

PSORIJATIČKI ARTRITIS

Psorijatički artritis (PsA) je kronični upala zglobova povezana sa psorijazom i pripada grupi spondiloartritisa(SpA). Prema nekim epidemiološkim studijama od ove bolesti obolijeva 0,05% populacije u Europi. U 30% bolesnika sa psorijazom javlja se psorijatički artritis. Veći rizik imaju bolesnici s teškom psorijazom i promjenama na noktima. Godišnje od ove bolesti oboli 2-3% bolesnika s psorijazom. Bolest se podjednako često javlja kod žena i muškaraca, a dijagnoza se najčešće postavlja između 47.-50. godine života.

Nastanak ove bolesti povezuje se s genetskim i imunskim čimbenicima te čimbenicima okoliša. Recentne studije naglašavaju biomehaničko naprezanje tetiva i mikro traumama kao inicijalni faktori upale. Manje upale crijeva i disbioze crijevne mikroflore su također mogući pokretači upale zglobova.

Kliničke manifestacije bolesti

Osnovno obilježje bolesti su upala zglobova i/ili kralježnice te kožne psorijatičke promjene. Zglobne manifestacije bolesti mogu biti vrlo različite. Upala zglobova može zahvatiti više zglobova na šakama i stopalima, simetrično- kao kod reumatoidnog artritisa. Reuma faktor je u ovih bolesnik uglavnom negativan. Može zahvatiti samo krajnje zglobove na šakama i stopalima, ili asimetrično do par zglobova, češće na nogama. Postoji i mutilirajući oblik s većim destrukcijama zglobova i s težim deformacijama. Osim perifernog artritisa ova bolest može dovesti do upale na aksijalnom skeletu tj. kralježnici, a periferni artritis je u tom slučaju asimetričan. HLA B 27 pozitivitet se javlja u 40 % ovih bolesnika.



1. Upala desnog koljena sa izljevom

Bolesnici se tuže na bolove i natečenost zglobova uz ukočenost nakon duljeg mirovanja. Bolovi nisu tako jaki kao kod reumatoidnog artritisa te mogu nastati i veće deformacije, a bez jakih bolova. Kada je zahvaćena kralježnica ili sakroilijakalni zglobovi bolesnici se žale na bolove u donjem dijelu leđa, pretežito noću i u mirovanju, a s kretanjem tegobe se smiruju. Ako se upala ne liječi i dulje traje nastaje ograničenost pokreta u kralježnici.

Povezanost artritisa s kožnom psorijazom i promjenama na noktima

U većini bolesnika upala zglobova nastaje nakon pojave artritisa. U 13-17% bolesnika može nastati i prije kožne psorijaze. Ne postoji dokazana veća korelacija između težine kožnih promjena i pojave artritisa, a posebno ne koreliraju kožne promjene s težinom artritisa. Ipak se može reći da bolesnici s težim oblikom psorijaze imaju veći rizik za pojavu artritisa.



Sl.2 Kožna psorijaza

Dokazana je značajna povezanost promjena na noktima kod psorijaze s pojavom artritisa na krajnjim zglobovima šaka i stopala. Promjene na noktima zbog psorijaze mogu zahvatiti korijen i matriks nokta, a javljaju se u obliku točkastih udubljenja, uljne mrlje, oniholize i hiperkeratoze korjena nokta. Javljaju se u 80-90% bolesnika s psorijatičkim artritisom.



Sl.3 Promjene na noktima kod psorijaze



Izvan zglobne manifestacije bolesti

Kobasičasti prst(dactylitis) i upala hvatišta tetiva i ligamenata za kost(entesitis) su vrlo česte manifestacije kod psorijatičkog artritisa, ali i drugih spondiloartropatija. Entezitis vidamo na mjestu Ahilove tetive, na tabanima, u području lakta(epikondilitis) ili na zdjelici. Manifestira se bolom kod prvih kretnji, a lokalno primjećujemo oteklinu i crvenilo.

Sl. 4 Entesitis desne Ahilove tetive

Kobasičasti prst predstavlja difuznu natečenost cijelog prsta (zglobova i tetiva) a javlja se kod 50% bolesnika .Prst je bolan i otežano se savija i njegova debljina se uvijek prosuđuje u odnosu na isti prost zdrave strane. Ova manifestacija bolesti je značajno obilježje cijele grupe seronegativnih artritisa.



Sl.5 Kobasičast prst (dactylitis) – srednji prst

Tjestasti edemi šaka i stopala

Ova manifestacija je rijetka, javlja se asimetrično i može prethoditi upali zglobova. Tumači se limfedemom ili upalom tetiva i njihovih ovojnica.

Promjene na očima

U 20 % slučajeva javlja se konjuktivitis. Ozbiljnija komplikacija je uveitis(upala srednje ovojnice oka).Može biti kronični, obostrani, postepeno nastaje i češći je kod žena.



Bolesnici koji imaju aksijalni oblik bolesti sa zahvaćanjem kralježnice imaju uveitis koji je povezan sa HLA B 27 pozitivitetom i muškim spolom.

Sl.6. Uveitis

Sindrom SAPHO

Poseban klinički oblik bolesti je sindrom SAPHO koji dolazi od skraćenica manifestacija bolesti. Upala zglobova je primarna manifestacija bolesti ali imamo i vrlo izražene kožne promjene kao što su akne, pustuloza na dlanovima i tabanima, te promjene na kostima (hiperostoza i osteitis).

Psorijatički artritis (PsA) i druge bolesti

Velike kliničke studije su pokazale da bolesnici s psorijazom, sa ili bez psorijatičkog artritisa, pate od brojnih bolesti u odnosu na opću populaciju. Od komorbiditeta ističemo bolesti srca i krvnih žila , pretilost i metabolički sindrom, šećernu bolest, osteoporozu, upalnu bolest crijeva, fibromialgiju, tumore, nealkoholnu masnu bolest jetra, depresiju i anksioznost. Kod liječenja ove bolesti svakako treba voditi računa i o udruženim bolestima.

Kako se postavlja dijagnoza psorijatičkog artritisa

Kao i za sve druge vrste artritisa postoji jedno temeljno pravilo. Ako ste mlađe ili srednje životne dobi imate neki zglob na tijelu koji je bez posebnog razloga, recimo traume, počeo naticati i boljeti, a to traje dulje od 4 tjedna, treba se javiti reumatologu. Kada su bolovi u donjem dijelu kralježnice u pitanju vrijedi pravilo po kojemu se razlikuje upalna križbolja od mehaničke. Ako su bolovi u

kralježnici jači u mirovanju, a kretanjem se smiruju, velika je vjerojatnoća da se radi o upalnoj križbolji. Uz artritis i spondilitis bolesnici imaju u većini slučajeva neki oblik kožnih psorijatičkih promjena.

Reumatolozi postavljaju dijagnozu ove vrste artritisa na temelju kliničkih nalaza upale perifernih zglobova i/ili kralježnice, psorijaze u bolesnika ili srodnika, tipičnih psorijatičkih promjena na noktima, pojave kobasičastog prsta, negativnog nalaza reumatoidnog faktora te karakterističnih promjena na rendgenskim snimkama šaka i stopala. Ovo su ujedno CASPAR klasifikacijski kriteriji za psorijatički artritis koji se koriste u svakodnevnoj praksi. U postavljanju dijagnoze koriste se i laboratorijski testovi za upalu koji ne moraju biti pozitivni. U početku bolesti promjene na entezama se mogu samo dijagnosticirati sa ultrazvukom, a prve promjene na zglobovima, sakroilijakalnim zglobovima i kralježnici, magnetskom rezonancijom.

Framakološko liječenje psorijatičkog artritisa

Posljednjih godina svjedoci smo znatnog poboljšanja liječenju psorijatičkog artritisa uvođenjem novih terapijskih mogućnosti. Iako je prije prevladavalo stajalište da je PsA blaga bolest, ipak se radi o artritisu koji uzrokuje veća oštećenja zglobova i narušava njihovu funkciju umanjujući kvalitetu života, a uz ostale rizike kao što su kardiovaskularne bolesti, povećava ukupni rizik i od smrtnosti. Rani početak liječenja prevenira sve komplikacije bolesti.



Liječenje bolesti mora biti sveobuhvatno i uključuje edukaciju, primjenu lijekova, redovite konsultacije kod reumatologa i dermatologa i metode medicinske rehabilitacije.

Međunarodne grupe i organizacije daju preporuke za liječenje bolesnika s PsA na temelju kliničkih istraživanja. To su EULAR (European League Against Rheumatism) i GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis). Na temelju njihovih preporuka, a vođeni kliničkim dugogodišnjim iskustvom reumatologa, prvi lijek izbora u liječenju PsA sa *aksijalnim oblikom* (upale zglobova kralježnice) su **nesteroidni antireumatici (NSAR)** i **inhibitori COX-2** u punoj dozi kroz tri mjeseca. Povremeno se mogu primijeniti i glukokortikoidi, a posebno su učinkoviti kod upale tetiva, kobasičastog prsta ili upale na kralježnici kao lokalna primjena.

Oblik bolesti s *perifernim artritismom* koji je aktivan, uz povišene laboratorijske parametre upale (SE i CRP) s izraženim izvan zglobnim manifestacijama bolesti kao što su entezitis, dactilitis, promjenama na noktima i koži, kao lijek izbora su preporučeni sintetski lijekovi koji mijenjaju tijekom bolesti **DMARD-ovi** (**Methotrexat**, **Leflunomid**, **Sulfasalazin**). Najučinkovitijim se pokazao Methotrexat jer djeluje na artritis, izvan zglobne manifestacije i promjene na noktima i koži.

Biološki lijekovi

U bolesnika u kojih nije postignut dobar terapijski odgovor na prethodnu terapiju uključuju se *biološki lijekovi* nakon temeljitog probira bolesnika. Biološki lijekovi djeluju vrlo brzo i učinak se očekuje u svim kliničkim manifestacijama bolesti (periferni artritis, aksijalni oblik bolesti- spondilitis, entezitis, dactilitis, kožne promjene i radiografsko napredovanje bolesti).

Na prvom mjestu su **inhibitori TNF alfa**. U Hrvatskoj su odobreni svih pet anti- TNF alfa za liječenje PsA: infliksimab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol. Njihova učinkovitost je

podjednaka. Istodobna primjena s methotrexatom ne povećava terapijsku učinkovitost ali pridonosi perzistenciji uzimanja lijeka. Indicirani su u liječenju perifernog artritisa kod PsA s nedostatnim odgovorom na terapiju barem jednim DMARD-om., u bolesnika s aksijalnim oblikom bolesti i nedostatnim odgovorom na NSAR i COX-1 inhibitore, i u bolesnika s aktivnim daktilitisom i entezitisom s nedostatnim odgovorom na NSAR i lokalnu primjenu glukokortikoida. Indikacija je također i primjena anti-TNF alfa u sindromu SAPHO.



Prema dostupnim kliničkim ispitivanjima dobar odgovor (ACR 20) na ovu terapiju očekuje se u 40% bolesnika. U slučaju neučinkovitosti jednog od anti-TNF alfa lijekova, posebno kod stvaranja protutijela na lijek, preporučuju se zamjena s drugim anti-TNF alfa lijekovima

(eng. switch) ili prelazak na neki drugi biološki lijek ali drugog mehanizma djelovanja.

Zbog nuspojava kod primjene anti-TNF alfa iz liječenja su isključeni bolesnici s akutnim teškim infekcijama (bakterijska, virusna, gljivična), latentnom tuberkulozom, malignim limfoproliferativnim bolestima koje su liječene unatrag 5 godina, demijelinizirajućom neurološkom bolesti, bolesnici s akutnom i kroničnom infekcijom virusom hepatitisa B ili C (u slučaju kronične infekcije Child-Pughove klase B i C) te srednje teškom dekompenzacijom srca.

Spomenute kontraindikacije usko su povezane i s nuspojavama lijeka te dobar i pravilan odabir bolesnika jamči i dugotrajnu terapiju bez nuspojava. Prva grupa nuspojava pripisuje se mehanizmu djelovanja i jednaka je za cijelu skupinu anti-TNF alfa lijekova: infekcije, maligne tumore (koža i limfomi), demijelinizirajuća bolest, hematološke poremećaje, zatajenje srca, oštećenje jetrenih funkcija, kožne promjene, stvaranje protutijela slično kao kod lupusa, granulomatozne bolesti pluća, glomerulonefritis i neuropatiju. Druga skupina neželjenih pojava vezana je za pojedini lijek iz ove skupine u smislu alergijskih reakcija i stvaranja protutijela na sam lijek. Inhibitori anti-TNF alfa su jedini biološki lijekovi koji se mogu primijeniti u prva tri mjeseca trudnoće

Biološki lijekovi s drugim mehanizmom djelovanja

Ako liječenje anti-TNF alfa lijekovima nije učinkovito ili zbog nuspojava vezanih za lijek može se preći na druge biološke lijekove s drugim mehanizmom djelovanja. U Hrvatskoj za sada su odobrena četiri lijeka: ustekinumab i dva lijeka usmjereni na inhibiciju interleukina 17: sekukinumab i iksekizumab i novi sintetski lijek apremelast.

Ustekinumab je novi biološki lijek odobren za liječenje psorijaze i psorijatičnog artritisa: to je monoklonsko protutijelo usmjereno na citokine: interleukin 12 i 23 koji imaju ključnu ulogu u imunom odgovoru kod PsA.

Sekukinumab je novi biološki lijek odobren za liječenje PsA, psorijaze ali i za ankilozantni spondilitis. To je također humano monoklonsko protutijelo s visokim afinitetom za interleukin 17A kojim se inhibira imunski odgovor a time i upala.

Iksekizumab je monoklonsko protutijelo čiji je mehanizam djelovanja, učinkovitost i sigurnosni profil sličan sekukinumabu.

Aprmelast je novi sintetski lijek odobren za liječenje PsA i psorijaze i jedini je biološki lijek s oralnom primjenom. Djeluje unutar stanice i dovodi do modulacije imunskog odgovora, a posebno

u stanicama bijele loze smanjujući proizvodnju interleukina odgovornog za lokalnu upalu. U bolesnika sa PsA dokazana je učinkovitost na upalu zglobova, entezitis i kožne promjene. Indikacije za njegovu primjenu su nedjelotvornost DMARD-a (methotrexat, leflunomid, sulfasalazin) ili zbog nuspojava i neučinkovitosti bioloških lijekova.

Prednost apremelasta je dobar sigurnosni profil zbog kojeg nisu potrebne i nužne rutinske laboratorijske kontrole radi praćenja nuspojava. Najčešći neželjeni događaji su mučnina, glavobolja, proljev, depresija, manji gubitak tjelesne težine.

Nefarmakološko liječenje bolesnika s PsA- medicinska rehabilitacija

Dok se reumatolozi i dermatolozi bave dijagnostikom i liječenjem psorijaze i psorijatičkog artritisa i komplikacijama liječenja, medicinska rehabilitacija se bavi dijagnozom i liječenjem posljedica psorijatičkog artritisa na ukupno zdravlje bolesnika.

Posljedice ove bolesti su bol i natečenost zglobova, ograničena pokretljivost, gubitak i umanjenje funkcije pojedinih zglobova i kralježnice, otežano obavljanje aktivnosti dnevnog života, smanjenje radne sposobnosti i sposobnosti aktivnog sudjelovanja u zajednici. Za sada nema dovoljno dobro kontroliranih studija koji se bave utjecajem nefarmakološkog liječenja kod PsA. Zbog toga se služimo osnovnim principima u medicinskoj rehabilitaciji reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa kao predstavnika upale perifernih zglobova i kralježnice.

Na temelju evaluacije stanja svakog bolesnika potrebno je postaviti kratkoročne i dugoročne ciljeve rehabilitacije u skladu s potrebama bolesnika.

Za bol i natečenost zglobova primjenjuju se metode fizikalne terapije s analgetičkim i protuupalnim djelovanjem (blato-kriomasaža, niskofrekventna magnetoterapije, TENS, ultrazvuk).



Sl.7. Niskofrekventna magneoterapija

Za zglobove koji su izgubili normalnu funkciju uključuje se program individualnih vježbi s terapeutom. Za opću mobilizaciju, kardiopulmonalni trening, uključuje se grupna gimnastika i vježbe u bazenu. Za pozicioniranje pojedinih zglobova primjenjujemo ortoze ili kratkoročno kinesiotaping.

Ako je potrebno uključujemo i ostala pomagala za poboljšanje funkcija svakodnevnog života ili pomagala kao što su štapovi, štake i hodalice.

Za sve bolesnike potrebno je ostaviti dovoljno vremena za edukaciju o vježbama kod kuće, o zaštiti zglobova, o nužnom produženom odmoru tijekom dana, o radnoj terapiji gdje bolesnike učimo kako kroz aktivnosti dnevnog života mogu vježbati i razgibavati zglobove o korištenju posebnih alatki za rad u vrtu ili voćnjaku.

Proces medicinske rehabilitacije je vrlo dinamičan i prilagođen aktualnim kratkoročnim i dugoročnim ciljevima, sa svrhom poboljšanja kvalitete života bolesnika. Medicinsku rehabilitaciju provodi tim na čijem čelu je bolesnik zatim fizioterapeuti, liječnici rehabilitacijske medicine i ostali specijalisti.

LIJEK	STRUKTURA	Ciljana molekula	Put primjene	Doza	Način primjene
Infliksimab *Remicade	Kimeričko protutijelo Čovjek-miš	TNF-alfa	Intravenski	5mg/kg	Tjedan 0,2,6 i potom svakih 8 tj.
Adalimumab *Humira	Humano protutijelo	TNF alfa	subkutano	40mg	Svaka 2 tj
Golimumab *Simponi	Humano protutijelo	TNF-alfa	subkutano	50mg	mjesečno
Etanercept *Enbrel	Humani recombinantni receptor/Fc fuzijski protei	TNF alfa i limfotoksin alfa	subkutano	50mg	tjedno
Cetrolizumab Pegol *Cimzia	Fab fragment humanizirano g porotutijela vezanog na PEG	TNA alfa	subkutano	400,00 mg	400 mg u tjed 0,2,4 a potom 400 mg /mjesečno
Ustekinumab *Stelara	Humano protutijelo	Interleukin 12 i 23	subkutano	45/90mg	Tjedan 0,4 potom svakih 12 tjedana
Sekukinumab *Cosentyx	Humano protutijelo	Interleukin 17	subkutano	300mg	Četiri tjedna zaredom a potom mjesečno
Iksekizumab *Taltz	Humanizirano protutijelo	Interleukin 17	subkutano	80mg	Prva doza 160 mg potom 6 aplikacija (80)svaka dva tjedna , potom 80 mg svaka 4 tjedna
Apremilas *Otezla	Malena molekula	PPDE4	Per os	30 mg	Dva puta na dan

Tablica: Biološki i ciljani sintetski lijekovi koji se koriste u liječenju psorijatičkog artritisa