporabu zasebnih VAS-a za zglobove (PJA) i kožu (PSA) (9). Specifično pitanje za PGA bilo je: „Uzimajući u obzir sve načine na koje vaša psorijaza i artritis utječu na vas, kako biste ocijenili svoje zdravlje tijekom proteklog tjedna?“ Rezultati su pokazali da je PGA s jednim pitanjem, koje se bavi i zglobnim i kožnim obilježjima bolesti, pouzdana mjera za procjenu bolesnikova zdravlja kao cjeline. Budući da se bolest zglobova i kože često razlikuje, predlaže se da se u nekim okolnostima, poput proučavanja lijeka koji djeluje na zglobove, ali ne i kožu, također upotrijebe i PJA i PSA.

Fizička sposobnost i kvaliteta života

PsA je dugo smatran relativno benignom artropatijom. Novijim istraživanjima pokazalo se da je riječ o

težoj bolesti te da u većine bolesnika s vremenom dolazi do oštećenja zglobova i deformiteta koji progrediraju i dovode do znatnoga funkcionalnog ograničenja. Za procjenu fizičke sposobnosti bolesnika razvijeni su brojni mjerni instrumenti od kojih se danas najviše rabi Upitnik procjene zdravlja (engl. *Health assessment questionnaire* – HAQ). Iako je prvotno bio namijenjen bolesnicima s reumatoidnim artritisom, pokazao se vrlo korisnim i u procjeni bolesnika sa PsA (30). Upitnik se sastoji od 20 pitanja koja pokrivaju 8 područja u obavljanju svakodnevnih aktivnosti: odijevanje i njegu, ustajanje, prehranu, hodanje, higijenu, dohvat, hvatanje i obavljanje kućanskih poslova. Također uključuje određena pomagala ili uređaje koji služe za pomoć, kao i pomoć druge osobe. Pacijenti pritom ocjenjuju stupanj težine izvođenja pojedinih aktivnosti tijekom posljednjih tjedan dana na skali od 0 do 3 (0 = normalno obavljanje aktivnosti, 3 = potpuna nemoćnost).

U upitniku se dodatno mogu ispitati prisutnost i stupanj boli s pomoću vizualno-analogne skale (VAS). VAS je linija duljine 10 cm s vrijednostima od 0 do 1, gdje 0 znači stanje bez boli, a 10 stanje najveće moguće boli. Pacijenti na liniji označavaju jačinu boli koju osjećaju unatrag tjedan dana, a na temelju toga liječnik ocjenjuje stupanj boli. Istraživanjima je potvrđeno da bolesnici sa PsA imaju znatno više vrijednosti dobivene upitnikom u odnosu prema općoj populaciji, ali ipak ne toliko visoke kao bolesnici s reumatoidnim artritisom i da postoji povezanost te vrijednosti s povišenim vrijednostima aktivnosti bolesti te stupnjem oštećenja (31).

HAQ je modificiran za spondiloartropatije (HAQ-S) i uključuje 2 spinalne domene (SPAR1 i SPAR2) (32). Također je dodatno modificiran za psorijazu (HAQ-SK) (33). Oba indeksa, HAQ-S i HAQ-SK, pokazala su sličnu učinkovitost kao izvorni HAQ, što upućuje na to da pitanja koja se odnose na kralježnicu i kožu ne utječu znatnije na procjenu zdravstvenog stanja koju pruža izvorni HAQ (34).

Kvaliteta života s obzirom na zdravlje

Kvaliteta života opće je stajalište prema vlastitom životu, a odnosi se na stupanj zadovoljstva u njemu. Kvaliteta života procjenjuje se prema različitim aspektima života, a istraživanja su pokazala da su nam najvažniji zdravlje, emocionalno blagostanje, materijalno blagostanje, međuljudski odnosi i posao. Procjena kvalitete života bolesnika iznimno je važna te se sve češće uključuje u procjenu zdravstvenog statusa i služi kao pomoćni čimbenik pri odlučivanju o odgovarajućoj terapiji. Najčešće upotrijebljeni indeksi kvalitete života povezane sa zdravljem uključuju: HAQ (engl. *Health Assessment Questionnaire*), SF-36 (engl. *Medical Outcomes Study Short Form 36*), PsAQoL (engl. *Psoriatic Arthritis Quality of Life*), DLQI (engl. *Dermatology Life*

Quality Index) i EQ-5D (engl. *EuroQol 5-domain*). U kliničkoj praksi najčešće se upotrebljava generički upitnik SF-36 koji sadržava 36 pitanja iz područja fizičkog i psihičkog funkcioniranja tijekom posljednjih tjedan dana, podijeljenih u 8 kategorija: fizičko funkcioniranje, bol, vitalnost, socijalno funkcioniranje, psihološko funkcioniranje, ukupna percepcija općeg zdravlja i ograničenje u funkcioniranju zbog fizičkih i emocionalnih problema. Svaka se kategorija boduje na skali od 0 do 100, pri čemu viši iznosi označavaju bolju kvalitetu života (35). Pacijentima sa PsA rezultati su znatno niži nego u općoj populaciji, dok su kod zdravih pojedinaca oni iznad 80 u pojedinim kategorijama. Upitnik SF-36 pomaže i specifičan je jer se može primijeniti i za procjenu kvalitete života kod drugih kroničnih bolesti te omogućuje njihovu međusobnu usporedbu.

PsAQoL je specifičan zdravstveni alat za mjerenje kvalitete života bolesnika sa PsA koji se sastoji od 20 pitanja. Pokazao je pouzdanost i vrijednost pri procjeni, ali je njegova uporaba ograničena na klinička ispitivanja te još nije u rutinskoj primjeni (35).

DLQI je upitnik od 10 pitanja razvijen kao mjera procjene onesposobljenosti širokog raspona dermatoloških bolesti (36). Evaluiran je u procjeni psorijaze i pokazuje sposobnost razlikovanja pri procjeni učinka terapije u studijama PsA. EQ-5D sastoji se od 5 domena mjerenja zdravstvenog stanja: pokretljivosti, brige o sebi, uobičajene aktivnosti, boli/nelagode i anksioznosti/depresije te procjene boli na VAS-u. Svaka dimenzija ima tri razine: nema problema, određeni problemi i ozbiljni problemi. VAS bilježi zdravstveno stanje ispitanika na 20-centimetarskom vertikalnom VAS-u gdje su krajnje točke označene kao „najbolje zamišljeni zdravstveni status“ i „najgori zamislivi zdravstveni status“. EQ-5D pokazao je sposobnost razlikovanja pri procjeni učinka terapije u studijama PsA (37). Trenutačno ne postoji nijedna općeprihvaćena definicija ili konceptualni model kvalitete života povezane sa zdravljem. Izbor različitih instrumenata mjerenja kvalitete života povezane sa zdravljem kod PsA ovisi o njihovom sadržaju, problemima ispitanika, problemima pri primjeni, prijevodu i prilagodbama, prihvaćenosti, pouzdanosti, valjanosti i sposobnosti otkrivanja promjena. PsAQoL jedini je indeks specifičan za PsA koji se uglavnom rabi u kliničkim studijama, a rijetko u rutinskom radu.

Umor

Umor je čest simptom koji znatno utječe na živote pacijenata sa PsA. Može biti trajan i uporan, promjenljiv i nepredvidljiv. Za procjenu umora u reumatskim bolestima primjenjuje se nekoliko skala, uključujući i FSS (engl. *Fatigue Severity Scale*), FACIT-F (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*), MAF (engl. *Multidimensional Assessment of Fatigue*),

MFI (engl. *Multidimensional Fatigue Inventory*), ProF (engl. *Profile of Fatigue*), SF-36 VT (engl. *Short Form 36 Vitality Subscale*) i VAS-F (engl. *Visual Analog Scale for Fatigue*). Modificirana verzija FSS-a evaluirana je u PsA. FACIT-F evaluiran je u torontskoj kohortnoj studiji PsA. Dobro je usuglašen s modificiranim FSS-om, pokazujući visoku unutarnju konzistenciju i pouzdanost testa (38).

Složena mjerenja/indeksi

Složena mjerenja jedan su od načina procjenjivanja svih relevantnih kliničkih ishoda s pomoću jednoga mjernog indeksa (alata). Često kombiniraju različite domene PsA u jedan rezultat. S obzirom na velik broj domena koje mogu biti zahvaćene kod jednog bolesnika sa PsA, razvoj potpuno složenog indeksa velik je izazov (39). Ekspertne skupine GRAPPA i OMERACT rade na razvoju složenih indeksa aktivnosti bolesti i odgovora na liječenje koji uzimaju u obzir većinu domena bolesti, a radi njihove primjenjivosti u kliničkim ispitivanjima i rutinskoj kliničkoj praksi.

Razlikujemo one koji validiraju odgovor na terapijsku intervenciju i one koji procjenjuju aktivnost PsA. Dije se na indekse koji su izvorno namijenjeni za RA, a prilagođeni su i za PsA te na specifično konstruirane za PsA (40).

Prema kriteriju ACR-a, DAS28 (engl. *The 28-joint Disease Activity Score*) namijenjen je za RA i odnosi se na 5 domena: pacijentovu opću procjenu, procjenu liječnika, procjenu jačine boli na VAS-u, CRP ili SE uz bolnost i otekline 28 zglobova kod RA (41), a 66 otečenih i 68 bolnih zglobova kod PsA, uz pozitivan terapijski odgovor ACR20, 50, 70, odnosno 20%-tno, 50%-tno, 70%-tno poboljšanje na primijenjeno liječenje. Prema više kliničkih studija, ACR-ov indeks procjene zglobova dokazao se kao pouzdano mjerilo periferne aktivnosti bolesti u PsA.

PsARC (engl. *The PsA Response Criteria*) specifično je dizajniran za randomizirane kliničke pokuse i pokazao se kao dobar diskriminatorni čimbenik u razlikovanju učinkovitosti lijeka od placeba. Stoga se rabi pri procjeni učinkovitosti liječenja u PsA, a uključuje i bolesnikovu i liječnikovu procjenu terapijskog učinka. Stanje se ocjenjuje Likertovom petostupanjskom skalom. Poboljšanje ili pogoršanje definirano je promjenom za jednu jedinicu na skali. Poboljšanje ili pogoršanje u zglobnom indeksu definirano je kao promjena u broju bolnih/otečenih zglobova za barem 30% (42). Potrebne su daljnje studije za ocjenu njegove specifičnosti.

Mjerenje aktivnosti bolesti za psorijatični artritis s pomoću indeksa DAPSA (engl. *Disease Activity in Psoriatic Arthritis*) prilagođeno je prema indeksu DAREA, koji je razvijen i validiran za reaktivni artritis (43). Obuhvaća 68 bolnih i 66 otečenih zglobova, bolesnikovu ukupnu procjenu zdravstvenog stanja, bol i

razinu C-reaktivnog proteina. Složeni indeks rezultat je zbroja jednostavnih domena. Procjena kože bila je isključena jer nije postignuta statistička značajnost. U kliničkim ispitivanjima indeks DAPSA pokazao je dobru korelativnu, diskriminatornu i kriterijsku valjanost, uz dobru korelaciju sa sinovitisom dijagnostificiranim UZ-om (44).

Upitnik PsAID (engl. *Psoriatic Arthritis Impact of Disease*) razvijen je na inicijativu EULAR-a (Europske lige protiv reumatizma) zbog potrebe uključenosti pacijenata u mjere ishoda bolesti od početka liječenja, tijekom ispitivanja do podnošenja izvještaja. Upitnik je načinjen u dvije verzije: za kliničku praksu i za klinička ispitivanja. Pokazao se izvedivim, pouzdanim i osjetljivim tijekom međunarodne analize njegove valjanosti. Više vrijednosti PsAID-a bile su u bolesnika s fibromialgijom (FM), što je zabilježeno i kod drugih indeksa aktivnosti (45).

PsAJAI (engl. *Psoriatic Arthritis Joint Activity Index*) razvijen je iz prikupljenih podataka tijekom randomiziranih kliničkih ispitivanja lijekova koji blokiraju TNF- α kod PsA (46). Učinkovitost je definirana kao 30%-tno poboljšanje u šest mjerenja s vrijednosti od 2 boda za broj bolnih i natečenih zglobova, razinu C-reaktivnog proteina i liječnikovu opću procjenu aktivnosti bolesti. Vrijednost od jednog boda daje se za bol, pacijentovu opću procjenu aktivnosti bolesti i HAQ.

CPDAI (engl. *Composite Psoriatic Disease Activity Index*) temelji se na 5 domena (47). Aktivnost bolesti procjenjuje se na 5 područja: perifernom artritisu uključujući DIP zglobove, koži, entezitisu, daktilitisu i kralježničnim manifestacijama (tablica 1.).

Za svako se područje rabe alati s pomoću kojih se procjenjuju proširenost aktivnosti bolesti i učinak pojedine domene na pacijentove funkcije i kvalitetu života povezanu sa zdravljem. Domene su ocijenjene od 0 do 3, s empirijskim ograničenjima za težinu/aktivnost bolesti koja su za svaku od njih predložena uglavnom na temelju literature. Pojedinačne vrijednosti domena zbrajaju se da bi se dobio ukupni rezultat složenog indeksa (raspon 0 – 15).

CPDAI je evaluiran u velikome kliničkom ispitivanju PRESTA (engl. *Psoriasis Randomized Etanercept Study in Subjects with Psoriatic Arthritis*) (48). Učinkovitost liječenja bila je jednako procijenjena s pomoću složenih indeksa CPDAI i DAPSA, ali je samo CPDAI, koji također obuhvaća druge domene uključujući kožu, entezitis i daktilitis, mogao prepoznati ukupni učinak liječenja (tablica 2.). Ovo potvrđuje vrijednost CPDAI-ja kao osjetljivijeg alata za otkrivanje promjena u različitim područjima aktivnosti bolesti kod PsA.

Projekt GRACE

U pokušaju razvoja novih složenih indeksa ishoda za PsA projekt GRACE (engl. *GRAPPA Composite Exerci-*

TABLICA 1. GRAPPA-ina modifikacija indeksa predložena za *Composite Psoriatic Disease Activity Index* (CPDAI)
 TABLE 1 Modification of the GRAPPA grid proposed for the *Composite Psoriatic Disease Activity Index* (CPDAI)

Modifikacija GRAPPA indeksa predložena za "Composite Psoriatic Disease Activity Index" (CPDAI)				
Domena	Nije zahvaćena	Blaga	Umjerena	Teška
Periferni artritis		≤ 4 zglobova (otečena ili bolna); normalna funkcija (HAQ < 0,5)	≤ 4 zglobova uz poremećenu funkciju ili > 4 zglobova uz normalnu funkciju	> 4 zglobova uz normalnu funkciju i/ili uz poremećenu funkciju
Zahvaćenost kože		PASI ≤ 10 i DLQI ≤ 10	PASI ≤ 10 i DLQI > 10 ili PASI > 10 i DLQI ≤ 10	PASI > 10 i DLQI > 10
Entezitis		≤ 3 mjesta i normalna funkcija (HAQ < 0,5)	≤ 3 mjesta i poremećena funkcija ili > 3 mjesta i normalna funkcija	> 3 mjesta i poremećena funkcija
Daktilitis		≤ 3 prsta i normalna funkcija (HAQ < 0,5)	≤ 3 prsta i poremećena funkcija ili > 3 prsta i normalna funkcija	> 3 prsta i poremećena funkcija
Zahvaćenost kralježnice		BASDAI < 4 i normalna funkcija (ASQoL < 6)	BASDAI < 4 i poremećena funkcija ili BASDAI > 4 i normalna funkcija	BASDAI > 4 i poremećena funkcija

HAQ se računa samo ako je zahvaćena domena (zglobovi, entezitis, daktilitis); ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HAQ: Health Assessment Questionnaire; PASI: Psoriasis Area and Severity Index

TABLICA 2. Predložena GRAPPA-ina modifikacija indeksa za primjenu terapije
 TABLE 2 A proposed modification of the GRAPPA gride to guide treatment decisions

Predložena GRAPPA-ina modifikacija indeksa za primjenu terapije					
	Stupanj				
Domena	Nikad zahvaćena	Inaktivna	Blaga (NSAR)	Umjerena (DMARD)	Teška (biološka terapija)
Periferni artritis		Broj zglobova = 0, normalna funkcija	1 – 4 zglobova (otečena ili bolna); normalna funkcija (HAQ < 0,5)	≤ 4 zglobova uz poremećenu funkciju ili > 4 zglobova uz normalnu funkciju	> 4 zglobova uz normalnu funkciju i/ili uz poremećenu funkciju
Zahvaćenost kože		PASI < 1	PASI 1 – 10 i DLQI ≤ 10	PASI ≤ 10 i DLQI > 10 ili PASI > 10 i DLQI ≤ 10	PASI > 10 i DLQI > 10
Entezitis		LEI = 0	1 – 3 mjesta i normalna funkcija (HAQ < 0,5)	≤ 3 mjesta i poremećena funkcija ili > 3 mjesta i normalna funkcija	> 3 mjesta i poremećena funkcija
Daktilitis		Nema bolnog daktilitisa	1 – 3 prsta i normalna funkcija (HAQ < 0,5)	≤ 3 prsta i poremećena funkcija ili > 3 prsta i normalna funkcija	> 3 prsta i poremećena funkcija
Zahvaćenost kralježnice		BASDAI < 2	BASDAI 2 – 4 i normalna funkcija (ASQoL < 6)	BASDAI < 4 i poremećena funkcija ili BASDAI > 4 i normalna funkcija	BASDAI > 4 i poremećena funkcija

ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis, DLQI: Dermatology Life Quality Index, HAQ: Health Assessment Questionnaire, LEI: Leeds Enthesitis Index, PASI: Psoriasis Area and Severity Index

se) razvijen je nakon godišnjeg sastanka GRAPPA-e 2008. godine. To je bio dugoročni projekt s longitudinalnim opservacijskim podacima koji su prikupljeni u veliku kohortu pacijenata sa PsA u više međunarodnih centara (49, 50).

S pomoću višestruke linearne regresije i graničnih vrijednosti za aktivnost bolesti, odnosno minimalne aktivnosti bolesti (engl. *Minimal Disease Activity* – MDA), definiranih od liječnika, razvijena su dva nova indeksa: PASDAS (engl. *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score*) i AMDF (engl. *Arithmetic Mean of Desirability Functions*) (51). Za evaluaciju ovih dvaju novih alata očekuje se provedba daljnjih ispitivanja u drugim studijama, uključujući usporedbu s postojećim indeksima.

Cilj liječenja, minimalna aktivnost bolesti, remisija

Minimalna aktivnost bolesti (MDA) koncept je koji je OMERACT definirao kao stanje aktivnosti bolesti koje i pacijent i liječnik smatraju ciljem liječenja PsA. Coates i sur. razvili su kriterije minimalne aktivnosti bolesti za PsA koristeći se podacima 40 pacijenata i stručnim mišljenjima 60 reumatologa i dermatologa (51). Cilj razvoja ovog alata jest praćenje „liječenja prema zadanom cilju“, odnosno postizanje remisije bolesti ili njezine niske aktivnosti (52). Za postizanje MDA mora biti ispunjeno 5 od 7 kriterija (tablica 3.) (53).

Kriteriji MDA evaluirani su u opservacijskoj kohorti i 2 studije infliksimaba kod PsA. One su pokazale da je u pacijenata s aktivnim PSA, koji su s pomoću učinko-

TABLICA 3. Minimalna aktivnost bolesti u psorijatičnom artritisu
 TABLE 3 Minimal disease activity (MDA) criteria
 in psoriatic arthritis

Pacijent je razvrstan kao „minimalna aktivnost bolesti“ kad ispunjava 5 od 7 navedenih kriterija	
Broj bolnih zglobova	≤ 1
Broj otečenih zglobova	≤ 1
PASI	≤ 1
ili	
Tjelesna površina	≤ 3
Pacijentov VAS boli	≤ 15
Pacijentov VAS aktivnosti bolesti	≤ 20
HAQ	≤ 0,5
Bolne točke hvatišta tetiva	≤ 1

HAQ: Health Assessment Questionnaire; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; VAS: vizualno-analogni skala

vite terapije postignuli MDA, radiografsko napredovanje oštećenja zglobova znatno smanjeno (53, 54).

Zaključak

Kvalitetna skrb za bolesnike sa PsA razumijeva primjenu i procjenu praćenja aktivnosti bolesti, kao i odgovora na terapiju usmjerenu prema zadanom cilju (a to je remisija, odnosno minimalna aktivnost bolesti), uz kontrolu bolesti upotrebom validiranih indeksa koji bi trebali biti izvedivi s obzirom na vrijeme i trud potrebne za pojedinačne procjene. Budući da je kod PsA priroda bolesti složena, pri procjeni njezine aktivnosti valja uzeti u obzir skup osnovnih domena da bi se kvantificirali njihov utjecaj na bolesnika i odgovor na liječenje. Još postoje kontroverze o sadržaju i primjeni složenih mjerenja (procjena) u PsA. U tijeku su naponi radnih skupina OMERACT i GRAPPA da bi se utvrdilo mogu li se razviti složena mjerenja koja obuhvaćaju i aktivnost bolesti i odgovor na terapiju, tj. učinkovito obuhvaćaju sve domene. Trenutačno postoji velika heterogenost pri procjeni PsA, a nema ni konsenzusa o definiranju remisije. Očekuju se napredak i standardiziranje instrumenta za procjenu aktivnosti bolesti u PsA te njihovo implementiranje u svakodnevnu kliničku praksu.

Zahvala

Autori zahvaljuju osoblju Zavoda za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju na pomoći tijekom pisanja ovog članka.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT: The authors have no conflict of interest.

LITERATURA

- Anić B, Babić-Naglić Đ. Seronegativni spondiloartritis. In: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
- Gladman DD, Mease PJ, Strand V, et al. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:1167–70.
- Mease P, Gladman DD, Kruger GG. Prologue: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1–2.
- OMERACT. Available from: www.omeract.org. (2014). Accessed: June 28, 2017.
- Schoels M. Psoriatic arthritis indices. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;109–12.
- Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:3–8.
- Punzi L, Pianon M, Rossini P, Schiavon F, Gambari PF. Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:226–9.
- Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity index, psoriasis global assessment, and lattice system physician's global assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:563–9.
- Cauli A, Gladman DD, Mathieu A, et al. Patient global assessment in psoriatic arthritis: a multicenter GRAPPA and OMERACT study. *J Rheumatol.* 2011;38:898–903.
- Sampogna F, Sera F, Abeni D; IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) Investigators. Measures of clinical severity, quality of life, and psychological distress in patients with psoriasis: a cluster analysis. *J Invest Dermatol.* 2004;122(3):602–7.
- Spuls PI, Lecluse LL, Poulsen ML, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis: quantitative evaluation in a systematic review. *J Invest Dermatol.* 2010;130(4):933–43.
- Gladman DD, Chandran V. Psoriatic arthritis: the facts. New York: Oxford University Press; 2009.
- Helliwell PS. Clinical evaluation. In: Mease PJ, Helliwell PS. Atlas of Psoriatic Arthritis. London: Springer; 2009.
- Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Bastiaens MT, Plusjé LG, Baran RL, Pasch MC. Scoring nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(6):1061–6.
- Cassell SE, Bieber JD, Rich P, et al. The modified nail psoriasis severity index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(1):123–9.
- Healy PJ, Helliwell PS. Dactylitis: pathogenesis and clinical considerations. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8:338–41.
- Rich P, Scher RK. Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):206–12.
- Chandran V, Gottlieb A, Cook RJ, et al. International multicenter psoriasis and psoriatic arthritis reliability trial for the assessment of skin, joints, nails, and dactylitis. *Arthritis Care Res.* 2009;61(9):1235–42.
- Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an enthesitis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1987;46(3):197–202.
- Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:686–91.
- Gladman DD, Mease P, Healy PJ, et al. Outcome measures in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:1159–66.

22. Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, et al. Development and validation of the spondyloarthritis research consortium of Canada (SPARCC) enthesitis index. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):948–53.
23. Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, Langevitz P, Farewell VT. Psoriatic spondyloarthropathy in men and women: a clinical, radiographic, and HLA study. *Clin Invest Med.* 1992;15(4):371–5.
24. Stone MA, Inman RD, Wright JG, Maetzel A. Validation of Exercise of the ankylosing Spondylitis Assessment study (ASAS) group response criteria in ankylosing spondylitis patients treated with biologics. *Arthritis Rheum.* 2004;51:316–20.
25. 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 (BASDAI). *J Rheumatol.* 1994;21:2286–91.
26. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. New approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). *J Rheumatol.* 1994;21:2281–5.
27. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol.* 1994;21:1694–8.
28. Taylor WJ, Harrison AA. Could the bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) be a valid measure of disease activity in patients with psoriatic arthritis? *Arthritis Care Res.* 2004;51(3):311–5.
29. Fernández-Sueiro JL, Willisch A, Pértega-Díaz S, et al. Validity of the bath ankylosing spondylitis disease activity index for the evaluation of disease activity in axial psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2010;62(1):78–85.
30. Chernyshov PV. Health related quality of life in adult atopic dermatitis and psoriatic patients matched by disease severity. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151(1):37–43.
31. Hawro T, Zalewska A, Hawro M, Kaszuba A, Krolikowska M, Mauer M. Impact of psoriasis severity on family income and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(3):436–43.
32. Daltroy LH, Larson MG, Roberts WN, Liang MN. A modification of the health assessment questionnaire for the spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 1990;17(7):946–50.
33. Husted JA, Gladman DD, Long JA, Farewell VT. A modified version of the health assessment questionnaire (HAQ) for psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13(4):439–43.
34. Blackmore MG, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Measuring health status in psoriatic arthritis: the health assessment questionnaire and its modification. *J Rheumatol.* 1995;22(5):886–93.
35. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473–83.
36. Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210–16.
37. The EuroQol Group. EuroQol: A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16:199.
38. Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. Functional Assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:936–9.
39. Nell-Duxneuner VP, Stamm TA, Machold KP, et al. Evaluation of the appropriateness of composite disease activity measures for assessment of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:546–9.
40. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:272–7.
41. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van der Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44–8.
42. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996;39:2013–20.
43. Eberl G, Studnicka-Benke A, Hitzelhammer H, et al. Development of a disease activity index for the assessment of reactive arthritis (DAREA). *Rheumatology.* 2000;39:148–55.
44. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, et al. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1441–7.
45. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, Braun J, et al. EULAR PsAID Taskforce. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1012–9.
46. Gladman DD, Tom BD, Mease P, et al. Informing response criteria for Psoriatic arthritis. I: Discrimination models based on data from 3 anti-tumor necrosis factor randomized studies. *J Rheumatol.* 2010;37:1892–7.
47. Husic R, Gretler J, Felber A, et al. Disparity between ultrasound and clinical findings in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1529–36.
48. FitzGerald O, Helliwell PS, Mumtaz A, Coates L, Pedersen R, Molta C. Application of composite disease activity scores in psoriatic arthritis to the PRESTA dataset. *Ann Rheum Dis.* 2012;7(3):358–62.
49. Helliwell PS, FitzGerald O, Mease PJ, Gladman DD. GRAPPA responder index project (GRACE): a report from the GRAPPA, 2011 Annual Meeting. *J Rheumatol.* 2012;39(11):2196–7.
50. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:986–91.
51. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J. Composite Disease Activity and Responder Indices for Psoriatic Arthritis: A report from the GRAPPA 2013 meeting on development of cut-offs for both disease activity states and response. *J Rheumatol.* 2014;41:1212–7.
52. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:6–16.
53. Coates LC, Cook R, Lee KA, Chandran V, Gladman DD. Frequency, predictors, and prognosis of sustained minimal disease activity in an observational psoriatic arthritis cohort. *Arthritis Care and Research.* 2010;62(7):970–6.
54. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res.* 2010;62(7):965–9.

FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE BOLESNIKA SA PSORIJATIČNIM ARTRITISOM – SIMPTOMATSKI LIJEKOVI I KONVENCIONALNI SINTETSKI LIJEKOVI KOJI MIJENJAJU TIJEK REUMATSKE BOLESTI

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS – SYMPTOMATIC DRUGS AND CONVENTIONAL SYNTHETIC DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS

Simeon Grazio, Frane Grubišić

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska

tel.: +385-1-3787248

faks: +385-1-3787395

e-mail: simeon.grazio@kbcsm.hr

Primljeno/Received: 3. 7. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 16. 8. 2017.

SAŽETAK

Liječenje bolesnika sa psorijatičnim artritisom treba biti što sveobuhvatnije, odnosno usmjeriti se na različite sastavnice bolesti (npr., periferni artritis, aksijalna bolest, daktilitis i/ili entezitis). U središtu pozornosti ovog rada jest medikamentno liječenje usmjereno ponajprije na zglobnu i okolnozglobnu bolest struktura lokomotornog sustava, i to na nesteroidne antireumatike (NSAR), neopioidne analgetike i konvencionalne sintetske lijekove koji mijenjaju tijek reumatske bolesti (engl. *Disease-modifying antirheumatic drugs* – DMARDs). Zbog brzog i učinkovitog djelovanja NSAR se vrlo često primjenjuju u liječenju koštano-mišićnih simptoma i znakova bolesti. DMARDs-i su indicirani u liječenju perifernog artritisa, daktilitisa i entezitisa iako su dokazi o njihovoj učinkovitosti sveukupno osrednji. Navedeno je uklopljeno u preporuke za liječenje bolesnika sa psorijatičnim artritisom uglednih međunarodnih organizacija kao što su EULAR i GRAPPA.

KLJUČNE RIJEČI: Psorijatični artritis – farmakoterapija; Neopioidni analgetici – farmakologija, terapijska primjena; Nesteroidni protuupalni lijekovi – farmakologija, terapijska primjena; Antireumatici – farmakologija, terapijska primjena

ABSTRACT

Treatment of patients with psoriatic arthritis should be comprehensive and focused on the different patterns of the disease (e.g., peripheral arthritis, axial disease, dactylitis and/or enthesitis). This article focuses on the pharmacological treatment of psoriatic arthritis, covering both articular and extraarticular aspects of the musculoskeletal system by using nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nonopioid analgesics, and disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Due to their prompt anti-inflammatory and analgesic effects, nonsteroidal anti-inflammatory drugs are commonly used to treat musculoskeletal symptoms and signs of the disease. Conventional synthetic disease-modifying drugs are used for treatment of peripheral arthritis, dactylitis, and/or enthesitis, although evidence of their efficacy is generally mediocre. This approach is incorporated in the recommendations for the treatment of patients with psoriatic arthritis issued by distinguished international organizations such as EULAR and GRAPPA.

KEYWORDS: Arthritis, psoriatic – drug therapy; Analgesics, non-narcotic – pharmacology, therapeutic use; Anti-inflammatory agents, non-steroidal – pharmacology, therapeutic use; Antirheumatic agents – pharmacology, therapeutic use

Uvod

Budući da uzročno liječenje bolesnika sa psorijatičnim artritisom (PsA) nije poznato, terapijski su postupci usmjereni k suzbijanju simptoma i znakova bolesti (bol, zakočenost, znakovi perifernog sinovitisisa ili entezitisa), usporejnu njezina napredovanja te, u konačnici, očuvanju funkcionalnog statusa bolesnika. U liječenju PsA nastoji se primijeniti paradigma liječenja reumatoidnog artritisa (RA), a to je rano i agresivno liječenje kojim se postiže kontrola aktivnosti bolesti s, u konačnici, boljim kliničkim i radiološkim ishodom (1). Konkretno, cilj je postizanje remisije ili stanja niskog stupnja aktivnosti bolesti (engl. *low disease activity state* – LDA) koje, u slučaju PsA, još nije općeprihvaćeno, odnosno nisu utvrđeni optimalni parametri aktivnosti bolesti pa stoga ni remisije ili LDA (2). Liječenje bolesnika sa PsA mora biti što sveobuhvatnije, odnosno usmjeriti se na različite sastavnice bolesti. Ono uključuje: edukaciju, opće mjere, funkcionalno liječenje, farmakološko liječenje te nefarmakološko liječenje (konzervativno i kirurško). U ovom radu izložiti ćemo medikamentno liječenje usmjereno ponajprije na zglobovnu i okolnozglobnu bolest struktura lokomotornog sustava primjenom nesteroidnih antireumatika (NSAR), neopioidnih analgetika i konvencionalnih sintetskih lijekova koji mijenjaju tijek reumatske bolesti (engl. *Disease-modifying anti-rheumatic drugs* – DMARDs).

Nesteroidni antireumatici

NSAR imaju brzo i učinkovito simptomatsko djelovanje, što je razlog njihove česte primjene u liječenju blagih do umjerenih simptoma perifernog artritisa ili kod zahvaćenosti aksijalnog skeleta u PsA (3). Glavni mehanizam djelovanja NSAR jest reverzibilna blokada ciklooksigenaze (COX) te sprječavanje pretvorbe arahidonske kiseline u prostaglandine (PG), koji su posrednici upalnog procesa. Ostali mehanizmi djelovanja NSAR uključuju inhibiciju funkcije neutrofila i aktivnost enzima fosfolipaze C, što također dovodi do protuupalnog i analgetskog učinka tih lijekova. Postoje dvije izoforme COX, COX-1 koji je konstitutivan i COX-2 koji je inducibilan, a sukladno tomu NSAR blokiraju enzim COX neselektivno (dakle, obje izoforme) ili pretežito, odnosno selektivno COX-2. Terapijski učinak NSAR postiže se u prvom redu djelovanjem na COX-2 koji sudjeluje pri regulaciji proliferacije stanica u cijeljenju upalnog ili neoplastičnog procesa, angiogenezi i supresiji apoptoze stanica gastrointestinalnog sustava, vazodilataciji i antiagregaciji u krvnim žilama, kao i djelovanjem na renin-angiotenzinski sustav i održavanje elektrolitske ravnoteže u bubrezima. Cirkadijani ritam kliničkih smetnja pomaže nam u odabiru vrste NSAR s obzirom na poluzivot ili oblik lijeka. Glavni problem dugotrajne primjene NSAR jesu neželjene nuspojave, među

kojima najveće praktično značenje imaju one gastrointestinalne i kardiovaskularne. Selektivni inhibitori enzima COX-2 pokazali su podjednaku djelotvornost kao i standardni/neselektivni NSAR, ali uz sniženi rizik od gastrointestinalnih nuspojava (smanjenje učestalosti simptomatskih ulkusa, ulkusa otkrivenih endoskopskim pretragama i komplikacija) (4 – 6). NSAR se mogu primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima analgetskog djelovanja (na primjer, paracetamol ili neopioidni analgetici) kad se želi postići njihov sinergistički učinak, s tim da i u tom slučaju moramo voditi računa o nuspojama svakog od pojedinih lijekova (7, 8).

Kada govorimo o liječenju bolesnika sa PsA, u tromjesečnom ispitivanju koje su proveli Kivitz i suradnici, selektivni se COX-2-inhibitor (celekoksib) pokazao, na primjer, učinkovitim u liječenju simptoma bolesnika sa PsA, i to u dozi od 200 mg odnosno 400 mg (9). S obzirom na to da je PsA kronična upalna reumatska bolest, nije jasno koliko dugo bi se NSAR trebali primjenjivati i utječe li popratno oštećenje jetre ili gastrointestinalnog sustava na izbor pojedinog lijeka. Prema rezultatima Cochraneova pregleda, NSAR bi se trebali primjenjivati s oprezom u bolesnika s upalnom reumatskom bolesti i s anamnezom gastrointestinalne bolesti (10, 11). Zaključak Cochraneova sistematskog pregleda iz 2012. god. jest da se bolesnicima s upalnim artritisom i već postojećim kardiovaskularnim bolestima/stanjima ili onima koji imaju dva ili više rizična kardiovaskularna čimbenika NSAR trebaju propisivati s oprezom (12). Adams i suradnici u svojem su sistematskom preglednom radu o sigurnosti terapije protiv boli tijekom trudnoće i dojenja našli samo dva istraživanja koja su procjenjivala rizik od primjene NSAR u bolesnicima s upalnim artritisom i u kojima je nađena viša stopa srčanih malformacija u djece koja su bila izložena NSAR u prvom trimestru trudnoće (13).

Kako su NSAR glavni simptomatski lijekovi koji se rabe u liječenju bolesnika sa PsA, osvrnut ćemo se na inicijativu „3E“ (engl. *evidence, expertise, exchange*) koja je pokrenuta radi stvaranja preporuka za farmakoterapiju liječenja boli u upalnim artritisima (reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis i spondiloartritis). Definirano je 11 preporuka za liječenje boli u upalnom artritisu: bol bi se trebala standardno procjenjivati primjenom vizualne analogne skale te numeričke ili verbalne skale; paracetamol je preporučan za liječenje perzistirajuće boli u upalnom artritisu (bez jasne preporuke vezane uz dozu lijeka i dužinu primjene); u odsutnosti simptoma i znakova upale, sistemska primjena glukokortikoida ne preporučuje se kao rutinska mjera liječenja (isključena je intraartikularna primjena glukokortikoida s obzirom na to da ima dokazanu djelotvornost kod lokalizirane upale); u liječenju boli u upalnom artritisu može se razmotriti primjena tricikličkih an-

tidepresiva i neuromodulatora, dok se primjena benzodiazepina i mišićnih relaksanasa ne preporučuje; slabi se opiodi mogu kratkoročno primijeniti u liječenju boli kada su ostali terapijski modaliteti kontraindicirani ili ako su bili neučinkoviti, dok se dugotrajna primjena može razmotriti i bolesnike je potrebno redovito pratiti; jaki se opiodi rabe u posebnim stanjima: u bolesnika s neprikladnim odgovorom na paracetamol ili jedan NSAR, može se dodati lijek drugog mehanizma djelovanja, ne preporučuje se kombinacija dvaju ili više NSAR; NSAR bi trebalo primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi, kontinuirano ili na zahtjev, ovisno o kliničkim tegobama; potrebno je voditi računa o farmakoterapiji boli u razdoblju začeca, trudnoće i dojenja; u liječenju bolesnika s upalnim artritisom metotreksat se može sigurno rabiti u kombinaciji sa standardnom dozom paracetamola i/ili NSAR (to isključuje protuupalnu dozu aspirina jer kombinacija s metotretksatom može imati nepovoljan učinak na funkciju jetre i bubrega); u osoba s gastrointestinalnim bolestima paracetamol je prva linija liječenja; neselektivni NSAR s inhibitorom protonske pumpe ili selektivni inhibitori COX-2 s primjenom inhibitora protonske pumpe ili bez nje daju se s oprezom; u slučaju bolesti jetre preporučuju se standardne mjere opreza kod primjene NSAR i opioidnih analgetika; u bolesnika s anamnezom hipertenzije, kardiovaskularne ili bubrežne bolesti paracetamol je lijek izbora, a NSAR (uključujući i selektivne COX2-inhibitore) trebalo bi primijeniti s oprezom (14).

Paracetamol

Glede primjene paracetamola u bolesnika sa PsA njegovo se analgetsko djelovanje objašnjava selektivnim blokiranjem enzima COX u mozgu (15, 16). Drugi mogući mehanizam djelovanja objašnjava se modulacijom endogenoga kanabinoidnog sustava u mozgu putem metabolita paracetamola – AM404. Pretpostavka je da AM404 inhibira ponovni unos endogenog kanabinoida/vaniloida anandamida od neurona i tako smanjuje bol. Osim toga, AM404 vjerojatno direktno aktivira TRPV1 (vaniloidni receptor) koji inhibira signal prijenosa boli u mozgu (17). Najčešća doza paracetamola koja se preporučuje u liječenju upalnih reumatskih bolesti jest oko 2000 mg na dan, a posljednjih se godina poziva na oprez prilikom primjene viših doza paracetamola (18). Međutim, dugotrajno uzimanje lijeka u visokim dozama može rezultirati i neželjenim nuspojavama, i to oštećenjem jetre, a znatno rjeđe javljaju se renalna toksičnost i kožni osipi, kod primjene visokih doza i nuspojave u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava, pa i arterijska hipertenzija (potonje nalaže potvrdu u prospektivnim istraživanjima), dok je primjena lijeka sigurna tijekom trudnoće i dojenja (19). Prospektivna kohortna studija Wua i suradnika pokazala je da je redovita primjena

paracetamola povezana s pojavom psorijaze u žena koje k tomu imaju i PsA te da je povišen rizik od razvoja PsA u žena koje su uzimale lijek duže od deset godina, što, međutim, iziskuje dodatna istraživanja (20).

Lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti

Metotreksat

Metotreksat je jedan od najprimjenjivanih DMARDs-a u oboljelih od PsA i općenito se smatra lijekom izbora za bolesnike s blagim do umjerenim oblikom PsA, a unatoč sveukupno malim dokazima o njegovoj učinkovitosti. Na primjer, autori MIPA (*Methotrexate In Psoriatic Arthritis*), randomizirana, placebo kontroliranog istraživanja nisu pokazali djelotvornost metotretksata u liječenju sinovitisa u PsA (osim poboljšanja u domeni općenite procjene zdravlja bolesnika i liječenja te smirivanja kožnih promjena) pa ga ne preporučuju kao prvu liniju liječenja (21). Ipak, mora se uzeti u obzir da je u tom istraživanju maksimalna doza lijeka bila niža od one koja se primjenjuje u kliničkoj praksi (21). Nekoliko je kontroliranih studija potvrdilo učinkovitost metotretksata u bolesnika sa PsA (22 – 24). Tako je, na primjer, u istraživanju Blacka i suradnika, gdje je doza lijeka bila jednokratno 25 mg, a potom 1 – 3 mg u 10-dnevnim razdobljima 3 puta iv. ili im., nađeno znatno poboljšanje u zglobovnom indeksu, opsegu pokreta zglobova i brzini SE te smanjenju površine promijenjene kože (22). U studiji Scarpe i suradnika na uzorku od 35 bolesnika s ranim oligoentezoartritisom uspoređena je sekvencijska i kombinirana primjena NSAR i metotretksata (10 mg na tjedan) te je nađena razlika u smislu bolje učinkovitosti metotretksata na broj bolnih i otečenih zglobova nakon 3 mjeseca i povoljnije ukupne ocjene od bolesnika i liječnika nakon 6 mjeseci praćenja (23). Wilkens i suradnici pokazali su na uzorku od 37 bolesnika sa PsA (doza od 12,5 do 15 mg na tjedan), praćenih 3 mjeseca, učinkovitost metotretksata u smislu poboljšanja liječnikove globalne ocjene zdravlja i smanjenja kožnih efloresencija u usporedbi s placebo-grupom (24). Jones i sur. u Cochraneovu su pregledu iz 2000. god. zaključili da su visoke doze metotretksata – parenteralno i sulfasalazin jedina dva lijeka koja su pokazala dokumentiranu dobru učinkovitost u liječenju PsA (25).

Učinak metotretksata na entezitis, daktilis ili inhibiciju strukturnih promjena nije prospektivno praćen, a ne postoje ni dokazi o njegovoj učinkovitosti na aksijalnu formu PsA (26, 27). S obzirom na njegovu neučinkovitost u liječenju aksijalnog oblika bolesti, postavlja se pitanje je li raznolika klinička slika PsA posljedica drukčijih patofizioloških mehanizama, a time i različitog odgovora na liječenje. Iako će primjena bioloških lijekova u liječenju PsA biti obrađena u drugom članku, postavljaju se pitanja primjene me-

totreksata s inhibitorima čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α): dobiva li se dodavanjem metotreksata sniženje rizika od razvoja protutijela na biološki lijek i time poboljšava njihova učinkovitost i postiže li se konkomitantnom terapijom metotreksata sinergistički učinak.

Budući da su i PsA i psorijaza povezani sa znatnim kardiovaskularnim rizicima, Roubille i sur. u svojem su sistematskom pregledu i metaanalizi (temeljeno na rezultatima šest istraživanja) došli do zaključka da sistemska terapija metotreksatom, glukokortikoidima, blokatorima TNF- α i NSAR u bolesnika sa PsA i povišenim kardiovaskularnim rizikom dovodi do smanjenja kardiovaskularnih komplikacija u tih bolesnika (28).

Prilikom primjene metotreksata potrebno je praćenje zbog mogućih nuspojava, a najčešće se opisuju hepatotoksični učinak ili pneumonitis (u bolesnika s postojećom plućnom bolesti) (29). Hepatotoksičnost se navodi u 28% bolesnika koji uzimaju metotreksat, a kod bolesnika koji boluju od psorijaze i PsA tri puta je viši rizik od histoloških abnormalnosti jetrenog parenhima koje se, prema jednoj hipotezi, dovode u vezu s pretilošću psorijatičnih bolesnika i razvojem nealkoholne steatoze jetre (30, 31).

Sulfasalazin

Glede primjene sulfasalazina u liječenju PsA, prvi podaci datiraju uglavnom iz 1990-ih, i to iz šest randomiziranih kliničkih istraživanja (RKI) na uzorku od 782 ispitanika. U njima je učinkovitost sulfasalazina uspoređivana s placebom, simptomatskim analgeticima, niskom dozom glukokortikoida ili NSAR. Rezultati tih istraživanja podupiru primjenu sulfasalazina u PsA, ali bez znatnijeg učinka na kožnu bolest (32). Analizom literature iz randomiziranih kliničkih istraživanja primjene konvencionalnih sintetskih lijekova koji mijenjaju tijek bolesti u PsA, Jones i sur. zaključili su da su sulfasalazin i visoke doze metotreksata primijenjenog parenteralno pokazale djelotvornost u liječenju PsA (33). Glede sulfasalazina, poboljšanje u bolesnika sa PsA zamijećeno je primjenom doze lijeka od 2 do 3 grama na dan (34 – 37). Clegg i sur. proveli su usporedno istraživanje učinkovitosti sulfasalazina u dozi od 2000 mg na dan u odnosu prema placebo, i to na aksijalne i periferne simptome, u kohorti od 619 bolesnika s dijagnozom seronegativnog spondiloartritisa (264 oboljela od ankilozantnog spondilitisa, 221 oboljela od PsA i 134 oboljela od Reiterova sindroma), s tim da je 187 bolesnika imalo simptome aksijalne bolesti, a 432 simptome periferne bolesti. Istraživanje je pokazalo zadovoljavajući učinak sulfasalazina na simptome periferne bolesti, uz dobru toleranciju lijeka (34). Gupta i sur. proveli su dvomjesečno istraživanje učinka sulfasalazina u odnosu prema placebo u osoba oboljelih od PsA (ukupno 24 ispitanika; 14 u ispitiva-

noj grupi i 10 u placebo-grupi). I u ovom se istraživanju sulfasalazin pokazao učinkovit u liječenju PsA već nakon 4 tjedna primjene (smanjenje jutarnje zakočenosti, poboljšanje u rezultatu bolesnikove i liječnikove općenite ocjene zdravlja) (35). Dougados i sur. u svojoj su randomiziranoj, dvostruko slijepoj, šestomjesečnoj studiji u koju su bili uključeni bolesnici sa spondiloartritisima pokazali da je lijek bio napose učinkovit u bolesnika sa PsA, i to u svima od četiri primarna ishoda (bolesnikova i liječnikova općenita ocjena, intenzitet boli i jutarnja zakočenost) te u sekundarnom ishodu broja upaljenih zglobova (36).

Sintetski antimalarici

Malo je istraživanja o učinku sintetskih antimalarika u liječenju bolesnika sa PsA. Istraživanje Gladmanove i sur. pokazalo je učinkovitost klorokina u kontroli simptoma zglobne bolesti, a bez znakova pogoršanja kožnih promjena. U to su istraživanje bila uključena 32 bolesnika sa PsA od kojih su njih 24 uzimala terapiju kontinuirano najmanje 6 mjeseci. Njih 18 pokazalo je > 30%-tno smanjenje broja upaljenih zglobova. U 6 bolesnika nastupilo je pogoršanje psorijaze (u jednog je prekinuto liječenje), ali je 6 od 24 bolesnika iz kontrolne grupe također iskusilo pogoršanje psorijaze. Najčešće nuspojave povezane s ovim lijekom jesu one gastrointestinalne, koje su nađene u oko 30% bolesnika (38, 39).

Leflunomid

Leflunomid je lijek koji mijenja tijek reumatske bolesti, a glavni mu je mehanizam djelovanja blokada sinteze pirimidina *de novo*, čime se blokiraju i aktivacija i proliferacija T-limfocita. Indiciran je u liječenju bolesnika sa PsA, psorijazom, ali i reumatoidnim artritisom. Leflunomid je pokazao djelotvornost u liječenju PsA i psorijaze u dva klinička istraživanja: TOPAS (*Treatment of Psoriatic Arthritis Study*) i 24-tjednom *real life* multinacionalnom istraživanju, provedenom u europskim zemljama, sa zadovoljavajućim kratkotrajnim sigurnosnim profilom (40 – 42). Istraživanje TOPAS obuhvatilo je 190 bolesnika s aktivnim PsA i psorijazom (najmanje 3% zahvaćenosti kože), podijeljenih u dvije skupine: ispitivana je skupina primala leflunomid (100 mg na dan prva 3 dana, potom 20 mg na dan) i placebo-skupina, i to tijekom 24 tjedna. Primarni ishod ovog istraživanja bio je postotak bolesnika koji su postigli terapijski odgovor mjeren PsARC-om (engl. *Psoriatic Arthritis Response Criteria*). Promatran je učinak leflunomida na zglobne i kožne simptome, kvalitetu života i sigurnost primjene. Pedeset i šest od 95 bolesnika u ispitivanoj skupini i 27 od 91 bolesnika u placebo-skupini klasificirani su kao oni koji su imali pozitivni terapijski odgovor. Znatna razlika u korist leflunomida uočena je u udjelu bolesnika koji su postigli poboljšanje u rezultatu

ACR20, regresiji psorijaze, poboljšanju rezultata PASI (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) i kvaliteti života (40). Istraživanje Behrensa i sur. (kohorta od 514 oboljelih od PsA) pokazalo je djelotvornost leflunomida u smislu znatnog smanjenja broja bolnih i otečenih zglobova, poboljšanja bolesnikove i liječnikove općenite ocjene zdravlja, smanjenju intenziteta umora i boli, regresiji psorijaze kože i psorijaze nokata te regresiji daktilitisa. U 12,1% ispitanika zabilježene su nuspojave, od kojih su samo tri bile teške: u dva bolesnika porast jetrenih enzima i u jednog bolesnika hipertenzivna kriza (41). U istraživanju Asirija i sur. bilo je uključeno 85 ispitanika sa PsA: 43 bolesnika primala su leflunomid, a njih 42 kombinaciju metotreksata i leflunomida. Trideset ispitanika isključeno je zbog toksičnosti leflunomida. Ishodi ovog istraživanja bili su: učinkovitost leflunomida koja je definirana kao perzistencija, smanjenje broja bolnih i otečenih zglobova za > 40% i postizanje rezultata PASI50 i PASI75. Leflunomid kao monoterapija postigao je u 50% ispitanika smirivanje simptoma artritisa, a taj je učinak perzistirao i 12 mjeseci nakon primjene lijeka. U istom istraživanju kombinirana terapija leflunomida i metotreksata rezultirala je znatnim smanjenjem težine psorijaze (mjereno kao PASI50). Dodavanje metotreksata nije znatno pridonijelo toksičnosti leflunomida (43). Postmarketinške su studije pokazale da je stopa ostanka na terapiji leflunomidom jednaka onoj kao i kod metotreksata i da je bolja u usporedbi s drugim DMARDs-ima. Nuspojave poput mučnine, gubitka kose i proljevaste stolice ne moraju biti razlog prekida terapije tim lijekom. Hepatotoksičnost je također zabilježena, ali se općenito javlja vrlo rijetko. Znatno se rjeđe javljaju periferna neuropatija, pneumonitis, arterijska hipertenzija ili citopenija. Leflunomid je, kao i metotreksat, kontraindiciran u trudnoći te je u žena generativne dobi potrebna što sigurnija primjena kontracepcije (44, 45).

Ciklosporin

Ciklosporin je imunosupresiv i prirodni proizvod čiji je glavni mehanizam djelovanja smanjenje aktivnosti T-stanica i njihova imunosnog odgovora. Tim se lijekom postiže znatno poboljšanje kožnih promjena, a postoje dokazi koji podupiru njegovu primjenu i u PsA. Radi se o istraživanjima koja su provedena tijekom 1990-ih (46, 47). U šestomjesečnoj studiji Mahrlea i sur. ciklosporin A (2,7 mg/kg TT na dan) pokazao je znatno smanjenje zglobnih indeksa i parametara upale, što je postignuto kasnije (nakon 24 tjedna) u odnosu prema poboljšanju kožne bolesti (5 – 6 tjedana) (46). U istraživanju Wagnera i sur. provedenom u 6 bolesnika s teškom psorijazom ciklosporin A (1,5 do 5,0 mg/kg TT na dan) pokazao je znatno smanjenje kožnih promjena, ali i poboljšanje u smislu smanjenja boli i poboljšanja funkcije zglobova.

Studija Frasera i sur. pokazala je tijekom 12-mjesečnog praćenja 72 bolesnika sa PsA (38 u ispitivanoj skupini i 34 u placebo-skupini) znatno smanjenje broja otečenih zglobova, sniženje razine C-reaktivnog proteina i rezultata PASI, ali ne i smanjenje intenziteta boli ni poboljšanje kvalitete života u bolesnika koji su primali ciklosporin (48). U istraživanju Karanikolasa i sur. ispitana je djelotvornost monoterapije adalimumabom, ciklosporinom, kao i kombiniranom primjenom adalimumaba i ciklosporina u bolesnika s prethodno neprikladnim odgovorom na metotreksat, a glavni ishod bio je postotak ispitanika koji je postigao PsARC i ACR50 (49). Doza adalimumaba bila je 40 mg sc. svakih 14 dana, a ciklosporina 2,5 – 3,75 mg/kg tjelesne težine. 65% bolesnika liječenih ciklosporinom, 85% bolesnika liječenih adalimumabom i 95% bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju postignulo je ciljani ishod (PsARC) nakon 12 mjeseci, a rezultat ACR50 bio je 36%, 69% i 87% ($p < 0,0001$ i $p = 0,03$ u prilog kombiniranoj terapiji) (49). Teške nuspojave, osobito nefrotoksičnost, ograničavaju dužu primjenu ciklosporina (25).

Nesteroidni antireumatici i lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti u preporukama za liječenje bolesnika sa psorijatičnim artritisom

Međunarodne grupe i organizacije daju preporuke za liječenje bolesnika sa PsA, a relativno recentno objavljena su dva seta takvih preporuka: EULAR-ove (*European League Against Rheumatism*) i preporuke GRAPPA-e (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) (50, 51). U oba seta ovih preporuka naglašena je heterogenost kliničke slike, a u skladu s time raspravljeno je i o grupama lijekova za pojedini oblik bolesti (npr., aksijalni ili periferni, entezitis, daktilitis). Nesuglasje između ovih dvaju setova preporuka u pogledu pojedinih lijekova i oblika bolesti (zglobna : kožna) najvećim je dijelom posljedica činjenice da je žarište EULAR-ovih preporuka bilo dominantno na reumatološkom aspektu bolesti, dok su GRAPPA-ine preporuke nastojale jednakovrijedno uključiti i reumatološke i dermatološke aspekte (aksijalna bolest, periferni artritis, entezitis, daktilitis, psorijaza kože, psorijaza nokata).

Prema EULAR-ovim i GRAPPA-inim preporukama, NSAR se preporučuju u bolesnika sa PsA. Autori Cochraneova pregleda iz 2016. god. zaključili su da postoje visokokvalitetni dokazi koji podupiru primjenu tradicionalnih NSAR i inhibitora COX-2 u liječenju aksijalne bolesti, bez bitno različitog učinka između pojedinih lijekova, dok potencijalna kratkoročna štetnost nije bitno drukčija u usporedbi s placebo-skupinom (52). Glede primjene slabih ili jakih opioidnih analgetika, oni se izrijeckom nigdje ne spominju ni u EULAR-ovim ni u GRAPPA-inim preporukama. Među lijekovima koji mijenjaju tijek

reumatske bolesti u EULAR-ovim se preporukama metotreksat naglašava kao lijek prvog izbora, dok prema GRAPPA-inim smjernicama, liječenje može započeti bilo kojim DMARDs-om, odnosno metotreksat nije naglašen kao prvi izbor (50, 51).

Prema EULAR-ovim preporukama za liječenje PsA, konvencionalni sintetski lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti primjenjuju se u bolesnika s izraženim aktivnim artritisom, strukturnim promjenama kao posljedicom upale, ubrzanom SE ili CRP-om te u bolesnika s izvanzglobnim manifestacijama (metotreksat se preferira kod bolesnika sa znatnom zahvaćenošću kože) (50). Što se tiče GRAPPA-inih preporuka, konvencionalni sintetski lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti prva su linija liječenja, a u bolesnika s lošim prognostičkim čimbenicima (povišena razina upalnih markera, visoka aktivnost bolesti) preporučuje se njihovu dozu što prije povisiti (51). Bez obzira na manjak dokaza iz RKI, ti se lijekovi preporučuju na temelju rezultata iz opservacijskih istraživanja, zbog manjih troškova liječenja i dobre dostupnosti, kao i zbog činjenice da se na liječenje biološkim lijekovima u praksi čeka duže pa se ovom terapijom ipak postiže održavanje funkcionalnosti i kvalitete života. Liječenje ciklosporinom u ovom trenutku nije standardni izbor iako su u prethodnom odjeljku navedene studije koje su pokazale njegovu djelotvornost i u liječenju psorijaze i PsA, ali problematične su nuspojave, ponajprije nefrotoksičnost (51).

Za liječenje entezitisa NSAR su prva linija, iako nema dovoljno čvrstih dokaza iz RKI. Glede lijekova koji mijenjaju tijek reumatske bolesti, u jednom istraživanju s jasno definiranim ishodom liječenja entezitisa sulfasalazin se nije pokazao učinkovit u usporedbi s placebom (50). Nadalje, nema podataka koji bi poduprli primjenu ostalih lijekova iz te skupine u liječenju entezitisa u sklopu PsA (52). Lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti preporučuju se kao prva linija u liječenju daktilitisa u bolesnika sa PsA iako se u tom slučaju može razmišljati i o injekcijama glukokortikoida, a unatoč nedostatku kvalitetnih istraživanja (51).

Zaključno, NSAR i konvencionalni sintetski lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti prva su linija farmakološkog liječenja bolesnika sa PsA, a iako dokazi iz kliničkih studija nisu toliko čvrsti, veliko iskustvo koje imamo s tim lijekovima upućuje na to da ćemo ih u kliničkoj praksi i dalje upotrebljavati.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT: The authors have no conflict of interest.

LITERATURA

1. Bakker MF, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(Suppl3):iii56–60.

2. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2017;0:1–15. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211734.
3. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl2):ii74–7.
4. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Ann Rev Biochem.* 2000;69:145–82.
5. Simmons DL, Botting RM, Hla T. The biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev.* 2004;56:387–437.
6. Crofford LJ. Use of NSAID in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 (Suppl 3):52.
7. Maese P. Management of psoriatic arthritis: the therapeutic interface between rheumatology and dermatology. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8:348–54.
8. Mease PJ. Psoriatic arthritis assessment and treatment update. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:348–55.
9. Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, Li-Dumaw M, West CR. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:164–73.
10. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, Landewé RB, van der Heijde D, Aletaha D. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondylarthritides) and gastrointestinal or liver comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan 18;1:CD008951.
11. Radner H, Ramiro S, van der Heijde DM, Landewé R, Buchbinder R, Aletaha D. How do gastrointestinal or liver comorbidities influence the choice of pain treatment in inflammatory arthritis? A Cochrane systematic review. *J Rheumatol.* 2012;90(Suppl):74–80.
12. Marks JL, van der Heijde DM, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ. Pain pharmacotherapy in patients with inflammatory arthritis and concurrent cardiovascular or renal disease: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol.* 2012;90(Suppl):81–4.
13. Adams K, Bombardier C, van der Heijde DM. Safety of pain therapy during pregnancy and lactation in patients with inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol.* 2012;90(Suppl):59–61.
14. Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ, Adams K, Englbrecht M, et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(8):1416–25.
15. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79:9–19.
16. Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J.* 2008;22(2):383–90.
17. Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res.* 2016;109:119–31.
18. New Initiatives to Help Encourage Appropriate Use of Acetaminophen. McNeil-PPC, Inc. Available from: <http://www.tylenol.com/news/newdosing>. Accessed: June 16, 2017.
19. Grazio S, Schnurrer Luke Vrbanić T, Grubišić F, Kadojić M, Laktašić Žerjavić N, Bobek D. Smjernice za liječenje bolesnika s osteoartritisom kuka i/ili koljena. *Fiz Rehabil Med.* 2015;27(3–4):330–81.

20. Wu S, Han J, Qureshi AA. Use of aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen (paracetamol), and risk of psoriasis and psoriatic arthritis: a cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(2):217–23.
21. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahi, F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1368–77.
22. Black RL, O'Brien WM, Vanscott EJ, Auerbach R, Eisen AZ, Bunim JJ. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis; double-blind study on 21 patients. *JAMA.* 1964;189:743–7.
23. Scarpa R, Pelluso R, Atteno M, Manguso F, Spano A, Iervolino S, et al. The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot randomised 6-month trial with methotrexate. *Clin Rheumatol.* 2008;27:823–6.
24. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1984;27:376–81.
25. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for treating psoriatic arthritis (Cochrane Review). *The Cochrane Library, Issue 3, Oxford, Update Software.* 2001;1–18.
26. Nash P. Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33:1431–4.
27. Abu-Shakra M, Gladmann DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Farewell VT. Long-term methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol.* 1995;22:241–5.
28. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, nonsteroidal antiinflammatory drugs and glucocorticoids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74 480–9.
29. Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Subiaco S, Lamanna G, Cervini C. Methotrexate-induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: report of five cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 1997;16:296–304.
30. Whitting-O'Keefe QE, Fye KF, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med.* 1991;90:711–6.
31. Ianculescu I, Weissman MH. The role of methotrexate in psoriatic arthritis: what is the evidence? *Clin Exp Rheum.* 2015;33(Suppl. 93):S94–S97.
32. Roussou E, Bouraoui A. Real life experience of using conventional disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis (PsA). Retrospective analysis of the efficacy of methotrexate, sulphasalazine and leflunomide in PsA in comparison to spondyloarthritides other than PsA and literature review of the use of conventional DMARDs in PsA. *Eur J Rheumatol.* 2017;4:1–10.
33. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD000212.
34. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2325–9.
35. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ, et al. Sulphasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 1995;22:894–8.
36. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1995;38:618–27.
37. Helliwell PS, Taylor WJ; CASPAR Study Group. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs – comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheumatol.* 2008;5:472–6.
38. Gladman DD, Blake R, Brubacher B, Farewell VT. Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1992;19:1724–6.
39. Clark P, Casas E, Tugwell P, Medina C, Gheno C, Tenorio G, et al. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993;119:1067–71.
40. Kaltwasser JP, Nash P, Gladmann D, Rosen CF, Behrens F, Jones P. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1939–50.
41. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Štolfa J, Šipek-Dolničar A, Thaci D, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:464–70.
42. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:319–26.
43. Asiri A, Thavaneswaran A, Kalman-Lamb G, Chandran V, Gladman DD. The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheum.* 2014;32:728–31.
44. Jones PB, White DH. Reappraisal of the clinical use of leflunomide in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2010;2:53–71.
45. Schultz M, Keeling SO, Katz SJ, Maksymowych WP, Eurich DT, Hall JJ. Clinical effectiveness and safety of leflunomide in inflammatory arthritis: a report from the RAPPORT database with supporting patient survey. *Clin Rheumatol.* 2017;36(7):1471–8.
46. Mahrle G, Schulze HJ, Brautigam M, Mischer P, Schopf R, Jung EG, et al. Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study. *Br J Dermatol.* 1996;135:752–7.
47. Wagner SA, Peter RU, Adam O, Ruzicka T. Therapeutic efficacy of oral low-dose cyclosporin A in severe psoriatic arthritis. *Dermatology.* 1993;186:62–7.
48. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):859–64.
49. Karanikolas GN, Koukli EM, Katsalira A, Arida A, Petrou D, Komninou E, et al. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol.* 2011;38(11):2466–74.
50. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):499–510.
51. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1060–71.
52. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewé RB, Buchbinder M, Falzon L, van der Heijde D, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for axial spondyloarthritis: a Cochrane review. *J Rheumatol.* 2016;43(3):607–17.
53. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:325–34.

LIJEČENJE PSORIJATIČNOG ARTRITISA BIOLOŠKIM I CILJANIM SINTETSKIM LIJEKOVIMA

TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS WITH BIOLOGICAL AND TARGETED SYNTHETIC DRUGS

Branimir Anić, Ivan Padjen

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje:

Dr. sc. Ivan Padjen

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatičeva 12
10000 Zagreb
tel.: +38512388330
faks: +38512388335
e-mail: ivan_padjen@yahoo.ca

Primljeno/Received: 5. 9. 2017.
Prihvaćeno/Accepted: 26. 9. 2017.

SAŽETAK

Terapijske opcije u psorijatičnom artritisu znatno su unaprijeđene u novom tisućljeću. Dolazak bioloških lijekova otvorio je vrata uspješnijem liječenju svih domena psorijatičnog artritisa, uključujući periferni i aksijalni artritis, daktilitis, entezitis, psorijazu i afekciju nokata. Usprkos napretku koji donosi uvođenje inhibitora TNF- α izostanak odgovora ACR20 u oko 40% bolesnika bio je jasan signal o potrebi traženja daljnjih terapijskih mogućnosti. Tri nova biološka lijeka – ustekinumab, sekukinumab i iksekizumab, kao i novi ciljani sintetski niskomolekularni lijek – apremilast, odobreni su za liječenje psorijatičnog artritisa unatrag četiri godine. Time su mogućnosti liječenja psorijatičnog artritisa doživjele dodatno unaprijeđenje. U ovom tekstu pregledno su prikazane postojeće opcije liječenja psorijatičnog artritisa biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima te njihovo mjesto u aktualnim terapijskim preporukama.

KLJUČNE RIJEČI: Psorijatični artritis – farmakoterapija; Čimbenik tumorske nekroze alfa – inhibitori i antagonisti; Ustekinumab – terapijska primjena; Monoklonska protutijela – terapijska primjena; Thalidomid – analozi i derivati, terapijska primjena; Inhibitori fosfodiesteraze 4 – terapijska primjena; Biološki lijekovi – terapijska primjena

ABSTRACT

Treatment options in psoriatic arthritis have tremendously evolved in the new millennium. The advent of biological agents has opened the door to more successful treatment of all domains of psoriatic arthritis, including peripheral and axial arthritis, dactylitis, enthesitis, psoriasis, and nail disease. Despite the important step forward represented by the introduction of TNF- α inhibitors, the failure to achieve an ACR20 response in about 40% of patients was a clear signal that further therapeutic options should be sought. Three new biologicals – ustekinumab, secukinumab, and iksekizumab – as well as the novel targeted synthetic small-molecule agent apremilast have received approval for psoriatic arthritis within the last four years, expanding the therapeutic armamentarium. Herein, we provide an overview of the existing options for the treatment of psoriatic arthritis with biological and targeted synthetic drugs, as well as their role in the recent treatment recommendations.

KEYWORDS: Arthritis, psoriatic – drug therapy; Tumor necrosis factor – alpha – antagonist and inhibitors; Ustekinumab – therapeutic use; Antibodies, monoclonal – therapeutic use; Thalidomide – analogs and derivatives, therapeutic use; Phosphodiesterase 4 inhibitors – therapeutic use; Biological products – therapeutic use

Uvod

Psorijatični artritis (PsA) upalna je reumatska bolest iz skupine seronegativnih spondiloartritisa. Bolest je heterogena te se prezentira perifernim i aksijalnim

artritisom, daktilitisom, entezitisom, a vrlo često (u 85 – 90% bolesnika) i psorijatičnim promjenama kože i nokata (u daljnjem tekstu – domene bolesti). Iako je prije prevladavalo stajalište da je PsA bolest benignog

TABLICA 1. Biološki i ciljani sintetski lijekovi koji se rabe u liječenju psorijatičnog artritisa (prema referencijama br. 7 – 12)
 TABLE 1 Biological and targeted synthetic drugs used for the treatment of psoriatic arthritis (according to references No 7–12)

Lijek	Struktura	Ciljna molekula	Put primjene	Doza	Učestalost primjene
Infliksimumab	kimerično protutijelo (čovjek-miš)	TNF- α	iv.	5 mg/kg	tjedan 0, 2 i 6, potom svakih 8 tjedana
Adalimumab	humano protutijelo	TNF- α	sc.	40 mg	svaka 2 tjedna
Golimumab	humano protutijelo	TNF- α	sc.	50 mg	Mjesečno
Etanercept	humani rekombinantni receptor /Fc fuzijski protein	TNF- α i limfotoksin- α	sc.	50 mg	Tjedno
Certolizimumab pegol	Fab fragment humaniziranog protutijela vezan na PEG	TNF- α	sc.	400 mg	400 mg u tjednima 0, 2, 4, potom 400 mg na mjesec
Ustekinumab	humano protutijelo	interleukini 12 i 23	sc.	45 (90) mg	tjedan 0 i 4, potom svakih 12 tjedana
Sekukinumab	humano protutijelo	interleukin 17	sc.	300 mg	4 tjedna zaredom, potom mjesečno
Iksikizumab	humanizirano protutijelo	Interleukin 17	sc.	80 mg	prva doza 160 mg, potom 6 aplikacija (80 mg) svaka 2 tjedna, potom 80 mg svaka 4 tjedna
Apremilast	malena molekula	PDE 4	po.	30 mg	dva puta na dan

Kratice: PEG – polietilen-glikol; PDE – fosfodiesteraza; iv. – intravenski; sc. – potkožno; po. – peroralno

tijeka, riječ je o stanju koje uzrokuje destrukciju zglobova, narušava funkcionalni status (uzrokuje nesposobnost) i kvalitetu života te je povezano s povišenim rizikom od kardiovaskularnih komorbiditeta i smrtnosti. Rani početak liječenja smanjuje vjerojatnost neželjenih ishoda bolesti (1).

Pojedine domene bolesti različito reagiraju na dostupne terapijske opcije. Odabir liječenja često je determiniran najtežom manifestacijom bolesti, odnosno domenom u kojoj je klinička slika najizraženija (2). Pojava bioloških lijekova unaprijedila je kontrolu upalne aktivnosti u svim domenama bolesti. Time su otvorena vrata pokušaju definiranja kvantitativnih ciljeva liječenja prema načelu *treat to target* (u slobodnom prijevodu – liječenje prema zadanom cilju, op. aut.). Pri tome se terapijski cilj može kvantificirati na dva različita načina: kao jedinstvena kvantitativna mjera koja sjedinjuje aktivnost u svim domenama bolesti ili kao niz pojedinačnih kvantitativnih mjera od kojih se svaka odnosi jedino na aktivnost u pojedinoj domeni bolesti (3). Prvi koncept definicije cilja u skladu je s aktualnim preporukama EULAR-a za liječenje PsA, koje se temelje na jedinstvenom algoritmu odlučivanja (4). Drugi je u skladu s aktualnim preporukama istraživačke skupine GRAPPA (engl. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic arthritis*), koja je za svaku domenu bolesti razradila specifičan terapijski algoritam (5).

Usprkos djelomičnim konceptualnim razlikama u oba je slučaja preporučena primjena istih lijekova. Cilj ovog teksta jest dati pregled ciljanih lijekova (engl. *targeted agents*) koji se primjenjuju u liječenju PsA, uzimajući u obzir aktualne preporuke EULAR-a i skupine GRAPPA (4 – 6).

Biološki lijekovi

Za razliku od konvencionalnih temeljnih lijekova koji se rabe u liječenju PsA (nesteroidni antireumatici, NSAR; glukokortikoidi; konvencionalni temeljni lijekovi: metotreksat, leflunomid, sulfasalazin i ciklosporin A), biološki su lijekovi dokazano učinkoviti u liječenju svih domena bolesti te u zaustavljanju radiografske progresije. Nastup njihova djelovanja može se očekivati ubrzo nakon njihova uvođenja u terapiju (6). Rabe se u bolesnika u kojih nije postignut adekvatan terapijski odgovor na liječenje konvencionalnim lijekovima. U liječenju PsA rabe se inhibitori TNF- α , jedan inhibitor interleukina 12 i 23 (ustekinumab) te dva inhibitora interleukina 17 (sekukinumab i iksekizumab). Iako je riječ o lijeku koji inhibira ciljanu molekulu (engl. *targeted therapy*), apremilast je malena molekula proizvedena sintetskim putem (a ne biotehničkim metodama) te se stoga ne može smatrati biološkim lijekom. Pregled strukture i načina primjene navedenih lijekova prikazan je na tablici 1. (7 – 12).

Inhibitori TNF- α

Inhibitori TNF- α prvi su biološki lijekovi odobreni za liječenje PsA. Budući da je njihova učinkovitost superiorna onoj konvencionalnih lijekova, njihova je primjena prekretnica u liječenju PsA. Lijekovi iz skupine inhibitora TNF- α suprimiraju imunski odgovor posredovan stanicama Th1, čime smanjuju aktivnost bolesti u svim njezinim domenama. Povrh toga, inhibiraju radiografsku progresiju te poboljšavaju funkcionalni status i kvalitetu života u bolesnika sa PsA (6). Dokazan je i njihov doprinos sniženju rizika od nastupa neželjenih kardiovaskularnih događaja (13).

Prema aktualnim preporukama EULAR-a, inhibitori TNF- α indicirani su za liječenje perifernog artritisa u bolesnika s neadekvatnim odgovorom na terapiju barem jednim konvencionalnim sintetskim temeljnim lijekom. Osim toga, indicirani su u bolesnika s aksijalnom bolešću i nedostatnim odgovorom na NSAR te u bolesnika s aktivnim daktilitisom i entezitisom s nedostatnim odgovorom na NSAR ili lokalne injekcije glukokortikoida (4). S druge strane, smjernice skupine GRAPPA uključuju i mogućnost ranijeg uvođenja inhibitora TNF- α (5).

Korisno je istaknuti da su inhibitori TNF- α odobreni i za liječenje drugih entiteta u sklopu spektra spondiloartritisa, uključujući ankilozantni spondilitis, psorijazu, anteriorni uveitis i upalnu bolest crijeva (8). U ovom kontekstu izdvajaju se i pozitivna iskustva u liječenju sindroma SAPHO (sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza, osteitis), među kojima vrijedi istaknuti i iskustva našeg centra (14, 15).

Svih pet inhibitora TNF- α odobreno je za liječenje PsA: infliksimab, etanercept, adalimumab, golimumab i certolizumab pegol. Osobitosti njihove kemijske strukture i načina primjene prikazane su na tablici 1. U metaanalizi pet randomiziranih kontroliranih studija utvrđena je njihova međusobno podjednaka učinkovitost (16). Iako konkomitantna primjena metotreksata ne povećava terapijsku učinkovitost inhibitora TNF- α , rezultati studije NOR-DMARD iz 2014. godine upućuju na to da istodobna primjena metotreksata pridonosi perzistenciji uzimanja lijeka, osobito u slučaju infliksimaba (17). Perzistencija uzimanja lijeka posebno je važna jer je sve donedavno inhibicija TNF- α bila posljednja terapijska opcija nakon iscrpljenja učinkovitosti konvencionalnih lijekova. S druge strane, unatoč znatnom napretku postignutom uvođenjem inhibitora TNF- α u algoritme liječenja, čak ni terapijski skroman odgovor ACR20 nije postignut u oko 40% bolesnika, što je jasan indikator potrebe za pronalaskom učinkovitijih terapijskih opcija (6). U slučaju neučinkovitosti jednog inhibitora TNF- α dostupne su mogućnosti zamjene (engl. *switch*) drugim lijekom iz iste skupine, biološkim lijekom drugog mehanizma djelovanja ili blokatorom fosfodiesteraze 4 (vidi daljnji tekst) (4, 5). Iako još nedostaju čvrsti dokazi, čini se da bi prelazak na biološki lijek drugog mehanizma djelovanja mogao biti superioran u odnosu prema prijelazu na drugi inhibitor TNF- α . Pri odabiru terapijske opcije potrebno je u obzir uzeti i fenotip bolesti te profil komorbiditeta (18).

Profil komorbiditeta važno je uzeti u obzir i prije samog početka uvođenja biološkog lijeka, što je razvidno iz preporuka Američkoga reumatološkog društva (engl. *American College of Rheumatology*) iz 2008. godine, koje uvođenje inhibitora TNF- α ozna-

čuju kontraindiciranim u ovim situacijama: akutna teška infekcija (bakterijska, virusna, gljivična), latentna infekcija prouzrokovana s *M. tuberculosis*, anamneza limfoproliferativne bolesti liječene unatrag pet godina, demijelinizirajuća bolest, akutna ili kronična infekcija virusom hepatitisa B ili C (u slučaju kronične: Child-Pughove klase B ili C) te srednje do teško izražena dekompenzacija srca (19).

Spomenute kontraindikacije usko su povezane s neželjenim događajima (engl. *adverse events*), odnosno nuspojavama zabilježenim u bolesnika liječenih inhibitorima TNF- α . Neki od neželjenih događaja pripisuju se mehanizmu djelovanja i zajednički su za cijelu skupinu lijekova. Obuhvaćaju infekcije (s posebnim naglaskom na teške i oportunističke), maligne tumore (tumore kože i limfome), demijelinizirajuće poremećaje, hematološke poremećaje, kongestivno zatajenje srca, hepatotoksičnost, kožne promjene, indukciju protutijela specifičnih za lupus sa sindromom *lupus-like* ili bez njega, fibrozne ili granulomatozne promjene pluća, glomerulonefritis i neuropatiju. Druga skupina neželjenih događaja karakteristična je za pojedini lijek iz skupine te uključuje alergijske reakcije i imunogeničnost (7, 8). Inhibitori TNF- α za sada su jedina skupina bioloških lijekova čija je primjena dopuštena u trudnoći (barem u njezinu prvom dijelu). Čini se da je primjena etanercepta i certolizumab pegola sigurna tijekom cijelog trajanja trudnoće, što se može pripisati njihovu razmjerno manjem prolasku kroz placentu (20).

Ustekinumab

Ustekinumab je novi biološki lijek odobren za liječenje PsA i psorijaze. Prema strukturi je humano monoklonsko protutijelo koje se visokim afinitetom veže na p40 podjedinicu dvaju citokina: interleukina 12 i 23. Neutralizacijom tih dvaju citokina onemogućuje diferencijaciju naivnih limfocita (Th0) u stanice s ključnom patogenetskom ulogom u imunom odgovoru karakterističnom za PsA: Th1, Th17 i Th22 (9).

Ustekinumab učinkovito smanjuje aktivnost bolesti u svima njezinim domenama, unaprjeđuje funkcionalni status i kvalitetu života te inhibira radiografsku progresiju (21, 22). U aktualnim preporukama primjena ustekinumaba savjetuje se kao alternativa inhibitorima TNF- α u slučaju njihove kontraindiciranosti, nepodnošenja ili, pak, neučinkovitosti (4, 5). Lijek se primjenjuje u obliku potkožne injekcije u dozi od 45 ili 90 mg (ovisno o tjelesnoj masi) svakih 12 tjedana, s time da se prve dvije injekcije apliciraju u razmaku od četiri tjedna.

Dosadašnja iskustva upućuju na to da je ustekinumab razmjerno siguran lijek s profilom toksičnosti sličnim profilu inhibitora TNF- α i ostalih bioloških lijekova upotrijebljenih u liječenju psorijaze (9).

Inhibitori interleukina 17

Sekukinumab je novi biološki lijek odobren za liječenje PsA, psorijaze i ankilozantnog spondilitisa. Prema strukturi je humano monoklonsko protutijelo koje visokim afinitetom veže i neutralizira interleukin 17A, inhibirajući tako imunوسي odgovor posredovan limfocitima Th17. U bolesnika sa PsA dokazan je učinak lijeka na poboljšanje simptoma i znakova u svim domenama bolesti, redukciju upalne aktivnosti, unaprjeđenje funkcionalnog statusa i kvalitete života te inhibiciju radiografske progresije (10). U aktualnim preporukama primjena sekukinumaba savjetuje se u istom kontekstu kao i primjena ustekinumaba (4, 5). Sekukinumab se primjenjuje kao potkožna injekcija u dozi od 300 mg svaka četiri tjedna, s time da se prve četiri injekcije apliciraju u razmaku od po tjedan dana. Ako je sekukinumab lijek prve linije biološke terapije, može se pokušati primjena u dozi od 150 mg.

Dosadašnji podaci iz kliničkih studija upućuju na to da je sigurnosni profil sekukinumaba sličan profilu zabilježenom u bolesnika liječenih drugim biološkim lijekovima. Učestalost infekcija u bolesnika liječenih sekukinumabom češća je u odnosu prema bolesnicima liječenima placebo: pri tome su najčešće zabilježeni nazofaringitis i infekcije gornjih dišnih putova, a potrebno je istaknuti i slučajeve blage do srednje teške kandidijaze koja se povukla na peroralno liječenje. U nekoliko je bolesnika zabilježena neutropenija (stupnja 2 – 3), ali bez povišenog rizika od razvoja infekcije (23).

Iksekizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje veže i neutralizira IL-17A. Mehanizam djelovanja, učinkovitost i sigurnosni profil slični su sekukinumabu (12). Očekuje se skora dostupnost lijeka na hrvatskom tržištu.

Unatoč prihvatljivomu sigurnosnom profilu ustekinumaba, sekukinumaba i iksekizumaba ipak vrijedi istaknuti da je riječ o novim lijekovima za koje su podaci o sigurnosti dostupni u prvom redu iz randomiziranih kliničkih studija. Takve studije prema definiciji nemaju dostatnu snagu za identifikaciju rijetkih, a potencijalno ozbiljnih neželjenih događaja, odnosno nuspojava. Za potpuniju informaciju o sigurnosnim rizicima vezanima uz primjenu ovih dvaju lijekova u bolesnika sa PsA i ostalim indikacijama potrebno je pričekati i pratiti rezultate farmakovigilancije, odnosno dugotrajnijeg praćenja bolesnika u opservacijskim studijama i registrima (24).

Ciljani sintetski lijek – apremilast

Apremilast je novi sintetski lijek odobren za liječenje PsA i psorijaze. Primjenjuje se oralno u dozi od 30 mg dva puta na dan. Riječ je o malenoj molekuli (molarna masa 460 g/mol) koja blokira katalitičko mjesto fosfodiesteraze 4, unutarstaničnog enzima zaslužnog za razgradnju cikličkog adenozin-monofosfata (cAMP).

Posljedično povećanje količine unutarstaničnog cAMP-a dovodi do modulacije imunosti odgovora u stanicama bijele loze (između ostaloga i u limfocitima T, u kojima dolazi do smanjenja proizvodnje interleukina 17) i keratinocitima (25).

U bolesnika sa PsA dokazana je učinkovitost lijeka u smanjenju simptoma i znakova te upalne aktivnosti perifernog artritisa, entezitisa i afekcije kože. Nadalje, lijek unaprjeđuje funkcionalni status bolesnika (11). U aktualnim preporukama njegova se primjena savjetuje kod bolesnika u kojih terapijski cilj nije postignut primjenom konvencionalnih temeljnih lijekova, a u kojih primjena bioloških lijekova nije primjerena (primjerice, zbog anamneze infekcija i prije spomenutih komorbiditeta) ili se, pak, nije pokazala učinkovitom (4, 5). Pri tome vrijedi istaknuti da između ustekinumaba, sekukinumaba i apremilasta indirektnom usporedbom nije utvrđena razlika u vjerojatnosti postizanja odgovora ACR20 u bolesnika prije liječenih inhibitorima TNF- α (26). Za razliku od bioloških lijekova, za apremilast nema dokaza o utjecaju na radiografsku progresiju (5). Taj nedostatak, ali i visoku cijenu lijeka (koja je tek nešto niža od cijene bioloških lijekova) treba uzeti u obzir prije nego što se apremilast propiše samo zbog nesklonosti bolesnika primjeni parenteralnih lijekova (4, 11). Isto tako, broj metotreksat-naivnih bolesnika koje je potrebno liječiti (engl. *number needed to treat* – NNT) da bi se u jednog bolesnika postigao odgovor ACR20 iznosi 2,63 za adalimumab, 6,69 za apremilast i 8,31 za metotreksat (11, 27).

Prednost apremilasta razmjerno je povoljan sigurnosni profil zbog kojega u bolesnika nisu nužne rutinske laboratorijske kontrole samo radi praćenja nuspojava. Najčešći neželjeni događaji uključuju mučninu, glavobolju, proljev i depresivne epizode, a manji gubitak tjelesne težine zabilježen u bolesnika liječenih apremilastom može biti čak i koristan s obzirom na to da je metabolički sindrom jedno od najvažnijih komorbidnih stanja u bolesnika sa PsA (25, 28).

Zaključak

Razvoj ciljane terapije omogućio je velik napredak u liječenju PsA, i to prvi put svih aspekata (domena) bolesti. Unatoč znatnom koraku naprijed koji je značilo uvođenje inhibitora TNF- α u liječenje PsA ubrzo smo postali svjedoci da 40% bolesnika ne postiže ni minimalnu razinu terapijskog odgovora koju donosi ACR20. Zbog toga je uvođenje novijih ciljanih lijekova unatrag nekoliko godina sljedeći važan korak naprijed koji znači terapijsku alternativu bolesnicima s nedostatnim odgovorom na inhibitore TNF- α ili njihovim nepodnošenjem. Odobrenjem apremilasta uvedena je ciljana sintetska terapija i u PsA, a reaktualizirana je rasprava o procjeni odnosa cijene i

učinkovitosti lijeka prilikom donošenja odluke o izboru lijeka.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT: The authors have no conflict of interest.

LITERATURA

- Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017;17:65–70.
- FitzGerald O, Elmamoun M. Psoriatic Arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017, pp. 1285–308.
- Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul 6. [Epub ahead of print].
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:499–510.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1060–71.
- Gladman DD, Chandran V. Management of psoriatic arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2015, pp. 1008–13.
- Tutuncu Z, Kavanaugh A. Anti-cytokine Therapies. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017, pp. 999–1019.
- Taylor P. Tumor necrosis factor-blocking therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2015, pp. 492–510.
- Chandler DJ, Bewley A. Ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7:111–21.
- Mease P, McInnes IB. Secukinumab: A New Treatment Option for Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2016;3:5–29.
- Reed M, Crosbie D. Apremilast in the treatment of psoriatic arthritis: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9:45–53.
- Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2016;0:1–9.
- Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480–9.
- Anić B, Padjen I, Mayer M, Bosnić D, Cerovec M. Clinical features of the SAPHO syndrome and their role in choosing the therapeutic approach: report of four patients and review of the literature. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2014;22:180–8.
- Anić B, Padjen I, Barešić M, Težak S. The lobster sign in SAPHO syndrome: unusually extensive osteitis of the anterior chest wall partially responsive to infliximab. *Rheumatol Int*. 2014;34:281–2.
- Goulabchand R, Mouterde G, Barnette T, Lukas C, Morel J, Combe B. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:414–9.
- Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg ÅS, Rødevand E, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:132–7.
- Merola JF, Lockshin B, Mody EA. Switching biologics in the treatment of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017; 47:29–37.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:762–84.
- Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:795–810.
- Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, You Y, Li S, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1984–8.
- Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1000–6.
- Koenders MI, van den Berg WB. Secukinumab for rheumatology: development and its potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2069–80.
- Singh S, Loke YK. Drug safety assessment in clinical trials: methodological challenges and opportunities. *Trials*. 2012;13:138.
- Schett G. Apremilast in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5 Suppl 93):S98–100.
- Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM 3rd. Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016;35:1795–803.
- Betts KA, Griffith J, Friedman A, Zhou ZY, Signorovitch JE, Ganguli A. An indirect comparison and cost per responder analysis of adalimumab, methotrexate and apremilast in the treatment of methotrexate-naïve patients with psoriatic arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:721–9.
- Cohen S. Novel Intra-cellular Targeting Agents in Rheumatic Disease. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017, pp. 1044–60.

NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE PSORIJATIČNOG ARTRITISA

NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS

Ana Poljičanin, Tonko Vlak

Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom, Klinički bolnički centar Split,
Katedra za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Tonko Vlak, dr. med.

Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom

Klinički bolnički centar Split

Šoltanska 1

21000 Split

Hrvatska

tel.: +38521557563

e-mail: tonkovlak@gmail.com

Primljeno/Received: 10. 8. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 23. 8. 2017.

SAŽETAK

U ovome preglednom članku donosimo osvrt na postojeće kliničke dokaze i dostupne mogućnosti nefarmakološkog liječenja psorijatičnog artritisa. Iako posljednjih dvadeset godina interes za područje reumatološke rehabilitacije ubrzano raste, načela rehabilitacije psorijatičnog artritisa, zbog nedostatka relevantnih dokaza, „posuđena“ su i najčešće temeljena na spoznajama o nefarmakološkom liječenju ankilozantnog spondilitisa i reumatoidnog artritisa. Randomizirana kontrolirana istraživanja malobrojna su i loše kvalitete, a uglavnom su usmjerena na istraživanje učinkovitosti edukacije, terapijskih vježba i balneoterapije. Možemo zaključiti da je psorijatični artritis trenutačno djelomično „zanemarena“ bolest u rehabilitacijskom smislu u odnosu prema drugim reumatskim bolestima. Danas postoji imperativ ranog i usmjerenog početka te interdisciplinarnog pristupa rehabilitaciji psorijatičnog artritisa, utemeljenog na bolesnikovim željama i potrebama te provedbi kvalitetnih kliničkih istraživanja iz područja nefarmakološkog liječenja i rehabilitacije psorijatičnog artritisa.

KLJUČNE RIJEČI: Psorijatični artritis – liječenje, rehabilitacija; Fizioterapijski postupci – metode; Terapijske vježbe – metode; Balneologija; Edukacija bolesnika

ABSTRACT

In this review article, we present an overview of existing clinical evidence and available non-pharmacological treatments of psoriatic arthritis. Although interest in the rehabilitation of rheumatic diseases has been steadily increasing over the past 20 years, the principles of psoriatic arthritis rehabilitation are still mostly based on the non-pharmacological treatment options for ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Randomized controlled trials are small and of poor quality, and are mainly focused on the research of effectiveness of education, therapeutic exercises, and balneotherapy. It can be concluded that, as far as rehabilitation is concerned, psoriatic arthritis is currently “neglected” compared to other rheumatic diseases. Today, early and targeted treatment initiation is imperative, along with an interdisciplinary approach to the rehabilitation of psoriatic arthritis based on patient wishes and needs, as well as the implementation of quality clinical research in the non-pharmacological treatment.

KEYWORDS: Arthritis, psoriatic – rehabilitation, therapy; Physical therapy modalities – methods; Exercise therapy – methods; Balneology; Patient education as topic

Uvod

Psorijatični artritis (PsA) kronična je, višesustavna, autoimunosna bolest koja zahvaća kožu i mišićno-koštani sustav te ima progresivan tijek tako da je teret ne

samo oboljelom pojedincu i njegovoj obitelji nego i društvu u cjelini, a incidencija i prevalencija PsA u porastu su (1). Napredak u liječenju PsA, postignut uvođenjem bioloških lijekova uz dosadašnje lijekove koji

modificiraju bolest (DMARDs), uvelike je promijenio paradigmu liječenja, prebacujući naglasak s dosadašnjeg liječenja simptoma na usporavanje progresije bolesti (2). Unatoč tom napretku, a zbog kasnog dijagnosticiranja i kasnog početka liječenja, velik broj oboljelih i dalje ima znatna funkcionalna oštećenja (3). Upravo zbog toga valjane kliničke smjernice za postizanje optimalnog liječenja PsA preporučuju primjenu i farmakološkog i nefarmakološkog liječenja (NFL) (4). Pri tome su glavni ciljevi rehabilitacije reumatoloških bolesti, uključujući i PsA, kontrola simptoma i progresije bolesti te smanjenje utjecaja bolesti na funkcionalne mogućnosti, kvalitetu života, psihičko i socijalno zdravlje te radni status oboljelog (5). Iako posljednjih dvadeset godina interes za područje reumatološke rehabilitacije ubrzano raste, načela rehabilitacije PsA, zbog nedostatka relevantnih dokaza, „posuđena“ su i temeljena na spoznajama o NFL-u ankilozantnog spondilitisa (AS) i RA (6). Možemo zaključiti da je PsA trenutno djelomično „zanemarena“ bolest u rehabilitacijskom smislu, a u odnosu prema drugim reumatskim bolestima. Stoga se s pravom nameće pitanje: „Možemo li napraviti korak više u evaluaciji stanja oboljelih, edukaciji bolesnika, postavljanju specifičnih rehabilitacijskih ciljeva i učinkovitijoj primjeni dostupnog NFL-a, a sve radi smanjenja aktivnosti bolesti, poboljšanja kvalitete života i društvene uključenosti oboljelog pojedinca?“ Zbog svega navedenoga danas postoji imperativ ranog i vrlo usmjerenog početka rehabilitacije PsA i potreba interdisciplinarnog pristupa utemeljenog na bolesnikovim željama i potrebama te provedbi kvalitetnih kliničkih istraživanja iz područja NFL-a.

U ovome preglednom članku donosimo osvrt na postojeće kliničke dokaze i dostupne mogućnosti NFL-a PsA.

Metode

Za potrebe izrade ovoga preglednog članka pretražene su baze podataka relevantne za područje fizikalne i rehabilitacijske medicine: PEDro (*Physiotherapy Evidence Database*), Medline i *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Dodatno su pretražene referencije relevantnih radova uključenih u pregledni članak. U razmatranje su prihvaćeni samo članci koji su se odnosili na NFL PsA kod osoba starijih od 18 godina, a objavljeni su zaključno do svibnja 2017. g. Uključeni su radovi pisani na engleskom i hrvatskom jeziku. Uporabom MeSH ključnih riječi: psorijatični artritis, spondiloartropatije, modaliteti fizikalne terapije i rehabilitacija, a nakon isključenja protokola, dvostruko ponovljenih članaka i članaka koji se ne odnose na nefarmakološko liječenje, nađeno je ukupno 17 relevantnih članaka.

Dva su istraživača neovisno odabrala članke koji odgovaraju gore navedenim kriterijima te su prikupili relevantne podatke.

Rezultati

Pregled dosad objavljenih preporuka o liječenju PsA

Najnovije preporuke za liječenje PsA Europske lige protiv reumatizma (EULAR), Grupe za istraživanje i procjenu psorijaze i PsA (GRAPPA) te ASAS-a ne sadržavaju preporuke za NFL PsA.

EULAR je 2015. g. izdao smjernice za edukaciju oboljelih od reumatskih bolesti utemeljene na srednje do visokokvalitetnim dokazima i mišljenju stručnjaka (7). Nekoliko europskih reumatoloških društava također je izdalo smjernice za liječenje PsA, ali ni u jednim smjernicama ne nalazimo podatke o preporukama utemeljenim na dokazima o upotrebi različitih oblika NFL-a (8, 9).

Škotske nacionalne smjernice naglašavaju važnost edukacije bolesnika te uključivanje udruga bolesnika u upravljanje tijekom liječenja bolesti (10). Sustavni pregled NFL-a PsA donose nam tri rada: Ritchlina, Lubrana te Reimolda i suradnika čije se preporuke uglavnom temelje na podacima o NFL-u kod AS-a (4, 6, 11).

GRAPPA, predvođena Ritchlinom i sur. (2008.), kod blage do umjerene aksijalne manifestacije bolesti uz farmakološko liječenje preporučuje kombiniranje fizikalne terapije i edukacije, kao i primjenu fizikalne terapije kod blagog entezitisa (4).

Lubrano i sur. (2009.) preporuke su za NFL podijelili prema dominantnom obliku bolesti (zahvaćenost kralježnice ili perifernih zglobova). Pri tome je snažan naglasak uz edukaciju i radnu terapiju stavljen na terapijske vježbe, koje su uključivale vježbe snage, vježbe istezanja i vježbe za opću kondiciju, s dodatkom vježba disanja i posturalnih vježba kod osoba koje su imale predominantno aksijalni tip PsA. Ako je potrebno, prema njihovim preporukama, u rehabilitacijski protokol mogu se uključiti i „različiti oblici fizikalne terapije“, ali se ne specificira koji su to „oblici“ (6).

Reimold i sur. (2014.) naglašavaju učinkovitost terapijskih vježba za poboljšanje funkcionalnog statusa, smanjenje aktivnosti bolesti i povećanje sposobnosti širenja prsnog koša. Pri tome bolji kratkotrajan učinak imaju grupne vježbe pod nadzorom nego vježbe bez nadzora koje se provode u kućnim uvjetima. Radi poboljšanja dugoročnog ishoda bolesti potrebno je promovirati prestanak pušenja te regulaciju tjelesne težine (11).

Pregled rezultata pretraživanja prema oblicima NFL-a kod PsA

U rezultatima su prikazani samo rezultati studija čiji se podaci temelje na istraživanju učinaka NFL-a kod oboljelih od PsA.

1. Edukacija

Oboljeli od PsA imaju veliku potrebu za poznavanjem karakteristika i načina liječenja bolesti te aktiv-

nim sudjelovanjem u donošenju odluka o liječenju (12). Budući da je edukacija jedna od temeljnih sastavnica rehabilitacijskog procesa, uputno je prije odluke o obliku i načinu edukacije reumatoloških bolesnika odrediti koje su njihove najvažnije potrebe (12). Dva presječna istraživanja na ukupno 3318 osoba oboljelih od reumatskih bolesti (od kojih 934 sa PsA) proučavala su učinkovitost upitnika za procjenu obrazovnih potreba bolesnika (*The Educational Needs Assessment Tool – ENAT*) (13, 14). Obje su studije potvrdile valjanost i pouzdanost upitnika (13, 14). Dok Ndosi i suradnici nisu ustanovili utjecaj osobnih karakteristika oboljelih na obrazovne potrebe, Dragoi i suradnici ustanovili su povezanost obrazovnih potreba pojedinca sa spolom, razinom obrazovanja i trajanjem bolesti (13, 14). Također smatraju da bi upitnik mogao biti koristan u određivanju pravodobnog vremena intervencije s obzirom na povezanost aktivnosti i trajanja bolesti s obrazovnim potrebama oboljelih (13, 14).

Trenutačno u praksi postoje brojni edukacijski programi za oboljele od reumatskih bolesti, koji se razlikuju prema načinu prijenosa znanja te prema stupnju i vrsti obrazovanja članova rehabilitacijskog tima koji prenose znanje (liječnici, fizioterapeuti, medicinske sestre, radni terapeuti, laici). Gronning i suradnici preporučuju kombiniranje grupne i individualne edukacije vođene od medicinskih sestara, budući da traje kraće od same individualne edukacije te se služi svim prednostima učenja u grupi uz mogućnost individualne prilagodbe programa (15). Njihov program edukacije pokazao je dugotrajan učinak na opću dobrobit bolesnika, ali ne i na samoučinkovitost (15).

Program samozbrinjavanja, kao dio rehabilitacije u zajednici, vođen od educiranih laika, pokazao se učinkovitim metodom pri smanjenju boli, povećanju uključivanja u programe terapijskih vježba te osposobljavanju za pravilno upravljanje percepcijom bolesti među oboljelima od upalnih reumatskih bolesti u Hong Kongu (16).

Hammond i suradnici preporučuju bihevioralni oblik grupne edukacije vođene od fizioterapeuta te ističu njegovu dugoročnu prednost u smanjenju boli te poboljšanju psihološkog stanja i samozbrinjavanja oboljelih od RA i PsA (17).

2. Terapijske vježbe

Općenito govoreći, razina fizičke aktivnosti kod osoba oboljelih od nekog oblika spondiloartropatije (SpA) niža je u odnosu prema općoj populaciji (18). Također, Dwyer i suradnici sustavnim su pretraživanjem literature utvrdili da je veća aktivnost bolesti obrnuto povezana s fizičkom aktivnosti (18). Navedena grupa autora napravila je 2014. g. sustavni pregled literature radi utvrđivanja utjecaja terapijskog vježbanja

na kliničke i funkcionalne parametre kod oboljelih od SpA (19).

Unatoč postojanju dokaza umjerene do niske razine o učinkovitosti vježbanja na različite kliničke i funkcionalne parametre kod oboljelih od AS-a i dalje ne postoje smjernice za učinkovite terapijske protokole (19). Sa sigurnošću se može tvrditi da su terapijske vježbe pod nadzorom učinkovitije od vježba koje se provode kod kuće (19). I dalje nedostaju dokazi o učinkovitosti terapijskih vježba kod ostalih oblika SpA (19). Objavljena su još tri članka koja nisu uključena u gornje studije. Chimenti i suradnici proučavali su utjecaj provođenja terapijskih vježba u kući na zdravstveno i mentalno zdravlje 30 oboljelih od PsA, koji su imali nisku aktivnost bolesti i koji su liječeni biološkom terapijom (20). S pomoću upitnika za samoprocjenu ispitanici su prijavili visoku stopu adherencije za terapijsko vježbanje u kući, kao i pozitivni utjecaj na poboljšanje fizičkog i mentalnog zdravlja (20). Autori donose tablični prikaz protokola izokinetičkih vježba za mišiće gornjih i donjih udova (20).

Meier i suradnici, u studiji dokaza koncepta, potvrdili su da uzimanje etanercepta u dozi od 50% standardne doze uz provođenje intenzivne „standardne fizikalne terapije“ može biti jednako učinkovito kao i uzimanje etanercepta u punoj dozi (21). Iako nisu imali kontrolnu skupinu te je u pilot-studiji sudjelovalo samo 16 ispitanika, smatraju da bi „dobro osmišljena i kontrolirana fizikalna terapija“ mogla biti neka vrsta alternative preskupoj biološkoj terapiji (21).

Sveaas i suradnici u svojoj su pilot-studiji, prvi put, na 28 ispitanika, koji su imali akutni aksijalni spondiloartritis umjerene do visoke aktivnosti bolesti, istraživali i utvrdili pozitivan utjecaj vježba visokog intenziteta na aktivnost bolesti i smanjenje kardiovaskularnog rizika kod tih bolesnika (22). Budući da nije bilo porasta upalnih parametara kod ispitanika, vježbe visokog intenziteta mogle bi se preporučiti kao siguran modalitet rehabilitacije, uz mjeru opreza zbog malog broja uključenih ispitanika (22).

3. Asistivna tehnologija

Pretraživanjem baza podataka našli smo dva presječna istraživanja iste autorice (Veehof i suradnici) koja je ispitala što sve utječe na posjedovanje asistivne tehnologije i kako ona utječe na psihološko zdravlje oboljelih od RA i PsA koji žive u Njemačkoj i Nizozemskoj (23, 24). Nađeno je da na posjedovanje pomagala utječe funkcionalni status i kako veliko značenje ima zemlja stanovanja, što se može pripisati najvjerojatnije kulturološkim razlikama te razlikama u sustavu zdravstvenog osiguranja i medicinske skrbi (23, 24). Većina oboljelih (78%) posjedovala je jedno ili dva pomagala, što je pozitivno utjecalo na njihovo psihološko

zdravlje (23, 24). Iako se danas pomagala u kliničkoj praksi često preporučuju, u literaturi trenutačno ne postoje radovi o njihovoj učinkovitosti u poboljšanju funkcionalnog statusa, kvalitete života i neovisnosti oboljelih od PsA (23, 24).

4. Hidroterapija, balneoterapija i klimatoterapija

Četiri su rada proučavala povoljne učinke hidroterapije i balneoterapije kod oboljelih od PsA (25 – 28). Lindquist i suradnici metodom su kvalitativnog intervjua ispitali iskustva koja su 10 oboljelih od PsA stekla tijekom dugogodišnje primjene grupne hidroterapije (28). Prema provedenom upitniku, oboljeli su hidroterapiju doživjeli kao pozitivan učinak na fizičku i kognitivnu funkciju, kvalitetu sna, umor, radnu sposobnost, kao i na aktivnosti svakodnevnog života (28).

Elkayam i Sukenik istraživali su utjecaj balneoterapije provedene u Mrtvom moru i primjenu blata te su kod svojih ispitanika utvrdili neposredan i statistički značajan učinak na gotovo sve kliničke parametre (jutarnju zakočenost, broj bolnih zglobova i zbroj PASI) (25 – 27). Istraživanja su provedena na ukupno 236 ispitanika te je primijećena znatnija učinkovitost na smanjenje simptoma upalne križobolje u odnosu prema zahvaćenosti perifernih zglobova (25 – 27). Zaključno, provođenje balneoterapije u Mrtvom moru učinkovito je i sigurno za oboljele od PsA (29).

5. Vokacijska rehabilitacija

U Cochraneovu preglednom članku iz 2014. g. o nefarmakološkim postupcima za sprječavanje gubitka posla oboljelih od upalnih reumatskih bolesti na osnovi triju randomiziranih kontroliranih istraživanja (RKI), od kojih su dva uključivala i oboljele od PsA, zaključeno je da bi intervencije kao što su procjena uvjeta rada, strukovno savjetovanje, edukacija o samozastupanju te uvođenje promjena u radnu okolinu mogle smanjiti opasnost od gubitka posla, smanjiti broj dana bolovanja i poboljšati radnu sposobnost oboljelih od reumatskih bolesti (30).

6. Redukcija tjelesne težine

Abou Raya i suradnici u svojem su RKI na 55 ispitanika oboljelih od PsA dokazali da vježbanje u trajanju od 12 mjeseci, uz redukciju tjelesne težine, statistički značajno utječe na poboljšanje funkcionalnog statusa, kvalitete života i općeg zdravlja, kao i na smanjenje depresije, umora, ali i serumske razine IL-6, TNF- α , hsCRP-a i IL-17 u odnosu prema kontrolnoj skupini (31).

Za ostale oblike terapije koji se rabe u procesu rehabilitacije oboljelih od PsA, kao što su različite procedure fizikalne terapije, ortoze, dijetetske mjere, komplementarna i alternativna medicina, upotrebom pro-

tokola pretraživanja navedenog u metodama nismo mogli pronaći nijedan članak.

Rasprava i zaključak

Početak svakoga rehabilitacijskog procesa započinje evaluacijom i razumijevanjem učinka koji bolest ima na oboljelog pojedinca, njegovu obitelj i društvo u cjelini. Danas je PsA prepoznat kao bolest koja znatno negativno utječe na funkciju i kvalitetu života, psihološko zdravlje, radnu sposobnost te sposobnost aktivnog sudjelovanja u zajednici. Sa stajališta oboljelog od PsA najvažniji učinak bolesti, osim funkcionalnog oštećenja, boli i kožnih promjena, očituje se kao dugotrajan umor i smanjena radna sposobnost (32). Zbog boli, lošega funkcionalnog statusa te prateće depresije i umora, oboljeli od reumatskih upalnih bolesti češće njeguju sedentarni stil života (3). Otežavajuća je okolnost i pojava brojnih komorbiditeta koji dodatno povisuju rizik od morbiditeta i ranog mortaliteta (33). Stopa nezaposlenosti, bolovanja i radna nesposobnost izrazito su visoke kod tih bolesnika, što onda utječe i na ekonomsku (ne)sigurnost oboljelog i na (ne)moгуćnost aktivnog sudjelovanja u društvenom životu (34, 35). Ciljevi rehabilitacije PsA jasni su i uključuju sve oblike NFL-a usmjerene na smanjenje boli, jutarnje zakočenosti, otekline, progresije bolesti i negativnoga psihičkog utjecaja, čime se onda kod bolesnika održava visoka razina fizičke, psihičke i socijalne kvalitete života (36).

Svakako, ne smijemo zaboraviti na aktivnosti koje djeluju na smanjenje umora, osnažuju bolesnika za adekvatno nošenje s posljedicama bolesti te prevenciju komorbiditete. Treba imati na umu da se sve gore navedene aktivnosti provode radi osposobljavanja za samostalno i aktivno sudjelovanje u zajednici, što i jest, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), glavni cilj rehabilitacije (5).

Koji pristup odabrati u nefarmakološkom liječenju PsA?

Imajući na umu bolesnikov doživljaj utjecaja bolesti na kvalitetu fizičkog, psihičkog i socijalnog zdravlja, biopsihosocijalni model bolesti prema SZO-u, poznatiji kao ICF (*International Classification of Functioning Disability and Health*), trebao bi se rabiti ne samo za evaluaciju bolesnika nego i za planiranje NFL-a svih reumatskih bolesti pa tako i PsA (37). Da bismo mogli valjano odgovoriti na sve aspekte bolesti u liječenju PsA, treba njegovati multidisciplinarni/interdisciplinarni/transdisciplinarni timski rad koji je usmjeren na samog bolesnika i njegov doživljaj bolesti, a ne samo na oštećenje uzrokovano bolešću (32). Zdravstveni djelatnici koji sudjeluju u rehabilitacijskom timu trebaju biti visokoeducirani u području sestrinske njege

reumatskih bolesnika, fizioterapije, ortotike, radne terapije, dijetetike, vokacijske i psihološke rehabilitacije (32). Također, zbog višesustavne prirode bolesti i pojave komorbiditeta u visokom postotku bolesnika potrebno je sudjelovanje kliničara različitih profila (dermatolozi, reumatolozi, ortopedi, fizijatri, kardiolozi, endokrinolozi...) u kompleksnom pristupu liječenju PsA (36). Uključivanje oboljelog, kao aktivnog sudionika, u proces liječenja pozitivno utječe na poboljšanje njegova zdravstvenog stanja, suradljivost i adherenciju prema propisanoj terapiji.

Kad započeti nefarmakološko liječenje PsA?

Kao i kod ostalih reumatskih bolesti, imperativ u farmakološkom liječenju PsA jesu rano postavljanje dijagnoze te rani početak liječenja, a sve radi prevencije funkcionalnog oštećenja i trajnog narušavanja kvalitete života oboljeloga (38). Iako se NFL smatra sastavnim dijelom brige za reumatološke bolesnike, još ne postoje smjernice o njegovu pravodobnom početku. U Wrightovoj, tzv. prebiološkoj eri bolesti NFL se uglavnom rabi u kasnim fazama bolesti za zbrinjavanje njezinih posljedica te održavanje postojećeg stanja (39). Danas bi se neki oblici NFL-a sigurno mogli iskoristiti i u preventivne svrhe. Zato smatramo da s edukacijom bolesnika i promocijom fizičke aktivnosti treba započeti rano, s obzirom na to da već 6 mjeseci od početka PsA postoji znatno oštećenje koštano-zglobnog sustava. Kod bolesnika koji imaju psorijazu, prateće komorbiditete i povišen rizik od razvoja PsA nužno je, čak i prije pojave simptoma u zglobnom sustavu, započeti fizičku aktivnost jer ona dokazano djelotvorno poboljšava muskuloskeletno i psihičko zdravlje (18). Povoljno utječe i na prevenciju kardiovaskularnog rizika, osteoporoze, pretilosti, šećerne bolesti i karcinoma (18).

Terapijske vježbe imaju dokazano djelotvoran učinak na smanjenje simptoma i poboljšanje kardiovaskularne izdržljivosti kod SpA, poglavito kod AS-a (19). Pravilnom i pravodobnom edukacijom bolesnika o bolesti osposobljavamo ga za sudjelovanje u procesu i prevencije i liječenja bolesti, za samozbrinjavanje te pravilno suočavanje s posljedicama bolesti (15).

Samo znanje temeljeno na čvrstim dokazima može potaknuti promjene dosadašnjeg stila života, čime može započeti kvalitetan proces rehabilitacije.

Ima li nefarmakološko liječenje odgovor na sve aspekte PsA?

Iako u literaturi trenutačno ili nema čvrstih dokaza o učinkovitosti pojedinih oblika NFL-a PsA ili u najčešćem slučaju uopće nema RKI, dugogodišnje kliničko iskustvo u rehabilitaciji PsA govori nam da pravilnim odabirom, planiranjem, doziranjem i evaluacijom NFL ipak može odgovoriti na brojne izazove koje pred

rehabilitacijski tim postavlja liječenje PsA. Postupci NFL-a trenutačno su zbog nedostatka dokaza nedovoljno iskorišteni potencijal u liječenju PsA, a gledajući iz perspektive bolesnika i društva, jedina su metoda koja pravilno indicirana i pravilno dozirana može utjecati na sve aspekte života i znatno pridonijeti cjelokupnom zdravlju pojedinca.

Stoga svi napori trebaju biti usmjereni prema stvaranju znanstveno utemeljenih preporuka za najučinkovitije protokole NFL-a. Općeprihvaćena filozofija farmakološkog liječenja reumatskih bolesti „Liječenjem prema cilju“ (tzv. T2T – *Treat to target*) svakako bi trebala biti i misao vodilja pri planiranju NFL-a (40).

Prebiološka era u odnosu prema biološkoj eri liječenja PsA

Danas pri promišljanju o NFL-u PsA treba uzeti u obzir činjenicu da smo duboko zagazili u biološku eru liječenja upalnih reumatskih bolesti. Time možemo znatno utjecati na poboljšanje funkcionalnog stanja bolesnikâ i same kvalitete njihova života. Unatoč tomu, zbog činjenice da se velik broj oboljelih i dalje kasno dijagnosticira i sporadično uključuje u biološko liječenje, još i sada postoji znatan broj bolesnika koji imaju teška funkcionalna oštećenja. Stoga se u većini preporuka za liječenje upalnih reumatskih bolesti NFL spominje kao popratna terapija uz farmakoterapiju, usmjerena ponajprije na očuvanje i poboljšanje funkcionalnog statusa oboljelih (4). Međutim, novija istraživanja o učinku terapijskih vježba, utemeljena na dokazima o citokinskoj supresiji i znatnom učinku na smanjenje upalne aktivnosti, mogla bi NFL etablirati kao jednakovrijednu terapijsku mogućnost koja bitno utječe upravo na smanjenje upalne aktivnosti i progresiju oštećenja kod upalnih reumatskih bolesti (41). Tomu u prilog govori i studija dokaza koncepta Meiera i suradnika koja predlaže „fizioterapiju“ (ne specificirajući o kojim se sve oblicima NFL-a radi) kao djelomičnu zamjenu skupoj biološkoj terapiji, budući da su dokazali jednaku učinkovitost „fizioterapije“ u kombinaciji s 50% uobičajene doze etanercepta u odnosu prema primjeni samog etanercepta u punoj dozi (21). Pritom je iskazan i učinak „fizioterapije“ na smanjenje rezultata BASFI-a i BASDAI-a u praćenih bolesnika (21). Budući da se radi o funkcionalnim indeksima, a znajući za objektivno kvalitetan učinak NFL-a na funkcionalne parametre u bolesnika sa SpA, rečeni je zaključak lako shvatiti i prihvatiti.

Valja tek vidjeti može li samo NFL, kao i biološka terapija, dovesti do smanjenja upale, simptoma i progresije bolesti, što bi onda bilo izuzetno povoljno radi niže sveukupne cijene liječenja, a istodobno bi došlo i do povećanja funkcionalnih mogućnosti bolesnika te poboljšanja kvalitete života. Ako bi se to doista dokazalo, bilo bi jako važno da se dokazima potkrijepi te precizira koja bi vrsta NFL-a (doza, intenzitet, učesta-

lost ...) mogla biti približna zamjena često nedostupnom liječenju biološkom terapijom.

Gdje su dokazi o učinkovitosti nefarmakološkog liječenja bolesnika sa PsA?

Iako su svi raspoloživi fizikalni čimbenici, terapijske vježbe, kao i ostali rehabilitacijski postupci (6) koje najčešće nazivamo nefarmakološkim oblikom liječenja PsA danas u redovitoj kliničkoj upotrebi, i dalje se malo zna o njihovim kratkotrajnim i dugotrajnim učincima (42). Randomizirana kontrolirana istraživanja malobrojna su i loše kvalitete, a uglavnom su usmjerena na istraživanje učinkovitosti edukacije, terapijskih vježba i balneoterapije.

Danas se NFL PsA i dalje temelji na iskustvima i podacima prikupljenim na osnovi liječenja AS-a (6). U nedostatku kvalitetnijih dokaza, a budući da znamo kako PsA ima jednak učinak na onesposobljenost i smanjenje kvalitete života oboljelih kao i RA, iskustva dobivena na osnovi NFL-a RA mogla bi se primijeniti i u liječenju PsA. Spoznajom o znatnom utjecaju PsA na smanjenje kvalitete života pojedinca prepoznata je i potreba za provođenjem kvalitetnih RKI prikupljanjem međunarodnih kliničkih iskustava i razmjenom mišljenja stručnjaka na području NFL-a PsA, a sve u skladu s inicijativom 3E (*Evidence, Expertise, Exchange*) u reumatologiji (43).

Time bi se stekli znanstveno utemeljeni uvjeti za predlaganje kvalitetnih preporuka i izradu jedinstvenih smjernica za nefarmakološki pristup liječenju PsA.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT: The authors have no conflict of interest.

LITERATURA

- Burgos-Pol R, Martinez-Sesmero JM, Ventura-Cerda JM, Elias I, Caloto MT, Casado MA. The cost of psoriasis and psoriatic arthritis in 5 european countries: a systematic review. *Actas Dermo sifiliogr.* 2016;107(7):577–90.
- Gladman DD. Psoriatic arthritis from Wright's era until today. *J Rheumatol.* 2009;83:4–8.
- Hagel S, Lindqvist E, Bremander A, Petersson IF. Team-based rehabilitation improves long-term aerobic capacity and health-related quality of life in patients with chronic inflammatory arthritis. *Disabil Rehabil.* 2010;32(20):1686–96.
- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1387–94.
- Flachenecker P. Autoimmune diseases and rehabilitation. *Autoimmun Rev.* 2012;11(3):219–25.
- Lubrano E, Spadaro A, Parsons WJ, Attenu M, Ferrara N. Rehabilitation in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2009;83:81–2.
- Zangi HA, Ndosi M, Adams J, Andersen L, Bode C, Bostrom C, et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):954–62. Epub 2015/03/05.
- Paccou J, Wendling D. Current treatment of psoriatic arthritis: update based on a systematic literature review to establish French Society for Rheumatology (SFR) recommendations for managing spondyloarthritis. *Joint, bone, spine.* 2015;82(2):80–5.
- Spanish Society of Rheumatology. ESPOGUIA development groupe. Clinical Practice Guideline for Patients with Axial Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis. Madrid: Spanish Society of Rheumatology. 2015;1–120.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Edinburgh: SIGN. 2010;1–61.
- Reimold AM, Chandran V. Nonpharmacologic therapies in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(5):779–92.
- Leung YY, Tam LS, Lee KW, Leung MH, Kun EW, Li EK. Involvement, satisfaction and unmet health care needs in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(1):53–6.
- Dragoi RG, Ndosi M, Sadlonova M, Hill J, Duer M, Graninger W, et al. Patient education, disease activity and physical function: can we be more targeted? A cross sectional study among people with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and hand osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R156.
- Ndosi M, Bremander A, Hamnes B, Horton M, Kukkurainen ML, Machado P, et al. Validation of the educational needs assessment tool as a generic instrument for rheumatic diseases in seven European countries. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2122–9.
- Gronning K, Rannestad T, Skomsvoll JE, Rygg LO, Steinsbekk A. Long-term effects of a nurse-led group and individual patient education programme for patients with chronic inflammatory polyarthritis – a randomised controlled trial. *J Clin Nurs.* 2014;23(7–8):1005–17.
- Leung YY, Kwan J, Chan P, Poon PK, Leung C, Tam LS, et al. A pilot evaluation of Arthritis Self-Management program by lay leaders in patients with chronic inflammatory arthritis in Hong Kong. *Clin Rheumatol.* 2016;35(4):935–41.
- Hammond A, Bryan J, Hardy A. Effects of a modular behavioural arthritis education programme: a pragmatic parallel-group randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(11):1712–8.
- O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Physical activity in spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2015;35(3):393–404.
- O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Exercise therapy for spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2014;34(7):887–902.
- Chimenti MS, Triggianese P, Conigliaro P, Santoro M, Luchetti R, Perricone R. Self-reported adherence to a home-based exercise program among patients affected by psoriatic arthritis with minimal disease activity. *Drug Dev Res.* 2014;75(Suppl 1):S57–9.
- Meier FM, Muller-Ladner U, Lange U. Efficacy of intensive physiotherapy in combination with low-dose etanercept in active spondyloarthritis: a monocentric pilot study. *J Rheumatol.* 2014;41(9):1897–8.
- Sveaas SH, Berg IJ, Provan SA, Semb AG, Hagen KB, Vollestad N, et al. Efficacy of high intensity exercise on disease activity and cardiovascular risk in active axial spondyloarthritis: a randomized controlled pilot study. *PloS One.* 2014;9(9):e108688.

23. Veehof M, Taal E, Rasker J, Lohmann J, Van de Laar M. Possession of assistive devices is related to improved psychological well-being in patients with rheumatic conditions. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1679–83.
24. Veehof MM, Taal E, Rasker JJ, Lohmann J, Van De Laar MA. What determines the possession of assistive devices among patients with rheumatic diseases? The influence of the country-related health care system. *Disab Rehab*. 2006;28(4):205–11.
25. Elkayam O, Ophir J, Brener S, Paran D, Wigler I, Efron D, et al. Immediate and delayed effects of treatment at the Dead Sea in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int*. 2000;19(3):77–82.
26. Sukenik S, Baradin R, Codish S, Neumann L, Flusser D, Abu-Shakra M, et al. Balneotherapy at the Dead Sea area for patients with psoriatic arthritis and concomitant fibromyalgia. *Isr Med Assoc J*. 2001;3(2):147–50.
27. Sukenik S, Giryas H, Halevy S, Neumann L, Flusser D, Buskila D. Treatment of psoriatic arthritis at the Dead Sea. *J Rheumatol*. 1994;21(7):1305–9.
28. Lindqvist MH, Gard G. Hydrotherapy treatment for patients with psoriatic arthritis – A qualitative study. *OJTR*. 2013;1(2):22–30.
29. Katz U, Shoenfeld Y, Zakin V, Sherer Y, Sukenik S. Scientific evidence of the therapeutic effects of dead sea treatments: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(2):186–200.
30. Hoving JL, Laccaille D, Urquhart DM, Hannu TJ, Sluiter JK, Frings-Dresen MH. Non-pharmacological interventions for preventing job loss in workers with inflammatory arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(11):CD010208.
31. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Effect of exercise and dietary weight loss on symptoms and systemic inflammation in obese adults with psoriatic arthritis: randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73 (Suppl. 2).
32. Taylor WJ. Impact of psoriatic arthritis on the patient: through the lens of the WHO International Classification of Functioning, Health, and Disability. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(4):369–74.
33. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(2):118–26.
34. Escorpizo R, Bombardier C, Boonen A, Hazes JM, Laccaille D, Strand V, et al. Worker productivity outcome measures in arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(6):1372–80.
35. Tillett W, de-Vries C, McHugh NJ. Work disability in psoriatic arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(2):275–83.
36. Waldron N. Care and support of patients with psoriatic arthritis. *Nurs Stand*. 2012;26(52):35–9. Epub 2012/10/16.
37. Grazio S. Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (ICF) u najznačajnijim bolestima i stanjima reumatološke prakse. *Reumatizam*. 2011;58(1):27–43.
38. Boyd T, Kavanaugh A. Novel treatment concepts in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):739–54.
39. Wright V. What is the best treatment approach for a patient with the mutilating pattern of psoriatic peripheral arthritis? *Br J Rheumatol*. 1989;28(5):382.
40. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492–509.
41. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(2):86–97.
42. Hammond A. Rehabilitation in rheumatoid arthritis: a critical review. *Musculoskeletal care*. 2004;2(3):135–51.
43. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1086–93.

AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION AS A THERAPY FOR SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASE

Jacob M. van Laar¹

¹*Department of Rheumatology & Clinical Immunology, University Medical Center Utrecht, the Netherlands. j.m.vanlaar@umcutrecht.nl*

Autoimmune diseases (AD) comprise a heterogeneous group of conditions with clinical and laboratory features of chronic inflammation and autoreactivity. While new treatment strategies and biologicals have resulted in breakthroughs in the treatment of arthritic conditions, connective tissue diseases such as systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis still pose major challenges. Long-term drug-free remissions are rare however and adverse drug reactions contribute to compliance problems. The search for effective therapies continues unabated and it is in this context that haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been used as a means of controlling otherwise resistant disease activity, or even inducing drug-free remission in severe AD. HSCT is a complex therapeutic intervention, comprising mobilisation of haematopoietic progenitor cells using high dose chemotherapy and G-CSF or harvest of bone marrow, followed by intensification with myelo- or lymphoablative doses of chemotherapy and/or lymphocyte-depleting antibodies and/or total body irradiation, and (re)infusion of the graft to reduce the duration of aplasia. Pioneering pilot studies and registry analyses in a range of severe autoimmune conditions have strongly lent support to the rationale of immunoablative therapy but also pointed to the costs and toxicities of such this approach. Three randomised controlled trials have provided unequivocal evidence that HSCT is superior to conventional chemotherapy with i.v. pulse cyclophosphamide in improving long-term outcomes of patients with poor-prognosis systemic sclerosis and in inducing more robust immunoablation. Very similar results have been obtained in non-rheumatological conditions such as multiple sclerosis and Crohn's disease.

In contrast to immunosuppressive medication and biologicals, HSCT does not merely suppress the immune system functionally or numerically, but has the potential to induce fundamental alterations of the immune system, prerequisites for attaining longlasting remission. HSCT is not a cure for all, however, and in the absence of predictors of responsiveness (or toxicity for that matter), the pros and cons of HSCT in individual patients should be carefully weighed.

Key words: stem cell, autologous, transplantation, therapy, autoimmune disease

Selected publications:

1 Swart JF, Delemarre EM, van Wijk F, Boelens JJ, Kuball J, van Laar JM, Wulffraat NM. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:244–256.

2 van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, Schuerwegh AJ, Marijt EW, Vonk MC, Schattenberg AV, Matucci-Cerinic M, Voskuyl AE, van de Loosdrecht AA, Daikeler T, Kötter I, Schmalzing M, Martin T, Lioure B, Weiner SM, Kreuter A, Deligny C, Durand JM, Emery P, Machold KP, Sarrot-Reynauld F, Warnatz K, Adoue DF, Constans J, Tony HP, Del Papa N, Fassas A, Himsel A, Launay D, Lo Monaco A, Philippe P, Quéré I, Rich É, Westhovens R, Griffiths B, Saccardi R, van den Hoogen FH, Fibbe WE, Socié G, Gratwohl A, Tyndall A; EBMT/EULAR Scleroderma Study Group. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2490–8.

REMISSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Daniel Aletaha¹

¹*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University Vienna, Austria*

Since the introduction of the concept of treat to target (T2T), the term “remission” has been used more and more in relation to optimal management of rheumatoid arthritis (RA). It is the ultimate goal of the T2T guidelines and also part of all international and many national management recommendations for RA. However, not the term, but the definition is important, as historically many different definitions have been proposed. Particularly, the definition of the DAS28 remission is problematic, as it allows for potentially many residual swollen joints. Since the problem lies with the weights in the DAS28 formula, even reducing current cutpoints of the DAS28 do not solve this problem, and it should simply not be considered a measure of remission. The ACR/EULAR definition of remission proposed in 2010 used Boolean way of integrating core set variables or the SDAI remission as agreed tools. This has helped standardize the state of remission and will continue to do so.

Not all patients need to reach remission, and low disease activity (LDA) is an alternative. If patients are treated with biologics LDA is an acceptable state, and the same applies to patients with non-inflammatory pain syndromes, that drive the patient global scale inproportionately.

On the other hand, there are arguments to not accept clinical remission as a target, because patients may still have underlying subclinical (residual) disease activity. Two major trials in the last years have shown that using a sonographic target on top of clinical remission is leading to more frequent treatment adaptations but does not improve outcomes. So for feasibility it is currently not recommendable to use sonography in a T2T approach.

Finally, long term remission will lead to the question of treatment reduction, and this is a hot topic, that many studies are focusing on.

Key words: remission, rheumatoid arthritis

BEHÇET DISEASE: CURRENT EVIDENCE

Armen Yuri Gasparyan

Departments of Rheumatology and Research and Development, Dudley Group NHS Foundation Trust, Russells Hall Hospital, Dudley, UK

Behçet Disease (BD) is a neutrophilic disease characterized by oral and genital aphths and mutisystemic affections due variable vessel vasculitis. Manifestations of BD are associated with inflammation of veins and arteries. There are 13,984 Scopus-indexed items on BD, primarily covering issues of colchicine therapy, thrombosis, and aneurysms. BD is a multifactorial genetic disorder. HLA B51/B5 carriers are at risk of developing BD. HLA B51 is associated with activation of neutrophils. The MEditerranean FeVer (MEFV) gene mutations, such as M694V and M680I, are associated with BD in Turkey. Diagnostic criteria of the International Study Group for BD (1990) are still widely used. The point-based International Criteria for BD (ICBD, 2014) expanded the list of criteria by including vascular and neurological manifestations. Our own approach to BD takes into account venous thromboses as signs of the Virchow triad. We propose 19 points for characterization of BD cohorts, ranging from age to HLA B51. There are 3 Cochrane reviews, prioritizing cyclosporine and azathioprine for eye disease and benzathine-penicillin for arthritis due to BD. Colchicine is also effective in arthritis. The EULAR recommendations (2008) overviewed available therapies and its recent revision expanded the role of biologics. Recent cases suggest that anti-TNFs are helpful for vascular lesions in BD. The role of anti-interleukin-1 agents in BD is not fully explored. However, these agents can be reserved for cases refractory to other biologics.

Keywords: Behçet Disease; evidence; vasculitis; thrombosis

Conflict of interest statement: The author declare no conflict of interest.

INHIBITORI TNF- α U LIJEČENJU PSORIJATIČNOG ARTRITISA: NAŠA ISKUSTVA

TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS WITH TNF-INHIBITORS: OUR EXPERIENCE

Ana Gudelj Gračanin¹, Majda Golob¹, Jadranka Morović-Vergles¹

¹ *Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Av. Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb, Hrvatska*

Uvod Aktivacija T stanica (CD4>CD8) i CD68+ makrofaga uz hiperprodukciju citokina (IL-23, IL-17, TNF- α , IL-22) ključni su događaji u nastanku upalnih promjena kod psorijatičnog artritisa. Rezultati kliničkih istraživanja i iskustva iz kliničke prakse ukazuju na učinkovitost lijekova koji za cilj imaju inhibiciju TNF- α , IL-12/23, IL-17, IL-17R i PDE4.

Ispitanici i metode U opservacijsko istraživanje uključeni su bolesnici oboljeli od psorijatičnog artritisa klasificirani prema CASPAR kriterijima (4 žene, 5 muškaraca, prosječne životne dobi 46 godina, od 27 – 82 g, prosječnog trajanja bolesti 11 godina). U 2 bolesnika bila je pozitivna obiteljska anamneza. Svi bolesnici uključeni u istraživanje liječeni su inhibitorima TNF- α (5 adalimumab, 3 etanercept, 1 infliksimab). MTX u dozi od 5–17,5 mg primalo je 6 bolesnika, GK u dozi od 2,5–5 mg 2 bolesnika. Psorijatične kožne promjene prije liječenja imalo je 6 bolesnika. Osteopenija je utvrđena kod 3 bolesnika (1M, 2Ž), osteoporozu u 1 bolesnice.

Rezultati U svih bolesnika oboljelih od PsA na primjenu inhibitora TNF- α postignuta je remisija uz potpunu regresiju kožnih promjena.

Zaključak Inhibitori TNF- α su pokazali učinkovitost i sigurnost primjene u liječenju PsA.

Ključne riječi: psoriatic arthritis, TNF-inhibitors, cytokines

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

ATIPIČNA KLINIČKA SLIKA PSORIJATIČNOG ARTRITISA – PRIKAZ SLUČAJA

AN ATYPICAL CLINICAL PICTURE OF PSORIATIC ARTHRITIS: A CASE REPORT

Iva Žagar¹, Porin Perić¹, Nadica Laktašić Žerjavić¹¹ Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12

Uvod Psorijatični artritis je bolest čije je osnovno etiopatogenetsko obilježje entezitis, klinički se može prezentirati na više načina, a najčešće su to asimetrični oligoartritis, daktilitis, spondilitis ili simetrični poliartritis. Kožne promjene uobičajeno prethode artritisu, ali se mogu javiti istodobno ili rijetko prije zglobnih tegoba (15–20%). **Ispitanici i metode** U ovome radu prikazat ćemo 33-godišnju bolesnicu koja na pregled dolazi zbog difuzne otekline dorzuma oba stopala, te bolova u sternoklavikularnim zglobovima. Kožnih promjena u trenutku pregleda nije imala.

Rezultati Učinjena je dijagnostička obrada: laboratorijska obrada, RTG šaka, stopala, Th-L kralješnice, imunologija, HLA tipizacija, scintigrafija skeleta. Iz nalaza smo izdvojili ubrzane upalne parametre (SE 57, CRP 93), HLA B 27 pozitivitet, patološko scintigrafsko nakupljanje u oba gležnja, oba SC zgloba, te mrljastu inaktivitetnu koštanu atrofiju oba stopala koja je diferencijalno dijagnostički odgovarala algodistrofiji. Iako u tome trenutku nisu bili zadovoljeno kriteriji za neku od klasificiranih upalnih reumatskih bolesti niti za SAPHO sindrom, zbog kliničke slike i rezultata dijagnostičke obrade započeto je liječenje Sulfasalazinom, te niskim dozama glukokortikoida. Nakon 4 mjeseca bolest je klinički aktivna uz novonastale kožne promjene vulve koje su PHD-om potvrdile psorijazu, te erozije stopala. Postavlja se dijagnoza psorijatičnog artritisa te se nastavlja liječenje Methotrexatom 15 mg. tjedno s odličnim učinkom na kožne i zglobne promjene.

Zaključak kod nejasne dijagnoze perzistirajućeg artritisa treba ciljano tražiti kožne promjene na skrivenim mjestima, te učiniti dodatnu dijagnostičku obradu da bi se što prije postavila dijagnoza te se započelo sa adekvatnim liječenjem bolesnika.

Ključne riječi: psorijatični artritis, algodistrofija, SAPHO sindrom

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

CITOTOKSIČKI I PRO-UPALNI POSREDNIK GRANULIZIN JE U POZITIVNOM MEĐUODNOSU S JAČINOM BOLI U KOLJENU BOLESNICA S OSTEOARTRITISOM

CITOTOXIC AND PRO-INFLAMMATORY MEDIATORS GRANULISIN IS IN POSITIVE CORRELATION WITH INTENSITY OF PAIN IN WOMEN WITH OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE

Tatjana Kehler^{1,2}, Gordana Laškarin^{1,3}, Viktor Peršić^{1,4}, Marija Rogoznica¹, Sandra Rusac-Kukić¹, Tamara Kauzlaric Živković¹, Dalen Legović⁵, Daniel Rukavina^{3,6}¹Specijalizirana bolnica za medicinsku rehabilitaciju bolesti srca, pluća i reumatizma "Thalassoterapia-Opatija", 51410 Opatija, M. Tita 188, Hrvatska²Fakultet za zdravstvene studije, 51000 Rijeka, Viktora Cara Emina 5³Zavod za fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, B. Branchetta 20, 51000 Rijeka, Hrvatska⁴Zavod za medicinsku rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, 51000 Rijeka, B. Branchetta 20, Hrvatska⁵Klinika za ortopediju Lovran, Šetalište M. Tita 1, 51415 Lovran, Hrvatska⁶Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci, Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, 51000 Rijeka, R. Matejčić 2.

Uvod Bolesnici s osteoartritisom (OA) koljena imaju ograničenu dnevnu aktivnost zbog lokalne boli, koja dobro korelira s proupalnim biljezima u serumu, kao što su citokini. Povećan izražaj proupalne i citotoksične molekule granulizina (GNLY) uočena je ranije tijekom patoloških procesa s prevladavanjem Th1 nad Th2 imunološkim obrascem, no njegov izražaj u bolesnika s OA nije šire ispitan. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi može li potencijalno citotoksični GNLY protein u limfocitima periferne krvi korelirati s intenzitetom boli u žena s OA koljena.

Materijali i metode U studiju smo uključili 24 žene s OA koljena, koje su potpisale informirani pristanak. Pregledane su od strane reumatologa, a uzorak njihove periferne krvi analiziran je rutinskim laboratorijskim i imunološkim metodama. Unutrastanična procjena GNLY bjelancevine u stanicama NK, limfocitima T i NKT učinjena je protočnom citometrijom. Statističke analize su provedene sa Statistica 10,0 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA) koristeći Mann-Whitney U-test i Spearman korelaciju. Kontrolna skupina se sastojala od 15 zdravih žena odgovarajuće dobi.

Rezultati Broj cirkulirajućih stanica NK je smanjen kod žena s OA koljena, u usporedbi s kontrolom. Učestalost GNLY+ stanica NK pozitivno je korelirala s intenzitetom boli u koljenu, dok izražaj GNLY u limfocitima T i NKT

nije bio u korelaciji s boli. Intenzitet boli negativno je povezan s 6 minutnim testom hoda. Ni bol, niti hodna pruga nisu ovisili o dobi naših ispitanica. Povećanje unutarstaničnog izražaja GNLY u cirkulirajućim stanicama NK zajedno sa smanjenjem udjela ukupnih stanica NK iz periferne krvi.

Zaključak Rezultati upućuju na mogući doprinos citotoksičnih molekula iz stanica prirodnih ubojica u razvoju boli u koljenu kod OA.

Ključne riječi: bol, granulizin, koljeno, osteoartritis, periferna krv, stanice

Priznanje/zahvala: Pokusi su financirani sredstvima Sveučilišta u Rijeci br. 13.06.1.1.06. i sredstvima bolnice "Thalassotherapie-Opatija".

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

LIJEČENJE TERAPIJSKI REFRAKTORNE SISTEMSKE SKLEROZE TRANSPLANTACIJOM AUTOLOGNIH KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA – PRIKAZ SLUČAJA

THE USE OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AS A TREATMENT OF THERAPY-RESISTANT SYSTEMIC SCLEROSIS – CASE REPORT

Mislav Cerovec¹, Krešimir Rukavina¹, Ivan Padjen¹, Pavle Rončević², Daniel Lovrić³, Branimir Anić¹

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

² Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

³ Odjel za intenzivno kardiološko liječenje, Klinika za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

Sistemska skleroza (SSc) je kronična sistemska autoimuna bolest različitog tijeka i progresije, katkad refraktorna na dostupnu farmakoterapiju. U posljednjih je 20 godina >300 bolesnika sa SSc liječeno transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (KMS). Početkom 2017. godine u našoj je ustanovi učinjena transplantacija KMS u bolesnika s terapijski rezistentnom SSc.

Muškarac rođen 1993. godine prvi je puta pregledan u našoj ustanovi 2013. zbog jednogodišnje anamneze artralgija, promjena kože, Raynaudovog fenomena te kaheksije. Postavljena je dijagnoza difuznog oblika SSc s afekcijom probavnog trakta i intersticija pluća. Tijekom godina se prati rapidno pogoršanje statusa kože (modificirani Rodnanov skor, mRS 29), probavnog sustava i plućnog intersticija uz blaže zahvaćanje miokarda unatoč imunosupresivnoj i citostatskoj terapiji. Indicirano je liječenje transplantacijom KMS. Nakon indukcije po Cy/ATG protokolu, 30. 1. 2017. je učinjena transplantacija autolognih KMS. Već 14 dana po transplantaciji zabilježeno je poboljšanje statusa kože (mRS 24) i testova plućne funkcije, uz regresiju respiratornih i probavnih tegoba. Unatoč inicijalnom poboljšanju, dolazi do stagnacije oporavka plućnih funkcija uz postupnu, ali jasnu radiološku progresiju intersticijske lezije pluća 6 mjeseci po transplantaciji, uz pojavu srčanih aritmija. Radi zaustavljanja plućne progresije, na multidisciplinarnom je timu odlučeno nakon dodatne obrade liječenje nastaviti rituksimabom.

Zaključak Prikazali smo slučaj prvog bolesnika sa SSc koji je u Hrvatskoj liječen transplantacijom KMS. Usprkos radiološkom pogoršanju čini se da se bolest usporila uz poboljšanje kožnog statusa u bolesnika s izrazito teškim i rezistentnim oblikom SSc. Na našem smo primjeru potvrdili ranija pozitivna iskustva inozemnih centara.

Ključne riječi: Sistemska skleroza, transplantacija matičnih stanica

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

PRAĆENJE KVALITETE ŽIVOTA BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM I PSORIJATIČNIM ARTRITISOM PREVEDENIH S ORALNOG NA POTKOŽNI OBLIK METOTREKSAT U SVAKODNEVNOJ KLINIČKOJ PRAKSI

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS SWITCHED FROM ORAL TO SUBCUTANEOUS FORM OF METHOTREXATE IN "REAL-LIFE" SETTING

Šimeon Grazio¹, Dijana Perković², Nadica Laktašić Žerjavić³, Ana Gudelj Gračanin⁴, Marija Glasnović⁵, Frane Grubišić¹, Jadranka Morović Vergles⁶, Petra Šimac², Željka Kolak⁷, Ines Doko¹

¹ Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10 000 Zagreb

² Klinika za unutarnje bolesti medicinskog fakulteta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21 000 Split

³ Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10 000 Zagreb

⁴ Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KB Dubrava, Aleja Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

⁵ Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Osijeku, KBC Osijek, Josipa Huttlera 4, 31 000 Osijek

⁶ Morović Vergles

⁷ Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, OŽB Vinkovci, Zvonarska 57, 32 100 Vinkovci

Uvod Reumatoidni artritis (RA) i psorijatični artritis (PsA) su kronične upalne reumatske bolesti, a ključno mjesto u njihovom farmakološkom liječenju imaju lijekovi koji mijenjaju tijek reumatskih bolesti (skr. DMARDs). Izbor DMARD-a ovisi o brojnim čimbenicima, uključujući fazu i težinu bolesti, prisutne komorbiditete, ravnotežu između mogućih nuspojava i očekivanih koristi liječenja, ali i preferencije reumatologa i bolesnika.

Ispitanici i metode S obzirom da RA i PsA izrazito utječu na kvalitetu života bolesnika pod pokroviteljstvom Hrvatskog reumatološkog društva (HRD) provedeno je istraživanje bolesnika s RA i perifernim PsA koji su na terapiji konvencionalnim sintetskim DMARDs-ima, s ciljem evaluacije kvalitete života tih bolesnika, praćenja učinka terapije i eventualnih nuspojava u svakodnevnoj kliničkoj praksi tijekom 6 mjeseci liječenja. Kako je među DMARDs-ima metotreksat (MTX) najčešće prvi lijek izbora za ovaj rad smo izdvojili rezultate praćenja za 30 bolesnika (od toga 25 žena) koji su prevedeni s oralnog na potkožni oblik lijeka, te smo ocijenili promjenu parametara aktivnosti bolesti (mjereno DAS28), sigurnosti (incidencija nuspojava) i kvalitete života (globalna ocjena na VAS skali i EQ-5 D) kod početnog posjeta te 3 i 6 mjeseci nakon primjene potkožnog oblika lijeka.

Rezultati Od 30 bolesnika njih 24 je imalo RA, a 6 periferni oblik PsA, a srednja dob je bila 62 godine (raspon 44–79 god.). U razdoblju praćenja promjenom s oralnog na potkožni oblik MTX uočeni su pozitivni trendovi u svim promatranim parametrima odnosno smanjenje aktivnosti bolesti, manja incidencija nuspojava, te bolja kvaliteta života.

Zaključak Rezultati ovog opservacijskog istraživanja iz stvarnog života ukazuju na multiple pozitivne ishode prelaska s oralnog na potkožni oblik MTX.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, psorijatični artritis, kvaliteta života, metotreksat, oralni, potkožni

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

USPOREDBA UČINKOVITOSTI TOCILIZUMABA I TNF α INHIBITORA U LIJEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA

A COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF TOCILIZUMAB AND TNF α INHIBITORS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Felina Anić¹, Marcela Bašić², Tatjana Zekić¹, Mladen Defranceschi¹, Srđan Novak¹

¹ Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka

² Medicinski fakultet Rijeka, Braće Branchetta 20/1, 51000 Rijeka

Uvod Reumatoidni artritis (RA) je kronična, progresivna, autoimuna upalna bolest. Glavnu ulogu u patogenezi RA imaju interleukin 6 (IL-6) i tumor nekrotizirajući faktor alfa (TNF α). Ciljevi rada bili su: usporediti učinak tocilizumaba i anti-TNF α lijekova kod RA bolesnika koji ranije nisu primali biološku terapiju, utvrditi postoji li značajna razlika u vremenu javljanja remisije između skupina te ustanoviti kako se mijenjaju parametri upale unutar svake skupine i jedne naspram druge.

Ispitanici i metode Istraživanje je provedeno na 26 ispitanika koji su započeli liječenje od 1/2011. do 6/2015. i praćeni su 18 mjeseci. Skupina R (n=10) označava bolesnike liječene tocilizumabom, a skupina N (n=16) bolesnike liječene TNF α inhibitorima. Parametri koji su bilježeni su: CRP, DAS28 skor, broj bolnih i otečenih zglobova.

Rezultati Nakon 3 mjeseca terapije DAS28 je značajno manji u ispitanika R skupine u odnosu na skupinu N (P=0,009). U skupini R utvrđena je statistički značajna razlika u srednjim vrijednostima DAS28 skora, broju bol-

nih i otečenih zglobova u vremenskim periodima 6, 12 i 18 mjeseci u odnosu na razdoblje prije primjene biološkog lijeka ($P=0,002$, $P=0,007$, $P=0,002$). U skupini N nađene su statistički značajne razlike samo u broju bolnih zglobova ($P=0,018$) dok nije zabilježena statistička značajnost u DAS 28 skor i broju otečenih zglobova ($P=0,114$, $P=0,092$). Kod bolesnika na tocilizumabu nije zabilježen prekid biološke terapije, dok se u liječenih TNF α inhibitorima prekinulo liječenje u 7 bolesnika (44%).

Zaključak Pojava remisije u RA bolesnika uslijedila je nakon 3 mjeseca terapije tocilizumabom, a kod bolesnika na TNF α inhibitorima u razdoblju između 6 i 12 mjeseci. Bolesnici liječeni TNF α inhibitorima znatno su češće odustajali od terapije u odnosu na bolesnike liječene tocilizumabom ($p<0,05$).

Ključne riječi: reumatoidni artritis, tocilizumab, TNF α inhibitori

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ KARDIOVASKULARNIH BOLESTI U BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Amira Bijedić¹, Suada Mulić-Bačić², Alma Hajdarović², Irma Bijedić¹, Suad Bijedić³, Drago Antić²

¹ JZU UKC Tuzla, Odjeljenje kardiologije Klinike za interne bolesti, Prof. I.Pašića bb, Tuzla, Bosna i Hercegovina

² JZU UKC Tuzla, Odjeljenje reumatologije Klinike za interne bolesti, prof. I.Pašića bb, Tuzla, Bosna i Hercegovina

³ JZU Dom zdravlja Tuzla, Slatina bb, Tuzla, Bosna i Hercegovina

Uvod Postojanje tradicionalnih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti je često kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom ali se smatra da je reumatoidni artritis udružen sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularne bolesti jer hronična sistemska upala predstavlja izolovan rizikofaktor za nastanak ovih bolesti. Ekstrazglobne manifestacije kod reumatoidnog artritisa povezane sa povećanim kardiovaskularnim mortalitetom upućuju na ulogu sistemske nekontrolisane upale u ubrzanom razvoju ateroskleroze.

Ispitanici i metode Kod 50 bolesnika sa reumatoidnim artritisom prosječnog trajanja bolesti 6.25+/-2.3 godine određivane su vrijednosti sedimentacije eritrocita (SE), C reaktivnog proteina (CRP), fibrinogena, holesterola, triglicerida, krvnog pritiska, reuma faktora (RF), šećera u krvi. Polna distribucija kao i prosječna starost bolesnika su također evaluirani. Svim pacijentima je urađen DAS 28 score za procjenu aktivnosti osnovne reumatske bolesti.

Rezultati U ispitivanoj grupi srednja životna dob je bila 63,4 godine, procenat ženskog pola je bio 80%. Prosječne vrijednosti SE su 60,1 mm (I sat), CRP 31,2 mg/l; holesterol 5,41 mmol/l; trigliceridi 2,76 mmol/l; ŠUK-a 6,8mmol/l. Srednje vrijednosti krvnog pritiska su iznosile 140/90mmHg. Prateći prosječne vrijednosti parametara reumatoidnog artritisa, vrijednosti RF su 276; fibrinogen 5,12 g/l; a prosječni DAS 28 score je 6,4.

Zaključak Povišeni parametri upale kao što su C reaktivni protein (CRP), fibrinogen, RF bili su viši što je bila viša aktivnost bolesti prema DAS 28 score. Kod bolesnika sa povišenim DAS 28 score-om bili su povišeni i tradicionalni faktori rizika za razvoj KVB kod bolesnika sa RA.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, kardiovaskularne bolesti, faktori rizika

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

OBILJEŽJA MALIGNOMA U BOLESNIKA SA SLE-OM U KBC SPLIT

CHARACTERISTICS OF MALIGNANT DISEASES IN PATIENTS WITH SLE FROM CHC SPLIT

Antonija Vuković¹, Dijana Perković², Marin Petrić², Daniela Marasović Krstulović², Mislav Radić², Katarina Borić², Dušanka Martinović Kaliterna²

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Šoltanska 1, Split

² KBC Split, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Šoltanska 2, Split

Uvod Cilj istraživanja je bio utvrditi učestalost i klinička obilježja malignih oboljenja u bolesnika sa SLE-om liječenih u KBC Split.

Ispitanici i metode U istraživanje su uključeni bolesnici sa SLE-om liječeni u KBC-u Split u razdoblju od 1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2016. godine. Podatci su prikupljeni pretraživanjem medicinske dokumentacije.

Rezultati Od 271 bolesnika maligni tumor je imalo 24 (8,85%) bolesnika od čega su 3 bila muškog spola (12,50%), a 21 ženskog spola (87,50%). Ukupno je zabilježeno 27 malignih tumora jer su neki bolesnici imali više od jednog tumora. Tri bolesnika (12,50%) sa SLE-om i malignomom su bili muškarci, a 21 su bile žene (87,50%). Bolesnici

sa SLE-om i malignomom su značajno stariji od bolesnika koji boluju samo od SLE-a ($t=3,43$; $p<0,001$). Većina bolesnika (79,17%) je oboljela od malignog tumora nakon postavljanja dijagnoze SLE. Najčešće sjelo maligne bolesti je bio grlić maternice (25%), potom štitnjača (12,50%), pluća (8,33%), debelo crijevo (8,33%) i dojka (8,33%). Prema patohistološkom nalazu najveći broj bolesnika je imao karcinom (83,33%; $p<0,001$). Većina bolesnika s malignim oboljenjem je bila ANA (79,17%) i ENA (79,17%) pozitivno. Bolesnici s malignomom su najčešće bili na terapiji kortikosteroidima (54,16%) te kombinaciji kortikosteroida i imunosupresiva (29,16%). Šest bolesnika s malignim oboljenjima je preminulo, a samo jedan od posljedica malignoma.

Zaključak Maligna oboljenja se javljaju u starijih bolesnika sa SLE-om. Prema rezultatima našeg istraživanja najčešća lokalizacija malignog oboljenja je grlić maternice iako se u literaturi najčešće spominju non-Hodgkin limfomi. Većina bolesnika s malignomom i SLE-om je bila ANA i ENA pozitivna što govori u prilog da povećana aktivnost imunog sustava potiče karcinogenezu.

Ključne riječi: sistemski eritemski lupus, neoplazme, protutijea

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

AKTIVNOST BOLESTI I OŠTEĆENJE ORGANA U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM, OD DJEČJE DO ODRASLE DOBI

DISEASE ACTIVITY AND ORGAN DAMAGE IN CHILDREN AND ADULTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Maja Novoselec¹, Marijan Frković², Ivan Padjen³, Branimir Anić³, Marija Jelušić⁴

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

² Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

³ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

⁴ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Uvod Iako su klinički simptomi i imunološki nalazi podjednaki u djece i odraslih koja boluju od sistemskog eritemskog lupusa (SLE), djeca općenito imaju agresivniji klinički tijek bolesti te veću mogućnost razvoja oštećenja tijekom vremena.

Ispitanici i metode U istraživanje su uključeni bolesnici kojima je u razdoblju od 1991 – 2016. godine u Klinici za pedijatriju, KBC Zagreb, utvrđena dijagnoza SLE-a (prema kriterijima ACR 1997 i SLICC 2012) a koji su do kraja ožujka 2017. godine postali punoljetni i nastavili se liječiti u Klinici za unutarnje bolesti, KBC Zagreb. U navedenih je uspoređen SLEDAI-2K indeks aktivnosti u vrijeme dijagnosticiranja bolesti u dječjoj dobi, sa SLEDAI-2K indeksom aktivnosti u odrasloj dobi te je određen SLICC/ACR indeks oštećenja u odrasloj dobi.

Rezultati Od 95-ero bolesnika sa SLE-om u kojih je bolest počela u dječjoj dobi, u istraživanje je uključeno 48 bolesnika: 42 žene i 6 muškaraca. Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze je bila 13,5 godina (6 – 18), a trajanje bolesti u prosjeku je iznosilo 11 godina (2 – 31). U dječjoj dobi prosječna vrijednost SLEDAI-2K indeksa aktivnosti je bila 19,25 (7 – 42), a u odrasloj dobi 7,125 (0 – 30). U 32 bolesnika (66,67%) je došlo do poboljšanja bolesti, u 3 (6,25%) do pogoršanja, u 6 (12,5%) nije došlo do promjena u aktivnosti, 7 bolesnika (14,58%) je bilo u remisiji. U 20 bolesnika (41,67%) došlo je do oštećenja organa u odrasloj dobi, s prosječnom vrijednosti SLICC/ACR indeksa oštećenja 1, 55 (0 – 5). Najčešća oštećenja bila su: katarakta (16,67%), erozivni artritis (6,25%) i avaskularna nekroza (6,25%).

Zaključak U dječjoj dobi, prilikom postavljanja dijagnoze bolest je vrlo aktivna, dok u odrasloj dobi dolazi do sniženja aktivnosti bolesti. Veća aktivnost bolesti u dječjoj dobi, povezana je sa razvojem kasnijeg oštećenja organa.

Ključne riječi: Sistemski eritemski lupus, SLEDAI indeks, SLICC\ACR indeks

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

IGA VASKULITIS S NEFRITISOM U DJECE – DESETOGODIŠNJE ISKUSTVO DVA TERCIJARNA CENTRA

IGA VASCULITIS WITH NEPHRITIS IN CHILDREN – TEN YEARS EXPERIENCE OF TWO TERTIARY CENTERS

Martina Held¹, Marijan Frković¹, Saša Sršen², Marija Jelušić¹

¹ *Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb*

² *Zavod za kardiologiju i reumatologiju, Klinika za dječje bolesti, KBC Split, Put nove bolnice 4, 21000 Split*

Uvod IgA vaskulitis najčešći sistemski vaskulitis dječje dobi i u pravilu je benignog tijeka. Iako se u 20–40 % oboljelih može razviti u pravilu tranzitorni nefritis, isti rijetko progredira do kronične renalne insuficijencije. Prema EULAR/PRINTO/PRES kriterijima, nefritis u IgA vaskulitisu definira se razvojem proteinurije/hematurije ili patohistološki kao mezangijski nefritis s IgA deponitima.

Ispitanici i metode Cilj ovog rada je istražiti kliničku prezentaciju i način liječenja djece kojima je dijagnosticiran IgA vaskulitis s nefritisom u razdoblju od 2006. do 2016. godine u dva tercijarna centra (KBC Zagreb i KBC Split) te usporediti Oxfordsku i Haasovu patohistološku klasifikaciju u bolesnika u učinjena biopsija bubrega.

Rezultati U 45/325 (13.85%) djece s IgA vaskulitisom postavljena je dijagnoza nefritisa. Među njima 44.45% je imalo hematuriju, 42.22% hematuriju i proteinuriju, a 13.33% proteinuriju. Biopsija bubrega učinjena je u 19 djece (42.22%). Prema Haasovoj klasifikaciji 8/19 bolesnika odgovara stupnju III, 6/19 stupnju II, 3 bolesnika stupnju I, a po jedan bolesnik stupnju IV i V. Po Oxfordskoj klasifikaciji 6 bolesnika ima nalaz M0E1S0T0, 5 bolesnika M1E1S1T0, a po četvero M0E1S1T0 i M1E1S0T0. U liječenju djece s nefritisom najčešće su upotrebljavani kortikosteroidi (71.11%), nesteroidni protuupalni lijekovi (48.88%), ACE inhibitori (33.33%), i imunomodulatorni lijekovi (22.22%).

Zaključak U odnosu na 20–40% djece s IgA vaskulitisom u koje se prema literaturi razvije nefritis, u našem istraživanju navedeni udio je 13,85 %. Patohistološki nalazi biopsija bubrega kao i protokoli liječenja sukladni su podacima drugih centara. U literaturi se još ne nalaze jednoznačne preporuke o upotrebi Hassove i Oxfordске klasifikacije u predikciji razvoja kronične bubrežne bolesti u djece s IgA vaskulitisom.

Ključne riječi: IgA vaskulitis, nefritis, biopsija bubrega, liječenje

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

USPOREDBA UČINKOVITOSTI DJELOVANJA BIOLOŠKIH LIJEKOVA U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM – NAŠA ISKUSTVA

COMPARISON OF EFFICIENCY OF BIOLOGICALS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS – OUR EXPERIENCES

Marijana Šupe¹, Maida Brković Bašić², Ivan Marković³, Joško Mitrović³, Ana Gudelj Gračanin³, Jadranka Morović-Vergles³

¹ *Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Stjepana Radića 83, 22000 Šibenik*

² *Opća bolnica Dubrovnik, Dr. Roka Mišetića 2, 20000 Dubrovnik*

³ *Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb*

Uvod U slučaju neučinkovitosti sintetskih DMARD-ova u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom primjenjujemo jedan od bioloških lijekova prema smjernicama HRD-a iz 2013. godine. Unatoč postignutoj remisiji i boljoj kontroli bolesti prema literaturnim podacima i do 60% bolesnika razvije primarnu ili sekundarnu neučinkovitost lijeka.

Ispitanici i metode Analizirali smo podatke bolesnika liječenih biološkim lijekovima u Zavodu za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju KB Dubrava, a za praćenje aktivnosti bolesti korišten je DAS28CRP. U ispitivanje je uključeno 88 bolesnika (25 muškaraca (28%) i 63 žene (72%)).

Rezultati Kod 39 bolesnika (44%), 10 muškaraca i 29 žena, učinjena je promjena jednog biološkog lijeka u drugi. Od tih 39 bolesnika, 77% ih je postiglo zadovoljavajuću remisiju na drugoj liniji liječenja, a kod sedam bolesnika (18%) uveden je treći biološki lijek, dok su dva bolesnika morala biti prebačena na 4. ili 5. lijek.

Zaključak Najčešći razlog prekida primjene terapije bila je klinička neučinkovitost, tj. visoka aktivnost bolesti. Jedan bolesnik razvio je anafilaksiju, kod tri bolesnika utvrđena je radiološka progresija bolesti, dva su bolesnika razvila eritem na mjestu aplikacije, a jedan bolesnik je razvio psihotičnu reakciju. Nismo pronašli statistički značajnu razliku uspoređujući vrijednosti serumskih biljega RF i antiCCP između bolesnika koji su liječeni jednim biološkim lijekom u odnosu na one kod kojih je učinjena promjena lijeka.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, biološka terapija, učinkovitost

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

PREDIKTORI IZVANBOLNIČKE SMRTI U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

PREDICTORS OF OUT-OF-HOSPITAL DEATH OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Ivan Padjen¹, Marijan Erceg², Mislav Cerovec¹, Miroslav Mayer¹, Ranko Stevanović², Branimir Anić¹

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

² Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Rockefellerova 7, 10000 Zagreb

Uvod Smrt izvan bolnice u bolesnika s kroničnom bolešću može biti pokazatelj blaže bolesti, slabije dostupnosti zdravstvene skrbi i/ili slabije suradljivosti bolesnika. Cilj istraživanja je utvrditi razmjer i prediktore umiranja bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) izvan bolnice.

Ispitanici i metode Analizirana je medicinska dokumentacija 90 bolesnika sa SLE-om praćenih u Zavodu, umrlih od 2002. do 2011. godine. Analizirani su demografski podaci, klasifikacijski kriteriji ACR-a, oštećenje prema indeksu SLICC/ACR-a te uzroci smrti. Univarijatno su analizirane razlike između bolesnika umrlih izvan bolnice i u bolnici. Multivarijatnom logističkom regresijom utvrđeni su prediktori umiranja izvan bolnice.

Rezultati Smrt izvan bolnice zabilježena je u 27/90 bolesnika. Parametar povezan sa smrću izvan bolnice je dulje vrijeme proteklo od zadnjeg pregleda reumatologa do smrti, dok su sa smrću u bolnici povezani nefrotski sindrom i prisutnost cilindara u urinu bilo kada tijekom bolesti, snižena glomerularna filtracija, plućna hipertenzija, periferno vaskularno oštećenje i smrt uslijed aktivne bolesti te uslijed infekcije ($p < 0.05$). Prediktivna uloga duljine razdoblja od zadnjeg pregleda do smrti potvrđena je u multivarijatnom modelu (omjer izgleda 2,51 za smrt izvan bolnice, 95%-tni interval pouzdanosti 1,28–4,91), dok uloga preostalih parametara nije potvrđena. Plućna hipertenzija kao kategorija oštećenja i infekcija kao uzrok smrti nisu uključeni u model zbog njihove pojave isključivo u bolesnika umrlih u bolnici.

Zaključak Dulje razdoblje od zadnjeg pregleda reumatologa do smrti moglo bi biti povezano s većom vjerojatnošću smrti izvan bolnice, dok su plućna hipertenzija i smrt uslijed infekcije zabilježeni isključivo u bolesnika umrlih u bolnici.

Ključne riječi: sistemski eritemski lupus, mjesto smrti, uzrok smrti, infekcija, plućna hipertenzija

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

UTJECAJ AKTIVNOSTI BOLESTI I FUNKCIONALNE ONESPOSOBLJENOSTI PACIJENATA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM NA RAZINU ZADOVOLJSTVA PRUŽENOM POLIKLINIČKOM USLUGOM

INFLUENCE OF DISEASE ACTIVITY AND FUNCTIONAL DISABILITY OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ON DEGREE OF SATISFACTION WITH CARE IN AN OUTPATIENT CLINIC

Mirna Reihl¹, Darija Čubelić², Miroslav Mayer², Branimir Anić²

¹ Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, Opća županijska bolnica Vukovar i bolnica hrvatskih veterana, Županijska 35, 32000 Vukovar

² Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Uvod Reumatoidni artritis (RA) je bolest koja zahtjeva pomno praćenje učinkovitosti terapije i kvalitete života bolesnika. Cilj istraživanja je utvrditi utjecaj aktivnosti bolesti na percepciju zadovoljstva bolesnika, evaluirati zadovoljstvo bolesnika odnosom liječnik-pacijent te identificirati čimbenike koji utječu na razinu zadovoljstva.

Ispitanici i metode Presječna opservacijska neintervencijska studija uključuje 53 konsektivna bolesnika s RA koji dolaze na redovne ambulantne preglede. Prije pregleda bolesnici su ispunili standardizirani Upitnik o zadovoljstvu pacijenata i Upitnik o procjeni općeg zdravstvenog stanja (HAQ). Bolesnici su prema rezultatima HAQ upitnika podijeljeni u tri skupine, a prema skorovima DAS 28 u skupine remisije i aktivne bolesti.

Rezultati Rezultati su pokazali kako su bolesnici u velikoj mjeri zadovoljni pruženom uslugom, s prosječnom ocjenom ukupnog zadovoljstva koja je iznosila 4,001 na skali do 5. Najviše ocjene postignute su u kategorijama tehničke kvalitete i kompetentnosti liječnika (4,5) te stava liječnika prema bolesniku (4). Najniže ocjene odnosile su se na nemogućnost lakog telefonskog pristupa ili izvanredne konzultacije (3,1) te na duljinu čekanja u čekao-nici (3) kao i informiranost o nuspojavama lijekova (3,1). Razina aktivnosti bolesti mjerena prema skorovima DAS 28 nije bitno utjecala na stupanj zadovoljstva bolesnika. Nasuprot tome, bolesnici koji su prema upitniku HAQ uvršteni u skupinu teške do vrlo teške onesposobljenosti, javljaju nešto niži stupanj zadovoljstva u svim ispitivanim kategorijama (3 do 7,4 % niže ocjene).

Zaključak Bolesnici s višim stupnjem onesposobljenosti javljaju nižu razinu zadovoljstva liječničkom skrbi. Zadovoljstvo stručnom uslugom pruženom u specijalističkoj skrbi može doprinijeti poboljšanju percepcije zadovoljstva pacijenata kvalitetom života.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, aktivnost bolesti, zadovoljstvo pacijenata

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

NAŠA ISKUSTVA U LIJEČENJU BOLESNIKA INHIBITOROM INTERLEUKINA-17A, SECUKINUMABOM

OUR EXPERIENCE IN TREATING PATIENTS WITH INTERLEUKIN-17A ANTAGONIST, SECUKINUMAB

Katarina Borić¹, Ivona Božić¹, Dijana Perković¹, Mislav Radić¹, Daniela Marasović-Krstulović¹, Ivana Erceg¹, Dušanka Martinović Kaliterna¹

¹ *Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split*

Secukinumab, blokator interleukina-17A, od 2015. godine ima indikaciju u Republici Hrvatskoj za liječenje psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i psorijaze. U Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinike za interne bolesti KBC Split od kolovoza 2016. do rujna 2017. liječeno je ukupno četrnaest bolesnika. Među njima je pet žena i devet muškaraca, srednje životne dobi pedeset i dvije godine (min 31, max 68). Radi se o devet bolesnika oboljelih od psorijatičnog artritisa i pet bolesnika oboljelih od ankilozantnog spondilitisa kod kojih smo započeli liječenje secukinumabom nakon neodgovarajućeg odgovora na liječenje klasičnim DMARD-ovima i/ili TNF alfa blokatorima. Kod troje bolesnika oboljelih od psorijatičnog artritisa, radilo se o prvoj biološkoj terapiji, a kod ostalih bolesnika je secukinumab uveden nakon neuspjeha liječenja drugom biološkom terapijom. Svi bolesnici su liječeni po preporukama, osim jedne bolesnice oboljele od ankilozantnog spondilitisa, koja je prethodno liječena sa više bioloških lijekova, a kojoj je odobreno liječenje secukinumabom u dozi od 300 mg/mjesečno nakon djelomičnog odgovora na liječenje u manjoj dozi. Kod jedne bolesnice oboljele od psorijatičnog artritisa kod koje je također ranije provedeno liječenje sa više bioloških lijekova, lijek je isključen zbog primarne neučinkovitosti. Uz terapiju secukinumabom svi bolesnici imaju dodatnu terapiju jednim ili više lijekova DMARDs skupine, a osam bolesnika je i na niskim dozama kortikosteroida. Visoke vrijednosti laboratorijskih upalnih parametara bilježe se kod bolesnika sa ankilozantnim spondilitisom pred uvođenje terapije secukinumabom, dok se tri mjeseca potom uočava postepeno sniženje istih. Kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom ni pred početak, kao ni tijekom liječenja nije uočena povišena razina laboratorijskih upalnih parametara. No, kod potonjih se opaža značajna regresija kožnih psorijatičnih promjena. Također, tri mjeseca od početka liječenja secukinumabom, upitnicima o aktivnosti bolesti zabilježeno je prosječno poboljšanje rezultata indeksa BASFI za 58%, BASDAI za 52%, DAS28 (SE) za 57%. Tijekom liječenja uočena je svega jedna nuspojava, blagi oblik celulitisa potkoljenice kod bolesnika, kod kojeg se po sanaciji novonastalog procesa, nastavila aplikacija terapije secukinumabom. U ovom kratkom vremenskom razdoblju bilježimo pozitivan učinak secukinumaba sa dobrom podnošljivošću lijeka i minimalnim brojem nuspojava.

Ključne riječi: interleukin 17 receptor A, secukinumab, ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

PRIKAZ BOLESNICE SA cANCA VASKULITISOM BEZ ZAHVAĆANJA DIŠNIH PUTEVA

CASE REPORT OF THE PATIENT WITH CANCA VASCULITIS WITHOUT AIRWAY INVOLVEMENT

Željka Kardum¹, Višnja Prus¹, Jasminka Milas Ahić¹, Ivana Kovačević¹, Ana Marija Lukinac¹, Kristina Stranski Kovačević¹, Ana Kovač¹

¹ *Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek, J. Huttlera 4 31000 Osijek*

ANCA vaskulitisi (AAV) su vaskulitisi malih krvnih žila, karakterizirani nekrotizirajućom upalom malih krvnih žila i ANCA protutijelima. cANCA protutijela usmjerena su na proteinazu 3 (PR-3) i karakteristična su za granulomatozu sa poliangitisom, premda njihova uloga u imunopatologiji bolesti još uvijek nije razjašnjena, jer visok titar protutijela može perzistirati, premda nema znakova aktivnosti bolesti. Granulomatoza sa poliangitisom (GPA) karakterizirana je granulomatoznom upalom koja zahvaća gornji i donji respiratorni trakt, uz nekrotizirajući vaskulitis koji zahvaća male i srednje velike krvne žile i često prisutan nekrotizirajući glomerulonefritis. Prikazujemo bolesnicu u dobi od 45 godina sa simptomima palpabilne nekrotizirajuće purpore, febrilitetom uz oligoartritis, povišenih upalnih parametara, hipergamaglobulinemiju, anemiju kronične bolesti i eritrocituriju. Učinjena je seroimunološka obrada, te su nađena visoko pozitivna cANCA protutijela (cANCA 771). Biopsijom

bubrega nađen je fokalni, proliferativni nekrotizirajući pauci imuni glomerulonefritis. Bolesnica od samog početka bolesti je bez simptoma zahvaćanja respiratornih puteva, učinjen je RTG grudnih organa u potpunosti uredan, uz neupadljiv nalaz CT paranazalnih šupljina. Postavljena je dijagnoza cANCA vaskulitisa i započeto indukcijsko liječenje visokim dozama glukokortikoida i ciklofosfamidom iv, uz koje je postignuta remisija, premda i dalje perzistiraju povišene vrijednosti cANCA (cANCA 440). U ovom radu prikazana je bolesnica sa neobičnom prezentacijom cANCA vaskulitisa, uz prisutnu palpabilnu, nekrotizirajuću purpuru, artritis i brzo-progresivni glomerulonefritis, koji govore u prilog dijagnoze GPA, međutim bez zahvaćanja dišnih puteva, koji su najčešće primarna manifestacija bolesti.

Ključne riječi: ANCA vaskulitis, cANCA protutijela, granulomatoza sa poliangitismom

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

USPOREDBA LIJEČENJA NEUROPATSKE BOLI U BOLESNIKA S OSTEOARTRITISOM U RAZDOBLJU IZMEĐU 2012. I 2016. GODINE

TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS-COMPARISON IN PERIOD FROM 2012 TO 2016

Vjera Šakić¹, Majda Golob², Ivan Marković², Davorin Šakić³, Melanie-Ivana Čulo², Ana Gudelj Gračanin², Joško Mitrović², Silva Pukšić², Jadranka Morović-Vergles²

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10 000 Zagreb

² Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

³ Centar za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu s reumatologijom, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

Uvod U KB Dubrava, u Centru za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, 2012. godine provedeno je istraživanje s ciljem utvrđivanja udjela bolesnika oboljelih od osteoartritisa koljena koji su imali komponentu neuropatske boli. Od ukupno 122 bolesnika uključena u istraživanje 48 je zadovoljilo kriterije za neuropatsku bol. Važno je istaći da u tom razdoblju niti jedan bolesnik nije liječen opioidima, antiepilepticima, anksioliticima ili antidepressivima, dakle, lijekovima koji su prema novijim istraživanjima adekvatni u kupiranju neuropatske boli.

Ispitanici i metode Nakon 4 godine evaluirali smo liječenje bolesnika s elementima neuropatske boli. Iz skupine bolesnika iz 2012. godine u istraživanje je uključeno 48 onih koji su prema rezultatima painDETECT upitnika imali ili možda imali prisutnu komponentu neuropatske boli. Bolesnici su ambulantno ispunili painDETECT upitnik kojim smo procijenili je li došlo do promjene udjela neuropatske boli između dvije skupine bolesnika s evidentiranim postojanjem neuropatske boli. Učinjena je i reevaluacija farmakoterapije.

Rezultati U skupini bolesnika s prisutnom komponentnom neuropatske boli statistički je češća primjena lijekova specifičnih za liječenje te vrste boli. Međutim ta skupina bolesnika, prema ASSESS upitniku i dalje nije bila zadovoljna uspjehom liječenja. Iako nije došlo do promjene udjela bolesnika s prisutnom komponentom neuropatske boli, bez obzira na vrstu primijenjene farmakoterapije, došlo je do promjene karaktera boli.

Zaključak Iako specifična farmakoterapija nalazi svoje mjesto u liječenju neuropatske boli i dalje učinkovito liječenje neuropatske boli u OA nije zadovoljeno.

Ključne riječi: neuropatska bol, osteoartritis, painDETECT

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

OTKRIVANJE MEHANIZAMA REUMATSKE BOLESTI SEKVENCIONIRANJEM CJELOKUPNOG EGZOMA

ELUCIDATION OF RHEUMATIC DISEASE MECHANISMS BY WHOLE EXOME SEQUENCING

Lovro Lamot¹, Kristina Gotovac Jerčić², Antonela Blažeković², Mandica Vidović³, Mirta Lamot³, Fran Borovečki², Miroslav Harjaček¹

¹ Zavod za Kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice, Vinogradska cesta 29, Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, Zagreb;

² Odjel za funkcionalnu genomiku, Centar za translacijska i klinička istraživanja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, Zagreb

³ Zavod za Kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice, Vinogradska cesta 29, Zagreb

Uvod Klavikularna kortikalna hiperostoza (CCH) rijetka je bolest nepoznate etiologije i ishoda, klinički karakterizirana bolnošću i/ili oticanjem klavikule. Ispitivanje genskoga izražaja na sitnopolju u bolesnika s CCH pokazalo je razlike za 974 gena uključena u različite upalne procese, dok je qRT-PCR analiza potvrdila pojačan izražaj

TRPM3 i TRPM7 gena te niži izražaj ERBB2. K tome, imunofluorescentna mikroskopija pokazala je značajno pojačan signal TRPM3 proteina u krvnim stanicama bolesnika. Kako bi se utvrdilo da li postoje varijante gena koje bi mogle uzrokovati bolest, potrebno je provesti i sekvencioniranje cjelokupnog egzoma (WES).

Ispitanici i metode Genomska DNA izolirana je iz krvi tri bolesnika s CCH. Sekvencioniranje egzoma učinjeno je pomoću Nextra Rapid Capture Exome Kit na HiSeq 2000 sekvencioneru sljedeće generacije. Dobivene varijante su obilježene i filtrirane pomoću programa Variant Studio i Variant Interpreter.

Rezultati WES analizom u bolesnika s CCH otkriveno je 428 zajedničkih identičnih varijanti, od kojih 30 nije povezano s genom, 121 je u ZNF717 genu i 277 je raspoređeno u 63 druga gena. Jedna heterozigotna varijanta u CTBP2, jedna u HYDIN i šest u ZNF717 genu klasificirane su kao vjerojatno patogene.

Zaključak WES analiza pokazala je da se većina vjerojatno patogenih varijanti nalazi u ZNF717 genu. Navedeni gen kodira Kruppel-associated box (KRAB) zinc-finger protein koji spada u veliku grupu transkripcijskih regulatora te je stoga uključen u regulaciju krucijalnih fizioloških i patoloških procesa. Mnogi aspekti navedenih proteina, poput uloge u upalnom procesu, nisu još poznati, no smatra se kako pojačavaju dostupnost DNK i transkripciju proupalnih gena. Ako još k tome dodamo i mogući utjecaj na opažene promjene u izražaju gena, svi navedeni procesi mogli bi doprinijeti razvoju CCH.

Ključne riječi: sekvencioniranje sljedeće generacije, genetske varijacije, upalne bolesti, reumatske bolesti, autoinflamatorne bolesti

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

TERAPIJA IMUNOGLOBULINIMA U REUMATOLOŠKIM BOLESTIMA – ISKUSTVO KBC ZAGREB

IMMUNOGLOBULIN THERAPY IN RHEUMATIC DISEASES – EXPERIENCE OF UHC ZAGREB

Boris Karanović¹, Dubravka Bosnić¹, Mirna Sentić¹, Miroslav Mayer¹, Marko Barešić¹, Mislav Cerovec¹, Branimir Anić¹

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb

Upotreba imunoglobulina dugo je poznata kao supstitucijska terapija u imunodeficientnim stanjima, no sve više pažnje se posvećuje njihovom imunomodulacijskom djelovanju i upotrebi u reumatološkim bolestima. Prikaz. U Dnevnoj bolnici Zavoda za imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb od svibnja 2014. godine do svibnja 2017. godine imunoglobulinima liječeno je 117 bolesnika. Četrdeset i dvoje bolesnika liječeno je zbog primarne imunodeficijencije, 66 bolesnika zbog osnovne reumatološke bolesti te je 9 bolesnika liječeno imunomodulacijom ili supstitucijom uslijed drugih stanja kao što su limfoproliferativne bolesti, enteropatija, multipla skleroza i neonatalna hemokromatoza. Preminulo je 20 bolesnika. Od 66 bolesnika s reumatološkom bolešću, 36 ih je liječeno imunomodulacijskom, a 30 bolesnika supstitucijskom terapijom. Liječeni su bolesnici s osnovnom dijagnozom sistemskog eritemskog lupusa, vaskulitisa, dermatomiozitisa i polimiozitisa, IgG4 bolesti, sistemske skleroze, UCTD, MCTD, autoinflamatornog sindroma te pridruženih stanja kao što su autoimune citopenije, hipogamaglobulinemije uzrokovane nefrotskim sindromom i imunosupresivnom terapijom. Zaključak. Imunoglobulini se kao terapija odobrena od strane Food and Drug Administration koriste se u liječenju primarnih humoralnih imunodeficijencija, imune trombocitopenije, Kawasakijske bolesti, kronične inflamatorne demijelinizirajuće polineuropatije, Guillain-Barréovog sindroma te B stanične kronične limfatične leukemije. Međutim, sve veće značenje poprimaju u liječenju i drugih bolesti, te su tako opisani povoljni ishodi liječenja vaskulitisa, miozitisa, sistemskog eritemskog lupusa, katastrofičnog antifosfolipidnog sindroma te juvenilnog idiopatskog artritisa.

Ključne riječi: imunoglobulini, upalne reumatske bolesti

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

SAFETY PROFILE OF BARICITINIB IN PATIENTS WITH ACTIVE RA: AN INTEGRATED ANALYSIS

SIGURNOSNI PROFIL BARICITINIBA KOD BOLESNIKA S AKTIVNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM:
OBJEDINJENA ANALIZA

J. Smolen¹, M. Genovese², T. Takeuchi³, D. Hyslop⁴, W. L. Macias⁴, T. P. Rooney⁴, L. Chen⁴, C. Dickson⁴, J. Riddle⁴, T. Cardillo⁴, K. Winthrop⁵, P. Bronic (non author presenter)⁴

¹ Medical University of Vienna, Vienna, Austria

² Stanford University School of Medicine, Palo Alto, United States

³ Keio University, Tokyo, Japan

⁴ Eli Lilly & Co., Indianapolis

⁵ Oregon Health Sciences University, Portland, United States

Introduction Baricitinib (bari; an oral JAK 1/JAK 2 inhibitor) is in development for patients (pts) with active RA. The aim of this study was to assess the safety of bari in pts with active RA across 8 completed studies (4 Ph3, 3 Ph2, 1 Ph1b) and 1 ongoing long-term extension (LTE) study.

Patients and Methods Primary safety analysis was based on 6 studies with bari 4 mg QD and placebo (PBO) arms and dose response assessments on 4 studies with bari 2 and 4 mg QD and PBO arms. In addition, the all-bari RA set included all patients exposed to any bari dose. 2 studies contained active comparators.

Results 3464 pts were exposed to bari (4214 pt-yrs (PY)); 2166 pts (62.5%) >1 yr; 467 (13.5%) >2 yrs). In controlled periods of the program, no increases in deaths, AEs leading to study drug discontinuation, malignancies, MACE, or serious infections were seen for bari vs PBO/active treatment. Herpes zoster was reported more frequently for bari vs PBO. In randomized, controlled periods of the program, TB was reported in 2 pts: 1 bari 4 mg, 1 adalimumab; in uncontrolled periods, 6 TB events were reported (bari 4 mg: 2 with incomplete TB screening, 3 without organism confirmed). All TB occurred in endemic areas. Two GI perforations were reported (0.05/100 PY). Bari treatment has been associated with changes in selected hematology/clinical chemistry analytes; few patients (<1%) discontinued due to abnormal lab results. There was no observed increased risk over time for the above outcome measures with longer exposure.

Conclusion In the context of reported efficacy, bari had an acceptable safety profile in pts with moderate-to-severe active RA. Acknowledgement: Abstract previously presented at EULAR 2016 (8–11 June, London) and published in *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):243–4.

Key words: Baricitinib, rheumatoid arthritis, phase 3 trial, clinical trial

Conflict of interest statement: J. Smolen Grant/research support from: AbbVie, Janssen, Eli Lilly and Company, MSD, Pfizer, Roche, Consultant for: Abbvie, Amgen, Astra-Zeneca, Astro, Celgene, Celtrion, Glaxo, ILTOO, Janssen, Lilly, Medimmune, MSD, Novartis-Sandoz, Pfizer, Roche, Samsung, Sanofi, UCB, M. Genovese Grant/research support from: AbbVie, Astellas, Eli Lilly and Company, Galapagos, Pfizer, Vertex, Consultant for: AbbVie, Astellas, Eli Lilly and Company, Galapagos, Pfizer, T. Takeuchi Grant/research support from: Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Eli Lilly and Company, Consultant for: Eli Lilly and Company, D. Hyslop Shareholder of: Eli Lilly and Company, Employee of: Eli Lilly and Company, W. Macias Shareholder of: Eli Lilly and Company, Employee of: Eli Lilly and Company, T. Rooney Shareholder of: Eli Lilly and Company, Employee of: Eli Lilly and Company, L. Chen Shareholder of: Eli Lilly and Company, Employee of: Eli Lilly and Company, C. Dickson Shareholder of: Eli Lilly and Company, Employee of: Eli Lilly and Company, J. Riddle Shareholder of: Eli Lilly and Company, Employee of: Eli Lilly and Company, T. Cardillo Shareholder of: Eli Lilly and Company, Employee of: Eli Lilly and Company, K. Winthrop Grant/research support from: BMS, Pfizer, Consultant for: BMS, Pfizer, Eli Lilly and Company, Abbvie, Galapagos

DURABILITY AND MAINTENANCE OF EFFICACY FOLLOWING PROLONGED TREATMENT WITH BARICITINIB

TRAJNOST I POSTOJANOST UČINKOVITOSTI LIJEKA NAKON PRODULJENOG LIJEČENJA BARICITINIBOM

J. S. Smolen¹, Z. Li², R. Klar³, L. Xie⁴, D. Walker⁴, A. Ghizdavescu⁴, R. Ortmann⁴, M. Dougados⁵, P. Bronic (non author presenter)⁴

¹ Medical University of Vienna, Vienna, Austria

² Peking University People's Hospital, Beijing, China

³ Quintiles IMS Holdings, Inc., Durham

⁴ Eli Lilly and Company, Indianapolis, United States

⁵ Hôpital Cochin, Paris Descartes University, Paris, France

Introduction Baricitinib (bari) demonstrated clinical efficacy in Ph3 trials in RA patients (pts) naïve to DMARDs (RA-BEGIN); and in RA pts with inadequate response to conventional synthetic DMARDs (RA-BEAM and RA-BUILD) or biologic DMARDs (RA-BEACON). This study evaluated the durability and maintenance of efficacy over an additional 96weeks (wks) of bari treatment.

Pateints and methods Pts included were those randomised to bari in an originating study, completed that study without rescue (52wks in RA-BEGIN or RA-BEAM; 24wks in RA-BUILD or RA-BEACON), and entered the long-term extension (LTE) study ≥ 96 wks prior to data cut-off. Durability of response was evaluated as pts achieving low disease activity (LDA) of SDAI ≤ 11 and minimal clinically important difference (MCID) of HAQ-DI improvement ≥ 0.22 . Maintenance of response was evaluated as proportion of pts who had responded to bari at entry into LTE and maintained response at wk96. Data are also provided for pts who had not responded to bari at entry into LTE who achieved response.

Results Approximately half the pts in the durability analyses were categorized as LDA by wk24 and the proportion of pts in the LDA category were similar or higher at wk96. Three quarters of pts across groups demonstrated HAQ-DI improvement by wk12, more than half achieved MCID at wk96. Most responders at entry into LTE maintained their response through wk96. More than 25% of SDAI and HAQ-DI nonresponders at entry into LTE achieved response after 96wks of treatment.

Conclusion These data provide further evidence of the effectiveness of bari treatment in achievement of meaningful clinical control of disease activity long term. Acknowledgement: Abstract previously presented at EULAR 2017 (14–17 June, Madrid) and published in *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(2):515–6.

Key words: Baricitinib, rheumatoid arthritis, phase 3 trial, clinical trial

Conflict of interest statement: J. Smolen Grant/research support from: Abbvie, Janssen, Eli Lilly and Company, MSD, Pfizer, Roche, Consultant for: Abbvie, Amgen, Astra-Zeneca, Astro, BMS, Celgene, Celltrion, Chugai, Gilead, Glaxo, ILTOO, Janssen, Eli Lilly and Company, Medimmune, MSD, Novartis-Sandoz, Pfizer, Roche, Samsung, Sanofi, UCB, Speakers bureau: Abbvie, Amgen, Astra-Zeneca, Astro, BMS, Celgene, Celltrion, Chugai, Gilead, Glaxo, ILTOO, Janssen, Eli Lilly and Company, Medimmune, MSD, Novartis-Sandoz, Pfizer, Roche, Samsung, Sanofi, UCB, Z. Li: None declared, R. Klar Employee of: Quintiles IMS Holdings, Inc., L. Xie Employee of: Eli Lilly and Company, D. Walker Employee of: Eli Lilly and Company, A. Ghizdavescu Employee of: Eli Lilly

and Company, R. Ortmann Employee of: Eli Lilly and Company, M. Dougados Grant/research support from: Abbvie, Pfizer, Eli Lilly and Company, Novartis, UCB, Merck, Roche, BMS, Consultant for: Abbvie, Pfizer, Eli Lilly and Company, Novartis, UCB, Merck, Roche, BMS.

ANALIZA MODELA ZA UPUĆIVANJE PACIJENATA U AMBULANTU ZA RANI ARTRITIS I SPONDILOARTROPATIJE KBC-A ZAGREB U RAZDOBLJU OD 2012. DO 2017. GODINE

THE ANALYSIS OF AN EDUCATION-BASED PATIENT REFERRAL MODEL TO THE UHC ZAGREB EARLY ARTHRITIS AND SPONDYLOARTHROPATHIES CLINIC IN THE YEARS BETWEEN 2012 AND 2017

Krešimir Rukavina¹, Ivan Padjen¹, Mislav Cerovec¹, Miroslav Mayer¹, Branimir Anić¹

¹ *Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb*

Uvod Upalne reumatske bolesti prepoznate su kao važan uzrok morbiditeta i mortaliteta. Brzo postavljanje dijagnoze i rani početak liječenja bitno utječu na ishod bolesti. S idejom ranog i boljeg probira pacijenata u našem Zavodu je 2011. godine pokrenuta ambulanta za rani artritis i spondilartropatije, a godinu kasnije i niz tečajeva namijenjenih liječnicima obiteljske medicine s ciljem pravovremenog prepoznavanja i upućivanja bolesnika reumatologu.

Ispitanici i metode Od 2012. do 2017. godine, gotovo 400 primarnih liječnika je sudjelovalo u 40 tečajeva, a sudionicima su dodijeljeni standardizirani obrasci za upućivanje u našu ambulantu. Preliminarnom analizom praćenja ishoda upućenih bolesnika prikazujemo strukturu morbiditeta unutar kohorte.

Rezultati U navedenom razdoblju 79 liječnika je uputilo na pregled 166 bolesnika. Zbog nepotpune dokumentacije, nedolaska na zakazani pregled ili kontrolu, 23 bolesnika nije uvršteno u završnu analizu. Od 143 bolesnika 9 nema lokomotorne ili upalne reumatske tegobe, 37 ima mehaničke tegobe, 8 nespecifične artralgijske, a 89 (62%) ima upalnu reumatsku bolest. Najviše ih ima neki oblik artritisa (N=59; 66%): reumatoidni artritis (49%), nediferencirani artritis (44%), giht (7%). Slijede spondiloartropatije (N=26; 29%): nediferencirane (50%), psorijatički artritis (23%), ankilozantni spondilitis (19%), reaktivni artritis (8%). Najmanje bolesnika ima neku drugu definiranu kolagenozu (7%).

Zaključak Rezultati pokazuju da dobro organizirana ambulanta povezana s jednostavnim edukacijskim programom rezultira odličnim probirom relativno malog broja incidentnih bolesnika, što nije slučaj s modelima baziranim na samostalnom javljanju pacijenata izravno reumatologu. Model predlažemo kao platformu za razvoj nacionalnog sustava prioritnog naručivanja reumatoloških bolesnika.

Ključne riječi: rani artritis, spondiloartropatije, model upućivanja

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

POJAVNOST KARDIOVASKULARNIH FAKTORA RIZIKA U BOLESNIKA S PSORIJATIČNIM ARTRITISOM – RETROSPEKTIVNA ANALIZA HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA U RAZDOBLJU 2010.–2015.

INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS – RETROSPECTIVE ANALYSIS OF HOSPITALIZED PATIENT IN 2010–2015 PERIOD

Frane Grubišić¹, Hana Skala Kavanagh¹, Anita Kanižaj², Slavko Dragičević³, Ines Doko¹, Simeon Grazio¹

¹ *Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, Zagreb*

² *Odjel za ortopediju i traumatologiju s fizikalnom medicinom, OB Bjelovar, Bjelovar*

³ *Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Thalassotherapia Crikvenica, Crikvenica*

Uvod Bolesnici s upalnim reumatskim bolestima, uključujući i psorijatični artritis (PsA) imaju povišeni rizik aterosklerotske kardiovaskularne (KV) bolesti, što u usporedbi s općom populacijom za posljedicu može imati viši morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih oboljenja.

Ispitanici i metode Osnovni je cilj ovog presječnog opservacijskog retrospektivnog istraživanja je bio utvrditi pojavnost i broj vodećih KV faktora rizika u bolesnika oboljelih od PsA, koji su bili hospitalizirani na Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu, u razdoblju 01.01.2010–31.12.2015. god. Analizirani slijedeći podaci: sociodemografski i klinički podaci, postojeći KV rizični faktoria, te prehtodni osobni i obiteljski KV događaji i faktori rizika.

Rezultati Obradeni su podaci za 291 bolesnik s PsA (97 muškraca i 194 žene) prosječne životne dobi 56,4±11,9 godina, dok je trajanje bolesti bilo 6,13±4,59 god. Podaci o KV rizičnim faktorima su slijedeći: pušači –25,20%, šećerna bolest – 8,6%, arterijska hipertenzija – 50,52%, hiperlipidemija –62,58,3% (najčešći nalaz u lipidogramu je povišeni ukupni kolesterol). U osobnoj anamneziprethodni KV događaji su bili: 6 je bolesnika preboljelo infarkt miokarda, a 12 bolesnika cerebrovaskularni inzulat. Pozitivnu obiteljsku anamnezu na KV događaje i faktore rizika u prvih srodnika navelo je 38 bolesnika (najčešće: 22 – infarkt miokarda).

Zaključak Bolesnici s PsA relativno često imaju KV faktore rizika, u našoj skupini najzastupljenije su bile hiperlipidemija i arterijska hipertenzija. Pridodamo li tome pozitivnu osobnu i obiteljsku anamnezu na KV događaje može se zaključiti da ti bolesnici imaju relativno visok rizik za KV oboljenja, o čemu treba voditi računa u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Ključne riječi: artritis, psorijatični; rizik, kardiovaskularni; pojavnost

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

SLOŽENOST ODREĐIVANJA I VAŽNOST IZVJEŠTAVANJA ANTI-DFS70 ANTITIJELA

THE COMPLEXITY OF ASSESSMENT AND THE IMPORTANCE OF REPORTING OF ANTI-DFS70 ANTIBODY

Nada Tomić Sremec¹, Ana Kozmar¹

¹ KBC Zagreb, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Odjel za laboratorijsku imunologiju, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska

Uvod Antinuklearna antitijela (ANA) su karakteristična za sistemske autoimune bolesti, a metoda izbora za pretraživanje seruma je indirektna imunofluorescencija (IIF) na HEp-2 stanicama. Pozitivna ANA se mogu naći kod 20–30% zdravih ispitanika. Za dio pozitivnih ANA su odgovorna antitijela na DFS70 nazvana po „dense fine speckled“ obrascu IIF. Anti-DFS70 antitijela se pronalaze s vrlo niskom učestalošću kod bolesnika sa sistemskim autoimunim bolestima, te stoga mogu biti koristan dijagnostički biljeg njihova isključenja.

Ispitanici i metode U istraživanje je uzeto 79 uzoraka seruma pacijenata koji su pokazivali ANA „dense fine speckled“ obrazac IIF. Uzorci su testirani na prisutnost anti-DFS70 antitijela kemiluminiscentnim imunotestom (Quanta Flash, Inova Diagnostics) i ELISA testom (Euroimmun). ANA/ENA specifična antitijela (dsDNA, histoni, SS-A, SS-B, Sm, U1-RNP, DNA-topo1, Jo1, CENP B) određena su AtheNA-ANA multipleks metodom.

Rezultati Od 79 spomenutih uzoraka svi su bili negativni na specifičnih 9 testiranih ANA antitijela. U rutini istom multipleks potvrdnom metodom u 30–40% svih ANA IIF pozitivnih uzoraka dokažemo specifično protutijelo. U 24 (24/79, 30%) uzorka dokazano je DFS70 antitijelo.

Zaključak Iako je DFS obrazac IIF preporučeni obrazac izvještavanja ANA, potvrdna metoda DFS70 je nužna za izvještavanje o ovom antitijelu. Iako uloga DFS70 nije do kraja razjašnjena, navedeni način izvještavanja u budućnosti bi mogao imati značajan utjecaj na postupanje s pacijentima kod kojih postoji sumnja na ANA povezane sistemske autoimune bolesti. Izolirani nalaz DFS70 antitijela, uz procjenu kliničara, može poslužiti kao biljeg isključenja sistemskih autoimunih bolesti te posljedično ograničiti nepotrebno ponavljanje seroloških laboratorijskih pretraga i pomoći kliničarima u dijagnostičkom algoritmu.

Ključne riječi: DFS70, ANA, sistemske autoimune bolesti

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

VITAMIN D I REUMATOIDNI ARTRITIS

VITAMIN D AND RHEUMATOID ARTHRITIS

Šekib Sokolović¹

¹ KCUS, Klinika za bolesti srca, krvnih žila i reumatizam, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Uvod Reumatoidni artritis (RA) i pored konvencionalne i biološke terapije pokazuje znake aktivnosti i evolutivnosti. Na godišnjem nivou i pored ove terapije pojave se prosječno nove tri koštane uzure. Razlog tome može se objasniti drugim faktorima koji utiču na proinflatornu aktivnost (RA) među kojima je i vitamin D. Obzirom da je nizak nivo vitamina D3 udružen sa povećanom autoimunom aktivnosti, suplementarna terapija u RA može povoljno uticati na remisiju RA.

Ispitanici i metode Ukupno 37 serum pacijenata sa RA ispitivano je na vrijednosti 25 (OH) D3 uz komparativnu grupu od 46 zdravih ispitanika. Rađena je prospektivna komparativna klinička studija. Potom je uključena terapija sa suplementarnim vitaminom D3 prosječno od 4500 ij (4000–5000ij) dnevno u RA skupini, te od 2000 ij u komparativnoj u trajanju od 6 mjeseci.

Rezultati Vrijednosti vitamina D u serumu RA pacijenata su prosječno su iznosili 4,5 ng/ml, dok su vrijednosti u komparativnoj skupini zabilježeni od 16,7 ug/ml. Terapija sa vitaminom D3 dovela je do pune remisije bolesti u 52 pacijenta ili 78%. Vrijednosti Vitamina D3 u RA skupini sa 4,5 ng/ml porastao je na prosječno 9,2, a u komparativnoj na 19,4 ng/ml.

Zaključak Rezultati dobiveni ovom studijom definitivno ukazuju na neophodnost testiranja vrijednosti nivoa vitamina D u serumu pacijenata sa RA te neophodnost primjene suplemenata vitaminom D3 u terapiji RA.

Ključne riječi: vitamin D3, reumatoidni artritis, autoimunost

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

ULTRAZVUČNI PRIKAZI I UČINKOVITOST LIJEČENJA POPLITEALNE CISTE TERAPIJSKOM PUNKCIJOM KOD BOLESNIKA S OSTEOARTRITISOM KOLJENA

ULTRASOUND IMAGES AND EFFICACY OF POPLITEAL CYSTS TREATMENT WITH ULTRASOUND-GUIDED ASPIRATION, FENESTRATION, AND PREDNISOLONE INJECTION IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Sonja Muraja¹, Branko Markulinčić¹

¹ Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Stubičke Toplice

Uvod Bakerova ili poplitealna cista je ispučenje zglobove čahure koljena, a nalazi se između tetive m. semimembranosusa i medijalne glave m. gastroknemiusa. Cilj ovog rada bio je ustanoviti učestalost ciste kod bolesnika s osteoartritisom (OA) koljena i učinkovitost liječenja terapijskom punkcijom uz primjenu metilprednizolona.

Ispitanici i metode U studiju je bilo uključeno 274 ispitanika (140 žena i 130 muškaraca) s OA koljena prosječne dobi 52 godina. Kod bolesnika je učinjen ultrazvučni pregled, a u 85 bolesnika (31%) prikazana je poplitealna cista. Cista je u 95% ispitanika bila udružena sa zglobnim izljevom, a najučestalija je u dobnoj skupini 50–60 godina podjednako u oba spola. Kod 20 bolesnika (10 muškaraca i 10 žena) zbog veličine ciste, izrazite bolnosti i gubitka funkcije te visokog rizika za rupturu primijenili smo terapijsku punkciju. Punkciju smo izvršili pod kontrolom ultrazvuka, evakuirali izljev i potom instilirali 40 mg metilprednizolona u cistu. Punkcija je učinjena u tri navrata u tjednim razmacima. Parametri praćenja bili su intenzitet bola (VAS – vizualna analogna skala), opseg pokreta i WOMAC 3.0 indeks, a analizirani su prije, neposredno nakon i 4 mjeseca nakon završenog liječenja.

Rezultati Analiza rezultata pokazala je statistički značajno poboljšanje kliničkih parametara u svih ispitanika na razini značajnosti $p < 0,05$. Samo kod 2 bolesnika došlo je do recidiva ciste 4 mjeseca nakon liječenja.

Zaključak Poplitealna cista nalazi se u trećine bolesnika s OA koljena, najčešće u dobi od 50–60 godina i gotovo uvijek je udružena sa zglobnim izljevom. Terapijska punkcija pod kontrolom ultrazvuka učinkovita je i sigurna metoda liječenja simptomatske Bakerove ciste.

Ključne riječi: poplitealna, cista, mišićnokoštani, ultrazvuk, terapijska, aspiracija

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

NUTRITIVNI STATUS BOLESNIKA SA SUSTAVNOM SKLEROZOM

NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Doroteja Perić¹, Mislav Radić¹, Dušanka Martinović Kaliterna¹, Dijana Perković¹, Daniela Marasović Krstulović¹, Katarina Borić¹

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti, KBC Split, Šoltanska 1, 21000 Split

Uvod Nutritivni status danas se koristi kao marker za aktivnost i težinu bolesti koji ujedno i predviđa smrtnost u pacijenata sa SSc. Cilj istraživanja bio je odrediti nutritivni status (stupanj malnutricije) bolesnika sa SSc, te odrediti moguću povezanost nutritivnog statusa sa stanjem usne šupljine, sa samoprocijenjenim doživljajem zdravlja, s funkcijskom onesposobljenošću i stupnjem uznapredovalosti bolesti te s težinom kliničke slike i aktivnosti osnovne bolesti.

Ispitanici i metode U istraživanju u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split određivali smo nutritivni status u 17 bolesnika sa SSc uz pomoć Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) alata probira. Tražili smo povezanost nutritivnog statusa pacijenata sa stanjem usne šupljine mjerene OHIP-om 49, sa samoprocijenjenim doživljajem zdravlja mjerenim SF-36 upitnikom te s funkcijskom onesposobljenošću i stupnjem uznapredovalosti bolesti mjerenim SHAQ upitnikom.

Rezultati Od ukupno 17 pacijenata, visoki rizik za razvoj malnutricije procijenjen je u 11 pacijenata, dok je srednji rizik za razvoj malnutricije imalo 6 pacijenata. Jedine značajne razlike ($P < 0,05$) bile su u vrijednostima SHAQ

upitnika. Ispitanici s visokim rizikom malnutricije imali su značajno veće vrijednosti dobivene SHAQ upitnikom. Kod skupine s MUST visokim rizikom malnutricije uočene su značajno češće pozitivne vrijednosti SCL70, negativne ACA vrijednosti, veća aktivnost bolesti te veća učestalost općih, kožnih i zglobnih simptoma.

Zaključak Provedeno istraživanje upućuje na povezanost nutritivnog statusa (stupnja malnutricije) s težinom kliničke slike i aktivnosti osnovne bolesti. Rezultati predstavljaju temelj za istraživanje na većem uzorku bolesnika.

Ključne riječi: sistemska skleroza, nutritivni status, težina bolesti, aktivnost bolesti

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

PREBOLJELI DERMATOMIOZITIS SA SUBKUTANOM KALCINOZOM DIFUZNOG TIPA

SUFFERED DERMATOMIOZITIS WITH SUBCUTANEOUS CALCIUM DIFFUSION TYPE

Blanka Ćuk¹, Antonia Dedo², Kristina Krpina³, Ljiljana Smiljanić Tomičević⁴, Miroslav Mayer⁴, Branimir Anić⁴

¹ Opća bolnica Dr. Ivo Pedišić Sisak; Odsjek za interne bolesti; J.J. Strossmayera 59, 44000 Sisak

² Opća bolnica Dubrovnik; Odsjek za interne bolesti, Dr. Roka Mišetića 2, 20000 Dubrovnik

³ Klinički bolnički centar Zagreb; Klinika za plućne bolesti, Jordanovac ul. 104, 10000 Zagreb

⁴ Klinički bolnički centar Zagreb; Klinika za unutarnje bolesti; Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Kišpatičeva ul. 12, 10000 Zagreb

Prikaz slučaja gospodina M.T.; 46 godišnjeg bolesnika sa opsežnim kalcinozama difuzna rasporeda zaostalih kao posljedica preboljenog dermatomiozitisa u djetinjstvu. Prema anamezi kao dijete bio sklon neurodermatitisu i učestalim respiratornim infekcijama. Tonzilektomiran u 4 godini života, povremeno prisutni eritemi i teleangiektazije kože kapaka. Iste godine se pojavljuju prve tegobe u smislu bolova mišića natkoljenice uz slabost i zamaranja, opisane su i male nekrotične lezije kože bedra. Nalaz učinjene biopsije mišića natkoljenice govorio je u prilog dermatomiozitisa. Bolest je uzimala maha tijekom djetinjstva, u 6-oj godini života primijećeni prvi kalcifikati, redom su se pojavljivali po podlakticama, aksilarno, gluteusima, natkoljenicama te koži abdominalne stjenke. Kalcifikati su se znali upaliti, secenirati, biti bolni, ipak sve manje izražene pojavnosti nakon 18 godine života. Zaostale su posljedice u vidu kontraktura prvenstveno zglobova ramena i kukova, kao i kalcinoze difuznog rasporeda, i popratni ožiljci (Slika 1.,2.). Liječen je po specijalistu pedijatrije do punoljetnosti kada se prestao kontrolirati jer nije imao tegoba. Tijekom djetinjstva liječen je medikamentoznom terapijom kortikosteroida prednizon, dok je metotreksat bio primjenjivan samo kao rezervni lijek, u pogoršanju bolesti, liječen i intenzivnom fizikalnom terapijom, te se aktivno bavio sportom (stolni tenis). Učinjeni su operativni zahvati radi skraćivanja tetivnih vlakana uslijed kontraktura i to: desne Ahilove tetive i tetiva mišića desne koljenske jame (Slika3.). Danas se liječi od hipertenzije, prebolio je srčani infarkt, a ugrađena su 2 stenta. U kroničnoj terapiji: tikagrelor, atorvastatin, trimetazidin, uz antihipertenziv. Trenutno bez tegoba, pregledan u ambulanti Zavoda za kliničku imunologiju po preporuci specijalisti kardiologa.

Ključne riječi: kalcinoza, dermatomiozitis

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

PRIKAZ BOLESNIKA: ANTISINTETAZA SINDROM

CASE REPORT: ANTISYNTHEASE SYNDROME

Ana-Marija Šola¹, Ana Petrović¹, Jelena Ostojić¹, Joško Šemnički¹, Andrea Vukić Dugac²

¹ Specijalna bolnica za plućne bolesti, Rockefellerova 3, Zagreb

² Klinika za plućne bolesti, KBC Zagreb, Jordanovac 104, Zagreb

Antisintetaza sindrom (ASS) je rijetka kronična, autoimuna bolest iz skupine polidermatomiozitisa. Obilježena je anti-JO-1 protutijelima uz miozitis, poliartralgijske, intersticijsku bolest pluća (ILD), vrućicu, Raynaudov fenomen i mehaničarske ruke. Ovdje prikazujemo slučaj antisintetaza sindroma iz pulmološke kliničke prakse.

56-godišnja bolesnica hospitalizirana je zbog dispneje, artralgijske, mijalgije i vrućice. Kliničkim pregledom verificirane su mehaničarske ruke i Raynaudov fenomen uz krepitacije na plućima. Od obrade izdvajam: SE 40 mm/h, RF 49 IU/mL, ANA +, dsDNA -, SS-A i SS-B +, Jo-1 206 AU/mL (+), CK 535 U/L. Spirometrija je pokazala snižene FVC (51%) i DLCO (44%) uz tešku respiratornu insuficijenciju. MSCT toraksa prikaže konsolidacije plućnog parenhima s „ground glass“ uzorkom, cistične lezije i subpleuralne mikronodule. Postavljena je sumnja na intersticijsku bolest pluća u sklopu Sjogren sindroma. Uz terapiju klorokinom i prednizonom postignuto je

kliničko i radiološko poboljšanje, no nakon tri mjeseca nastupa relaps bez odgovora na ciklofosamid. Biopsijom mišića potvrđen je inflamatorni miozitis, a revizijom nalaza postavljena je dijagnoza antisintetaza/Sjogren sindroma. Liječenje je nastavljeno prednizolonom, gamaglobulinima i azatioprinom. Postignuta je remisija koja još uvijek traje. Zaključno, ASS je vrlo rijetka bolest s različitim kliničkim manifestacijama, od kojih je prognostički najvažnija prisutnost ILD. U ovom slučaju radilo se o vrlo rijetkom sindromu preklapanja Sy Sjogren/ASS koji je uz adekvatno liječenje u remisiji. Kod svakog bolesnika s PM/DM potrebno je odrediti anti-Jo-1 uz skrining ILD koji je najčešća manifestacija bolesti i smatra se najvažnijim prognostičkim indikatorom i glavnim uzrokom mortaliteta i morbiditeta.

Ključne riječi: antisintetaza sindrom, anti-JO-1, intersticijska bolest pluća

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

IDIOPATHIC MULTIFOCAL OSTEONECROSIS

IDIOPATSKA MULTIFOKALNA OSTEONEKROZA

Nadica Laktašić-Žerjavić¹, Porin Perić¹, Iva Žagar¹, Kristina Kovač-Durmiš¹, Kristina Potočki², Nikolino Žura³

¹ University of Zagreb, School of Medicine, University Department of Rheumatology and Rehabilitation, Zagreb University Hospital Centre, Kispaticeva 12, 10000 Zagreb, Croatia

² University of Zagreb, School of Medicine, University Department of Radiology, Zagreb University Hospital Centre, Kispaticeva 12, 10000 Zagreb, Croatia

³ University Department of Rheumatology and Rehabilitation, Zagreb University Hospital Centre, Kispaticeva 12, 10000 Zagreb, Croatia

Osteonecrosis or avascular necrosis (AVN) of bone is a pathologic process that results from bone ischemia with consequent bone collapse, joint destruction and secondary osteoarthritis. AVN usually involves the epiphysis of long bones (femoral and humeral head, femoral condyle). Small bones can also be affected (scaphoid, talus, second MT head). Known risk factors are bone trauma, bone stress, corticosteroid therapy, autoimmune diseases (RA, SLE, antiphospholipid syndrome), increased level of serum lipids, organ transplantation, malignancy, pregnancy, hereditary thrombophilia, sickle cell disease, and alcohol abuse. Plain radiographs are usually normal in early stage. MRI is the gold diagnostic standard. Bone scintigraphy and CT are less sensitive. We report on a case of idiopathic multifocal AVN in a 43 years old female patient. At the age of 33 she developed transient osteoporosis of the right hip during last trimester of her third pregnancy that was rapidly resolved with the use of calcitonin administered postpartum. At the age of 42 she developed pain in her left knee, and 5 months later in her left ankle. MRI revealed AVN of the lateral femoral condyle and talus with positive bone scintigraphy. Broad diagnostic workup excluded all known risk factors for AVN. She was treated with restricted weight bearing, physical therapy, NSAIDs, calcium and vitamin D supplements. 12 months after pain in her left knee had started CT revealed depression of the medial and lateral tibial plateau and deformed sclerotic medial part of talus. There are some reports on beneficial effect of hyperbaric oxygenation therapy, bisphosphonate therapy, lipid-lowering therapy, and low molecular weight heparin therapy on early AVN. Surgical management includes core decompression and arthroplasty.

Key words: osteonecrosis, risk factors, magnetic resonance imaging, exercise

Conflict of interest statement: The authors declare no conflict of interest.

PRIKAZ BOLESNICE S TRANZITORNOM MIGRIRAJUĆOM OSTEOPOROZOM

THE PATIENT WITH TRANSIENT MIGRATORY OSTEOPOROSIS – A CASE REPORT

Majda Golob¹, Silva Pukšić¹, Mislav Čavka², Melanie-Ivana Čulo⁴, Ana Gudelj Gračanin¹, Joško Mitrović¹, Jadranka Morović-Vergles¹

¹ Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb

² Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška, 10 000 Zagreb

Tranzitorna migrirajuća osteoporoza rijetka je, nedovoljno prepoznata bolest kostiju, nejasne etiologije. Češće obolijevaju žene u trećem trimestru trudnoće. Obično su zahvaćeni zglobovi koji podnose najveća opterećenja u tijelu. Tijek bolesti je samoograničavajući. Prikazujemo 38.-godišnju bolesnicu u 8. mjesecu trudnoće koja se javlja na prvi pregled u reumatološku ambulantu zbog bolova u gležnjevima koji su započeli 4 mjeseca ranije. Unatoč terapiji NSAR-om su u značajnoj progresiji i bolesnica je vrlo teško pokretna. Inicijalnom obradom utvrđen je blago povišen CRP (6,1 g/L) dok su ostali rutinski nalazi uredni. Klinički su utvrđene blaže otekline oba

TC zglobova, a ultrazvučno mala količina izljeva. Započeto je liječenje glukokortikoidima u niskoj dozi. Bolesnici ih samoinicijativno isključuju zbog neučinkovitosti. Daljnja obrada odgođena je do završetka trudnoće. Po porodu, koji je protekao uredno, bolovi u gležnjevima su i dalje prisutni, a javljaju se i bolovi u koljenima. Radiološki su utvrđene suspektne osteolitičke, mrljaste lezije distalnog femura i proksimalne tibije te stopala. MR-om prikazane su mrljaste, difuzne, konfluirajuće zone koštanog edema distalnog dijela tibije, talusa i tarzalnih kostiju, koje prvenstveno upućuju na regionalnu migrirajuću osteoporozu. Maligna bolest je isključena. Postupno u bolesnice dolazi do spontanog oporavka. Dijagnosticirana tranzitorna migrirajuća osteoporozu ubraja se u skupinu bolesti čija je karakteristika koštani edem. Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti malignitet, osteomijelitis, stres frakture i avaskularnu nekrozu te ostalu rjeđu patologiju.

Ključne riječi: tranzitorna migrirajuća osteoporozu, osteoliza, koštani edem

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

RETROPERITONEALNA FIBROZA UZROKOVANA IGG4 BOLEŠĆU U BOLESNICE S NEUROENDOKRINIM TUMOROM PANKREASA.

RETROPERITONEAL FIBROSIS CAUSED BY IGG4-RELATED DISEASE IN A PATIENT WITH PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMOR.

Goran Šukara¹, Darija Čubelić¹, Branimir Anić¹

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva ulica 12, 10000 Zagreb

IgG4 bolest rijetka je bolest karakterizirana infiltracijom tkiva CD4+ T-limfocitima i IgG4+ plazma stanicama. Može zahvatiti različita tkiva i organe te se prezentirati čitavim spektrom kliničkih manifestacija, među kojima je i retroperitonealna (RP) fibroza. Neuroendokrini tumori (NET) također su rijetki entiteti, a posljedično otpuštanje hormona i citokina mogu uzrokovati RP fibrozu. Prikazat ćemo bolesnicu u dobi od 64 godine koja je prije 11 godina operativno liječena zbog karcinoida terminalnog ileuma, a kod koje je nakon 7 godina otkriven i NET pankreasa te RP fibroza. Radiološki se radilo o hipervaskularnoj ekspanzivnoj leziji u trupu pankreasa promjera 15 mm i infiltrata uz aortalnu stjenku koji je u potpunosti okruživao mezenteriku inferior, uz metaboličku aktivnost na PET/CT-u. Bolesnica je odbila kirurško liječenje NET-a pankreasa te se u daljnjem tijeku prati progresija RP fibroze uz razvoj ljevostrane hidronefroze. Biopsijom RP dokazana je IgG4+ infiltracija tkiva. Na uvedenu glukokortikoidnu terapiju došlo je do regresije fibrotičnih promjena i hidronefroze uz nepromijenjeno stanje NET-a pankreasa. ZAKLJUČAK: Prema našim saznanjima do sad u literaturi nije opisana koegzistencija NET-a pankreasa i IgG4-vezane bolesti. Aktualni terapijski protokoli za RP fibrozu kod NET-a i IgG4 bolesti se značajno razlikuju što naglašava važnost biopsije retroperitoneuma u dijagnostici i daljnjem liječenju ovih bolesnika.

Ključne riječi: IgG4-vezana bolest, neuroendokrini tumor, retroperitonealna fibroza, karcinoid, hidronefroza

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

POSTTRAUMATSKO KONZERVATIVNO LIJEČENJE BOLESNIKA S DISLOKACIJOM AKROMIOKLAVIKULARNOG ZGLOBA (TOSSY III) – PRIKAZ BOLESNIKA S FUNKCIONALNIM STATUSOM

CONSERVATIVE TREATMENT OF ACROMIOCLAVICULAR JOINT DISLOCATION (TOSSY III) – A CASE REPORT OF FUNCTIONAL OUTCOME

Dijana Bešić¹, Mario Josipović²

¹ Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, fizikalnu terapiju, Mihanovićeve 3, 10000 Zagreb

² Klinika za ortopediju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Šezdesettrogodišnji bolesnik N. S. pri padu s ljestvi na desno rame u srpnju 2016.g. primijetio oteklinu i bol u području desnog AC zgloba. Učinjena je RTG snimka desnog ramena koja nije pokazala znakove frakture, osim dijastazu u desnom AC zglobu koja iznosi 13 mm. Bolesnik samoinicijativno plivao i p.p. pio NSAID (ibuprofen). Javlja se na pregled fizijatru kao ambulatni pacijent u rujnu 2016.g. zbog zadebljanja i deformiteta desnog AC zgloba uz navode da ima blaže bolove pri terminalnim kretanjama u ramenu (napose abdukciji i rotacijama). Kod pregleda zamijećena blaža hipotrofija m. deltoideusa, ali sve kretnje u desnom ramenu izvodi bezbolno, u gotovo maksimalnom opsegu pokreta. Preporučena ambulatna fizikalna terapija (laser, sonoforeza, Compex za m. deltoideus, individualna kineziterapija za desno rame, stabilizacija lopatice i mišića rotatorne manžete). Poslije

ambulantne fizikalne terapije bolesnik uopće nema bolova u desnom ramenu, niti AC zglobu. Uspostavljena bezbolna puna pokretljivost desnog ramena uz vidljivu stepeničastu deformaciju (denivelaciju) desnog AC zgloba. Učinjen pregled ortopeda poslije završene ambulantne fizikalne terapije tri i pol mjeseca od trenutak ozljede. Po preporuci ortopeda otklonjeno operativno liječenje i stabilizacija desnog AC zgloba jer je kod bolesnika postignut bezbolni, maksimalno mogući opsega pokreta desnog ramena. Zaključak: Ovim prikazom se ukazuje da u slučajevima dijastaze AC zgloba ishod konzervativnog liječenja može biti uspješan i s maksimalno mogućim funkcionalnim oporavkom bolesnika, tako da nije uvijek nužno operativno liječenje. Trebamo uvijek promišljati o svim mogućnostima liječenja, ali je nužan individualni pristup pri konačnoj odluci i načinu liječenja naših bolesnika.

Gljučne riječi: rehabilitacija, dijastaza, AC zglob, rameni zglob, rentgen, ortoped.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

ASYMPTOMATIC LUMBAR HEMANGIOMAS IN A PATIENT WITH SERONEGATIVE OLIGOARTHRITIS

ASIMPTOMATSKI HEMANGIOMI SLABINSKE KRALJEŽNICE U BOLESNICE SA SERONEGATIVNIM OLIGOARTRITISOM

Stjepan Čota¹, Nadica Laktašić-Žerjavić², Porin Perić², Iva Žagar², Mislav Pap², Nikolino Žura³, Marija Medved³

¹ Childrens Hospital Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

² University of Zagreb, School of Medicine, University Department of Rheumatology and Rehabilitation, Zagreb University Hospital Centre, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, Croatia

³ University Department of Rheumatology and Rehabilitation, Zagreb University Hospital Centre, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, Croatia

Vertebral hemangiomas (VH) are benign vascular malformation (capillary, cavernous or mixed) and are the most commonly encountered tumors of the vertebral column with an incidence of 11%. In up to 30% of cases lesions are multifocal occurring most frequently in the thoracic spine. Only 1% of all VH are symptomatic, thus most of them are discovered during a routine radiologic examination. The staging system for VH and other benign musculoskeletal tumors – Enneking staging consists of three categories: latent, active, and aggressive based on radiographic characteristics of the tumor host margin. VH can be very aggressive causing pain, pathological burst fracture or neurological deficit due to expansion of the vertebral body or epidural soft-tissue extension with spinal cord compression. In differential diagnosis metastatic bone tumors and aneurismal bone cysts should be considered. If there is any doubt on whether the back pain is caused by VH, an MRI or CT should be performed. Symptoms of the VH and degenerative lumbar spinal stenosis are very similar. Treatment options for symptomatic VH, especially in presence of neurological deficit, include the following: endovascular embolization, radiation, alcohol injection and vertebroplasty. We present a case of VH (involving the whole vertebral body of L1 and one third of L3) in a patient with seronegative oligoarthritis and low back pain which was discovered on routine plain radiography of the spine and confirmed with CT. No surgical intervention was needed because VH were in Enneking I latent stage, with no subsequent neurological deficit. For those patients without neurological deficit follow-up is obligatory. If any neurologic symptom occurs, sever disability should be prevented by a neurosurgical intervention and rehabilitation.

Key words: vertebral hemangioma, neoplasm staging, low back pain

Conflict of interest statement: The authors declare no conflict of interest.

NEUROLOŠKA SIMPTOMATOLOGIJA U UPALNOJ REUMATSKOJ BOLESTI

NEUROLOGICAL SYMPTOMATOLOGY IN INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASE

Gordana Kokanović¹

¹ Poliklinika Dr. Drago Čop, Mihanovićeveva 3, Zagreb

Uvod Cilj rada je prikazati neurološku simptomatologiju u dvije bolesnice s novootkrivenim i liječenim reumatoidnim artritisom.

Ispitanici i metode U dvije osobe ženskog spola, starosti 47 i 52 godine, radi simetričnih bolnih oteklina zglobova šaka, učinjenom obradom dijagnostičiran je reumatoidni artritis. Započetim liječenjem smanjene su bolne otekline, sniženi su parametri upalne aktivnosti ali pacijentice i dalje su navodile umor, osjećaj gubitka snage, mišićnu slabost, trnce, bolove i nestabilnost u hodu. U jedne uočen je tremor, dok se druga žalila na povremene

dvoslike i povremene smetnje u kontroli urinarnog sfinktera. Učinjenom neurološkom obradom kod pacijentica koje već boluju od jedne autoimune bolesti dijagnosticirana je druga autoimuna bolest koja najčešće zahvaća središnji živčani sustav – multipla skleroza.

Rezultati U radu je prikazana životna dob pacijentica, dužina trajanja, dijagnostika i liječenje osnovne autoimune bolesti s pridruženom neurološkom simptomatologijom, učinjenom neurološkom dijagnostikom i započetim liječenjem neurologa.

Zaključak Poželjno je rano prepoznati komplikacije upalnih reumatskih bolesti i neurološku simptomatologiju radi pravovremene neurološke obrade i primjene odgovarajuće terapije,

Ključne riječi: reumatoidni artritis, multipla skleroza, upalne reumatske bolesti, autoimune neurološke bolesti.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

GENETIKA PSORIJATIČNOG ARTRITISA

GENETICS IN PSORIATIC ARTHRITIS

Miljenko Cvjetičanin¹

¹ Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Dom zdravlja Ivanić-Grad, Omladinska 25, Ivanić Grad

Uvod U cilju odjeljivanja psorijatičnog artritisa od psorijaze, dakle radi li se o dva posebna klinička entiteta, sa dvije genetske metode analizom dermatoglifa u 500 bolesnika te analizom HLA antigena u 655 bolesnika pokušalo se to dokučiti.

Ispitanici i metode Prema opširnom istraživanju 2014. godine u 400 bolesnika (140 sa psorijazom, 70 muških i 70 ženskih te 260 sa psorijatičnim artritismom, 130 muških i 130 ženskih), nije se uspjelo u tome. No, u 655 bolesnika sa HLA tipizacijom A, B, Cw, DR i DQ lokusa na 6 kromosomu nazire se ta ideja.

Rezultati Analizom HLA lokusa u 332 muškarca, B8 bio je zastupljen u 21,1%, B13 u 14, B17 u 9,3, B27 u 31,02 DR 4 u 11,1, DR7 u 18,07, B38 u 2,1 i DQ1 u 10,8. U 323 žene, B8 bio je zastupljen u 16,4 %, B13 u 12,4, B17 u 16,4 B27 u 19,0, DR4 u 14,8, DR7 u 21,1, B38 u 7,1% i DQ1 u 23,8%.

Zaključak Antigeni za psorijatični artritis bili bi slijedeći: B8, B13, B17 (B57), B27, B38, DR4, DR7 i DQ1. U psorijazi u 140 bolesnika se gotovo ne nalazi HLA B8 i B38 antigen, a smanjena je učestalost HLA B27 i DR4. Dermatoglifi pak, prilično dobro diferenciraju klinički podskupine PsA.

Ključne riječi: psorijaza, psorijatični artritis, različitost

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

ALGIČNI OBLIK PSORIJATIČNOG ARTRITISA I LIJEČENJE

ALGIC FORM OF PSORIATIC ARTHRITIS AND CURING

Miljenko Cvjetičanin¹

¹ Ordinacija fizikalne medicine i rehabilitacije, Dom zdravlja Ivanić-Grad, Omladinska 25, Ivanić Grad

Uvod Psorijatični artritis (artropatija), je bolest zglobnih i perizglobnih tkiva, udružena sa psorijazom. Postoji preko 10 setova klasifikacijskih kriterija, što vjerojatno nije slučaj niti za jednu drugu bolest. Vilanova i Pinol su u svome članku Psoriasis Arthropathica, 1951 godine, prvi opisali upravo taj, algični oblik psorijatične artropatije u 22 bolesnika.

Ispitanici i metode U svrhu raspoznavanja i liječenja algičnog oblika PsA, analizirano je 655 bolesnika (332 muška i 323 žena). Dijagnoza se postavila na temelju klasifikacijskih kriterija do 2006. godine prema Mathiesu 1974, od 2006, na ovamo prema CASPARovim. O posljednjima Gladman 2014. zamjećuje: „koristeći ih, moguće je bolesnike klasificirati kako boluju PsA, čak i onda, ako nemaju trenutno, u prošlosti ili obiteljskoj anamnezi psorijazu“, što, naravno otežava postavljanje dijagnoze, a time i liječenje.

Rezultati Bolesnici su u pravilu liječeni prosječnom dozom Indomethacina od 100 mg dnevno (što odgovara 5 mg prednizona) uz gastroprotekciju, te po potrebi centralnih iperifernih analgetika. Zatim, dvije do tri lokalne infiltracije Triamcinolona s lokalnim anestetikom godišnje, zgloбно ili perizglobnih tkiva, uz modalitete fizikalne terapije, krio, UZ, IF, MAG i LAS te kinezioterapije, a čime se, i bez temeljne terapije, više godina tegobe bolesnika drže pod kontrolom. Prva iskustva sa apremilastom, bolesnici sami platili lijek, ukazuju kako bi ga valjalo uključiti u liječenje bolesnika i prije propisivanja temeljne terapije, jer su znatno bolji rezultati u (DMARD naive) negoli onih koji je uzimaju, ali moguće su i sve ostale kombinacije.

Zaključak Predloženi model liječenja funkcionira dugi niz godina, relativno podnošljiv, jeftin, u ambulantnom radu prihvatljiv kako za bolesnike tako i liječnika.

Ključne riječi: algični psorijatični artritis, liječenje, apremilast

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

PSORIJATIČNI MONOARTRITIS IPAK ZASEBNA PODSKUPINA PSORIJATIČNOG ARTRITISA

PSORIATIC MONOARTHRTIS SEPARATE SUBGROUP OF PSORIATIC ARTHRITIS AFTER ALL

Miljenko Cvjetičanin¹

¹ Dom zdravlja Zagrebačke županije, Ordinalcija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Omladinska 25, Ivanić-Grad

Uvod Psorijatični artritis je zglobna bolest i periartikularnih mekih tkiva, udružena sa psorijazom. Relativno ju je lako prepoznati ako postoje klinički znaci psorijaze i bolnost te asimetrične otekline zglobova stopala i šaka, uz sakroilijakalnu bol. No, sasvim je druga stvar, ako nema kožnih promjena, a otekline zglobova se ne zamjećuje. Jones i sur, 1994, u svojih 100 bolesnika navode psorijatični monoartritis kao šestu podskupinu uz Moll i Wright-ovih pet. Ponzi i sur, 1996 sinovijalnom punkcijom, analiziraju monoartritis koljena u 18 bolesnika, McHugh i sur, 2003.

Ispitanici i metode 100 bolesnika, 50 muških i 50 ženskih sa psorijatičnim monoartritisom, prema klasifikacijskim kriterijima CASPAR grupe iz 2006 godine, istraženo je prema kliničkim i genetičkim karakteristikama sa mogućnošću liječenja.

Rezultati U 25 muških bolesnika bilo je zahvaćeno koljeno od kojih je 13 HLA tipizirano, sa 57 (B17), B13, B8, DR7, B27 prisutnim antigenom. U 18 ženskih, također koljeno, 9 tipiziranih HLA B8, B13, B57 (B17), DR7 i B38. Izdvojeni su bolesnici sa afekcijom koljena (25 muških i 15 ženskih), koje je vrlo rezistentno na liječenje (Indomethacin, Triamcinolon ia, te fizikalna terapija).

Zaključak Iz analiziranih podataka, vidljivo je kako se, barem koljeno, valja smatrati posebnom podskupinom psorijatičnog monoartritisa, te se taj obrazac kao podskupina ne mijenja u daljem tijeku razvoja bolesti, pa valja pomišljati odmah na ozbiljnije liječenje, dakako apremilastom.

Ključne riječi: Psorijatični monoartritis, posebna podskupina, liječenje

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

PROMIŠLJANJA O PSORIJATIČNOM ARTRITISU

REFLECTIONS ON PSORIATIC ARTHRITIS

Miljenko Cvjetičanin¹

¹ Ordinalcija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu Doma zdravlja, Omladinska 25, Ivanić-Grad

Nakon 30 godina iskustva sa PsA, nužno je iznijeti nekoliko zamjedbi. Prva se odnosi na klasifikacijske kriterije CASPAR grupe. Čini se, kako se odsutnost reumatoidnog faktora, jednog od čimbenika, prenosi automatizmom, daleko bolji bio bi odsutnost reumatoidnog čvorića, jer u PsA postoji pozitivni RA faktor, ANA i anti CCP. Agababova 1989, u svojim izvrsnim, navodi i razlikovne kriterije i ističe upravo odsutnost reumatoidnog čvorića. Druga je u vezi podtipova, Kammer 1979 3 oblika, Moll i Wright 5, Schiling 1986 5 oblika i 9 podtipova, Gladman 1987 7 oblika, a prema vlastitim istraživanjima do sada (500 bolesnika), 6 podskupina na temelju genetičkih analiza HLA na 6. kromosomu, te dermatoglifa na 4. kromosomu, SMARCAD1, 4p22-23, te PsA na 4q27, PsV 4q28. Treće, najveća zagonetka i pomutnja, algični oblik PsA, Vilanova, Pinol 1951. Svi su upalni parametri mirni, jaka zglobobolja, povišena urična kiselina a s Indomethacinom do maksimalne dnevne doze od 200 mg, uz nekoliko Kenaloga s Lidocainom lokalno, drži bolest pod kontrolom duži niz godina. Četvrto, rtg dijagnostika je insuficijentna, jer mali broj specijalista pomaže u dijagnostici sakroileitisa, promjena u obliku mišjih ušiju na falangama šaka, koštana proliferacija i periostitis, primjerice. Peto se odnosi na liječenje. Zbog toga što se ne raspoznaje dijagnoza, jer prema Gladman 2014, dijagnoza psorijatičnog artritisa može se postaviti čak i u slučaju da psorijaze nema trenutno, ili ikad prije, ili u obiteljskoj anamnezi, onda se ne može niti liječiti. Na temelju skromnih iskustava, apremilast je prikladan za sve oblike PsA, posebice za bolesnike bez prethodne temeljne terapije (DMARD naive).

Ključne riječi: psorijatični artritis, reflections, kriteriji, podtipovi, algični oblik, liječenje

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

GOJAZNOST: PROTEKTIVNI ILI RIZIKO FAKTOR ZA NASTANAK PATOLOŠKE FRAKTURE?

OBESITY: PROTECTIV OR RISK FACTOR FOR PATOLOGIC FRACTURE?

Boris Prodanović¹, Suzana Petković¹, Goran Talić¹, Snježana Novaković-Bursać¹, Jovana Milekić², Vera Aksentić¹

¹Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Dr Miroslav Zotović, Slatinska 11, 78000 Banja Luka

²JZU Opšta bolnica Doboj, Pop Ljubina bb, 74000 Doboj

Uvod Rezultati novijih studija ukazuju na povećan rizik nastanka patološke frakture kod gojaznih pacijenata, mjenjajući tradicionalnu paradigmu da masno tkivo ima protektivnu ulogu u održavanju koštane gustine. Cilj rada bio je utvrditi korelaciju između indeksa tjelesne mase (BMI) i T skora lumbosakralne kičme (TS LS) kod pacijentkinja sa frakturom pršljena/kuka.

Ispitanici i metode Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna studija presjeka koja je obuhvatila 29 pacijentica sa frakturom kuka i 84 pacijentice sa frakturom pršljena, sa DXA verifikovanom smanjenom gustinom koštanog tkiva, koje su pregledane u Zavodu za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Dr Miroslav Zotović u Banjoj Luci, u dvogodišnjem periodu. Podaci su dobijeni uvidom u istorije bolesti, a statistički obrađeni korištenjem licenciranog SPSS statističkog paketa.

Rezultati Prosječna starost pacijentica sa frakturom kuka bila je 67,55, prosječan BMI 28,86 i prosječan TS LS -2,59. Prosječna starost pacijentice sa frakturom pršljena bila je 70,34, prosječan BMI 29,64 i prosječan TS LS -2,81. Pearsonov-im koeficijentom korelacije ustanovljena je slaba, statistički značajna, pozitivna korelaciona veza između vrijednosti BMI i TS LS za pacijentice sa frakturom kuka ($r=0,385$, $p=0,05$), kao i jaka statistički značajna, pozitivna korelaciona veza između vrijednosti BMI i TS LS za pacijente sa frakturom pršljena ($r=0,655$, $p=0,00$). Kod gojaznih pacijentica sa prelomom kuka ustanovljena je slaba pozitivna korelaciona veza između BMI i TS LS ($r=0,273$), dok je kod pacijentica sa prelomom pršljena utvrđena slaba negativna korelaciona veza ($r=-0,279$).

Zaključak Gojaznost ima protektivnu ulogu na koštanu gustinu kod pacijentica sa frakturom kuka, dok isto nije pokazano za frakturu pršljena.

Ključne riječi: gojaznost, T skor, fraktura.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

JUVENILNI SPONDILOARTRITIS MOGAO BI BITI POTAKNUT PROMJENAMA GENSKOGA IZRAŽAJA ZBOG HIPERMETILACIJE DNK

JUVENILE SPONDYLOARTHRTIS COULD BE DRIVEN BY GENE EXPRESSION ALTERATIONS DUE TO DNA HYPERMETHYLATION

Lovro Lamot^{1,2}, Kristina Gotovac Jerčić³, Antonela Blažeković³, Mandica Vidović¹, Mirta Lamot¹, Fran Borovečki³, Miroslav Harjaček^{1,2}

¹Zavod za Kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice, Vinogradska cesta 29, Zagreb;

²Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, Zagreb;

³Odjel za funkcionalnu genomiku, Centar za translacijska i klinička istraživanja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, Zagreb

Uvod Juvenilni spondiloarthritis (jSpA) kompleksna je bolest koja se razvija pod utjecajem različitih genetskih i okolišnih čimbenika. Nedavno provedena analiza genskoga izražaja bolesnika s jSpA pokazala je pojačan izražaj TLR4 i CXCR4 te smanjen izražaj NLRP3 i PTPN12 gena, no mehanizmi odgovorni za opažene promjene ostali su nepoznati. Kako bi se otkrila moguća uloga epigenetskih modifikacija na izražaj navedenih gena, ispitana je metilacija njihovih promotora.

Ispitanici i metode Metilacija promotorskih regija ispitana je metodom metilirane DNK imunoprecipitacije (meDIP) u 19 novootkrivenih bolesnika u kojih je dijagnoza jSpA postavljena prema ILAR-ovim kriterijima za ErA-u te u sedmero zdrave djece.

Rezultati Učinjena analiza pokazala je statistički značajnu hipermetilaciju promotorske regije NLRP3 gena ($p=0.0220$).

Zaključak Produkt NLRP3 gena ima važnu ulogu u sastavljanju NLRP3 inflammasoma, senzora prirodne imunosti koji regulira „odgovor na opasnost” i sudjeluje u oblikovanju mikrobiote. Smanjen izražaj ovog gena dovodi se u vezu s poremećajem mikrobiote u upalnoj bolesti crijeva, što može dovesti do disbioze i dugotrajnih posljedica

na cijeli organizam. Obzirom da navedena bolest ima mnogo sličnosti s jSpA, moguće je da hipermetilacijom uzrokovano smanjenje izražaja NLRP3 u bolesnika s jSpA u crijevima utječe na redukciju komenzalnih bakterija s protuupalnim svojstvima i posljedično stvaranje većih količina za jSpA karakterističnih citokina poput TNF- α . Tome zasigurno doprinosi i pojačan izražaj TLR4 i CXCR4 gena čiji su produkti odgovorni za prepoznavanje crijevnih mikroba te smanjen izražaj PTPN12 gena, produkt kojeg sudjeluje u regulaciji migracije stanica iz crijeva. Rezultati ovog opsežnog istraživanja pružaju nam bolji uvid u mehanizme odgovorne za razvoj jSpA, ali i moguće nove načine liječenja.

Ključne riječi: juvenilni spondiloartritis, artritisu pridruženi entezitis, epigenetska regulacija, hipermetilacija DNK, genski izražaj

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

TREBA LI MAGNETSKA REZONANCA BITI PRVA RADIOLOŠKA PRETRAGA U DJECE SA SUMNOM NA UPALNU KRIŽOBOLJU?

SHOULD MAGNETIC RESONANCE BE THE FIRST IMAGING PROCEDURE IN CHILDREN WITH SUSPICIOUS INFLAMMATORY BACK PAIN?

Lovro Lamot^{1,2}, Rudolf Vukojević³, Mandica Vidović¹, Mirta Lamot¹, Ivana Radoš¹, Karla Rubelj¹, Miroslav Harjaček^{1,2}

¹Zavod za Kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice, Vinogradska cesta 29, Zagreb;

²Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, Zagreb;

³Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Odjel za muskuloskeletnu radiologiju, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice, Vinogradska cesta 29, Zagreb;

Uvod Bol u donjem dijelu leđa (BDL) česta je tegoba odraslih koja nerijetko počinje u djetinjstvu. Najčešće je uzrokovana benignim muskuloskeletnim poremećajima, no sakroilijakalni zglob (SIZ) bolan na dodir i/ili upalna križobolja jedan je od klasifikacijskih kriterija za artritisu pridruženi entezitis (ErA), oblik juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) u koji spada najveći broj bolesnika s juvenilnim spondiloartritisom (jSpA). Obzirom da 20% bolesnika s jSpA u trenutku postavljanja dijagnoze ima upalne promjene na SIZ-ovima koje otkriva samo magnetska rezonanca (MR), navedena metoda mogla bi biti korisna i u bolesnika koji (još) nisu zadovoljili ostale kriterije za ErA-u.

Ispitanici i metode U istraživanju je sudjelovalo 38 djece upućeno u pedijatrijsku reumatološku ambulantu zbog BDL prisutne više od tri mjeseca, koja su zadovoljila ASAS-ove kriterije za upalnu križobolju te imala SIZ-ove bolne na dodir i pozitivan FABER test. Niti jedan bolesnik nije imao ispunjene ostale kriterije za ErA-u na početku istraživanja. Svima je učinjen MR SIZ-ova, a u 34 djece i torakolumbalne (TL) kralježnice s kontrastom.

Rezultati Na MR-u 19 bolesnika (50%) opisane su različite promjene SIZ-ova i/ili TL kralježnice. Sedam bolesnika (18,4%) imalo je znakove upale SIZ-ova. Nakon tri mjeseca praćenja, 21 bolesnik (55,3%) imao je ispunjene kriterije za ErA-u, jedan za psorijatični artritis i jedan sa ulceroznim kolitisom za nediferencirani artritis.

Zaključak MR SIZ-ova i TL kralježnice u djece sa sumnjom na upalnu križobolju može biti vrlo koristan u otkrivanju uzroka boli te odabiru daljnjeg postupanja (simptomatska terapija, pregled ortopeda, daljnje praćenje u reumatološkoj ambulanti). Visok trošak takvog pristupa može opravdati korist koju rano započeto liječenje ima u djece s reumatskom bolesti kralježnice.

Ključne riječi: magnetska rezonanca, upalna križobolja, artritisu pridruženi entezitis, juvenilni spondiloartritis, bol u donjem dijelu leđa

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

PSORIJATIČNI ARTRITIS

PSORIATIC ARTHRITIS

Ljiljana Smiljanić Tomičević¹.

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Psorijatični artritis (PsA) je kronični upalni artritis povezan sa psorijazom koji spada u skupinu seronegativnih spondiloartritisa (SpA). PsA podjednako zahvaća žene i muškarce, s prevalencijom oko 2 na 1000 u općoj populaciji. PsA može zahvatiti periferni i aksijalni skelet s obilježjima dominantno erozivnog poliartritisa na perifernim zglobovima i ankilozirajućih promjena na sakroilijakalnim zglobovima i kralježnici. Pojava kožne bolesti i artritis uglavnom se javlja odvojeno, iako kod većine oboljelih od psorijatičnog artritisa psorijatične promjene na koži i noktima prethode pojavi zglobnih simptoma. Česte dodatne manifestacije PsA su entezitis, tendonitis, daktilis i uveitis. Klinički pregled uz laboratorijske nalaze i radiološke pretrage koriste se pri postavljanju dijagnoze. Laboratorijski nalazi su nespecifični, te ne postoji laboratorijski nalaz koji može razlikovati psorijatični od drugih upalnih artritisa. Reumatoidni faktor (RF) može biti prisutan u malog broja bolesnika sa PsA. Zajedničko obilježje SpA je učestala prisutnost humanog leukocitnog antigena (HLA) B27, pa je to jedno od njihovih važnih obilježja. Liječenje psorijatičnog artritisa treba započeti u ranoj fazi bolesti s ciljem postizanja remisije ili minimalne aktivnosti bolesti. U liječenju se koriste nesteroidni antireumatici (NSAR), bolest modificirajući lijekovi (DMARD) kao što su metotreksat, leflunomid, salazopirin, apremilast. U daljnjem tijeku liječenja u slučaju neuspjeha ranije terapije koriste se biološki DMARDovi (sekukinumab, inhibitor tumor nekrotizirajućeg faktora alfa). Kod značajnog broja oboljelih, ukoliko se bolest ne liječi, dolazi do oštećenja zglobnih struktura i razvoja deformiteta, koji progrediraju tijekom vremena i rezultiraju smanjenjem funkcionalne sposobnosti.

Ključne riječi: psorijatični artritis, psorijaza, seronegativni spondiloartritis

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

ŽIVOT S ARTRITISOM

LIFE WITH ARTHRITIS

Marica Petričević¹, Danijela Blažević¹.

¹ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Život s kroničnom bolesti je vrlo izazovan i stresan za bolesnike, posebno jer se susreću sa stanjem koje im je nepoznato. Uloga medicinske sestre u edukaciji bolesnika, kako „živjeti“ s upalnom reumatskom bolešću je od izuzetne važnosti. Edukaciju bolesnika radimo kontinuirano, ponekad i pri svakom susretu, no također organiziramo edukativne radionice za bolesnike na temu: kako živjeti s artritisom, kako se pripremiti za razgovor s liječnikom, prikladna prehrana, kako se brinuti i kontrolirati svoju bolest, kako i kada vježbati i ostalo. Život s upalnim reumatskim bolestima je često život praćen s kroničnom boli, umorom i ukočenošću zglobova. Uz stalan pritisak s kojim se bolesnici susreću važno je da se dovoljno odmaraju i pronađu vremena za sebe. Pet elemenata pomoću kojih si bolesnici mogu olakšati pritisak života s kroničnom bolešću su: vježbanje, pravilna prehrana, dovoljno odmora, opuštanje i ispunjen društveni život. Bolesnicima ističemo i važnost ispunjavanja upitnika aktivnosti bolesti te ih educiramo kako da se pripreme za pregled kod liječnika – kako bi dobili informacije koje su im od važnosti te donijeli na uvid relevantnu medicinsku dokumentaciju i u konačnici kako bi se pravilno pridržavali propisane terapije.

Ključne riječi: bolesnik, edukacija, medicinska sestra

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

POREMEĆAJ „SELF-IMAGEA“ KOD OBOLJELIH OD PSORIJATIČNOG ARTRITISA

SELF-IMAGE DISORDER IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Julijana Tenodi Maraković¹.

¹ Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10 000 Zagreb

Psorijatični artritis je kronična upalna reumatološka bolest koja pripada grupi seronegativnih artropatija. Karakterizira ju kronična upala zglobova koja može ali i nemora prethoditi psorijazi. Psorijatične promjene najčešće zahvaćaju laktove, koljena, sakralni dio kralježnice, vlasište, lice i nokte, dok su promjene na zglobovima najčešće

na prstima šaka i stopala (kobasičasti prsti ili daktilitis), iako bolest može zahvatiti bilo koji veliki zglob uključujući i kralješnicu. Bolest se najčešće pojavljuje u dobi između 20. i 40. godine života podjednako kod oba spola. Jednu od uloga u nastanku imaju i nasljedni čimbenici, koji povećavaju rizik od oboljenja. Bolesnici s psorijatičnim artritisom su podložniji psihijatrijskim bolestima zbog poremećenog doživljaja samog sebe (engl. self-image). Psorijatični artritis često destruktivno utječe na psihičko zdravlje bolesnika, uzrokuje reaktivne psihološke probleme i razne psihijatrijske poremećaje kao što su depresija, anksioznost, poremećaji ponašanja, socijalna izolacija, ovisnost o drogama i alkoholu, sklonost suicidu. Sama bolest ima dubok utjecaj na fizički izgled, a samim time i na doživljaj bolesnika o samome sebi, kod kojega se javlja duboka nesigurnost, praćena gubitkom osjećaja samopoštovanja. Bolest prati smanjena socijalna interakcija okoline s oboljelima, te izaziva još veću depresiju i nezadovoljstvo kod oboljelih. Isto tako, doživljavaju više stigmatizacije od okoline zbog fizičkog izgleda od bolesnika s drugim kroničnim bolestima. U liječenju je vrlo važno na vrijeme prepoznati ne samo fizičke nego i psihološke simptome i znakove bolesti, te na vrijeme reagirati i pružiti podršku bolesniku i njegovoj obitelji, da se što bolje nose sa svim aspektima i izazovima u svakodnevnom životu koje dijagnoza psorijatičnog artritisa sa sobom donosi.

Ključne riječi: psorijatični artritis, poremećaj self imagea, podrška bolesnicima

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

ULOGA MEDICINSKE SESTRE U TERAPIJI I EDUKACIJI OBOLJELIH OD IMUNODEFICIJENCIJA

THE ROLE OF A NURSE IN THERAPY AND EDUCATION OF IMMUNODEFICIENCY PATIENTS

Vesna Barbarić¹, Ivana Papić¹.

¹ *Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb*

U današnje doba, kada je naše tijelo svakodnevno izloženo raznim štetnim utjecajima, što onim iz okoline a što našim istrošenim ili podivljanim stanicama, nije nikakvo čudo da svi pričaju o imunitetu i o tome koliko je važno imati dobar i snažan imunološki odgovor. Razlikujemo dvije vrste imunosti: nespecifična (prirodna) i specifična (stečena) imunost. Imunodeficijencije su različita stanja kod kojih imunološki sustav ne djeluje na odgovarajući način, te su infekcije učestalije, jače izražene i traju neuobičajeno dugo. Imunoglobulini su nadomjesna terapija u stanjima primarnih imunodeficitarnih sindroma ili imunomodulacijska th. kod npr. ITP-a, prije kirurških zahvata ili Guillain-Barre-ovog sindroma. Pri propisivanju i primjeni IVIG-a mjere opreza su nužne. Brzina infuzije može biti uzrok pojave težih nuspojava. Tijekom primjene IVIG-a medicinska sestra treba s pažnjom promatrati i kontinuirano pratiti bolesnika s ciljem uočavanja pojave bilo kakvih nuspojava.

Ključne riječi: imunost, imunodeficijencija, nuspojave, medicinska sestra

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

BIOLOŠKA TERAPIJA KOD REUMATOIDNIH BOLESTI I NJENE NUSPOJAVE

BIOLOGICAL THERAPY WITH REUMATIVE DISEASES AND SUSTAINABILITY

Andreja Jakolić¹.

¹ *Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb*

Biološki lijekovi djeluju tako da oponašaju procese u organizmu, samo u pojačanom obliku. To su lijekovi visokosofisticirane tehnologije, koji se dobivaju genetskim ispitivanjem. To su lije kovi koj i sadrži jednu, ili više aktivnih supstanci koje su napravljene, ili su izvedene iz biološkog materijala. Neke od spomenutih aktivnih supstanci se već nalaze u ljudskom tijelu, kao na primjer proteini: inzulin, hormon rasta i eritropoetin. Njihovo djelovanje je na različitim razinama imunoloških procesa, koji igraju ključnu ulogu u razvoju reumatskih bolesti. Jedno od najvažnijih mjesta djelovanja jest citokin, čimbenik nekroze tumora alfa (tumor-necrosis factor alpha, TNF- α). TNF- α posjeduje učinak poticanja upala i igra ključnu ulogu u pojavi lezije kože i upale zglobova. Kod nas su registrirana tri lijeka iz skupine anti TNF- α za liječenje upalnih reumatskih bolesti: etanercept, infliksimab i adalimumab. Nuspojave kod promjene biološke terapije dijele se rane i kasne. Rane nuspojave su reakcije na mjestu injiciranja, one su česte, ali i ne teške kožne nuspojave (eritem i/ili osjetljivost u području mjesta aplikacije lijeka) koje se javljaju u supkuta noj prim jeni lijekova (etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol). Infuzijske reakcije pri primjeni i.v. th se dijele: na akutne (u 90 % slučajeva) i odgođene, a po težini se dijele na

blage, umjerene i teške. Od kasnih nuspojava su infekcije, te maligne bolesti. Infekcije u općoj populaciji nemaju povećanu stopu incidencije, pa postoji konsenzus među ekspertima da bolesnici nisu sistemski imunokompromitirani, osim u uvjetima imunosupresivne terapije ili malnutricije. Tuberkuloza. Među bakterijskim infekcijama tuberkuloza (češće latentna, a rjeđe aktivna) ima vodeće mjesto. Virusne infekcije u ljudi uglavnom samoizlječive, neki virusi uzrokuju kronične infekcije (npr. hepatitis B virus-HBV, hepatitis C virus-HCV, virus humane imunodeficijencije-HIV), neki egzistiraju u latentnom obliku, spremni na reaktivaciju pogodovanu slabljenjem imunog statusa domaćina (npr. članovi obitelji herpes virusa), a neki su povezani s povećanim rizikom nastanka karcinoma (npr. Epstein-Barrov virus – EBV, humani papiloma virus – HPV, humani herpes virus (HHV-8)). Od gljivičnih infekcija poznate su lokalne i sistemne kandidoze, histoplazmoze, aspergiloze, kokcidiomikoze...

Ključne riječi: Nuspojave, biološka terapija

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

KVALITETA ŽIVOTA U UPALNIM REUMATSKIM BOLESTIMA

QUALITY OF LIFE IN INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Ana Borzić¹, Dijana Perković¹, Dušanka Martinović Kaliterna¹, Ivona Božić¹, Ana Cvitanić¹, Iva Perčin¹.

¹ Klinički bolnički centar Split, Šoltanska 2, 21000 Split

Uvod Procijeniti kvalitetu života bolesnika oboljelih od RA, SLE-a i SS-a, ispitati različitosti između pojedinih skupina, kao i odnos HRQOL s obzirom na dužinu trajanja bolesti, starost te socio-ekonomske čimbenike.

Ispitanici i metode Uključena su 94 bolesnika (RA 32, SLE 32, SS 30) s potvrđenom dijagnozom reumatologa prema međunarodnim kriterijima (RA- ACR, SLE- SLICC, SS- SICCA). Upitnik SF-36 nadopunjen je podacima o bolesti, spolu, dužini trajanja bolesti i socio-demografskih podacima.

Rezultati Bolesnici s RA imaju značajno lošiju kvalitetu života u domeni fizičkog funkcioniranja prema upitniku SF-36 u odnosu na oboljele od SLE-a ($p=0.005$) dok nije utvrđena značajna razlika u odnosu na SS. U oboljelih od SLE-a je utvrđena značajna povezanost starosne dobi s kvalitetom života u svim domenama SF-36 upitnika dok je duljina trajanja bolesti značajno povezana s fizičkim funkcioniranjem ($p=0.048$), vitalnošću i energijom ($p=0.038$) te socijalnim funkcioniranjem ($p=0.008$). Dužina trajanja bolesti ni je povezana sa kvalitetom života u bolesnika s RA i SS-om. Dob bolesnika je negativno povezana s percepcijom općeg zdravlja ($p=0.015$) u SS-u. Kvaliteta života u domeni fizičkog funkcioniranja je bolja u bolesnika većeg stupnja obrazovanja ($p=0.042$). Najveću vrijednost u HRQOL su iskazali samci, dok su najmanje vrijednosti iskazali udovci/udovice.

Zaključak Upalne reumatske bolesti, a posebice RA, značajno umanjuju kvalitetu života. U SS-u i SLE-u je lošiji HRQOL u bolesnika starije dobi. Najlošija kvaliteta života je u udovaca i bolesnika sa nižim obrazovnim stupnjem. Trajanje bolesti najlošije utječe na kvalitetu života u bolesnika sa SLE-om. Stoga preporučujemo rutinsku procjenu HRQOL za otkrivanje i praćenje utjecaja bolesti na različite aspekte života naših bolesnika.

Ključne riječi: kvaliteta života, RA, SLE, SS

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

TIMSKI RAD I NJEGOVI IZAZOVI KOJI SE STAVLJAJU PRED MEDICINSKE SESTRE I FIZIOTERAPEUTE U SUVREMENOM PRISTUPU OSOBAMA OBOLJELIM OD PSORIJATIČNOG ARTRITISA

TEAMWORK AND ITS CHALLENGES FACED BY NURSES AND PHYSIOTHERAPISTS IN CONTEMPORARY APPROACH TO PSORIATIC ARTHRITIS

Jasminka Godinić¹, Mateja Znika², Božena Nesek¹.

¹ KBC Sestre Milosrdnice, Vinogradska 28, 10000 Zagreb

² Veleučilište Lavoslav Ružička u Vukovaru, Županijska 50, 32000 Vukovar

Psorijatični artritis (PA) je upalna bolest, kombinacija oboljele kože i upale zglobova. Muškarci i žene jednako obolijevaju i od psorijaze i od PA. Bolest najčešće nastupa između 20 i 40 god. života. U Hrvatskoj od psorijaze obolijeva 1.7 % stanovništva, a u 22% oboljelih od psorijaze javljaju se simptomi PA. Rad s osobama oboljelima od PA je kompleksan, s ciljem stručnog rješavanja zdravstvenih problema potrebno stručno znanje i iskustvo, liječnika, medicinskih sestara, fizioterapeuta, ali i svih ostalih stručnih članova tima (radnih terapeuta, psihologa). Bolesnici oboljeli od PA predstavljaju centralni i aktivni dio tima. Bolesnik treba biti motiviran, informiran,

imati određenu ulogu, zadatke, mogućnost sudjelovanja u donošenju odluka, te treba djelovati k zajedničkom cilju. Tim treba omogućiti ispunjavanje zdravstvenih potreba bolesnika i njegove obitelji te prim jerenu s krb. Uloga medicinskih sestara i fizioterapeuta je zadržavanje što duže bolesnikove funkcionalne sposobnosti, ublažavanje boli i očuvanje funkcije zahvaćenih struktura. Pri komunikaciji medicinske sestre i fizioterapeuti trebaju uspostaviti odnos s naglaskom na empatiju iz razloga što navedena bolest smanjuje kvalitetu života, narušava bolesnikov izgled i utječe na bolesnikovu osobnost. Prilikom pristupa bolesniku neizostavna je edukacija kako bolesnika tako i cjelokupne obitelji. Tim koji je sposoban pružiti kvalitetnu skrb odlikuje nekoliko važnih značajka, a to su: prepoznavanje i uvažavanje doprinosa svakog člana, uspješna komunikacija među članovima tima, zajedničko donošenje odluka i zajedničke vrijednosti i vizije. Suvremeni pristup oboljelima od strane medicinskih sestara i fizioterapeuta sagledava bolesnika s fizičkog, mentalnog i socijalnog aspekta, zagovara fokusiranje na osobu, njene prioritete i ciljeve. Zadovoljstvo bolesnika pruženom uslugom i kvalitetom, osjećaj ravnopravnosti, te sudjelovanje svih članova tima u zajedničkom određivanju dijagnoze, terapije i definiranju ciljeva, je odlika uspješnog timskog pristupa osobi oboljeloj od PA.

Ključne riječi: timski rad, medicinska sestra, fizioterapeut,

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

UČINKOVITOST KRIOTERAPIJE U SMANJENJU BOLI I POBOLJŠANJU SNAGE STISKA ŠAKE U OSOBA OBOLJELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA

EVALUATION OF THE EFFECT OF CRYOTHERAPY ON HAND PAIN, AND STRENGTH IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Nikolino Žura¹, Andreja Matijević¹, Ivan Jurak², Nadica Laktašić-Žerjavić³, Ivana Šebalj², Marija Jovanovac¹, Porin Perić³.

¹ Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Kišpatičeva 12, Zagreb.

² Zdravstveno veleučilište, Mlinarska cesta 38, Zagreb

³ Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Kišpatičeva 12, Zagreb.

Uvod Reumatoidni artritis (RA) je sustavna upalna reumatska bolest koja tipično simetrično zahvaća male zglobove šaka i stopala, napose proksimalne interfalangealne (PIP) i metakarpofalangealne zglobove (MCP) te ručne zglobove (RC). Zahvaćeni su zglobovi bolni, otečeni, povišene temperature, a što za posljedicu ima gubitak gibljivosti zglobova i snage stiska šake, odnosno smanjenje funkcije šake. Krioterapija je jedna od terapijskih metoda koja se rabi u liječenju zahvaćenih zglobova sa svrhom umanjjenja otekline zgloba i boli.

Ispitanici i metode Cilj istraživanja je bio utvrditi učinkovitost krioterapije na smanjenje boli i poboljšanje snage stiska šake u bolesnika s RA. U istraživanje je uključen 21 bolesnik s RA hospitaliziran u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb kojima je aplicirana krioterapija u obliku masaže ledom. Prije aplikacije krioterapije, neposredno poslije te nakon 30 i 60 minuta izmjerena je bol vizualnom analognom skalom (VAS; 0–10), a digitalnim dinamometrom snaga stiska šake (kg).

Rezultati Utvrđeno je statistički značajno umanjjenje boli te poboljšanje stiska šake po primjeni krioterapije u odnosu na početnu vrijednost u bolesnika s RA. Učinak na smanjenje boli bio je održan nakon 30 i 60 minuta po krioterapiji. Učinak na snagu stiska šake bio je održan 30 minuta po krioterapiji, dok je 60 minuta po krioterapiji došlo do smanjenja snage stiska šake, no ona je i tada bila veća u odnosu na početnu vrijednost.

Zaključak Krioterapija ima pozitivan učinak na smanjenje boli i povećanje snage stiska šake u osoba oboljelih od RA.

Ključne riječi: krioterapija, bol, mišićna snaga, reumatoidni artritis

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

ULOGA MEDICINSKE SESTRE U EDUKACIJI BOLESNIKA S OSTEOPOROZOM

THE ROLE OF NURSE IN EDUCATION OF PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

Eva Matijević¹, Edita Kneif².

¹ KBC Osijek, Huttlerova 4, 31000 Osijek

² KBC Osijek, Huttlerova 4, 31000 Osijek

Osteoporoza je bolest koštanog tkiva u kojoj dolazi do gubitka organskog i mineralnog dijela kosti, zbog čega one postaju krhke i lomljive. Najčešće komplikacije osteoporoze su prijelomi kralježaka i vrata bedrene kosti. Prije uvođenja terapije potrebno je učiniti određene pretrage: SE, KKS, ALP, Ca i P u serumu i 24-satnom urinu, biljege koštane pregradnje, kreatinin, EF proteina seruma i denzitometriju. Forsteo ili teriparatid je lijek proizveden od humanog paratiroidnog hormona. Dolazi u bistroj otopini za injekcije u napunjenoj brizgalici od 2,4 ml i sadrži 600 ug teriparatida. Koristi se za liječenje osteoporoze kod žena u postmenopauzi s dva i više prijeloma i kod muškaraca s povećanim rizikom prijeloma. Rizična skupina su bolesnici na dugogodišnjoj glukokortikodnoj terapiji. Medicinska sestra sprovodi edukaciju u ambulanti, a bolesnici nastavljaju primjenu terapije u kućnim uvjetima. Terapija Forsteom se sprovodi kroz 24 mjeseca, svaki dan u isto vrijeme kao dnevna terapija. Daje se pod kožu nadlaktice, bedra ili abdomena, slično kao terapija inzulinom kod dijabetesa. Pen sadrži terapiju za 28 dana nakon otvaranja i čuva se u hladnjaku na temperaturi od 2 – 8 °C. Prije davanja terapije pen treba izvaditi iz hladnjaka i držati kratko na sobnoj temperaturi. Lijek se ne smije koristiti ako je zamućen, promijenjen boju ili sadrži čestice. Lijek ima i svoje nuspojave: vrtoglavica, otjecanje, bolnost i svrbež kod aplikacije. U slučaju javljanja nuspojava terapija se prekida. Za prevenciju osteoporoze bitno je prestati pušiti, smanjiti konzumaciju alkohola, smanjiti povećanu tjelesnu težinu, konzumirati hranu bogatu kalcijem i vitaminom D, povećati tjelesnu aktivnost, umjereno sunčanje i smanjiti stres.

Ključne riječi: Osteoporoza, edukacija bolesnika

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

REUMATOLOGIJA U KRAPINSKIM TOPLICAMA – LIJEČENJE I REHABILITACIJA

TREATMENT AND REHABILITATION OF RHEUMATIC DISORDERS IN SPECIAL HOSPITAL FOR MEDICAL REHABILITATION KRAPINSKE TOPLICE

Dubravka Granec¹, Danijela Barić¹, Nadica Glas¹, Martina Kovačec¹, Darija Granec¹.

¹ Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice, Gajeva 2, 49217 Krapinske Toplice

U Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice (SBKT) postoji duga tradicija liječenja i rehabilitacije upalnih reumatskih bolesti. Izvori termalne vode poznati su još iz Rimskog doba, a razvoj balneologije bilježi se u povijesnim spisima tijekom 18-og i 19-og stoljeća. Prvi odjel osnovan je 1956. godine pod nazivom Odjel za reumatske bolesti i ortopedsku rehabilitaciju, a 1962. godine osnovana je Bolnica za reumatske bolesti i rehabilitaciju. Razvoju reumatologije uvelike doprinosi prim. dr. sc. Slavko Čunović, dr. med. koji je bio i prvi specijalist reumatolog, a svoj profesionalni vijek posvetio je istraživanju uričnog artritisa. Danas SBKT liječenje i rehabilitaciju reumatoloških bolesnika provodi kroz dnevnu bolnicu, reumatološku i fizijatrijsku ambulantu te raspolaže s nekoliko akutnih i 25 rehabilitacijskih kreveta. Uz dva liječnika reumatologa, u radu s reumatološkim bolesnicima sudjeluju dvije medicinske sestre prvostu pnice ed ucirane iz područja reumatologije. Primjena biološke terapije u liječenju reumatoloških bolesnika donijela je nova znanja i izazove u svakodnevnom radu reumatološke sestre. U SBKT biološka terapija primjenjuje se od 2007. godine, a u 2016. godini ukupno 21 bolesnik liječen je biološkom terapijom. U radu s reumatološkim bolesnicima, osobito s bolesnicima na biološkoj terapiji potrebna su specifična znanja i vještine. Uloga medicinske sestre u liječenju i rehabilitaciji bolesnika oboljelih od reumatskih bolesti je višestruka. Najčešće sestrinske dijagnoze kod reumatoloških bolesnika su: bol u/s upalom i zglobnom ukočenošću, smanjena pokretljivost u/s upalnim procesom u zglobu, SMBS u/s bolom i deformitetom zgloba, poremećaj self-imagea u/s tjelesnim promjenama, nedostatak znanja u/s medicinskim tretmanom, režimom i preventivnim postupcima. Cilj planiranog procesa zdravstvene njege je u najvećoj mogućoj razini poboljšati bolesnikovu kvalitetu života; smanjiti bol, što dulje zadržati funkcionalnu sposobnost samozbrinjavanja te očuvati funkciju zahvaćenih struktura. Uz planiranje i provođenje zdravstvene njege i primjenu medikamentozne terapije, medicinska sestra također sudjeluje u edukaciji bolesnika. Edukacija obuhvaća razumijevanje tijeka bolesti, pravilnu primjenu medikamentozne terapije i poznavanje nuspojava, poznavanje metoda

fizikalne terapije te pravilnu upotrebu pomažala za provođenje svakodnevnih aktivnosti. Za uspješnu evaluaciju samog procesa zdravstvene njege nije dostatna samo skrb medicinske sestre, već i maksimalni angažman pacijenta i njegove obitelji.

Ključne riječi: Krapinske Toplice, povijest, reumatologija, rehabilitacija

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

PRIKAZ SLUČAJA – UTJECAJ BIOLOŠKE I FIZIKALNE TERAPIJE NA RADNU SPOSOBNOST PACIJENTICE SA PSORIJATIČNIM ARTRITISOM

THE IMPACT OF BIOLOGICAL AND PHYSICAL THERAPY ON WORKABILITY OF A PSORIATIC ARTHRITIS PATIENT – CASE STUDY

Branka Fučkar¹.

¹ Reumatološka ambulanta Odjela za unutarnje bolesti, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju „Krapinske Toplice“, Gajeva 2. 49217 Krapinske toplice

Psorijatični artritis je kompleksna reumatološka bolest, i kao takva zahtjeva multidisciplinarni pristup bolesniku, kako reumatologa i fizijataru, tako i dermatologa i medicinskih sestara. Ovim radom ćemo prikazati slučaj bolesnice rođene 1973. godine sa pozitivnom obiteljskom anamnezom psorijatičnog artritisa, koju smo pratili od prvog dolaska u našu ustanovu 2003. godine, do 03. mjeseca 2017. godine. Kontrole su se obavljale u prosjeku svaka 2 mjeseca, bolesnica je često bila na bolovanju. Često je bila na stacionarnoj rehabilitaciji, uz neznatno poboljšanje osnovne bolesti, stoga se 2009. godine liječnički tim odlučio na uvođenje biološke terapije. Od 2010. godine, uvođenjem biološke terapije i kompleksne rehabilitacije, kod bolesnice dolazi do značajnog smanjenja intenziteta boli, postiže se remisija bolesti te poboljšava kvaliteta života. Ujedno je bolesnici vraćena radna sposobnost čime se doprinijelo i smanjenju troškova liječenja. Bolesnica je potpuno educirana i samostalno uzima biološku terapiju kod kuće. Uloga medicinske sestre je da vodi brigu o vremenskim terminima kontrola i narudžbi biološke terapije. Medicinska sestra vodi brigu i o pravilnom skladištenju lijekova, pravilnom vođenju dokumentacije, provodi kontinuiranu edukaciju bolesnika, te prati najnovije spoznaje u liječenju reumatoloških bolesti.

Ključne riječi: psorijatični artritis, biološka terapija, radna sposobnost, remisija

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

GEROPROFILAKTIČKA ULOGA FIZIOTERAPEUTA I MEDICINSKIH SESTARA U DEMOGRAFSKI STAROJ HRVATSKOJ

THE GEROPROPHYLACTIC ROLE OF PHYSIOTHERAPISTS AND NURSES IN DEMOGRAPHICALLY OLD CROATIA

Mateja Znika¹, Melita Sajko², Vesna Brumnić¹, Iva Šklempa Kokić¹.

¹ Veleučilište Lavoslav Ružička u Vukovaru, Županijska cesta 50, 32000 Vukovar, Hrvatska

² Sveučilište Sjever, sjedište: Trg dr. Žarka Dolinara 1, 48000 Koprivnica, Hrvatska

Prema popisu stanovništva iz 2011. godine u Hrvatskoj živi 4.284.889 stanovnika. Starih 65 i više godina je 758.633 odnosno 17,7 % ukupne populacije. Ovim udjelom starijeg stanovništva u populaciji Hrvatska je iznad prosjeka zemalja Europske unije (17%). Time je Hrvatska zakoračila u „demografsku starost“. Šiber (1998.) definira predrasude kao izrazito apriorne stavove, donesene prije rasuđivanja, koji se temelje na snažnom emocionalnom odnosu, najčešće negativne i teško promjenjive, a stereotipe kao »generalizirana shvaćanja o osobinama pripadnika pojedinih društvenih grupa«. Kod starijih osoba, stereotipi naglašavaju njihove negativne osobine. Zdravstveni sustav nije prilagođen promjenama koje nosi nova struktura stanovništva, ali razvijaju se programi koji ukazuju na potrebu promjene. U Hrvatskoj je Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za zaštitu zdravlja starijih osoba zajedno s partnerima donio geroprofilaktičke mjere za primarnu, sekundarnu i tercijarnu prevenciju za starije osobe. Prema SZO „Zdravstvena pismenost je sposobnost pojedinca da dobije pristup, razumije i koristi informacije koje promoviraju i dovode do boljeg zdravlja“. Ograničena zdravstvena pismenost dovodi do neadekvatne i neučinkovite preventivne skrbi, slabijeg korištenja zdravstvenih resursa, nezdravih stilova života, lošijih ishoda liječenja, povećanog mortaliteta starijih te povećanog broja grešaka u liječenju. Pravilna primarna, sekundarna i tercijarna prevencija bolesnih stanja u trećoj životnoj dobi pokazatelj je kvalitete zdravstvene skrbi u cjelokupnoj populaciji, a upravo u prevenciji fizioterapeuti i medicinske sestre, mogu odigrati važnu ulogu

edukatora, promotora zdravlja i posrednika između starijih i svih razina zdravstvene zaštite. Da bi to mogli potrebni su dobro educirani zdravstveni djelatnici s velikim znanjem o procesima starenja i bez predrasuda i stereotipa o starenju.

Ključne riječi: Fizioterapeuti, medicinske sestre, geroprofilaksa

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

PSORIJATIČNI ARTRITIS U DJECE

PSORIATIC ARTHRITIS IN CHILDREN

Danica Grgurić¹, Serafina Barišić¹, Vlasta Bastać¹, Zdenka Stipanović², Jasna Belošević¹, Franciska Cvetko¹.

¹ Zavod za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, KBC-Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

² Zavod za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, KBC-Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Uvod Psorijatični artritis se u djece javlja s incidencijom od 15 na 100 000, puno rijeđe nego u odraslih. Za postavljanje dijagnoze juvenilnog psorijatičnog artritisa, prema ILAR-ovim kriterijima, potrebna je istodobna prisutost artritisa i tipičnog psorijatičnog osipa ili, ako je osip odsutan, prisutnost artritisa i barem dvaju od sljedećih znakova: daktilitis, psorijatične promjene noktiju ili pozitivna obiteljska anamneza psorijaze u prvom koljenu.

Ispitanici i metode Analiza podataka iz sestrinske i liječničke dokumentacije djece oboljele od psorijatičnog artritisa liječenih u Zavodu za imunologiju i reumatologiju, Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb od 2012 – lipnja 2017.

Rezultati U periodu od 2012–2017 godine u našem Zavodu obrađivano je i liječeno 16-ero djece, u koje je po učinjenoj obradi postavljena dijagnoza psorijatičnog artritisa. Sestrinski aspekti skrbi navedenih bolesnika uključuju primjerenu njegu kožnih promjena, pomoć u obavljanju svakodnevnih aktivnosti obzirom na zahvaćenost lokomotornog sustava, brigu oko aplikacije kompleksne medikamentozne systemske i topičke terapije i pojavu eventualnih nuspojava lijekova.

Zaključak Razvojem terapijskih opcija poboljšava se ishod i prognoza djece oboljele od psorijatičnog artritisa. Kako je postavljanje dijagnoze i liječenje kompleksnije važan je timski pristup i veći angažman svih članova tima. Kako bi na adekvatan način sudjelovale u radu tima čiji su neizostavni dio, medicinske sestre moraju kontinuirano stjecati nova znanja, kako u postupcima opće pedijatrijske njege, tako i u specifičnim postupcima vezanim uz njegu djece s psorijatičnim artritidom.

Ključne riječi: psorijaza, artritis, pedijatrijski bolesnici.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

SESTRINSKI ASPEKTI SKRBI ZA DJECU S JUVENILNOM SKLERODERMIJOM

NURSES PERSPECTIVES ON SUPPORTING CHILDREN THAT SUFFER FROM JUVENILE SCLERODERMA

Franciska Cvetko¹, Serafina Barisic¹, Vlasta Bastać¹, Zeljka Bolfan¹, Zdenka Stipanović¹, Jasna Belosevic¹, Danica Grgurić¹.

¹ Zavod za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, KBC-Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Uvod Systemska sklerodermija (SSc) kronična je multisystemska bolest vezivnog tkiva koja je klinički obilježena zadebljanjem i otvrdnućem kože te zahvaćanjem intersticija unutarnjih organa, poglavito probavnog sustava, srca, pluća i bubrega. U dječjoj dobi vrlo je rijetka no jedna od najtežih reumatoloških bolesti te nam je zato cilj razložiti aspekte sestrinske skrbi takvih bolesnika. Uzrok i način nastaka još nisu u cjelosti razjašnjeni i poznati, ali prevladava mišljenje da se radi o autoimunim zbivanjima, odnosno o autoagresivnim procesima u kojima organizam stvara antitijela protiv vlastitog tkiva.

Ispitanici i metode Analiza podataka iz sestrinske i liječničke dokumentacije djece oboljele od juvenilne sklerodermije liječenih u Zavodu za imunologiju i reumatologiju, Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb od 2010 – 2016. godine.

Rezultati Po učinjenoj obradi dijagnoza juvenilne sklerodermije postavljena je u 14-ero djece, od toga u 9-ero djece s lokaliziranom sklerodermijom (6 djevojčica i 3 dječaka) te u 5-ero djece sa systemskim oblikom juvenilne sklerodermije (4 djevojčice i 1 dječak). Sestrinski aspekti skrbi navedenih bolesnika uključuju intenzivnu njegu

kožnih promjena, pomoć u obavljanju svakodnevnih aktivnosti obzirom na zahvaćenost lokomotornog sustava, brigu oko aplikacije kompleksne medikamentozne sistemske i topičke terapije i pojavu eventualnih nuspojava lijekova. Osobitu važnost treba usmjeriti na edukaciju i psihološku pomoć.

Zaključak Sestrinska skrb za pedijatrijske bolesnike sa sklerodermijom je obzirom na narav bolesti, zahtjevna i kompleksna. Zahtjeva dobro poznavanje same bolesti, načine liječenja, pravovremeno prepoznavanje bolesti te dobru edukaciju roditelja.

Ključne riječi: sklerodermija, pedijatrijski bolesnici, multisistemske bolesti

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

KVALITETA ŽIVOTA DJETETA OBOLJELOG OD JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA

CHILDREN WITH THE JUVENILE IDIOPATIC ARTHRITIS AND THE QUALITY OF LIFE

Jasna Čonda¹, Elizabeta Kralj Kovačić¹, Dubravka Gluvić¹, Marija Perica¹, Lana Tambić Bukovac¹.

¹ Dječja bolnica Srebrnjak

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je najčešća reumatska bolest u djece i jedna od najčešćih kroničnih bolesti koja uzrokuje kratkotrajnu ili dugotrajnu invalidnost. Osnovna značajka bolesti je upala jednog ili više zglobova nepoznate etiologije koja se javlja prije navršene 16.godine života i traje najmanje šest tjedana. Rijetko se javlja prije navršenog šestog mjeseca života, a najučestalije je u predškolskoj dobi između prve i treće godine života. JIA nije jedinstvena bolest, nego skupina bolesti s nekim zajedničkim značajkama koje se međusobno razlikuju po svojoj imunopatogenezi, ali i prema kliničkim manifestacijama. Prema ILAR klasifikaciji dijeli se u 8 podtipova. U Dječjoj bolnici Srebrnjak na Odjelu za dječju reumatologiju u periodu od travnja do lipnja 2016 g. proveden je anketni upitnik na temu: Kvaliteta života djeteta oboljelog od juvenilnog idiopatskog artritisa. Cilj istraživanja je bio utvrditi kvalitetu svakodnevnog funkcioniranja djeteta kroz razne aktivnosti. U anonimnom istraživanju uz prethodnu suglasnost roditelja/zakonskog skrbnika sudjelovalo je kroz dva mjeseca 48 ispitanika. (10 dječaka i 38 djevojčica) u dobi od 8 – 16 godina.

Ključne riječi: juvenilni idiopatski artritis, kvaliteta života, djeca

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

UČINKOVITOST TERAPIJE ULTRAZVUKOM I LASEROM U OSOBA SA TENISKIM LAKTOM

EFFECTIVENESS OF ULTRASOUND AND LASER THERAPY IN PATIENTS WITH TENNIS ELBOW

Josip Draženović¹, Nikolino Žura¹, Ivan Jurak², Narcisa Mandić-Cafuta³.

¹ Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju i Zdravstveno veleučilište, Mlinarska cesta 38, 10 000 Zagreb

² Zdravstveno veleučilište, Mlinarska cesta 38, 10 000 Zagreb

³ Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC ZAGREB, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Uvod Teniski lakat pripada u skupinu bolesti koju nazivamo sindromima prenaprezanja. Uzrok teniskog lakta je ponavljano mehaničko preopterećenje vanjskog koštanog polazišta mišića, što rezultira oštećenjem tetiva zahvaćenih mišića i njihovog koštanog polazišta. Najčešći simptomi su smanjena funkcija ruke, osjetljivost i bolnost iznad koštanih polazišta tetiva mišića, a bolnost se pojačava upotrebom ruke.

Ispitanici i metode Cilj ovoga istraživanja bio je utvrditi učinkovitost kombinirane terapije ultrazvukom i laserom u odnosu na terapiju samo jednom procedurom, tj. kako utječu na smanjenje boli i povećanje snage stiska šake. Istraživanje je provedeno u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb. Prvu skupinu činili su bolesnici koji su provodili vježbe istezanja a mišić a ekstenzora šake te im je apliciran ultrazvuk (1W cm²/5min), u drugoj skupini provedene vježbe istezanja te im je apliciran laser (2 min). U trećoj skupini uz vježbe istezanja apliciran je ultrazvuk i laser. Fizioterapijska procjena provedena je na početku i na kraju terapije, i to modificiranim PRTEE upitnikom za bol i funkciju, dok je snaga šake mjerena dinamometrom (kg).

Rezultati U svih ispitanika došlo je do statistički značajnog poboljšanja, no analizom korelacije između završnih podataka i vrste terapijske procedure nije nađena razlika među skupinama.

Zaključak Terapijski ultrazvuk i laser imaju podjednaki terapijski učinak, bez obzira da li su aplicirane obje procedure ili samo jedna. Obzirom da su svi ispitanici provodili i terapijske vježbe teško je razlučiti doprinos svake

od provedenih metoda pa bi u daljnim istraživanjima bilo uputno ispitati koliki je učinak svake procedure zasebno i u različitim kombinacijama kako bi se utvrdio najučinkovitiji algoritam za liječenje teniskoga lakta.

Ključne riječi: ultrazvuk, laser, teniski lakat

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

KVALITETA ŽIVOTA KOD BOLESNIKA SA PSORIJATIČNIM ARTRITISOM

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Rajna Pelivan¹.

¹ Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb

Psorijatični artritis (PsA) je kronični upalni seronegativni (spondilo)artritis udružen s kožnom bolešću, psorijazom. Bol je vodeći simptom i važna je odrednica kvalitete života, ali zbog kompleksnosti ove bolesti u tih je bolesnika značajno narušena kvaliteta života. Prema WHO kvaliteta života (QoL – Quality of life) podrazumijeva shvaćanje ljudi da su njihove potrebe zadovoljene te im nije osporena prilika da dožive sreću i afirmaciju s obzirom na fizički i zdravstveni status ili na društvene, odnosno gospodarske prilike. Kvaliteta života je subjektivni doživljaj vlastitog života, a odnosi se na psihološko, društveno i fizičko blagostanje čovjeka i njegovu sposobnost izvršavanja uobičajenih životnih zadataka. Tehnike mjerenja kvalitete života su temeljene na upitnicima i vrednovane su unutar kulturnog konteksta. Obuhvaćaju generičke upitnike koji se primjenjuju kod različitih skupina bolesnika neovisno o dijagnozi bolesti i specifične upitnike koji su usmjereni na probleme povezane s određenom bolešću. Bolesnicima sa PsA je problem nositi se s boli i drugim simptomima bolesti. Nerijetko su prisiljeni prikriti tegobe kako ne bi izgubili radno mjesto ili postali naporni suradnicima i bližnjima. Teško dobiju potvrdu o radnoj sposobnosti, teško se zapošljavaju, ali ironično i teško dobiju potvrdu o invalidnosti. PsA se ne može izliječiti, ali je potrebno poticati oboljele na neovisnost u što većem stupnju, spontanost, druženje i komunikaciju, kako bi se osjećali cijenjeni i pronašli svrhu u životu. Obrazovanje, obiteljska potpora, zaposlenost, trajanje bolesti i liječenja, suočavanje i borba s bolešću, te educiranost bolesnika i obitelji su faktori koji mogu pozitivno ili negativno utjecati na kvalitetu života.

Ključne riječi: psorijatični artritis, kvaliteta života, bol.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

SKRB ZA BOLESNIKA SA STEČENOM HEMOFILIJOM

CARE FOR PATIENTS WITH ACQUIRED HAEMOPHILIA

Isipa Belev¹, Nevenka Parać¹, Marijo Vodanović¹.

¹ Zavod za hematologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Stečena hemofilija je rijetki poremećaj zgrušavanja krvi s incidencijom od 0,1–1,5 oboljelih na milijun stanovnika. Kod stečene hemofilije dolazi do pojave inhibitora na postojeće faktore koagulacije, najčešće na koagulacijski faktor VIII. Bolest je u većini slučajeva idiopatska, također može biti i prediktor neke druge autoimune ili maligne bolesti. Stečena hemofilija ima bimodalnu pojavnost, i to postpartalno i u starijoj životnoj dobi. U starijoj životnoj dobi bolest se češće javlja nakon 85 godine života, a incidencija je 15 oboljelih na milijun stanovnika. Bolest se klinički manifestira razvojem opsežnih krvarenja u kožu i sluznice kao i pojavom krvarenja u unutarnje organe i retroperitonealna krvarenja. Krvarenja nastaju spontano bez prethodnih trauma. Postojanje bolesti dokazuje se kliničkom slikom i potvrđuje laboratorijskom dijagnostikom. U postavljanju dijagnoze također je važno isključiti postojanje drugog uzroka pojave inhibitora u krvi npr. maligna bolest. Liječenje se provodi primjenom metilprednizolona 1–2 mg po kg, ciklofosfamida 1,5–2,0 mg/kg kako bi se smanjio titar inhibitora u krvi. Kod prisutnih životno ugrožavajućih krvarenja primjenjuje se i koncentrat aktivatora protrombinskog kompleksa (aPCC) ili aktivirani rekombinantni čimbenik VIIa (rVIIa). Sestrinska skrb bitna je karika u zbrinjavanju bolesnika s stečenom hemofilijom. Budući da bolesnik ima izraženu sklonost krvarenju potrebno je mogućnost ozljede i traume smanjiti na minimum. Promatrati bolesnika i uočavati pojavu novih krvarenja. Spriječiti prijenos i nastanak infekcije zbog smanjene otpornosti organizma usljed uzimanja imunosupresivne terapije.

Ključne riječi: stečena hemofilija; krvarenje

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

KAKO PREPOZNATI PSORIJATIČNI ARTRITIS U REUMATOLOŠKOJ AMBULANTI?

HOW TO IDENTIFY PSORIATIC ARTHRITIS IN A DOCTOR'S OFFICE FOR RHEUMATIC DISEASES?

Dubravka Bobek¹

¹ KB Dubrava, Av. G.Šuška 6, 10 000 Zagreb

Psorijatični artritis (PsA) je upalna reumatska bolest nepoznate etiologije koja se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi s podjednakom učestalošću u oba spola. Iako je primarno kliničko obilježje periferni artritis klinička slika je vrlo raznolika i može uključivati daktilis, entezitis, tendinitis i/ili spondilitis povezano s psorijatičnim promjenama kože i/ili noktiju. Najčešće pojava kožne psorijaze prethodi pojavi artritisa, no artritis može prethoditi kožnoj psorijazi što ukazuje da postavljnje dijagnoze PsA nije uvijek jednostavno. Nadalje, iako se glavnim laboratorijskim obilježjem PsA smatra negativni nalaz reumatoidnog faktora ili eventualno njegov vrlo nizak titar, dodatni razlog koji uzrokuje kašnjenje u dijagnosticiranju PsA jest nepostojanje patognomoničnog laboratorijskog parametra za PsA. Postavljanje dijagnoze olakšava primjena slikovnih dijagnostičkih metoda (RTG, CT, MR), koje nadopunjuju kliničku i laboratorijsku procjenu bolesti. Zbog jednostavnijeg i bržeg dijagnosticiranja PsA sastavljeni su brojni kriteriji koji su najčešće klasifikacijskog karaktera. Među njima su kriteriji po Moll-u i Wright-u, no danas se u svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešće koriste CASPAR kriteriji (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis). CASPAR kriteriji obuhvaćaju osim dokazane upalne bolesti zglobova i/ili kralježnice i/ili enteza još najmanje 3 boda od posebno zadanih znakova. Zaključno, uz svo šarenilo kliničke slike, nespecifičnost u slijedu pojavnosti kožne i zglobne bolesti, nepostojanje patognomoničnog znaka bolesti te nepostojanje jedin-stvenih dijagnostičkih kriterija za dijagnosticiranje PsA imperativ je rano dijagnosticiranje ove bolesti zbog sprječavanja razvoja destruktivnih zglobnih promjena i trajne funkcionalne nesposobnosti.

Ključne riječi: Psorijatični artritis, psorijaza, CASPAR

Izjava o sukobu interesa: Autor izjavljuje da u vezi s ovim radom nema nikakav sukob interesa.

EKSTRAARTIKULARNE MANIFESTACIJE U PSORIJATIČNOGA ARTRITISA

EXTRAARTICULAR MANIFESTATION OF PSORIATIC ARTHRITIS

Tatjana Kehler¹

¹Thalassoterapija-Opatija. Ul. Maršala Tita 188, 51410, Opatija i Hrvatska liga protiv reumatizma, Ogranak za Primorsko-Goransku županiju

Psorijatični artritis (PsA) je kronična upalna artropatija koja može zahvatiti periferne zglobove i aksijalni skelet. Registrira se u 7% do 42% pacijenata s kožnom psorijazom. Promjene na zglobovima mogu godinama prethoditi pojavi kožnih promjena. Entezitisi, upalne promjene na hvatištu tetiva i ligamenata za kost (koljena, gležnjevi, hvatište tetive kvadricepsa i Ahilove tetive, ili plantarne fascije) karakteristične su promjene za PsA. U više od 50% slučajeva je asimptomatičan. Klinički se manifestira bolovima na mjestu hvatišta zahvaćenih tetiva: peta, veliki trohanter, zdjelica, potiljak, i sl. Za PsA je tipična pojava određenih ekstraartikularnih zglobnih manifestacija: očne promjene (konjuktivitis i uveitis se viđaju u 1/3 bolesnika s PsA), srčane smetnje (aortalna insuficijencije, koronarna bolest), upalne bolesti crijeva, te upale genitourinarnog sustava. Epidemiološke studije ukazuju da je u pacijenta s psorijatičnim artritisom češće prisutan komorbiditet: metabolički sindrom, debljina, koronarna bolest, dijabetes, masna jetra, upalne bolesti crijeva, bolesti bubrega, osteoporoza, depresija, anksioznost.

Ključne riječi: manifestacije, ekstraartikularne; artritis, psorijatični

Izjava o sukobu interesa: Autor izjavljuje da u vezi s ovim radom nema nikakav sukob interesa.

KVALITETA ŽIVOTA OSOBA OBOLJELIH OD PSORIJATIČNOGA ARTRITISA

QUALITY OF LIFE IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS

Frane Grubišić¹, Hana Skala Kavanagh¹

¹ Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre Milosrdnice i Hrvatska liga protiv reumatizma, Vinogradska 20, Zagreb

Psorijatični je artritis (PsA) kronična upalna reumatska bolest koja se ubraja u skupinu spondiloartritisa, a klinički je karakterizana simptomima entezitisa, oligo ili poliartritisa, daktilitisa, rjeđe zahvaćenošću sakroilijakalnih zglobova i aksijalnog skeleta, te je povezana sa psorijatičnim promjenama kože i noktiju. Kronične upalne

reumatske bolesti, poput PsA, povezane su sa smanjenjem tjelesnog, emocionalnog i/ili društvenog blagostanja. Kod bolesnika sa PsA mjere tjelesnog funkcioniranja i kvaliteta života povezana sa zdravljem su značajno smanjeni u usporedbi sa zdravom populacijom i kod bolesnika sa drugim upalnim reumatskim bolestima (npr. reumatoidnim artritisom ili ankilozantnim spondilitisom). Budući da je PsA bolest sa nekoliko različitih lica, te ubrojimo li kožne promjene i/ili popratni komorbiditet, ne iznenađuje nas u kolikoj mjeri može nepovoljno djelovati na kvalitetu života i kakav učinak može imati na pojedinca, pa time i na suprugu ili partnera/partnericu. Nadalje, bolesnici s PsA se žali i problem sa spavanjem i vrlo izražen umor. Bolesnici sa psorijazom opisuju probleme u intimnom životu, te u socijalnom kontaktu i druženju (osjećaj srama ili percepcija stigmatiziranja od strane okoline. Zbog toga je i stopa depresije, tjeskobe, manjka samopouzdanja ili problema u međuljudskim odnosima u porastu. Budući da se i psorijaza i PsA, pojavljuju u radno aktivnoj populaciji, može se očekivati i njihov nepovoljan učinak i na radnu produktivnost. Kvaliteta života, uz funkcionalni status i aktivnost bolesti osobe s PsA, predstavlja ključne odrednice temeljem kojih će se planirati optimalno medikamentno liječenje.

Ključne riječi: život, kvaliteta; bolesnici; artritis, psorijatični

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

ULTRAZVUK PRI POSTAVLJANJU DIJAGNOZE I PRAĆENJU BOLESNIKA S PSORIJATIČNIM ARTRITISOM

ULTRASOUND IN ESTABLISHING A DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Ana Gudelj Gračanin¹

¹ Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Muskuloskeletni ultrazvuk zauzima važno mjesto u dijagnostici i praćenju bolesnika oboljelih od upalnih reumatskih bolesti uključujući i psorijatični artritis. U stalnom porastu je broj reumatologa koji su educirani za ehosonografski pregled reumatoloških bolesnika te stoga ne čudi da ultrazvuk sve češće nazivamo i reumatološki stetoskop.

U radu će biti prikaz korištenja ultrazvučnog aparata uz evaluaciju urednih ultrazvučnih slika i ultrazvučnih slika koje su karakteristično promijenjene kod psorijatičnog artritisa.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi prilikom evaluacije bolesnika u reumatološkoj ambulanti uz anamnezu, fizikalni pregled i laboratorijsku analizu sve češće se koristi i ehosonografska analiza zglobova, mišića, tetiva, enteza i burza. Ultrazvuk je nezamjenjiv u detekciji ranih zglobnih promjena kao što su hipertrofija sinovije, sinovitis i intrartikularni izljev koje se klasičnom rendgenskom analizom ne mogu detektirati. Ultrazvuk pomaže u bržem postavljanju dijagnoze čime se i brže započinje liječenje oboljelih. Nezamjenjiv je u praćenju učinkovitosti primijenjene terapije.

Ključne riječi: psorijatični artritis, ultrazvuk, dijagnostički

Izjava o sukobu interesa: Autor izjavljuje da u vezi s ovim radom nema nikakav sukob interesa.

NOVOSTI U LIJEČENJU PSORIJATIČNOG ARTRITISA

NEWS IN THE TREATMENT OF PSORIATHIC ARTHRITIS

Iva Žagar¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Kišpatičeva 12, Zagreb

Psorijatični artritis (PsA) je kronična upalna reumatska bolest iz skupine seronegativnih spondiloartritisa, koja se može prezentirati u obliku perifernog artritisa, spondiloartritisa, daktilitisa, entezitisa i promjena na koži i noktima različitog intenziteta. U liječenju psorijatičnog artritisa cilj nam je postizanje kliničke remisije ili niske aktivnosti bolesti što se postiže farmakološki i nefarmakološki. U bolesnika s blažom do umjerenom aktivnosti bolesti, te dominantnom afekcijom aksijalnog skeleta, liječenje započinjemo nekim od lijekova iz skupine nesteroidnih antireumatika (NSAR) u protuupalnoj dozi. Ukoliko bolest ostaje aktivna unatoč liječenju NSAR-om, u terapiju se uvodi neki od DMARD-a (disease-modifying antirheumatic drug), najčešće methotrexat (MTX) ili leflunomid (LFL). MTX je prvi lijek izbora zbog istovremenog djelovanja na kožnu psorijazu i periferni artritis, a primjenjujemo ga u dozama od 15 do 25 mg tjedno. Bolesnike, kojima je dominantno zahvaćen aksijalni skelet,

te imaju entezitis i/ili daktilitis, a lijekovi iz skupine DMARD-a ne pokazuju dovoljnu djelotvornost i prethodno su neuspješno liječeni sa 2 ili više NSAR-a, treba nastaviti liječiti biološkom terapijom. Danas nam je dostupno pet tzv. anti-TNF lijekova (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksimab) koji su podjednako učinkoviti u liječenju psorijatičnog artritisa. Razvoj novih lijekova prvenstveno iz skupine blokatora interleukina-17 (IL-17) (sekukinumab, iksekizumab), te primjena nedavno odobrenih lijekova kao što su blokator IL-12/23 (ustekinumab) i inhibitora fosfodiesteraze (apremilast), omogućit će postizanje remisije u još većem broju bolesnika. Apremilast je lijek izbora u bolesnika s neerozivnim upalnim artritismom, te bolesnika s ranom fazom entezitisa ili daktilitisa. Prednost apremilasta je peroralna primjena, a učinkovitost na periferne zglobove i kožu je gotovo jednaka MTX-u. Sekukinumab (Cosentyx) je humano anti-IL-17A monoklonsko protutijelo koje se primjenjuje subkutano u dozi 150 mg, s početnom loading dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. tjednu, te nastavkom liječenja 1x mjesečno. Ustekinumab je humano monoklonsko protutijelo protiv IL-12 i IL-23, a koristi se u liječenju i psorijaze i psorijatičnog artritisa. Obzirom na sve širu paletu lijekova za bolesnike sa psorijatičnim artritismom, kliničku remisiju očekujemo kao realni cilj.

Ključne riječi: psoriatic arthritis, new therapeutics, antirheumatic drugs

Izjava o sukobu interesa: Autor izjavljuje da u vezi s ovim radom nema nikakav sukob interesa.

QUANTUM PSA – HRVATSKA

QUANTUM PSA – CROATIA

Simeon Grazio¹

¹ Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice i Hrvatska liga protiv reumatizma, Vinogradska 29, 10 000 Zagreb

Psorijatični artritis (PsA) je upalna reumatska bolest u čijem dijagnosticiranju i liječenju postoje neispunjene potrebe. U Quantum PsA projektu su istraženi standardi pristupa bolesnicima sa PsA, a uključeni su bili reumatolozi, dermatolozi, LOM, medicinske sestre i bolesnici. Istraživanje se provodilo u fazi prije postavljanja dijagnoze, u fazi upućivanja bolesnika i postavljanja dijagnoze, fazi liječenja i fazi praćenja bolesnika. Identificirani su nedostaci u smislu smanjene svijesti o samoj bolesti, kašnjenju s upućivanjem i postavljanjem dijagnoze, nedostatnom liječenju i nedovoljnim fokusom na komorbiditete. U Hrvatskoj su rezultati istraživanja u osam zdravstvenih ustanova s ciljem boljeg razumijevanja i analiziranja standarda u dijagnostici i liječenju, te njihovog utjecaja, kao i utjecaja same bolesti na kvalitetu života bolesnika sa PsA prikazani na radionici održanoj u prosincu 2016. Doneseni su i okvirni planovi za daljnje aktivnosti, prvenstveno u cilju što ranijeg prepoznavanja bolesti, gdje ključnu ulogu imaju dermatolozi. U međuvremenu su u sklopu akcije tiskani plakati za čekaonice, brošure s upitnikom u dermatološkim ambulancama, napisani su članci o PsA, uključivo i u glasilima udruga bolesnika, a započeto je i s neprofitnim neintervencijskim istraživanjem „Suradnja dermatologa i reumatologa u upućivanju bolesnika sa psorijazom i sumnjom na psorijatični artritis – Quantum PsA – Hrvatska“. Tim će se projektom ocijeniti učinkovitost upućivanja bolesnika sa psorijazom i mogućim PsA od strane dermatologa k reumatologu kroz strukturiranu suradnju i uporabu posebnog upitnika, te prihvaćanja bolesnika od strane reumatologa u što kraćem roku (mimo liste čekanja), a sve u cilju što ranijeg postavljanja dijagnoze.

Ključne riječi: psorijatični artritis, psorijaza, dijagnoza, liječenje, Hrvatska

Izjava o sukobu interesa: Autor je za farmaceutsku tvrtku Abbvie koja daje potporu projektu održao predavanja, bio član savjetodavnog odbora i sudjelovao u kliničkim ispitivanjima.

SEKSUALNI ŽIVOT S OSOBOM OBOLJELOM OD RA – KOMPARATIVNI PRIKAZ SUPRUŽNIKA OBOLJELE OSOBE M/F

SEXUAL LIFE WITH RA PERSON – COMPARATIVE REPRESENTATION OF THE SPOUSE OF THE AFFLICTED PERSON M / F

Nenad Horvat¹

¹ Udruga Remisija, udruga oboljelih od upalnih reumatskih bolesti koji se liječe biološkom terapijom

U radu će biti iznesena iskustva u tri životna perioda za supružnike oboljelih osoba, kroz intervju. 1. Indikativno je da oboje supružnika oboljelih seksualni život za vrijeme trajanja bolesti dijele na tri perioda, period prije nastupa bolesti, u fazi bolesti i nakon početka apliciranja biološke terapije 2. Razdoblje prije nastupa bolesti opi-

suju vrlo visokom ocjenom, velikim zadovoljstvom 3. Oboje supružnika navode, u periodu od nastupa bolesti, veliku želju, volju oboljelog supružnika, no i prisutnost boli, limitiranost pokretljivosti prilikom seksualne aktivnosti oboljelog 4. Oboljeli su opisani kao apsolutno pasivne osobe u seksu 5. Supružnici suglasno, neovisno jedno o drugom navode svoju frustriranost ipak lošijom kvalitetom seksa, sputanošću, neopuštenošću 6. Jednako tako, oboje navode veliku želju za pomoći, za iznalaženjem rješenja 7. Kao rješenja navode pronalaženje položaja, eksperimentiranje u tom dijelu, a kao jedini mogući položaji oboljelih se navode kod žene bočni položaj, a kod muškarca ležeći na leđima 8. Rezultat vidljiv u oba slučaja je smanjenje boli i to se provlači kao osnovni razlog, motiv (?) pokušaju održavanja seksualnog života 9. Treći period koji se odnosi na liječenje biološkom terapijom, opisan je kao povratak u život, pa tako i seksualni život, kao dobrim dijelom vraćanje u normalu 10. Razlika se vidi samo u tome da je oboljela ženska osoba koja je oboljela kasnije i u odnosu na nastup bolesti, biološka terapija joj je bila puno prije dostupna nego oboljeloj muškoj osobi (u odnosu na nastup bolesti), što je značilo i manju eroziju zglobova i samim tim povratak u puno bolji seksualni život nego kod muške oboljele osobe, kod koje su zbog dugotrajnosti bolesti nastale promjene uzrokujući ipak određenu limitiranost

Ključne riječi: seks, oboljeli, supružnici, volja, bol

Izjava o sukobu interesa: Autor izjavljuje da u vezi s ovim radom nema nikakav sukob interesa.

UTJECAJ MIOFASCIJALNIH TRETMANA KOD REUMATOLOŠKIH BOLESTI

INFLUENCE OF MYOFASCIAL TREATMENTS IN RHEUMATIC DISEASES

Jadranka Brozd¹

¹ Hrvatska udruga oboljelih od sklerodermije, Frana Folnegovića 1 c, 10 000 Zagreb

Reumatološke bolesti zajedno sa nizom kolagenoza za posljedicu manifestiraju smanjenje opsega pokreta i funkcije, jer se tkivo mišića a naročito zglobnih čahura skraćuje kao posljedica upalnih procesa. Tkivo koje manifestira sve promjene su fascije. Fascije su vezivno tkivo svih tjelesnih struktura kako sustava za kretanje tako i svih organa i uvijek su uključene u promjene funkcije tkiva pa i cjelovitu funkciju tijela. Upalni proces u bilo kojem organu fascianim komunikacijama neminovno utječe ne samo na to područje već i u udaljenim mjestima. Na primjer upalni procesi desnog ramena mogu biti posljedica velike nestabilnosti i valgusa lijevog gležnja što fascialnim lancima povlači desno rame naprijed i dolje te skraćanjem mekog tkiva (fascija i mišića) povlači tetive mišića u ramenom obruču van ležišta i uvjetuje upali proces kao posljedicu trenja(sindromi prenaprezanja). Miofascilani tretmani imaju za cilj da vitaliziraju funkcije tkiva i vrate im mobilnost i sve učinke za koje su stvoreni. Poznate miofascilane tehnike u Hrvatskoj su osteopatija, miofascilana relaksacija, rofling terapija, te niz manualnih tehnika koje djeluju oslobađajuće preko direktnih zglobnih tretmana ili metodama istezanja (Yumeiho, Kaltenborn/Evejet) i relasirajuće stimulacije (Boven, Emet) Miofascilane tehnike nježnim, preciznim palpatornim hvatovima dijagnosticiraju područja blokada i disfunkcije i terapijski djeluju na mobilizaciju tkiva, poboljšanje cirkulacije, povećanje opsega pokreta i vraćanje primarno dobre funkcije. Zapažanjima, evidentno je da korisnici (oboljeli ili zdrave osobe smanjene funkcije) vrlo pozitivno reagiraju na primjenu miofascilanih tehnika i bilježe smanjenje boli, povećanje pokretljivosti i poboljšanje općeg tjelesnog funkcioniranja te povećanje zadovoljstva i nade u terapijski proces.

Ključne riječi: fascija, reumatološke bolesti, miofascilani tretmani

Izjava o sukobu interesa: Autor izjavljuje da u vezi s ovim radom nema nikakav sukob interesa.

ŠTO JE LUPUS?

WHAT IS LUPUS?

Ivona Božić¹, Dušanka Martinović Kaliterna¹

¹ Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21 000 Split

Sistemska eritemski lupus (lupus) kronična je upalna bolest koja se javlja kada imunološki sustav napadne vlastita tkiva i uzrokuje oštećenja raznih organa. Težina bolesti kreće se u rasponu od slabe do jako teške, a ovisi o broju i vrstama upalnih protutijela i zahvaćenim organima. Lupus se, prema posljednjim istraživanjima, javlja kod 52 osobe na 100.000 stanovnika. Devet puta češće javlja se u žena, pretežno generativne dobi, naspram muškaraca. Uz genetsku predispoziciju za razvoj lupusa jako su bitni vanjski čimbenici kao što su infekcije, kemijski agensi, određeni lijekovi, promjene hormonskog statusa i sunčeva svjetlost. Lupus se često manifestira općim simpto-

mima vrućice, malaksalosti i gubitka tjelesne težine. S vremenom razvijaju se specifični simptomi uzrokovani zahvaćanjem jednog ili više organa; kože, sluznica, zglobova, krvnih stanica, srca, pluća, bubrega, živčanog sustava. Dijagnoza lupusa zasniva se na kombinaciji precizno definiranih subjektivnih simptoma, objektivnih znakova i rezultata dijagnostičkih testova. Zbog širine kliničke slike potrebno je pravilnom diferencijalnom dijagnostikom isključiti druge bolesti. Tijek bolesti i prognoza liječenja često su nepredvidivi. Bolest je kroničnog karaktera, a razdoblja bez aktivnosti izmjenjuju se razdobljima s izraženim simptomima. Iako ne postoji lijek za potpuno izlječenje lupusa, naprednim protokolima liječenja bolest se može dovesti u remisiju, odnosno mirovanje. Blagi oblik bolesti najčešće treba samo pratiti, dok kod srednje teških i teških oblika vrsta lijekova, doza i trajanje liječenja ovisi o organima koji su zahvaćeni i težini njihovih promjena. Uz medikamentoznu terapiju jako je bitna tjelesna aktivnost, zdrava prehrana i izbjegavanje izloženosti suncu.

Ključne riječi: reumatska bolest, sistemni eritematozni lupus, imunološki sustav

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

- A**
 Aksentić V. 102
 Aletaha D. 79
 Anić B. 67, 82, 85, 87, 91, 93, 96, 98
 Anić F. 83
 Antić D. 84
- B**
 Barbarić V. 105
 Barešić M. 91
 Barić D. 108
 Barišić S. 110
 Bastaić V. 110
 Bašić M. 83
 Bedeković D. 51
 Belev J. 112
 Belošević J. 110
 Bešić D. 98
 Bijedić A. 84
 Bijedić I. 84
 Bijedić S. 84
 Blažeković A. 89, 102
 Blažević D. 104
 Bobek D. 113
 Bolfan Z. 110
 Borić K. 84, 88, 95
 Borovečki F. 89, 102
 Borzić A. 106
 Bosnić D. 91
 Božić I. 88, 106, 116
 Brković Bašić M. 86
 Bronić P. 91, 92
 Brozd J. 116
 Brumnić V. 109
- C**
 Cardillo T. 91
 Cerovec M. 82, 87, 91, 93
 Chen L. 91
 Cvetko F. 110
 Cvitanić A. 106
 Cvjetičanin M. 100, 101
- Č**
 Čavka M. 97
 Čonda J. 111
 Čota S. 99
 Čubelić D. 87, 98
 Čulo M.-I. 89, 97
- Ć**
 Ćuk B. 96
- D**
 Dedo A. 96
 Defranceschi M. 83
 Dickson C. 91
 Divjak E. 43
 Doko I. 83, 93
 Dougados M. 92
 Dragičević S. 93
 Draženović J. 111
- E**
 Erceg I. 88
 Erceg M. 87
- F**
 Frković M. 85, 86
 Fučkar B. 109
- G**
 Gasparyan A. Y. 80
 Genovese M. 91
 Ghizdavescu A. 92
 Glas N. 108
 Glasnović M. 83
 Gluvić D. 111
 Godinić J. 106
 Golob M. 80, 89, 97
 Gotovac Jerčić K. 89, 102
 Granec D. 108
 Grazio S. 60, 83, 93, 115
 Grgurić D. 110
 Grubišić F. 60, 83, 93, 113
 Gudelj Gračanin A. 27, 80, 83, 86, 89, 97, 114
- H**
 Hajdarović A. 84
 Harjaček M. 89, 102, 103
 Held M. 86
 Horvat N. 115
 Hyslop D. 91
- I**
 Ivanac G. 43
- J**
 Jakolić A. 105
 Jelušić M. 85, 86
 Josipović M. 98
 Jovanovac M. 107
 Jurak I. 107, 111
- K**
 Kanižaj A. 93
 Karanović B. 91
 Kardum Ž. 88
 Kaštelan M. 31
 Kauzlaric Živković T. 81
 Kehler T. 81, 113
 Klar R. 92
 Kneif E. 108
 Kokanović G. 99
 Kolak Ž. 83
 Kovač A. 88
 Kovač-Durmiš K. 97
 Kovačec M. 108
 Kovačević I. 88
 Kozmar A. 94
 Kralj Kovačić E. 111
 Krpina K. 96
- L**
 Laktašić-Žerjavić N. 8, 22, 81, 83, 97, 99, 107
 Lamot L. 89, 102, 103
 Lamot M. 89, 102, 103
 Laškarin G. 81
 Legović D. 81
 Li Z. 92
 Lovrić D. 82
 Lukinac A. M. 88
- M**
 Macias W. L. 91
 Mandić-Cafuta N. 111
 Marasović Krstulović D. 37, 84, 88, 95
 Marković I. 86, 89
 Markulinčić B. 95
 Martinović Kaliterna D. 1, 84, 88, 95, 106, 116
 Matijević E. 108
 Matijević A. 107
 Mayer M. 87, 91, 93, 96
 Medved M. 99
 Milas Ahić J. 88
 Milekić J. 102
 Mitrović J. 86, 97
 Morović-Vergles J. 27, 80, 83, 86, 97
 Mulić-Bačić S. 84
 Muraja S. 95
- N**
 Nesek B. 106
 Novaković-Bursač S. 102

Novak S. 17, 83
Novoselec M. 85

O

Ortmann R. 92
Ostojić J. 96

P

Padjen I. 67, 82, 85, 87, 93
Papić I. 105
Pap M. 99
Parać N. 112
Pelivan R. 112
Perčin I. 106
Perica M. 111
Perić D. 95
Perić P. 81, 97, 99, 107
Perković D. 83, 84, 88,
95, 106
Peršić V. 81
Petković S. 102
Petričević M. 104
Petrić M. 84
Petrović A. 96
Poljičanin A. 72
Potočki K. 97
Prodanović B. 102
Prus V. 51, 88
Pukšić S. 97

R

Radić M. 84, 88, 95
Radoš I. 103

Reihl M. 87
Riddle J. 91
Rogoznica M. 81
Rončević P. 82
Rooney T. P. 91
Rubelj K. 103
Rukavina D. 81
Rukavina K. 82, 93
Rusac-Kukić S. 81

S

Sajko M. 109
Schnurrer-Luke-Vrbanić T. 8, 22
Sentić M. 91
Skala Kavanagh H. 93, 113
Smiljanić Tomičević Lj. 96, 104
Smolen J. S. 91, 92
Sokolović Š 94
Sršen S. 86
Stevanović R. 87
Stipanović Z. 110
Štranski Kovačević K. 88

Š

Šakić D. 89
Šakić V. 89
Šebalj I. 107
Šemnički J. 96
Šimac P. 37, 83
Šklempe Kokić I. 109
Šola A.-M. 96
Šukara G. 98
Šupe M. 86

T

Takeuchi T. 91
Talić G. 102
Tambić Bukovac L. 111
Tenodi Maraković J. 104
Tomić Sremec N. 94

V

van Laar J. M. 79
Vidović M. 89, 102, 103
Vlak T. 72
Vodanović M. 112
Vukić Dugac A. 96
Vukojević R. 103
Vuković A. 84

W

Walker D. 92
Winthrop K. 91

X

Xie L. 92

Z

Zekić T. 17, 83
Znika M. 106, 109

Ž

Žagar I. 81, 97, 99, 114
Žura N. 97, 99, 107, 111

UPUTE AUTORIMA

O ČASOPISU

„Reumatizam” je službeni recenzirani časopis Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. Izlazi dva puta na godinu. Objavljuje uvođnike, znanstvene radove, stručne radove, kratka priopćenja, pregledne radove, preliminarna izvješća i prikaze bolesnika. Informira reumatologe o novostima u kliničkom i nekliničkom djelokrugu rada. Također, u časopisu se periodično kao suplement objavljuju sažetci ili cjeloviti radovi s kongresa i simpozija. Časopis čitatelju daje bitne informacije o dijagnostičkim i terapijskim procedurama, odnosno pružanju sveobuhvatne skrbi osobama oboljelima od reumatskih bolesti i stanja. Radovi su napisani hrvatskim ili engleskim jezikom, a objavljeni su pod uvjetom da nisu prethodno publicirani u istom obliku. „Reumatizam” je indeksiran u bazama *MEDLINE/PubMed (Index Medicus)* i *Scopusu*.

Sadržaj iz časopisa „Reumatizam” smije se bez naknade rabiti u nastavne i istraživačke svrhe, uz potpuno navođenje izvora. Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog dopuštenja izdavača.

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Objavljuju se članci na hrvatskom jeziku (s naslovom, sažetkom, ključnim riječima te s naslovom i legendom tablica i slika na engleskom jeziku) ili na engleskom jeziku (s naslovom, sažetkom, ključnim riječima te s naslovom i legendom tablica i slika na hrvatskom jeziku). Upute autorima sukladne su uputama u članku: *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals* (Preporuke za provođenje, prikazivanje, uređivanje i objavljivanje radova u medicinskim časopisima) koje su dostupne na: <http://www.icmje.org/index.html>. Za tekstove na engleskom jeziku preporučuje se da autori koji nisu izvorni govornici engleskog jezika potraže savjet stručnjaka radi točnog i kvalitetnog prijevoda. Izdavač može osigurati takvu uslugu uz plaćanje.

Rukopisi se dostavljaju u papirnatom obliku (tri identična računalna ispisa), zajedno s elektroničkom verzijom napisanom u formatu Microsoft Word na CD-u, DVD-u, USB-*stičku* ili elektroničkom poštom (uz prethodni dogovor s glavnim urednikom) na adresu: „Reumatizam”, Uredništvo, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska (e-adresa: glavni-urednik-reumatizam@reumatologija.org).

Radovi se ne objavljuju prema redoslijedu prispjeha rukopisa u uredništvo časopisa. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali ne vraćaju se pošiljateljima.

AUTORSTVO

Osobe određene kao autori moraju biti kvalificirane za autorstvo. Svaki autor treba dostatno sudjelovati u izradi rada kako bi preuzeo javnu odgovornost za odgovarajući dio sadržaja rada, a svi autori trebaju preuzeti odgovornost za cjelokupan rad od početka rada do njegove objave. Svi koji su sudjelovali u radu, a nisu autori, trebaju biti spomenuti u zahvali.

Uz rukopis treba priložiti pisanu izjavu da rad prethodno nije bio objavljen ili ponuđen/prihvaćen za objavu u nekom drugom časopisu, da su ga pročitali i odobrili svi autori te izjavu da ne postoji financijski ili bilo kakav drugi sukob interesa. Također, uz rukopis treba priložiti i izjavu o prijenosu autorskih prava na časopis.

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Tekst treba biti otisnut slovima veličine 12 točaka na bijelom papiru formata A4 (210 × 297 mm) samo s jedne strane s dvostrukim proredom, uključujući i naslovnu stranicu, sažetak, tekst, zahvale, izjavu o sukobu interesa, referencije, tablice i legende. Lijeva margina treba biti široka 35 mm, a desna margina te gornji i donji rub 25 mm. Sve stranice, uključujući naslovnu, trebaju imati redni broj u donjem desnom kutu.

Tekst znanstvenog ili stručnog rada treba sadržavati: naslovnu stranicu, sažetak i ključne riječi, uvod, materijal i metode, rezultate, raspravu, zaključke, zahvale (opcionally), izjavu o sukobu interesa, referencije, tablice, legende i slike.

Pregledni radovi mogu biti opsega do 15 stranica (uključujući tablice i slike), znanstveni i stručni radovi do 12 stranica (uključujući tablice i slike), prikazi bolesnika do 8 stranica (uključujući tablice i slike). Kratka priopćenja i preliminarna izvješća opsega su do 4 stranice (uključujući tablice i slike) i do 15 referencija.

NASLOVNA STRANICA

Na naslovnoj stranici treba biti naslov rada (mora biti sažet, jasan i informativan) na hrvatskom i engleskom jeziku te puno ime svakog od autora. U sljedećem retku treba navesti puni naziv ustanove, ulicu i broj, grad i državu autora. Ako su u izradi rada sudjelovali autori iz različitih ustanova, za svakog od njih poslije imena i prezimena te prije navoda ustanove treba napisati odgovarajući broj u superskriptu.

Sljedi ime i prezime te puna adresa autora za dopisivanje u vezi s radom, njegov/njezin telefonski broj, broj faksa i e-mail adresa.

SAŽETAK I KLJUČNE RIJEČI

Druga stranica treba sadržavati sažetak na hrvatskom i engleskom jeziku (do 300 riječi) u kojem su navedeni cilj studije ili istraživanja, osnovni postupci, najvažnija otkrića te osnovni zaključci.

U sažetku valja naglasiti nove i važne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do deset ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings (MeSH) Index Medicusa*. Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i”, „ili”) treba izbjegavati. Sažetak ne smije sadržavati navode referencija.

UVOD

U uvodu se navode svrha rada i razlog provođenja studije ili opservacije. Preporučuje se navesti samo relevantne referencije, bez podataka ili zaključaka iz rada.

MATERIJAL I METODE

Navodi se odabir i sve važne karakteristike ispitanika ili laboratorijskih životinja koje su studirane ili opservirane. Treba detaljno specificirati značenje deskriptora te objasniti kako su prikupljeni podaci, identificirati metode, aparate (s nazivom proizvođača u zagradi) te postupke s dovoljnim brojem detalja da bi se rezultati mogli reproducirati. Za metode treba navesti referencije ili detaljno opisati nove metode ili one metode koje su znatnije modificirane, navodeći razloge njihove primjene i procjene njihovih ograničenja.

Za lijekove i kemikalije moraju se rabiti generička imena. Sve veličine trebaju biti izražene u SI jedinicama. U tekstovima na hrvatskom jeziku rabi se decimalni zarez, a u tekstovima na engleskom decimalna točka.

ETIKA / ETIČKI STANDARDI

U radovima koji se bave eksperimentima na ljudima jasno treba navesti da su postupci provedeni sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za izvođenje eksperimenata na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine, revidiranom 1983. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima. U radovima koji se bave eksperimentima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi za laboratorijske životinje i njihovu upotrebu.

STATISTIČKA OBRADA

Treba iscrpno opisati statističke metode kako bi se obravnavanom čitatelju koji ima pristup originalnim podatcima omogućilo da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogriješke ili odstupanja od mjerenja. Treba navesti upotrijebljeni računalni program.

REZULTATI

Rezultati se izlažu logičnim slijedom u tekstu, tablicama i ilustracijama. U tekstu se ne ponavljaju svi podaci iz tablica ili ilustracija već se naglašavaju ili sažimaju samo bitna opažanja.

RASPRAVA

Treba naglasiti nove i bitne aspekte studije te zaključke koji iz nje proistječu. Ne preporučuje se detaljno ponavljati podatke ni bilo koje druge materijale koji su navedeni u uvodnom dijelu ili u dijelu s rezultatima. U dijelu za raspravu treba objasniti važnost dobivenih rezultata i njihova ograničenja, uključujući i implikacije vezane uz buduća istraživanja, ali uz izbjegavanje izjava i zaključaka koji nisu potpuno potvrđeni dobivenim podatcima. Opažanja iz ove studije treba usporediti s ostalim relevantnim studijama. Kad je potrebno, mogu se navesti nove hipoteze uz jasno naglašavanje da su nove.

ZAKLJUČCI

Zaključci se izvode na osnovi vlastitih rezultata, odvojeno od rasprave.

KRATICE

Treba rabiti samo standardne kratice. Puni pojam za koji se rabi kratica mora biti naveden pri prvoj uporabi kratice u

tekstu, osim ako je riječ o standardnim kraticama mjernih jedinica. Kratice treba izbjegavati u naslovu rada.

SIMBOLI

U tekstu se simboli moraju objasniti. U dodatku se može navesti iscrpan popis simbola.

TABLICE

Tablice se pišu s dvostrukim proredom na posebnoj stranici. Tablice se ne smiju slati kao fotografije. Svaka tablica mora imati naslov i redni broj prema redosljedu pojavljivanja u tekstu. Tablica mora biti pregledna i jednostavna. Primjedbe trebaju biti napisane ispod tablice, uz oznaku u tablici malim slovima u superskriptu. Tablice ne bi trebale ponavljati rezultate koji su prezentirani bilo gdje drugdje u radu (npr., u grafikonu).

SLIKE/ILUSTRACIJE

Sve ilustracije trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Slova, brojevi i simboli moraju biti čitki i u smanjenom obliku u kojem će se objaviti. Svaka fotografija mora imati broj prema redosljedu pojavljivanja u tekstu, ime autora i označenu gornju stranu. Svaki crtež mora imati broj prema redosljedu pojavljivanja u tekstu i označenu gornju stranu. Crteži trebaju biti izrađeni ili otisnuti crnom tintom na bijelom papiru. Otisci u boji ili fotokopije nisu pogodni za reprodukciju. Fotokopije fotografija nisu prihvatljive. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji ili osoba mora biti neprepoznatljiva. Preuzete slike i tablice iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem njihova izdavača i autora.

Ako se dostavljaju u elektroničkom obliku, slike/ilustracije moraju biti u formatu TIFF ili JPEG visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Ilustracije u ostalim formatima mogu biti prihvaćene samo uz prethodno odobrenje uredništva. Uredništvo pridržava pravo ne objaviti ilustracije koje ne zadovoljavaju ove uvjete.

ZAHVALA

U zahvali treba navesti sve suradnike koji nisu zadovoljili kriterije za autorstvo, poput osoba koje su pružile tehničku pomoć pri pisanju ili predstojnika koji je pružio opću potporu. Financijska i materijalna potpora također trebaju biti navedene.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA

Autori moraju izjaviti postoji li financijski odnos između njih i organizacije/tvrtke koja je sponzorirala istraživanje. Ova bilješka mora se dodati u odvojenom odjeljku prije popisa literature. Ako nema sukoba interesa, autori trebaju napisati: "Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa."

LITERATURA

Literatura se navodi primjenom *Vancouverskih pravila* koja propisuju numerički način citiranja, prema preporukama američke *National Library of Medicine*. Najčešći primjeri mogu se naći u članku *ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References* (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Detaljne upute mogu

se naći u knjizi *Citing Medicine* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>).

Literaturu u tekstu, tablicama i legendama treba navoditi arapskim brojevima u zagradi, prema redoslijedu pojavljivanja. Ako brojeva ima više, odvajaju se zarezima.

U popisu literature **autori** i/ili **urednici** navode se prezimenom/prezimenima i inicijalima imena. Iza inicijala ne stavlja se točka, osim ako je riječ o inicijalu neposredno prije naslova. Ako autora/urednika ima više, odvajaju se zarezima. Ako ih ima više od šest, nakon prva tri treba napisati „i sur.,” a ostale ispustiti. U **naslovu** se velika slova rabe samo za početno slovo prve riječi u naslovu i u riječima koje se uobičajeno pišu velikim slovima. Kad se navode **brojevi stranica**, treba ispustiti iste početne znamenke stranica (npr. 123-125 postaje 123-5). Na kraju svake referencije stavlja se točka.

U tekstovima na **engleskom** jeziku pri navođenju radova objavljenih na drugim jezicima preporučuje se navesti naslov na engleskom (ako postoji) ili ga prevesti na engleski (u tom slučaju treba ga staviti u uglate zagrade), a na kraju se navodi izvorni jezik rada.

Pri navođenju prihvaćenih, ali još neobjavljenih radova, na kraju treba dodati: „U tisku.” Autori trebaju dobiti pismeno odobrenje za citiranje takvog rada zajedno s potvrdom da je rad prihvaćen za objavu.

Članak u časopisu

Naslovi časopisa trebaju se navoditi uobičajenim kraticama (*NLM Title Abbreviation*) koje se mogu naći u katalogu *National Library of Medicine* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>). Za časopise se ne navodi izdavač. Obvezatno se navode godište, volumen i stranice časopisa. Ako časopis ima kontinuiranu paginaciju, može se izostaviti mjesec/broj u godištu časopisa i pripadajuća zagrada.

[Primjer] Članak iz časopisa, više od šest autora:

1. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Morović-Vergles J, i sur. Prijedlog primjene bioloških lijekova u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam*. 2010;57(1):29-35.

[Primjer] Članak iz časopisa, kontinuirana paginacija:

2. Ritchlin CT. From skin to bone: translational perspectives on psoriatic disease. *J Rheumatol*. 2008;35:1434-7.

[Primjer] Članak iz suplementa:

3. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii14-7.

Knjige

Obvezatno se navode mjesto izdanja, izdavač i godina izdanja. Brojevi stranica navode se samo kada se citira dio knjige.

[Primjer] Knjiga (autori):

4. Walker JM, Helewa A. *Physical rehabilitation in arthritis*. 2. izd. St. Louis: Saunders; 2004.

[Primjer] Knjiga (urednici):

5. Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC, urednici. *Oxford textbook of rheumatology*. 3. izd. New York: Oxford University Press; 2004.

[Primjer] Poglavlje u knjizi:

6. Vasey FB, Espinoza LR. Psoriatic arthritis. U: Calin A, urednik. *Spondyloarthropathies*. Orlando: Grune and Stratton; 1984. str. 151-85.

Izlaganje na znanstvenom skupu

Ako je izlaganje objavljeno u časopisu ili suplementu, treba slijediti upute za časopis ili suplement. Ako su izlaganja objavljena u knjizi, nakon naslova knjige dodaje se napomena „Zbornik izlaganja na”, naziv skupa te vrijeme, mjesto i država održavanja.

[Primjer] Izlaganje na znanstvenom skupu, objavljeno u suplementu:

7. Matucci Cerinic M, Pignone A. The early diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). *Reumatizam*. 1997;44 (Suppl):1.

[Primjer] Izlaganje na znanstvenom skupu, objavljeno u knjizi:

8. Babić-Naglić Đ. Fizička aktivnost i vježbe. U: Ivanišević G, urednik. *Talasoterapija, kineziterapija i aromaterapija u Hrvatskoj*. Zbornik izlaganja na 14. lošinjskoj školi prirodnih ljekovitih činitelja; 2013. Ružica 6-7; Veli Lošinj, Hrvatska. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2013. str. 49-55.

[Primjer] Zbornik izlaganja na znanstvenom skupu (knjiga):

9. Gordon DA, urednik. Immune reactions and experimental models in rheumatic diseases. Zbornik izlaganja na Četvrtoj kanadskoj konferenciji o istraživanju reumatskih bolesti; 1970. Lis 15-17; Toronto, Kanada. Toronto: University of Toronto Press; 1972.

Mrežne publikacije

Citati mrežnih publikacija trebaju uključivati URL i datum pristupa, osim ako je riječ o publikaciji koja ima DOI.

[Primjer] Članak iz časopisa na internetu:

10. Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res [Internet]*. 2014; 2014:419029. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017881>. [Pristupljeno: 25. 5. 2014.].

[Primjer] Članak iz časopisa na internetu, sadrži DOI:

11. Vivar N, Van Vollenhoven RF. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *F1000Prime Rep*. 2014. Svi 6;6:31. doi: 10.12703/P6-31. PubMed PMID: 24860653; PubMed Central PMCID: PMC4017904.

[Primjer] Knjiga/monografija na internetu:

12. Chen Q, urednik. Osteoarthritis – diagnosis, treatment and surgery [Internet]. Rijeka: InTech; 2012. Dostupno na: <http://www.intechopen.com/books/osteoarthritis-diagnosis-treatment-and-surgery>. [Pristupljeno: 8. 10. 2013.].

[Primjer] Mrežna stranica:

13. Hrvatsko reumatološko društvo [Internet]. Zagreb: Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a; c2014. Dostupno na: <http://www.reumatologija.org/Pocetna.aspx>. [Pristupljeno: 1. 4. 2014.].

PROCES OCJENE RADA

Proces ocjene rada provodi se anonimno. Svaki rad šalje se dvojici recenzentima, a preslik njihova mišljenja dostavlja se anonimno autoru. Autor treba uzeti u obzir mišljenja recenzentima pri izradi konačne verzije rada ili argumentirano obrazložiti svoje mišljenje.

Uredništvo zadržava pravo prilagoditi stil rada određenim standardima ujednačenosti.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

ABOUT THE JOURNAL

Reumatizam (Rheumatism) is the official peer-reviewed journal of the Croatian Medical Association's Society for Rheumatology. It appears twice a year and publishes editorials, scientific and professional papers, short communications, review papers, preliminary reports, and case reports. It informs professionals in the field of rheumatology on developments in clinical and non-clinical aspects of their work. Additionally, supplements with abstracts or full texts presented at congresses or symposia are periodically published. The journal presents relevant information on diagnostic and therapeutic procedures, as well as on providing comprehensive care for individuals affected by rheumatic diseases and conditions. The papers are written in English or Croatian, and are published under the condition that they were not previously published in the same form. Reumatizam is indexed by MEDLINE/PubMed (Index Medicus) and Scopus.

The content of the journal Reumatizam may be used free of charge for educational and research purposes, with full reference to the source. Any other use is prohibited, except with explicit prior permission from the publisher.

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

Articles are published in the Croatian (with title, abstract, keywords, table and figure titles and legends in English) or English languages (with title, abstract, keywords, table and figure titles and legends in Croatian). Instructions to Authors are in accordance with the instructions in the article: *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*, available at: <http://www.icmje.org/index.html>. For texts in English, authors who are not native speakers are advised to seek professional assistance to ensure the accuracy and quality of the translation. The publisher can provide such service upon payment.

Manuscripts are submitted on paper (three identical computer printouts) accompanied by an electronic version written in Microsoft Word format on a CD, DVD, or USB stick, or by e-mail (upon previous agreement with the Editor-in-Chief) to: Reumatizam, Editorial Board, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Croatia (e-mail: glavni-urednik-reumatizam@reumatologija.org).

The order in which papers are published does not correspond to the order by which manuscripts have reached the editorial board. Manuscripts and other submitted materials will not be returned.

AUTHORSHIP

Persons designated as authors must qualify for authorship. Each author should have sufficiently participated in creating the paper in order to be able to take public responsibility for the appropriate portion of its content, and all authors should take responsibility for the paper as a whole, from its inception to the published form. All others who have participated in the work but are not authors should be mentioned in the acknowledgments.

Manuscripts should be accompanied by a written declaration that the paper has not been previously published or sub-

mitted/accepted for publication elsewhere, and that it has been read and approved by all the authors, as well as by a declaration on absence of any financial or other conflict of interest. Additionally, the manuscript should be accompanied by a declaration of copyright transfer to the journal.

PREPARATION OF PAPER / MANUSCRIPT

The text should be printed in 12-point sized letters on white bond ISO A4 paper (210 × 297 mm), double spaced on one side only, including the title page, abstract, text, acknowledgments, declaration on conflict of interest, references, tables, and legends. The left margin should be 35 mm wide, while the right, top, and bottom margins should all be 25 mm. All pages, including the title page, should be consecutively numbered in the lower right-hand corner.

The text of a scientific or professional paper should contain: title page, abstract and keywords, introduction, materials and methods, results, discussion, conclusions, acknowledgments (optional), declaration on conflict of interest, references, tables, legends, and figures.

Review papers should not exceed 15 pages (including tables and figures), scientific and professional papers should not exceed 12 pages (including tables and figures), and case reports should not exceed 8 pages (including tables and figures). Short communications and preliminary reports should not exceed 4 pages (including tables and figures) and 15 references.

TITLE PAGE

The title page should contain the title of the paper (which must be concise, clear, and informative) in the Croatian and English languages, and the full name of each author. In the next line the institutional affiliation of the author(s) should be listed, with the full name of the institution, street, house number, city, and country. If the authors of the paper have different institutional affiliations, after every name and surname, as well as before each affiliation, a corresponding number should be written in superscript.

This should be followed by the name, surname, and full address of the author responsible for correspondence, along with his/her phone number, fax number, and e-mail address.

ABSTRACT AND KEYWORDS

The second page should contain the abstract in the Croatian and English languages (up to 300 words), stating the purpose of the study or investigation, the basic procedures, main findings, and principal conclusions.

The abstract should emphasize new and important aspects of the study or observation. Below the abstract authors should list four to ten keywords or short phrases in Croatian and English, which will help indexers to cross-index the article and may be published with the abstract. Terms from the Index Medicus *Medical Subject Headings (MeSH)* list should be used. General and plural terms, and multiple concepts (for example using "and", "or") should be avoided. The abstract must not contain references.

INTRODUCTION

The introduction section should state the purpose of the paper and the aim of the study or observation. It is recommended to include relevant references only, without the data or conclusions from the paper.

MATERIAL AND METHODS

The selection criteria and all important characteristics of the studied or observed human subjects or laboratory animals should be stated in this section. The author(s) should specify the meaning of the descriptors in detail, explain how the data was collected, and identify methods, devices (with the manufacturer's name in parentheses), and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results. For established methods references should be provided, while new or substantially modified methods should be described in detail, alongside with the reasons for their use and estimates of their limitations.

For drugs and chemicals generic names must be used. All measurements should be expressed in SI units. In texts in Croatian decimal commas are to be used, and in texts in English decimal points.

ETHICS / ETHICAL STANDARDS

In papers dealing with experiments on human subjects it should be clearly stated that all procedures were performed in accordance with the ethical standards of an institutional or regional committee responsible for human experimentation, as well as the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. The subjects' names and/or surnames must not be mentioned, especially in illustrative materials. Papers dealing with experiments on animals should state that institutional or national regulations for the care and use of laboratory animals were complied with.

STATISTICS

Statistical methods should be described with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Whenever possible, the findings should be quantified and presented with appropriate measurement error or uncertainty indicators. The computer program that was used should be specified.

RESULTS

The results are to be presented in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Not all the data from the tables or illustrations is to be reiterated in the text, only the important observations should be emphasized or summarized.

DISCUSSION

New and important aspects of the study and the conclusions that follow should be emphasized. Reiterating data or other material which was presented in the Introduction or the Results sections is discouraged. The discussion should elaborate the significance of the findings and their limitations, including the implications on future research, while avoiding statements and conclusions that are not completely supported by the data. Observations from the study should be compared with other relevant studies. When necessary, new hypotheses may be stated, clearly labelled as such.

CONCLUSIONS

The conclusions are to be derived from the authors' own results, separately from the discussion.

ABBREVIATIONS

Only standard abbreviations should be used. The full term for which an abbreviation stands must precede its first use in the text, unless it is a standard abbreviation for a unit of measurement. Abbreviations in the title of the paper should be avoided.

SYMBOLS

Symbols must be explained in the text. An extensive list of symbols may be provided in the appendix.

TABLES

Each table is to be double spaced and printed on a separate page. Tables must not be submitted as photographs. Each table must have a title and be consecutively numbered in order of appearance in the text. Tables must be clear and simple. Any remarks should be written below the table, and referred to in the table by superscript lowercase letters. Tables should not reiterate results presented elsewhere in the paper (e.g., in a diagram).

FIGURES/ILLUSTRATIONS

All illustrations should be professionally drawn or photographed. Letters, numbers, and symbols must be legible even when reduced in size for publication. Each photograph must be consecutively numbered in order of appearance in the text, list the author's name, and have its top side marked. Each drawing must be consecutively numbered in order of appearance in the text, and have its top side marked. Drawings should be produced or printed in black ink on white bond paper. Color printouts or photocopies are not suitable for reproduction. Photocopies of photographs are not acceptable. Photographs depicting people may be published only when accompanied by a written permission of the person in the photograph, or if the person is unrecognizable. Pictures and tables taken from other sources should be accompanied by their publisher's and author's permission. When submitted in electronic form, figures/illustrations must be in TIFF or high quality JPEG format, with a minimum width of 1500 pixels. Illustrations in other formats might be accepted only with prior consent of the editorial board. The editorial board reserves the right not to publish illustrations that fail to meet these requirements.

ACKNOWLEDGMENTS

In the acknowledgments one should mention all associates who did not meet the criteria for authorship, such as individuals who provided technical writing assistance, or a department chair who provided general support. Financial and material support should also be mentioned.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST

Authors must declare whether or not there is a financial relationship between them and the organization/company that sponsored the research. This note must be added in a separate section preceding the references. When no conflict of interest exists, authors should write: "The authors declare that there is no conflict of interest."

REFERENCES

References are to be listed using the *Vancouver reference style* which specifies the numerical referencing system, according to the recommendations of the *American National Library of Medicine*. The most frequently used examples can be found in the article *ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References* (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Detailed instructions can be found in the book *Citing Medicine* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>).

References in the text, tables, and legends should be consecutively numbered using Arabic numerals in parentheses,

in order of appearance. If there is more than one number, they should be separated by commas.

In the list of references **authors** and/or **editors** are to be listed by their surname(s) and initials of their name(s). After the initial(s) no period is added, except when the initial immediately precedes the title of the reference. Multiple authors/editors' names are separated by commas. If there are more than six authors/editors, after the first three names "et al." should be written, and the others should be omitted. In the **title** capital letters are used only for the first letter of the first word in the title, and in the words that are commonly written with capital letters. When **page numbers** are included, identical initial digits should be omitted (e.g., 123-5 instead of 123-125). Each reference should end with a period, except when the reference ends with a URL.

In texts in the **English** language, when listing references published in other languages it is recommended to list the title in English (if it exists) or to translate it into English (in which case it should be put in square brackets), while at the end of the reference the original language is to be mentioned.

When listing papers which have been accepted but not yet published, "In press" should be added at the end. Authors should obtain written permission when citing such a paper, as well as confirmation that the paper has been accepted for publication.

Journal articles

Journal titles should be listed by their usual abbreviations (*NLM Title Abbreviation*), which can be found in the *National Library of Medicine* catalogue (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>). Publishers of journals are not to be listed. It is obligatory to include the year of publication, volume, and page numbers. If the journal carries continuous pagination, the month and issue along with the parentheses may be omitted.

[Example] Article from a journal, more than six authors:

1. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Morović-Vergles J, et al. Proposal for biologic drugs therapy in rheumatoid arthritis. *Reumatizam*. 2010;57(1):29-35. Croatian.

[Example] Article from a journal, continuous pagination:

2. Ritchlin CT. From skin to bone: translational perspectives on psoriatic disease. *J Rheumatol*. 2008;35:1434-7.

[Example] Article from a supplement:

3. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii14-7.

Books

It is obligatory to include the place of publication, publisher, and year of publication. Page numbers are to be included only when a part of the book is cited.

[Example] Book (authors):

4. Walker JM, Helewa A. Physical rehabilitation in arthritis. 2nd ed. St. Louis: Saunders; 2004.

[Example] Book (editors):

5. Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC, editors. Oxford textbook of rheumatology. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004.

[Example] Chapter in a book:

6. Vasey FB, Espinoza LR. Psoriatic arthritis. In: Calin A, editor. *Spondyloarthropathies*. Orlando: Grune and Stratton; 1984. p. 151-85.

Conference proceedings

If the conference paper was published in a journal or a supplement, the instructions for journals and supplements should be followed. If the conference paper was published in a book, after the book's title the words "Proceedings of" followed by the conference name, date(s), place, and country are to be added.

[Example] Conference paper, published in a supplement:

7. Matucci Cerinic M, Pignone A. The early diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). *Reumatizam*. 1997;44 (Suppl):1.

[Example] Conference paper, published in a book:

8. Babić-Naglić Đ. Physical activity and exercises. In: Ivanišević G, editor. [Thalassotherapy, kinesitherapy and aromatherapy in Croatia]. *Proceedings of the 14th Lošinj School of Natural Remedies*; 2013 Sep 6-7; Veli Lošinj, Croatia. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2013. p. 49-55. Croatian.

[Example] Conference proceedings (book):

9. Gordon DA, editor. Immune reactions and experimental models in rheumatic diseases. *Proceedings of the Fourth Canadian Conference on Research in the Rheumatic Diseases*; 1970 Oct 15-17; Toronto, Canada. Toronto: University of Toronto Press; 1972.

Web publications

References of web publications should contain the date of access and URL, except when the publication has a DOI.

[Example] Article from a journal on the Internet:

10. Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res* [Internet]. 2014 [cited 2014 May 25];2014:419029. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017881>

[Example] Article from a journal on the Internet, contains DOI:

11. Vivar N, Van Vollenhoven RF. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *F1000Prime Rep*. 2014 May 6;6:31. doi: 10.12703/P6-31. PubMed PMID: 24860653; PubMed Central PMCID: PMC4017904.

[Example] Book/monograph on the Internet:

12. Chen Q, editor. Osteoarthritis – diagnosis, treatment and surgery [Internet]. Rijeka: InTech; 2012 [cited 2013 Oct 8]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/osteoarthritis-diagnosis-treatment-and-surgery>

[Example] Web page:

13. Croatian Society for Rheumatology [Internet]. Zagreb: Croatian Society for Rheumatology of the CMA; c2014 [cited 2014 Apr 1]. Available from: <http://www.reumatologija.org/engPocetna.aspx>

REVIEW PROCESS

The review process is conducted anonymously. Each paper is reviewed by two reviewers, and a copy of their evaluation is sent anonymously to the author. When producing the final version of the paper, the author should take into consideration the reviewers' assessment or explain his/her standpoint based on fact.

The editorial board reserves the right to adapt the style of each paper to certain standards of uniformity.

IZJAVA O PUBLICISTIČKOJ ETICI I PUBLICISTIČKOJ ZLOUPOTREBI

Časopis „Reumatizam“ i izdavač, Hrvatsko reumatološko društvo, članovi su Odbora publicističke etike (*Committee on Publication Ethics – COPE*). Stoga se ovaj časopis pridržava COPE-ova Zakonika provedbe i smjernica najbolje prakse urednika časopisa te Zakonika provedbe izdavanja časopisa.

Dužnosti urednika

Korektnost i urednička neovisnost

Urednici procjenjuju primljene rukopise samo temeljem njihovih akademskih vrлина (važnost, izvornost, vrijednost studije, jasnoća) i primjerenosti kompetencija časopisa bez osvrtnja na autorovu rasu, spol, seksualnu orijentaciju, etničko podrijetlo, građanstvo, religijsku ispovijest, politički svjetonazor i pripadnost instituciji. Odluke o uređenju i objavljivanju nisu određene politikom vlade ili bilo koje agencije izvan časopisa. Glavni urednik ima potpunu ovlast nad cijelim uredničkim sadržajem časopisa i vremenom izdavanja sadržaja.

Povjerljivost

Urednici i uredničko osoblje neće otkriti informacije o primljenom rukopisu nikomu osim dopisnom autoru, recenzentima, potencijalnim recenzentima i drugim uredničkim stručnim savjetnicima te izdavaču.

Izjava o sukobu interesa

Izdavač i članovi uredničkog odbora neće upotrebljavati neobjavljene informacije koje se nalaze u primljenom rukopisu za njihova vlastita istraživanja bez autorova pisanoga jasnog pristanka. Povlaštene informacije ili ideje koje su urednici pribavili kao rezultat bavljenja rukopisom ostat će povjerljive i neće ih upotrebljavati za vlastitu prednost. Urednici će se izuzeti iz razmatranja rukopisa u kojima su u sukobu interesa zbog konkurentnog, suradničkog ili bilo kakvoga drugog odnosa/povezanosti s bilo kojim od autora, kompanija ili institucija koje su vezane uz rad, umjesto čega će zamoliti drugog člana uredničkog odbora da rukuje dotičnim rukopisom.

Odluke o objavljivanju

Urednici jamče da svi primljeni rukopisi koji se razmatraju za objavljivanje prolaze ravnopravnu recenziju barem dvojice recenzentata koji su eksperti u području. Glavni urednik odgovoran je za odluku koji će od primljenih rukopisa biti objavljen na temelju provjere valjanosti danog rada, njegove važnosti za istraživače i čitaoce, komentara recenzentata kao što su pravni zahtjevi koji su trenutačno na snazi, a vezano uz klevetu, povredu autorskog prava i plagijate. Glavni se urednik može savjetovati s drugim urednicima ili recenzentima pri donošenju odluke.

Uključenost i suradnja u istraživanju

Urednici (u sponi s izdavačem i/ili društvom) poduzet će odgovarajuće mjere ako se javi etička briga vezana uz

primljeni rad ili objavljeni članak. Svaka prijava o neetičkom ponašanju pri objavljivanju bit će istražena, čak i ako to bude otkriveno godinama nakon objave. Urednici-članovi AP-SMART-a (*The Asia-Pacific Journal of Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation and Technology*) slijede COPE-ov dijagram toka kad imaju posla sa slučajem sumnjiva nedoličnog ponašanja. Ako se istragom pokaže utemeljenost etičke brige, u časopisu će biti objavljen ispravak, povlačenje, izjava zabrinutosti ili kakva druga opaska koja bi mogla biti važna.

Obveze recenzentata

Doprinos uredničkoj odluci

Ravnopravna recenzija pomaže urednicima pri donošenju uredničkih odluka i preko uredničkih komunikacija s autorima može pomoći autorima u poboljšanju njihova rukopisa. Ona je bitna sastavnica službene znanstvene komunikacije i središte je znanstvenog nastojanja. AP-SMART, kao i mnogi, smatra da svi znanstvenici koji žele pridonijeti znanstvenom procesu imaju obvezu nepristrane recenzije.

Ažurnost

Recenzent koji se smatra nekvalificiranim za recenziju istraživanja u rukopisu ili koji zna da će njegova ažurnost biti nemoguća treba odmah izvijestiti izdavača i odbiti poziv na recenziju kako bi se mogli kontaktirati drugi recenzenti.

Povjerljivost

Bilo koji rukopis koji je primljen na recenziju povjerljiv je dokument i kao takav treba biti tretiran: ne smije se pokazati niti se smije o njemu razgovarati s drugim osobama izuzev ako je to dopustio glavni urednik (koji bi to napravio u iznimnim i specifičnim situacijama). To se odnosi i na pozvane recenzente koji su odbili poziv recenziranja.

Standardi objektivnosti

Recenzije bi se trebale provoditi objektivno, a zapažanja formulirati jasno s potpornim argumentima da bi ih autori mogli iskoristiti za ispravljanje rukopisa. Osobna kritika autora nije primjerena.

Objavljivanje izvora

Recenzenti bi trebali utvrditi relevantni objavljeni rad koji autori nisu citirali. Svaka izjava koja je primjedba, izvedba ili argument, a bila je izrečena i već objavljena, trebala bi biti udružena s relevantnim citatom. Recenzenti bi također trebali upozoriti glavnog urednika o potencijalnoj sličnosti ili preklapanju rukopisa koji je u procesu recenzije s drugim rukopisom (objavljenim ili neobjavljenim), a o kojem imaju osobnu spozaju.

Priopćenje o sukobu interesa

Pozvani recenzent koji je u sukobu interesa zbog kompetitivnog, suradničkog ili drugog odnosa ili veze s bilo kojim od autora, kompanijama ili institucijama povezanim s ru-

kopisom i radom opisanim u rukopisu odmah bi trebao obavijestiti urednika o sukobu interesa i odbiti poziv da recenzira kako bi se mogli kontaktirati drugi recenzenti.

Neobjavljeni materijali uključeni u primljeni rukopis ne smiju se rabiti u recenzentovim vlastitim istraživanjima bez pisanog pristanka autora. Privilegirane informacije ili ideje dobivene preko ravnopravne recenzije moraju ostati tajne i ne smiju se iskoristiti za recenzentovu privatnu prednost.

To se odnosi i na pozvane recenzente koji su odbili poziv recenziranja.

Obveze autora

Autori originalnog istraživanja trebaju predstaviti točnu količinu obavljenog rada i rezultate, koje slijedi objektivna rasprava o važnosti rada. Rukopis treba sadržavati dovoljno detalja i referencija kako bi omogućio drugima da ga ponove. Recenzirani bi članci trebali biti točni, objektivni i iscrpni, dok bi uredničko „mišljenje“ i pregledni članci trebali biti jasno identificirani kao takvi. Prijevarne ili namjerno netočne izjave neetično su ponašanje i nisu prihvatljive.

Pristup i čuvanje podataka

Od autora se može zatražiti da uredničkom recenziranju prilože neobrađene podatke njihove studije zajedno s rukopisom i moraju biti spremni omogućiti da podatci budu javno dostupni ako je to izvedivo. U svakom slučaju autori moraju omogućiti dostupnost takvih podataka drugim kompetentnim profesionalcima barem 10 godina nakon objavljivanja (preporučljivo preko institucijskih ili osobnih podatkovnih skladišta ili drugih podatkovnih centara) pod uvjetom da povjerljivost sudionika i prava vezana uz vlasničke podatke budu osigurani.

Originalnost i plagijat

Autori trebaju biti sigurni da su napisali i poslali potpuno originalan rad i ako su upotrijebili rad i/ili riječi drugih da su to primjereno citirali. Publikacije koje su utjecale na određivanje prirode rada također bi trebale biti citirane u rukopisu. Plagijat ima mnogo oblika, od „predstavljanja“ tuđeg rada kao vlastitoga, preko kopiranja ili parafraziranja znatnog dijela tuđeg rukopisa (bez pripisivanja), do polaganja prava na rezultate drugih radova provedenih od drugih. Plagijat u svim oblicima neetično je publicističko ponašanje i nije prihvatljiv.

Umnažanje, dupliciranje, prekomjerna prijava/publikacija

Radovi koji opisuju uglavnom isto istraživanje ne bi trebali biti objavljeni u više od jednog časopisa ili primarne publikacije. Stoga autori ne bi trebali prijaviti na razmatranje rukopis koji je već bio objavljen u drugom časopisu. Istodobna prijava rukopisa u više od jednog časopisa nije etično publicističko ponašanje i neprihvatljivo je.

Objavljivanje neke vrste članka (kao što su kliničke smjernice, prijevodi) u više od jednog časopisa katkad je opravdano ako su prisutni određeni uvjeti. Autori i urednici takvih časopisa moraju se složiti oko sekundarnog objavljivanja koje mora imati iste podatke i interpretaciju kao i osnovni dokument. Primarna referencija mora biti citirana u sekundarnoj publikaciji.

Autorstvo rukopisa

Samo osobe koje zadovoljavaju kriterije autorstva trebaju biti nabrojene kao autori rukopisa jer moraju moći preuzeti javnu odgovornost za sadržaj: (i) da su dali znatan doprinos konceptu, dizajnu, provedbi, prikupljanju podataka ili analizi/interpretaciji studije; (ii) učinili nacrt ili kritički revidirali važan intelektualni sadržaj; (iii) vidjeli i odobrili završnu verziju rada i složili se da se pošalje na razmatranje za objavu. Sve osobe koje su znatno pridonijele radu u rukopisu (kao što su tehnička pomoć, pisanje i uređivanje, opća potpora), a nemaju kriterije za autorstvo ne smiju biti navedene kao autori, ali trebaju biti priznate u „zahvalama“ nakon pisanog pristanka. Odgovoran autor mora osigurati da su svi prikladni koautori (prema gornjoj definiciji) navedeni na listi autora, a nijedan neprikladan koautor to nije, provjeriti jesu li svi koautori vidjeli i odobrili posljednju verziju rukopisa i složili se da se rad pošalje za objavu.

Priopćenje i sukob interesa

Autori bi što prije (uglavnom prilikom slanja priopćenja, uključujući izjavu u rukopisu) trebali izjaviti bilo koji sukob interesa što bi se mogao protumačiti da je utjecao na rezultate ili njihovu interpretaciju u rukopisu. Primjeri potencijalnih sukoba interesa koji bi se trebali priopćiti jesu financijski kao honoriranje, obrazovne stipendije ili bilo koje drugo financiranje, plaćena predavanja, članstvo, zaposlenje, konzultantstvo, posjedovanje dionica ili drugi kapitalni interes te plaćena ekspertna mišljenja ili ugovori s bolesnicima, ali i nefinancijski kao što su osobni ili profesionalni odnosi, rođaštvo, znanja ili uvjerenja o temi ili materijalima o kojima se raspravlja u rukopisu. Svi izvori financijske pomoći za rad trebali bi biti priopćeni (uključujući broj stipendije ili koji drugi referentni broj).

Potvrda izvora

Autori bi se morali uvjeriti da su pravilno priznali rad drugih i trebali bi citirati publikacije koje su utjecale na određivanje prirode prijavljenog rada. Privatno dobivene informacije (razgovorima, dopisivanjem ili raspravom s trećim stranama) ne bi smjele biti upotrijebljene ili napisane bez eksplicitnoga pisanog dopuštenja izvora. Autori ne bi smjeli iskoristiti informacije stečene putem povjerljivih usluga kao što su sudski spisi ili prijave za stipendije, izuzev ako su dobili eksplicitno pisano dopuštenje autora rada uključenih u tu uslugu.

Rizici te ljudski i životinjski subjekti

Ako rad uključuje kemikalije, procedure ili opremu koja ima svojstvene, obično štetne učinke prilikom upotrebe, autori su to dužni jasno navesti u radu. Ako rad uključuje životinje ili ljudske sudionike, autori trebaju osigurati da su sve procedure obavljene u skladu s valjanim zakonima i institucionalnim smjernicama i da su ih odobrili odgovarajući institucionalni odbor(i): rukopis treba imati izjavu o tom učinku. Autori trebaju također u rukopis uključiti izjavu da je dobiven informirani pristanak za istraživanja koja uključuju ljude. Uvijek se treba pridržavati prava privatnosti pri uključivanju ljudi u istraživanje.

Ravnopravna recenzija

Autori su obvezatni prisustvovati procesu ravnopravne recenzije i potpuno surađivati, odgovarajući brzo na urednikove zahtjeve za neobrađenim podacima i objašnjenjima, kao i na povrede etičkog odobrenja, bolesnikovih pristanaka i dopuštenja autorskih prava. U slučaju prve odluke za „potrebnim izmjenama“, autori trebaju na urednikove komentare odgovoriti sistematično, točku po točku, i ponovo predati rukopis časopisu u zadanom roku.

Osnovne pogreške u publicističkom radu

Kad autori otkriju bitne pogreške ili netočnosti u vlastitome publiciranom radu, njihova je obveza brzo to obznaniti uredniku časopisa ili izdavaču i surađivati s njima kako bi ispravili rad u smislu pogreške pri pisanju ili povukli rukopis. Ako urednik ili izdavač sazna od treće strane da objavljeni rad ima bitne pogreške ili netočnosti, tad je obveza autora brzo ispraviti ili povući rad ili dostaviti dokaze uredniku časopisa o točnosti rada. Za smjernice povlačenja ili ispravljanja članka molimo kliknuti ovdje: reumatizam.hlz.hr.

Dužnosti izdavača

Postupanje prilikom neetičnoga publicističkog ponašanja

U slučaju navodnog ili potvrđenog znanstveno nedoličnog ponašanja, nepoštenog objavljivanja ili plagiranja, izdavač će u uskoj suradnji s urednicima poduzeti potrebne mjere da bi razjasnio situaciju i ispravio upitni članak. To uključuje brzu objavu ispravka, objašnjenje ili, u najozbiljnijim slučajevima, povlačenje članka. Izdavač će zajedno s urednicima poduzeti razumne korake kako bi identificirao i prevenirao objavljivanje radova u kojima se dogodilo znanstveno loše postupanje i ni pod kojim okolnostima neće podupirati loše znanstveno vladanje ili svjesno dopustiti takvo ponašanje.

Pristup sadržaju časopisa

Izdavač je obvezan omogućiti trajnu dostupnost i očuvanje znanstvenog rada, osigurati njegovu dostupnost u suradnji s organizacijama i održavati vlastitu digitalnu arhivu. Za detalje molimo kliknuti ovdje: reumatizam.hlz.hr.

PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE STATEMENT

Journal Reumatizam and its publisher, the Croatian Society for Rheumatology (*are members of the Committee on Publication Ethics (COPE)*). As such, this journal follows the COPE Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors and the Code of Conduct for Journal Publishers.

Duties of Editors

Fair play and editorial independence

Editors evaluate submitted manuscripts exclusively on the basis of their academic merit (importance, originality, study's validity, clarity) and its relevance to the journal's scope, without regard to the authors' race, gender, sexual orientation, ethnic origin, citizenship, religious belief, political philosophy or institutional affiliation. Decisions to edit and publish are not determined by the policies of governments or any other agencies outside of the journal itself. The Editor-in-Chief has full authority over the entire editorial content of the journal and the timing of publication of that content.

Confidentiality

Editors and editorial staff will not disclose any information about a submitted manuscript to anyone other than the corresponding author, reviewers, potential reviewers, other editorial advisers, and the publisher, as appropriate.

Disclosure and conflicts of interest

Editors and editorial board members will not use unpublished information disclosed in a submitted manuscript for their own research purposes without the authors' explicit written consent. Privileged information or ideas obtained by editors as a result of handling the manuscript will be kept confidential and not used for their personal advantage. Editors will recuse themselves from considering manuscripts in which they have conflicts of interest resulting from competitive, collaborative, or other relationships/connections with any of the authors, companies or institutions connected to the papers; instead, they will ask another member of the editorial board to handle the manuscript.

Publication decisions

The editors ensure that all submitted manuscripts being considered for publication undergo peer-review by at least two reviewers who are expert in the field. The Editor-in-Chief is responsible for deciding which of the manuscripts submitted to the journal will be published, based on the validation of the work in question, its importance to researchers and readers, the reviewers' comments, and such legal requirements as are currently in force regarding libel, copyright infringement and plagiarism. The Editor-in-Chief may confer with other editors or reviewers in making this decision.

Involvement and cooperation in investigations

Editors (in conjunction with the publisher and/or society) will take responsive measures when ethical concerns are raised with regard to a submitted manuscript or published paper. Every reported act of unethical publishing behaviour will be looked into, even if it is discovered years after publi-

cation. AP-SMART editors follow the COPE *Flowcharts* when dealing with cases of suspected misconduct. If, on investigation, the ethical concern is well-founded, a correction, retraction, expression of concern or other note as may be relevant, will be published in the journal.

Duties of Reviewers

Contribution to editorial decisions

Peer review assists editors in making editorial decisions and, through editorial communications with authors, may assist authors in improving their manuscripts. Peer review is an essential component of formal scholarly communication and lies at the heart of scientific endeavour. AP-SMART shares the view of many that all scholars who wish to contribute to the scientific process have an obligation to do a fair share of reviewing.

Promptness

Any invited referee who feels unqualified to review the research reported in a manuscript or knows that its prompt review will be impossible should immediately notify the editors and decline the invitation to review so that alternative reviewers can be contacted.

Confidentiality

Any manuscripts received for review are confidential documents and must be treated as such; they must not be shown to or discussed with others except if authorized by the Editor-in-Chief (who would only do so under exceptional and specific circumstances). This applies also to invited reviewers who decline the review invitation.

Standards of objectivity

Reviews should be conducted objectively and observations formulated clearly with supporting arguments so that authors can use them for improving the manuscript. Personal criticism of the authors is inappropriate.

Acknowledgement of sources

Reviewers should identify relevant published work that has not been cited by the authors. Any statement that is an observation, derivation or argument that has been reported in previous publications should be accompanied by the relevant citation. A reviewer should also notify the editors of any substantial similarity or overlap between the manuscript under consideration and any other manuscript (published or unpublished) of which they have personal knowledge.

Disclosure and conflicts of interest

Any invited referee who has conflicts of interest resulting from competitive, collaborative, or other relationships or connections with any of the authors, companies or institutions connected to the manuscript and the work described therein should immediately notify the editors to declare their conflicts of interest and decline the invitation to review so that alternative reviewers can be contacted.

Unpublished material disclosed in a submitted manuscript must not be used in a reviewer's own research without the express written consent of the authors. Privileged information or ideas obtained through peer review must be kept confidential and not used for the reviewer's personal advantage. This applies also to invited reviewers who decline the review invitation.

Duties of Authors

Reporting standards

Authors of original research should present an accurate account of the work performed and the results, followed by an objective discussion of the significance of the work. The manuscript should contain sufficient detail and references to permit others to replicate the work. Review articles should be accurate, objective and comprehensive, while editorial 'opinion' or perspective pieces should be clearly identified as such. Fraudulent or knowingly inaccurate statements constitute unethical behaviour and are unacceptable.

Data access and retention

Authors may be asked to provide the raw data of their study together with the manuscript for editorial review and should be prepared to make the data publicly available if practicable. In any event, authors should ensure accessibility of such data to other competent professionals for at least 10 years after publication (preferably via an institutional or subject-based data repository or other data centre), provided that the confidentiality of the participants can be protected and legal rights concerning proprietary data do not preclude their release.

Originality and plagiarism

Authors should ensure that they have written and submit only entirely original works, and if they have used the work and/or words of others, that this has been appropriately cited. Publications that have been influential in determining the nature of the work reported in the manuscript should also be cited. Plagiarism takes many forms, from "passing off" another's paper as the author's own, to copying or paraphrasing substantial parts of another's paper (without attribution), to claiming results from research conducted by others. Plagiarism in all its forms constitutes unethical publishing behaviour and is unacceptable.

Multiple, duplicate, redundant or concurrent submission/publication

Papers describing essentially the same research should not be published in more than one journal or primary publication. Hence, authors should not submit for consideration a manuscript that has already been published in another journal. Submission of a manuscript concurrently to more than one journal is unethical publishing behaviour and unacceptable.

The publication of some kinds of articles (such as clinical guidelines, translations) in more than one journal is sometimes justifiable, provided that certain conditions are met. The authors and editors of the journals concerned must agree to the secondary publication, which must reflect the same data and interpretation of the primary document. The primary reference must be cited in the secondary publication.

Authorship of the manuscript

Only persons who meet these authorship criteria should be listed as authors in the manuscript as they must be able to take public responsibility for the content: (i) made significant contributions to the conception, design, execution, data acquisition, or analysis/interpretation of the study; and (ii) drafted the manuscript or revised it critically for important intellectual content; and (iii) have seen and approved the final version of the paper and agreed to its submission for publication. All persons who made substantial contributions to the work reported in the manuscript (such as technical help, writing and editing assistance, general support) but who do not meet the criteria for authorship must not be listed as an author, but should be acknowledged in the "Acknowledgements" section after their written permission to be named as been obtained. The corresponding author should ensure that all appropriate co-authors (according to the above definition) and no inappropriate co-authors are included in the author list and verify that all co-authors have seen and approved the final version of the manuscript and agreed to its submission for publication.

Disclosure and conflicts of interest

Authors should – at the earliest stage possible (generally by submitting a disclosure form at the time of submission and including a statement in the manuscript) – disclose any conflicts of interest that might be construed to influence the results or their interpretation in the manuscript. Examples of potential conflicts of interest that should be disclosed include financial ones such as honoraria, educational grants or other funding, participation in speakers' bureaus, membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest, and paid expert testimony or patent-licensing arrangements, as well as non-financial ones such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs in the subject matter or materials discussed in the manuscript. All sources of financial support for the work should be disclosed (including the grant number or other reference number if any).

Acknowledgement of sources

Authors should ensure that they have properly acknowledged the work of others, and should also cite publications that have been influential in determining the nature of the reported work. Information obtained privately (from conversation, correspondence or discussion with third parties) must not be used or reported without explicit, written permission from the source. Authors should not use information obtained in the course of providing confidential services, such as refereeing manuscripts or grant applications, unless they have obtained the explicit written permission of the author(s) of the work involved in these services.

Hazards and human or animal subjects

If the work involves chemicals, procedures or equipment that have any unusual hazards inherent in their use, the authors must clearly identify these in the manuscript. If the work involves the use of animals or human participants, the authors should ensure that all procedures were performed in compliance with relevant laws and institutional guidelines

and that the appropriate institutional committee(s) has approved them; the manuscript should contain a statement to this effect. Authors should also include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human participants. The privacy rights of human participants must always be observed.

Peer review

Authors are obliged to participate in the peer review process and cooperate fully by responding promptly to editors' requests for raw data, clarifications, and proof of ethics approval, patient consents and copyright permissions. In the case of a first decision of "revisions necessary", authors should respond to the reviewers' comments systematically, point by point, and in a timely manner, revising and re-submitting their manuscript to the journal by the deadline given.

Fundamental errors in published works

When authors discover significant errors or inaccuracies in their own published work, it is their obligation to promptly notify the journal's editors or publisher and cooperate with them to either correct the paper in the form of an erratum or to retract the paper. If the editors or publisher learns from a third party that a published work contains a significant error or inaccuracy, then it is the authors' obligation to promptly correct or retract the paper or provide evi-

dence to the journal editors of the correctness of the paper. For guidelines on retracting or correcting articles, please click here: reumatizam.hlz.hr

Duties of the Publisher

Handling of unethical publishing behaviour

In cases of alleged or proven scientific misconduct, fraudulent publication or plagiarism, the publisher, in close collaboration with the editors, will take all appropriate measures to clarify the situation and to amend the article in question. This includes the prompt publication of an erratum, clarification or, in the most severe case, the retraction of the affected work. The publisher, together with the editors, shall take reasonable steps to identify and prevent the publication of papers where research misconduct has occurred, and under no circumstances encourage such misconduct or knowingly allow such misconduct to take place.

Access to journal content

The publisher is committed to the permanent availability and preservation of scholarly research and ensures accessibility by partnering with organizations and maintaining our own digital archive. For details please click here: reumatizam.hlz.hr

POPIS SPONZORA

Abbvie d. o. o.

Berlin Chemie Menarini Hrvatska d. o. o.

Celgene d. o. o.

Eli Lilly (Suisse) S. A. represent

Ewopharma d. o. o.

Media Adria d. o. o.

Mylan Hrvatska d. o. o.

Novartis Hrvatska d. o. o.

Pfizer Croatia d. o. o.

Pharmaswiss d. o. o.

Sanofi-Aventis Croatia d. o. o.

Stada d. o. o.



 **Benepali**[®] ▼
Etanercept

KAD SVAKI ATOM ZNAČI, PRECIZNOST JE VAŽNA

 **Biogen.**

SAMO ZA ZDRAVSTVENE DJELATNIKE

 **ewopharma**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici
Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/ema/>

BEN/C3/10-2017/HR, listopad 2017

ŽIVOT U POKRETU

POGLEDAJ ME

JOŠ UVIJEK SAM ONAJ STARI JA!

U LIJEČENJU
PSORIJATIČNOG
ARTRITISA I
ANKILOZANTNOG
SPONDILITISA¹



 NOVARTIS

 Cosentyx[®]
sekukinumab

Kratki sažetak opisa svojstava lijeka¹: Naziv lijeka i međunarodni naziv djelatne tvari: Cosentyx 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (Sekukinumab). **Terapijske indikacije:** Plak psorijaza: Cosentyx je indiciran za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih osoba koje su kandidati za sistemsku terapiju. Psorijatični artritis: Cosentyx, sam ili u kombinaciji s metotreksatom (MTX), indiciran je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika kada je odgovor na prethodnu terapiju antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti bio neodgovarajući. Ankilozantni spondilitis: Cosentyx je indiciran za liječenje aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih osoba koje su imale neodgovarajući odgovor na konvencionalno liječenje. **Doziranje i način primjene:** Plak psorijaza: Preporučena doza je 300 mg sekukinumaba supkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. tjednu, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Svaka doza od 300 mg daje se u obliku dvije supkutane injekcije od 150 mg. Psorijatični artritis: Za bolesnike s istodobnom umjerenom do teškom plak psorijazom ili one koji imaju neodgovarajući odgovor (NO) na anti-TNF α , preporučena doza je 300 mg supkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. tjednu, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Svaka doza od 300 mg daje se u obliku dvije supkutane injekcije od 150 mg. Za ostale bolesnike preporučena doza je 150 mg supkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. tjednu, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Ankilozantni spondilitis: Preporučena doza je 150 mg supkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. tjednu, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Za sve prethodno navedene indikacije dostupni podaci ukazuju na to da se klinički odgovor obično postiže unutar 16 tjedana liječenja. Potrebno je razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji nisu imali odgovor do 16. tjedna liječenja. U nekih bi se bolesnika s početnim djelomičnim odgovorom stanje moglo poboljšati uz nastavak liječenja i nakon 16 tjedana. **Kontraindikacije:** Teške reakcije preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. Klinički važna, aktivna infekcija (npr. aktivna tuberkuloza). **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Infekcije: Potreban je oprez kada se razmatra primjena Cosentyxa u bolesnika s kroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi. Ako se u bolesnika razvije ozbiljna infekcija, bolesnika je potrebno pažljivo motriti, a Cosentyx se ne smije primjenjivati dok se infekcija ne povuče. Cosentyx se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom. Terapiju protiv tuberkuloze potrebno je razmotriti prije početka primjene Cosentyxa u bolesnika s latentnom tuberkulozom. Crohnova bolest: Bolesnike koji se liječe Cosentyxom i imaju Crohnovu bolest potrebno je pažljivo pratiti. Reakcije preosjetljivosti: U kliničkim ispitivanjima opaženi su rijetki slučajevi anafilaktičkih reakcija u bolesnika koji su primali Cosentyx. Ako dođe do anafilaktičke ili nekih drugih ozbiljnih alergijskih reakcija, potrebno je odmah prekinuti primjenu Cosentyxa i započeti odgovarajuću terapiju. Pojedinci osjetljivi na lateks: Poklopac Cosentyx napunjene brizgalice sadrži derivat prirodnog gumenog lateksa. Cjepiva: Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s Cosentyxom. **Plodnost, trudnoća i dojenje:** Trudnoća: Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Cosentyx tijekom trudnoće. Dojenje: Zbog potencijala za nuspojave sekukinumaba u dojenčadi, potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje tijekom liječenja i do 20 tjedana nakon liječenja ili prekinuti terapiju Cosentyxom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja Cosentyxom za ženu. **Nuspojave:** Vrlo česte nuspojave ($\geq 1/10$): infekcije gornjeg dijela dišnog sustava. Česte nuspojave ($\geq 1/100$ i $< 1/10$): oralni herpes, rinoreja, proljev. Manje česte nuspojave ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$): oralna kandidijaza, tinea pedis, upala vanjskog uha, neutropenija, konjunktivitis, urtikarija. **Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija:** Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s Cosentyxom. U ispitivanju u bolesnika s plak psorijazom nije uočena interakcija između sekukinumaba i midazolama (CYP3A4 supstrat). Nisu opažene nikakve interakcije kada se Cosentyx primjenjivao istodobno s metotreksatom (MTX) i/ili kortikosteroidima u ispitivanjima artritisa (koja su uključivala bolesnike s psorijatičnim artritismom i ankilozantnim spondilitisom). **Način izdavanja:** Na recept. **Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Ujedinjeno Kraljevstvo. Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet: **Novartis Hrvatska d.o.o.**, tel. +385 1 6274 220. **Broj odobrenja:** EU/1/14/980/004-005, 007. **Napomena:** Prije propisivanja molimo pročitajte zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku. Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku u skladu s onima iz sažetka opisa svojstava lijeka, sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima (NN 43/15).

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr.

LITERATURA: 1. Cosentyx, Novartis Europharm Limited, zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka. / Sastavni dio ovog oglašavanja je i zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka. / Molimo pročitajte zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku, odobrene od Europske komisije, dostupne i na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove www.ema.europa.eu/ema/

Novartis Hrvatska d.o.o., Radnička cesta 37 b, 10000 Zagreb, Hrvatska
tel.: +385 1 6274 220, fax: +385 1 6274 255, e-mail: novartis.hrvatska@novartis.com

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE / COS-SPA-PM44-10/17-R11710713226

U liječenju odraslih bolesnika s umjerenim do teškim reumatoidnim artritisom (RA)
kada metotreksat više nije dovoljno učinkovit

NADMAŠITE STANDARD¹

i za svoje bolesnike odaberite Olumiant TABLETE u kombinaciji s metotreksatom²

olumiant.
(baricitinib) tablete

Selektivan i reverzibilan inhibitor kinaza JAK1 i JAK2
ZA PERORALNU PRIMJENU JEDANPUT NA DAN²

Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka Olumiant

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr

Olumiant 2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg baricitiniba.

Olumiant 4 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 4 mg baricitiniba.

Terapijske indikacije: Olumiant je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedan ili više antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti ili koji ne podnose takve lijekove. Olumiant se može primjenjivati u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom. **Doziranje:** Liječenje

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

moraju započeti liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju reumatoidnog artritisa. Preporučena doza lijeka Olumiant je 4 mg jedanput na dan. Doza od 2 mg jedanput na dan prikladna je za bolesnike poput onih u dobi od ≥ 75 godina, a može biti prikladna i za bolesnike koji u anamnezi imaju kronične ili rekurentne infekcije. Doza od 2 mg jedanput na dan može se razmotriti i u bolesnika koji su dozom od 4 mg jedanput na dan postigli održanu kontrolu aktivnosti bolesti i koji su kandidati za postupno smanjivanje doze. Liječenje se ne smije započeti u bolesnika s apsolutnim brojem limfocita (ABL) manjim od $0,5 \times 10^9$ stanica/l, apsolutnim brojem neutrofila (ABN) manjim od 1×10^9 stanica/l ili vrijednošću hemoglobina manjom od 8 g/dl. Liječenje može započeti nakon što se vrijednosti vrate iznad tih granica. Primjena lijeka Olumiant ne preporučuje se u

Reference: 1. Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2017;0:1-18., 2. Zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka Olumiant

VAŽNO Informacije su pripremljene samo za zdravstvene radnike. Lijek Olumiant izdaje se na recept. Prije propisivanja lijeka Olumiant molimo pročitajte zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku. Detaljnije informacije o ovom lijeku i zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka dostupni su u Predstavništvu Eli Lilly (Suisse) S.A., te na web stranicama Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu> i Europske komisije: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm> HRBAR00005, 13.10.2017.

Eli Lilly (Suisse) S.A. Predstavništvo u RH, Ulica grada Vukovara 269 G, 10 000 Zagreb
Tel: +385 1 2350 999, Fax: +385 1 2305 870, www.lilly.com.hr

Lilly

bolesnika s klirensom kreatinina < 30 ml/min niti u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. **Pedijatrijska populacija** Sigurnost i djelotvornost lijeka Olumiant u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina još nisu ustanovljene. **Način primjene:** Za peroralnu primjenu. Olumiant se primjenjuje jedanput na dan, uz hranu ili bez nje, a može se uzeti u bilo koje doba dana. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. Trudnoća. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** **Infekcije** - Baricitinib je, u usporedbi s placebom, povezan s povišenom stopom infekcija kao što su infekcije gornjih dišnih putova. U prethodno neliječenih bolesnika, kombinacija s metotreksatom povećala je učestalost infekcija u usporedbi s monoterapijom baricitinibom. U bolesnika s aktivnim, kroničnim ili rekurentnim infekcijama potrebno je pažljivo razmotriti rizike i koristi liječenja lijekom Olumiant prije početka njegove primjene. Ako se razvije infekcija, bolesnika treba pažljivo nadzirati, a liječenje lijekom Olumiant privremeno prekinuti ako bolesnik ne odgovara na standardnu terapiju. Liječenje lijekom Olumiant ne smije se nastaviti dok se infekcija ne povuče. **Tuberkuloza** Prije početka liječenja lijekom Olumiant u bolesnika treba provesti probir na tuberkulozu (TBC). Olumiant se ne smije davati bolesnicima s aktivnim TBC om. U bolesnika s prethodno neliječenim latentnim TBC om potrebno je razmotriti antituberkuloznu terapiju prije početka liječenja lijekom Olumiant. **Ponovna aktivacija virusa** U kliničkim je ispitivanjima prijavljena ponovna aktivacija virusa, uključujući slučajeve ponovne aktivacije virusa herpesa (npr. herpes zoster, herpes simpleks). Herpes zoster češće se prijavljivao u bolesnika u dobi od \geq 65 godina koji su prethodno bili liječeni i biološkim i konvencionalnim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (engl. disease modifying anti rheumatic drug, DMARD). Ako se u bolesnika razvije herpes zoster, liječenje lijekom Olumiant mora se privremeno prekinuti dok se epizoda ne povuče. Prije početka liječenja lijekom Olumiant potrebno je provesti probir na virusni hepatitis u skladu s kliničkim smjernicama. Ako se utvrdi prisutnost HBV DNK, treba se savjetovati sa specijalistom za jetrene bolesti kako bi se utvrdilo treba li prekinuti liječenje. **Cijepljenje** Ne preporučuje se primjena živih, atenuiranih cjepiva tijekom ili neposredno prije liječenja lijekom Olumiant. Kada se prije liječenja lijekom Olumiant razmatra cijepljenje protiv virusa varicella zoster, treba se pridržavati međunarodnih smjernica za cijepljenje bolesnika s reumatoidnim artritisom. **Lipidi** U usporedbi s placebom, u bolesnika liječenih baricitinibom prijavljena su o dozi ovisna povišenja vrijednosti lipidnih parametara. Primjena terapije statinima dovela je do spuštanja povišene vrijednosti LDL kolesterola na razinu na kojoj je bila prije liječenja. Lipidne parametre treba odrediti približno 12 tjedana nakon početka liječenja lijekom Olumiant, nakon čega bolesnike treba liječiti u skladu s međunarodnim kliničkim smjernicama za hiperlipidemiju. Učinak tih povišenja vrijednosti lipidnih parametara na pobol i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti još nije utvrđen. **Povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza** Ako se tijekom rutinskih mjera skrbi u bolesnika primijete povišenja vrijednosti ALT a ili AST a i

posumnja na lijekom izazvano oštećenje jetre, primjenu lijeka Olumiant treba privremeno prekinuti dok se ta dijagnoza ne isključi. **Zloćudna bolest** Rizik od zloćudnih bolesti, uključujući limfom, povećan je u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Imunomodulacijski lijekovi mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti, uključujući limfom. **Venska tromboembolija** U bolesnika liječenih baricitinibom prijavljeni su slučajevi duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE). Olumiant treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s faktorima rizika za DVT/PE, kao što su starija dob, pretilost, DVT/PE u povijesti bolesti, te u bolesnika u kirurškoj obradi i imobilizaciji. Ako se pojave klinički znakovi DVT a/PE a, potrebno je privremeno prekinuti liječenje lijekom Olumiant i odmah ocijeniti stanje bolesnika te potom uvesti odgovarajuće liječenje. **Imunosupresivni lijekovi** Ne preporučuje se primjena u kombinaciji s biološkim DMARD-ovima ili drugim inhibitorima Janus kinaze (JAK) jer se ne može isključiti rizik od aditivne imunosupresije. Podaci o primjeni baricitiniba zajedno sa snažnim imunosupresivima (npr. azatioprinom, takrolimusom, ciklosporinom) su ograničeni pa je kod primjene tih kombinacija potreban oprez. **Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija:** In vitro, baricitinib je supstrat organskog anionskog prijenosnika (OAT)3, P glikoproteina (P gp), proteina koji uzrokuje otpornost raka dojke na liječenje (engl. breast cancer resistance protein, BCRP) i proteina za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. multidrug and toxin extrusion transporter, MATE)2 K. Predlijelek leflunomid brzo se pretvara u teriflunomid, koji je slab inhibitor OAT3, pa može povećati izloženost baricitinibu. **Plodnost, trudnoća i dojenje:** **Trudnoća** Olumiant je kontraindiciran u trudnoći. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana po njegovu završetku. Ako bolesnica zatrudni dok uzima Olumiant, roditelje treba upozoriti na mogući rizik za plod. **Dojenje** Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad i stoga se Olumiant ne smije uzimati tijekom dojenja. **Plodnost** Ispitivanja na životinjama upućuju na to da bi baricitinib mogao smanjiti plodnost žena tijekom liječenja, dok učinka na spermatogenezu nije bilo. **Nuspojave:** Najčešće prijavljene nuspojave lijeka koje su se javile u \geq 2% bolesnika liječenih lijekom Olumiant u monoterapiji ili u kombinaciji s konvencionalnim sintetskim DMARD-ovima bile su povišene vrijednosti LDL-kolesterola (33,6%), infekcije gornjih dišnih putova (14,7%) i mučnina (2,8%). Infekcije prijavljene kod liječenja lijekom Olumiant uključivale su herpes zoster. **Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** EU/1/16/1170/004, EU/1/16/1170/012 **Način i mjesto izdavanja lijeka:** Lijek se izdaje na recept. **Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska **Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka 07/2017.** Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku u skladu s podacima navedenim u sažetku opisa svojstava lijeka i odobrene upute o lijeku u Republici Hrvatskoj, sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima („Narodne novine“ broj 43/2015).

