

Stopa ostanka na biološkoj terapiji u bolesnika sa seronagativnom spondiloartropatijom : podaci iz registra Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split

Dragun, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:964533>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matea Dragun

**STOPA OSTANKA NA BIOLOŠKOJ TERAPIJI U BOLESNIKA SA
SERONEGATIVNOM SPONDILOARTROPA TIJOM - PODACI IZ
REGISTRA ZAVODA ZA REUMATOLOGIJU I KLINIČKU IMUNOLOGIJU
KBC-a SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina:

2015. / 2016.

Mentor:

doc. dr. sc. Mislav Radić, dr. med.

Split, srpanj 2016.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matea Dragun

**STOPA OSTANKA NA BIOLOŠKOJ TERAPIJI U BOLESNIKA SA
SERONEGATIVNOM SPONDILOARTROPA TIJOM - PODACI IZ
REGISTRA ZAVODA ZA REUMATOLOGIJU I KLINIČKU IMUNOLOGIJU
KBC-a SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina:

2015. / 2016.

Mentor:

doc. dr. sc. Mislav Radić, dr. med.

Split, srpanj 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Seronegativne spondiloartropatije.....	2
1.2. Ankilozantni spondilitis - općenito.....	2
1.2.1. Ankilozantni spondilitis - klinička slika.....	3
1.2.2. Ankilozantni spondilitis - dijagnoza.....	6
1.2.3. Ankilozantni spondilitis - diferencijalna dijagnoza.....	9
1.2.4. Ankilozantni spondilitis - liječenje.....	9
1.3. Psorijatični artritis - općenito.....	10
1.3.1. Psorijatični artritis - klinička slika.....	11
1.3.2. Psorijatični artritis - dijagnoza.....	12
1.3.3. Psorijatični artritis - diferencijalna dijagnoza.....	13
1.3.4. Psorijatični artritis - liječenje.....	13
1.4. Reaktivni artritis (Reiterov sindrom).....	14
1.5. Enteropatski artritis.....	16
1.6. Nediferencirane spondiloartropatije.....	17
1.7 Biološka terapija.....	17
1.7.1. Biološka terapija - indikacije, način primjene i ocjena učinkovitosti.....	20
1.7.2. Biološka terapija - stopa ostanka.....	22
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	25
3. MATERIJALI I METODE.....	27
3.1. Organizacija studije.....	28
3.2. Ispitanici.....	28
3.3. Mjesto istraživanja.....	31
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka.....	31
3.5. Etičko odobrenje.....	31
4. REZULTATI.....	32
5. RASPRAVA.....	53
6. ZAKLJUČAK.....	59

7.SAŽETAK.....	62
8. SUMMARY.....	65
9. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	68
10. ŽIVOTOPIS.....	75

Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Mislavu Radiću, dr. med. na ukazanom povjerenju, posvećenom vremenu, strpljenju i stručnoj pomoći pri provođenju istraživanja i pisanju ovog diplomskog rada. Od srca zahvaljujem i svojoj obitelji, posebno mami i bratu, dečku Josipu i prijateljima na svoj pruženoj podršci tijekom svih godina moga studiranja.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

ADA - adalimumab

AS - ankilozirajući spondilitis

CRP - reaktivni protein C

DMARD (eng. Disease-Modifying Antirheumatic Drug) - lijek koji modficira tijek bolesti

ETN- etanercept

GK - glukokortikoidi

GOL - golimumab

IL -1 - interleukin 1

IL - 6 - interleukin 6

IL - 23 - interleukin 23

IFX - infliksimab

MTX - metotreksat

NSAR (eng. Non-steroidal Anirheumatic) - nesteroidni protuupalni lijek

PsA - psorijatični artritis

RF - reumatodini faktor

RA - reumatoidni artritis

RTX - rituksimab

SE - sedimentacija eritrocita

SpA - seronegativne spondiloartropatije

TCZ - tocilizumab

TNF alfa - faktor tumorske nekroze alfa

uSpA - nediferencirane spondiloartropatije

1.1. SERONEGATIVNE SPONDILOARTROPATIJE

Seronegativne spondiloartropatije (SpA) skupina su upalnih reumatskih bolesti koje se zajednički klasificiraju zbog niza zajedničkih i sličnih kliničkih, epidemioloških i genetičkih obilježja. Prevalencija SpA u različitim populacijama varira, od 0,21 do 1,9% u svijetu te od 1 do 2% u Europi. Uzrok ovih bolesti je nepoznat, a patogeneza se opisuje kao razvoj kliničkih očitovanja u genetički predisponiranih osoba uz odgovarajuće okolišne čimbenike (npr. infekcija kao precipitirajući čimbenik). U bolesnika je uočena visoka zastupljenost antigena tkivne histokompatibilnosti HLA B27, kao i vrlo snažna genetska predispozicija uz učestalo javljanje bolesti među bliskim rođacima. Klinički ih, kao što im samo ime kaže, obilježava zahvaćanje dominantno sakroilijakalnih zglobova, kralježnice, tetivnih hvatišta, ali i pojava perifernog, najčešće asimetričnog artritisa (1). Česte su i izvanzglobne pojave, prvenstveno na koži, očima, srčanim zaliscima i aorti. Zajedničko obilježje bolesti iz ove skupine je negativan reumatoidni faktor (RF), inače karakterističan nalaz u reumatoidnom artritisu (RA) - drugoj bolesti iz široke skupine upalnih artropatija. Predstavnici ove skupine entiteta su ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis, skupina reaktivnih artritisa, skupina enteropatskih artritisa te nediferencirane spondiloartropatije (2).

1.2. ANKILOZANTNI SPONDILITIS - općenito

Ankilozantni spondilitis (AS, morbus Bechterev) je kronična, sustavna upalna reumatska bolest nepoznata uzroka koja zahvaća kralježnicu i velike proksimalne zglobove. Prevalencija u općoj populaciji iznosi od 0,1-1,4%, ovisno o populaciji (3). AS najčešće počinje u dobi između 20 i 40 godina. Muškarci obolijevaju 3 puta češće od žena, a bolest u njih ima i teži tijek. Ženama se dijagnoza postavlja značajno kasnije jer je u njih bolest često asimptomatska ili se pak očituje nespecifičnim kliničkim slikama. U 15-20% oboljelih pozitivna je obiteljska anamneza što upućuje na veliku ulogu genetske predispozicije u nastanku ove bolesti, a još je izraženija

povezanost ove bolesti s HLA B27 antigenom tkivne histokompatibilnosti.

Incijalna lezija u AS-u je entezitis i osteitis, a potom slijede sinovitis, fibrozna i koštana ankiloza (4).

Opisane promjene najprije se razvijaju na aksijalnom skeletu (sakroilijakalni zglobovi, intervertebralni disk, apofizealni i kostorvertebralni zglobovi kralježnice), prednjem torakalnom zidu, kostima zdjelice te korijenskim (ramena, kukovi) i velikim zglobovima (laktovi, koljena). Tipičan je nalaz simetričnog sakroileitisa uz slabo izražene znakove upalne aktivnosti, no upalni proces nerijetko završava koštanom metaplazijom i potpunom ankilozom. 10% oboljelih ima težak tijek bolesti s posljedičnim značajnim invaliditetom (5). U većini ostalih slučajeva prognoza bolesti nije loša i životni vijek ne razlikuje se od onoga u općoj populaciji.

1.2.1. ANKILOZANTNI SPONDILITIS - klinička slika

Klasični rani simptomi AS-a su križobolja i jutarnja zakočenost lumbosakralne kralježnice. Križobolja je posljedica sakroileitisa i teško ju je lokalizirati - najčešće je jednostrana ili obostrana u području glutealne regije. Bol u ankilozantnom spondilitisu upalne je naravi, pogoršava se mirovanjem, najizraženija je u drugoj polovici noći i budi bolesnike pred jutro, a popušta nakon razgibavanja. Tjelesna aktivnost i vježbanje povoljno djeluju na simptome, dok hladnoća dodatno pogoršava tegobe (1).

Entezitis se, kao najranija manifestacija bolesti, klinički očituje bolovima u petama, trnastim nastavcima, kristama ilijakama i sjednim kvrgama (4).

Neki bolesnici zbog zahvaćenosti hvatišta rebara za prsnu kost navode i smetnje disanja. Napredovanjem bolesti razvija se pogrbljeno držanje s ograničenom pokreljivošću kralježnice. Osim navedene rigidnosti kralježnice, glavni uzrok

nesposobnosti u AS-u u pravilu je i simetrični koksitis. Očituje se fleksijskom kontrakturom kukova zbog čega je hod iznimno otežan, uz kompenzatorno flektirana koljena. Zbog uznapredovale osteoporoze u poodmakloj bolesti postoji opasnost i od prijeloma kralježnice koji se najčešće događaju na razini C5-6 i C6-7, a komplikacije na istoj uzrok su i neurološkim simptomima (6).

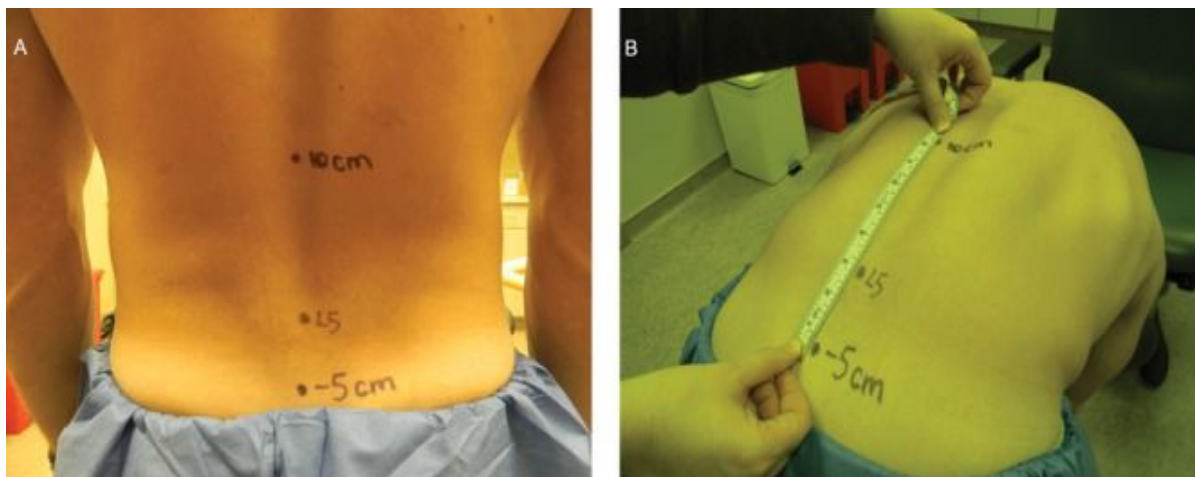
Od izvanzglobnih manifestacija najčešće se javlja prednji uveitis. Prednji uveitis možemo naći u otprilike 25-30% bolesnika s AS-om, a danas se smatra da čak 60-70% oboljelih od istog ima dijagnozu neke seronegativne spondiloartropatije (7). Klinički se uveitis očituje bolnim, crvenim okom, fotofobijom i smetnjama vida, a učestali recidivi nastaju na oba oka što u konačnici može dovesti do slabljenja vida, sve do sljepoće (8). Od drugih valja istaknuti i aortitis, apikalnu plućnu fibrozu, smetnje provođenja, amiloidozu i IgA nefropatiju.



Slika 1. Bolesnik s ankilozantnim spondilitisom. Očita je pojačana torakalna kifoza, aplanirana lumbalna lordoza te prema naprijed nagnut vrat.

Preuzeto sa:

<http://www.moyassar.md/Ankelosing>



Slika 2. Schoberov test u bolesnika s AS-om (normalno je inklinacija slabinske kralježnice veća od 5 centimetara).

Preuzeto sa:

https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=PMC3445208_10.1177_194173811

1410861-fig3&req=4

1.2.2. ANKILOZANTNI SPONDILITIS - dijagnoza

Dijagnoza AS-a je prije svega klinička, a potpomognuta je radiološkim nalazom sakroileitisa. U početku bolesti tipična je upalna noćna križobolja, lumbalna lordoza je aplanirana, a kretnje slabinske kralježnice su iznimno ograničene u svim smjerovima. Menellov hvat je pozitivan (hiperekstenzija natkoljenice u potrbušnom položaju izaziva bol u istostranom sakrolijakalnom zglobu). Progresijom bolesti pojačava se torakalna kifoza i razvija ankiloza čitave kralježnice uz njenu minimalnu pokretljivost kao i fleksijska kontraktura kukova. Karakterističan je hod na širokoj osnovi uz flektirane kukove i koljena, takozvani “stav skijaša”. Pozitivan je i Schoberov test (inklinacija lumbalne kralježnice manja je od 5 cm). Moguće su i kontrakture drugih zglobova kao i smetnje disanja. Nema specifičnog laboratorijskog testa koji bi potvrdio dijagnozu AS-a. HLA B27 antigen pozitivan je u čak 95% bolesnika, a u velikog broja nalazimo i ubrzanu sedimentaciju eritrocita (SE) te povišenu razinu CRP-a. Može se uočiti i normocitna normokromna anemija (anemija kronične bolesti). U bolesnika sa zahvaćanjem prsnog koša smanjen je vitalni i totalni

kapacitet pluća, a povećava se rezidualni volumen (1).

Za dijagnozu navedene bolesti ipak je ključna radiološka potvrda sakroileitisa. U ranoj fazi nalazi se lažno proširena zglobna pukotina zgloba kuka s potencijalnim erozijama i sklerozama. S napredovanjem procesa razvija se koštana ankiloza s potpunim gubitkom zglobne pukotine. Karakterističan je i rengenški nalaz spondilodiscitisa, pri čemu upala apofizealnih zglobova i njihovih sveza dovodi do njihovog okoštavanja, što radiološki podsjeća na bambusov štap. Čest je i nalaz sindezmoditisa - okoštalih površinskih slojeva anulusa fibrosusa (9). Scintigrafski je moguće upalu dijagnosticirati značajno ranije, no sama metoda nije dovoljno specifična. S obzirom da je danas rana dijagnoza AS-a imperativ, uz poznavanje činjenice da samo 30% bolesnika sa ranom bolešću ima radiološke promjene kod prve prezentacije bolesti, upotreba magnetske rezonance (MR) postala je važno dijagnostičko oruđe u detekciji bolesnika s ranom bolešću, te se smatra da ista može predskazati razvoj tipičnih promjena najmanje 3 godine prije nego što se one mogu uočiti konvencionalnim radiogramima (10).

Danas se, s ciljem internacionalne standardizacije, za sigurnu dijagnozu AS-a koriste Njujorški dijagnostički kriteriji. Prema njima za dijagnozu AS-a nužan je radiološki dokaz sakroileitisa i jedan od slijedećih elemenata: 1) križbolja i ukočenost dulje od 3 mjeseca s povoljnim učinkom vježbi, a negativnim mirovanja, 2) ograničenje pokretljivosti slabinske kralježnice u sagitalnoj i frontalnoj ravnini, 3) smanjenje indeksa disanja prilagođeno dobi i spolu (11).



Slika 3. Rengenska slika sakroilijakalnih zglobova u bolesnika s AS-om. Vidljivo suženje sakroilijakalnih zglobova te početne promjene u vidu bilateralnog koksitisa.

Preuzeto sa:

<http://radiopaedia.org/articles/sacroiliitis-grading>



Slika 4. Vidljiv patognomoničan radiološki znak ankilozantnog spondilitisa - kralježnica kao “bambusov štap”.

Preuzeto sa:

<http://radiopaedia.org/articles/bamboo-spine>

1.2.3. ANKILOZANTNI SPONDILITIS - diferencijalna dijagnoza

S obzirom da je križobolja najčešći i najraniji simptom ove bolesti, a ujedno i najčešći reumatološki simptom, diferencijalna dijagnoza ankilozantnog spondilitisa je prilično široka, te uključuje sve druge oblike upalnih, ali i neupalnih artropatija. Potrebno je razlučiti o kakvoj vrsti bolova se kod pojedinog bolesnika radi (upalna, mehanička, odražena) i prema tome usmjeriti dijagnostički postupak. U svih mlađih osoba s križoboljom prvenstveno treba isključiti sakroileitis i eventualni početak AS-a (11).

1.2.4. ANKILOZANTNI SPONDILITIS - liječenje

Temelj medikamentne terapije AS-a su nesteroidni antireumatici (NSAR). U egzacerbaciji bolesti primjenjuju se u maksimalnim dnevnim dozama, s brzim (48-72 sata) i dobrim učinkom na bol i zakočenost, a kasnije prema bolesnikovim potrebama. Osim brzog simptomatskog učinka čini se da bi u kontinuiranoj primjeni NSAR mogli povoljno utjecati na druge mjere ishoda, između ostalog i na radiološku progresiju bolesti (1). Nema dokaza da pojedini NSAR bolje djeluje od drugoga premda u bolesnika a afekcijom aksijalnog skeleta Indometacin može biti djelotvoran ako se ne postigne učinak s drugim lijekovima iz ove skupine te je primjena istog uvrštena i u smjernice za primjenu bioloških lijekova te u smjernice Hrvatskog reumatološkog društva.

Terapija lijekovima temeljne terapije (DMARD), prvenstveno metotreksatom (MTX) indicirana je u bolesnika s perifernim artritismom, a nema učinka na spondilitis i entezitis (12).

Sustavna primjena glukokortikoida (GK) zbog izostanka učinka i mnoštva nuspojava te posljedičnog Cushingovog sindroma nije opravdana, dok lokalna intraartikularna primjena istih ima zabilježen pozitivan učinak (13). U najtežim slučajevima, prvenstveno u slučaju izostanka odgovora na standardnu terapiju u liječenju AS-a indicirani su i takozvani “pametni lijekovi” tj. biološka terapija, čija je primjena i učinkovitost ujedno i tema ovog diplomskog rada.

S obzirom na moguće teške posljedice po zdravlje ovih bolesnika, nužno je i neophodno i liječenje izvanzglobnih manifestacija ove bolesti. Tako se u liječenju prednjeg uveitisa kao najčešćeg od njih u blažim slučajevima primjenjuju topički kortikosteroidi i topički parasimpatolitički pripravci (npr. Atropin), dok u liječenju težih oblika bolesti u obzir dolazi sustavna kortikosteroidna terapija. U novije vrijeme, i biološka terapija pokazuje učinkovitost u terapiji endogenog uveitisa. Ipak, ima i naznaka da neki TNF-alfa blokatori mogu biti promotori intraokularne inflamacije te na taj način mogu dovesti do egzacerbacije uveitisa (14).

Također, temelj uspješne terapije ankilozantnog spondilitisa, kombinirano ne samo uz klasičnu, već i uz spomenutu biološku terapiju, čini prvenstveno i adekvatno provođena fizikalna terapija te svakodnevna tjelovježba s ciljem održanja posture, gibljivosti kralježnice, prsnog koša i korijenskih zglobova (15).

1.3. PSORIJATIČNI ARTRITIS - općenito

Psorijatični artritis (PsA) je kronična seronegativna spondiloartropatija udružena s kroničnom psorijazom. Otprilike 5% bolesnika s psorijazom obolijeva i od PsA. Podjednaka je učestalost u žena i muškaraca, a zamijećen je visok rizik (>50%) od pobola od ove bolesti u prvom koljenu. Uzrok bolesti je nepoznat, a smatra se da u njenom nastanku ulogu imaju imunogenetski i određeni vanjski čimbenici. Studijama HLA potvrđena je povezanost s antigenima HLA sustava, kao što su HLA B13, HLA B17, HLA B27 i drugima. Za razliku od RA, ključna je uloga CD8 stanica, čime se

objašnjava veća učestalost i teži klinički oblik u bolesnika s HIV-om. (16). Točna prevalencija PsA je nepoznata i sama procjena je teška, ponajviše zbog donedavnog nedostatka validiranih dijagnostičkih kriterija. PsA zahvaća i periferni i aksijalni skelet s obilježjima erozivnog artritisa na perifernim zglobovima te ankilozirajućih promjena na kralježnici i sakroilijakalnim zglobovima.

Primarna lezija je entezitis, gdje dolazi do stvaranja proupalnih medijatora koji sekundarno izazivaju sinovitis okolnog zgloba sa svim karakteristikama kronične upale (4).

5% bolesnika ima teški deformirajući artritis s lošim ishodom, pri čemu poliartikularni obrazac ima lošiju prognozu od drugih oblika bolesti. Moguća prisutnost ekstraartikularnih očitovanja u bolesnika s aksijalnim psorijatičnim artritismom (uveitis, fibroza pluća, aortitis) također pogoršava bolesnikovo stanje, no općenito se može reći da PsA ima bolju prognozu i od reumatoidnog artritisa (1).

1.3.1. PSORIJATIČNI ARTRITIS - klinička slika

Simptomi bolesti su različiti i ovise o distribuciji i intenzitetu skeletnih lezija. Kožne promjene i promjene na noktima najčešće prethode zgobnim očitovanjima. Vodeći su reumatski simptomi bol, zakočenost i otekline zgloba te bolnost enteza (pete, sjedne kosti, sčpine ilijake i dr.). Bolest se klinički prema učestalosti najčešće očituje asimetričnim poliartritisom, spondilitisom, polientezitisom, artritismom distalnih interfalangealnih zglobova (DIP), a potom slijede mono/oligoartritis, daktilitis (takozvani “kobasičasti prsti”) i drugi. Kao i u AS-u, i u PsA je prisutna upalna križobolja i bolovi u prnom košu. Opći simptomi su rijetki. Bolest je postupno progresivna te se trajanjem iste razvijaju kontrakture i deformacije prstiju i drugih zglobova, što rezultira značajnom funkcionalnom nesposobnošću (2).



Slika 5. Vidljive promjene u vidu psorijatičnog artritisa - otok distalnih interfalangealnih zglobova i “kobasičasti prsti”.

Preuzeto sa:

<http://howshealth.com/dactylitis-symptoms-pictures-causes-treatment/>

1.3.2. PSORIJATIČNI ARTRITIS - dijagnoza

Zglobni simptomi, prisutnost evidentnih psorijatičnih promjena na koži i noktima te odsutnost RF-a uvjet su za sigurno postavljanje dijagnoze PsA (prema revidiranim dijagnostičkim kriterijima Molla i Wrighta). Već spomenuti asimetrični oligoartritis, polientezitis, kobasičaste otekline prstiju, artritis DIP zglobova te upalna križobolja uvijek pobuđuju sumnju na PsA. Kod aktivne zglobne bolesti ubrzana je sedimentacija eritrocita i povišena je razina ostalih reaktanata akutne upale. Katkad se u serumu uočava blaga anemija i poliklonska hipergamaglobulinemija, a u 10-20% bolesnika i hiperuricemija koja prvenstveno ovisi o aktivnosti kožne bolesti.

Radiološka slika karakterizirana je zahvaćenošću DIP zglobova s erozijama i periostalnom reakcijom - tipična radiološka slika, tzv. “pencil in cup” te odsutnošću paraartikularne osteoporoze, što čini važnu razliku ove bolesti prema reumatoidnom artritisu u kojem nalazimo promjene metakarpofalangealnih i proksimalnih interfalangealnih zglobova uz izraženu osteoporozu oko zahvaćenih zglobova (17).



Slika 6. Rengenska slika obiju šaka u bolesnika s PsA pokazuje tipične “pencil in cup” deformitete oba palca te erozije DIP zglobova.

Preuzeto sa:

<http://www.learningradiology.com/archives03/COW%20060-Psoriatic%20arthritis/psoriasisiscorrect.htm>

1.3.3. PSORIJATIČNI ARTRITIS - diferencijalna dijagnoza

U ranoj fazi bolesti ponajprije valja isključiti ostale seronegativne spondiloartropatije, reumatoidni artritis, sustavne bolesti vezivnog tkiva, osteoartritis šaka te tražiti psorijazu na skrivenim mjestima kao moguću potvrdu dijagnoze. U svakog bolesnika s malignom psorijazom i agresivnim artritisom treba isključiti i infekciju HIV-om (1).

1.3.4. PSORIJATIČNI ARTRITIS - liječenje

Liječenje PsA sastoji se od specifičnog liječenja kožne i skeletne bolesti. Cilj liječenja i terapijska strategija zglobne bolesti analogna je postupku za reumatoidni artritis. Odabir terapijske strategije ovisi o kliničkom očitovanju bolesti pri čemu

bolesnici sa zahvaćenošću perifernog skeleta zahtijevaju diferentno liječenje temeljnim lijekovima, dok je u onih sa zahvaćenošću aksijalnog skeleta dostatna primjena nesteroidnih antireumatika. Najbolje učinke pokazali su sulfasalazin, metotreksat i ciklosporin (17). Primjena glukokortikoida u bolesnika s poliartritisom perifernih zglobova ima promptni učinak, koji izostaje u bolesnika sa spondilitisom, entezitisom i oligoartritisom velikih zglobova. U slučaju zakazivanja navedene terapije u obzir dolazi i primjena leflunomida, antimalarika (klorokin može pogoršati kožne promjene) i bioloških lijekova koji danas značajno proširuju paletu djelotvorne terapije za PsA.

1.4. REAKTIVNI ARTRITIS (REITEROV SINDROM)

Reaktivni artritis je svaki sterilni artritis koji se razvija nakon infekcije na nekom drugom udaljenom mjestu u tijelu. Obično je riječ o spolno-mokraćnim i crijevnim infekcijama pa se govori o postveneričkom i postenteritičkom obliku bolesti (18).

Reiterov sindrom je posebna vrsta reaktivnog seronegativnog spondiloartritisa koji je obilježen karakterističnim trijasom simptoma koji čine uretritis, konjuktivitis i asimetrični artritis donjih udova, uz često prisutne različite bezbolne mukokutane lezije kao što su balanitis circinata, stomatitis, nodozni eritem te keratodermija dlanova i tabana, koja ipak upućuje na nešto teži oblik bolesti. Artritis je oligoartikularan, asimetričan i nerijetko karakteriziran pojavom takozvanog “kobasičastog prsta” na stopalu (6). Laboratorijskim pretragama dokazuje se povišena razina akutnih upalnih reaktanata (SE, CRP, fibrinogen), povišena razina IgA uz negativan nalaz reumatoidnog faktora.



Slika 7. Asimetrični artritis, entezitis Ahilove tetive, mukokutane lezije sluznice usne šupljine i konjuktivitis u bolesnika s Reiterovim sindromom.

Preuzeto sa:

<https://www.studyblue.com/notes/note/n/rh1-04-seronegative-spondyloarthritis/deck/6162232>

Incidencija ReA u svijetu iznosi 30-200 slučajeva na 100 000 stanovnika (različito ovisno o zemljopisnim lokacijama) (19). Bolest se 10 do 20 puta češće dijagnosticira u muškaraca nego u žena, a pojavljuje se u mlađoj i srednjoj životnoj dobi, najčešće između 16. i 35. godine starosti. Akutna infekcija precipitirajući je čimbenik u genetički predodređenih osoba, nositelja antigena HLA-B27 koji je prisutan u 80-90% oboljelih.

Liječenje ovog tipa artritisa usmjereno je na dva osnovna cilja: liječenje zglobnih promjena te eliminacija infektivnog uzročnika (ako se dokaže). Kao standardna terapija artralgijs/artritisa primjenjuju se nesteroidni antireumatici i lokalne infiltracije glukokortikoida, a u težim slučajevima i sistemna kortikosteroidna terapija, imunosupresijski lijekovi - metotreksat i azatioprin, kao i biološka terapija. Dokazani

bakterijski uretritis liječi se antibioticima prema nalazu antibiograma, no s obzirom na uzročnike (*Chlamidia trachomatis* i *Ureaplasma urealyticum*) najčešće se primjenjuju tetraciklini i azitromicin, uz obavezno liječenje i spolnog partnera bez obzira na to ima li ili nema znakove infekcije. Iridociklitis se liječi lokalnom primjenom glukokortikoida.

Prognoza reaktivnog artritisa i Reiterovog sindroma relativno je dobra u gotovo 80% bolesnika uz spontano ozdravljenje unutar godine dana. Ipak, u određenog broja bolesnika učestali recidivi dovode do razvoja kroničnog oblika bolesti - destruktivnog poliartritisa većine zglobova donjih udova, s patognomoničnom lokalizacijom na prva tri metatarzofalangealna zglobova oba stopala (1).

1.5. ENTEROPATSKI ARTRITISI

Enteropatski artritis su neerozivni, oligoartikularni, epizodični migrirajući periferni artritis koji se pojavljuju u tijeku idiopatskih upalnih crijevnih bolesti kao što su Chronova bolest i ulcerozni kolitis, odnosno nakon kirurških zahvata na crijevima (bypass arthritis). Artritis se pojavljuje u 10-20 % bolesnika s navedenim bolestima, jednako često u muškaraca i žena, najčešće u dobi od 25 do 40 godina, a u 50-75 % bolesnika nalazimo i pozitivan HLA B27 antigen (20).

U ovom tipu SpA zahvaćeni su i aksijalni skelet i sakroilijakalni zglobovi prema obrascu koji se ne razlikuje od AS-a. Kliničku sliku ove bolesti čine zglobne tegobe i znakovi osnovne bolesti. Artralgijske/artritis obično su kasnija manifestacija bolesti, počinju oligoartikularno, obično na koljenu ili gležnju. Početak artritisa je akutan i najčešće prati egzacerbaciju crijevne bolesti, a sam spondilitis nerijetko i prethodi istoj. Bolest traje različito dugo, uglavnom do nekoliko tjedana. Uz zglobne i crijevne znakove česta je i pojava nodoznog eritema, aftoznog stomatitisa i iridociklitisa.

Dijagnoza enteropatskog artritisa temelji se na povezivanju artikularnih i crijevnih simptoma, uočavanju povišenih nespecifičnih upalnih reaktanata, te vrlo često prateće anemije i trombocitoze koje ujedno ovise o aktivnosti crijevne bolesti. Analiza sinovijalne tekućine i radiološki nalazi u pravilu su nespecifični (21).

Liječenje bolesti usmjereno je ponajprije na liječenje osnovne crijevne bolesti, pri čemu primjena glukokortikoida i sulfasalazina za liječenje iste ima povoljan učinak i na zglobnu bolest. Zahvaćanje zglobova liječi se primjenom NSAR-a, a samo iznimno se primjenjuju lokalne infiltracije glukokortikoida.

Prognoza ponajviše ovisi o težini crijevne bolesti jer same zglobne promjene imaju dobru prognozu te ne ostavljaju trajnih posljedica na skeletu (1).

1.6. NEDIFERENCIRANI SPONDILOARTRITISI

U skupinu nediferenciranih spondiloartritisa (engl. undifferentiated SpA - uSpA) ubrajaju se svi bolesnici s anamnestičkim podacima, genetičkom podlogom te kliničkim, radiološkim i laboratorijskim očitovanjima karakterističnim za seronegativne spondiloartropatije, ali koje ipak nije moguće ubrojiti u neki od definiranih entiteta iz ovog spektra bolesti. Prevalencija uSpA nije točno poznata, ali nije značajno manja od AS-a. Štoviše, smatra se da su ove dvije bolesti ujedno i najčešći subtipovi seronegativnih spondiloartropatija. I u ovih bolesnika nalazimo visoku učestalost (>90%) antigena HLA B27, a većina njih tijekom određenog razdoblja razvije znakove karakteristične za neku od prethodno obrađenih bolesti (22).

1.7. BIOLOŠKA TERAPIJA

Važnost rane dijagnoze SpA posebno dolazi do izražaja u svjetlu nove, učinkovite terapije tzv. biološkim lijekovima. S obzirom na skromne rezultate dosadašnje, već

spomenute terapije reumatoloških bolesti, može se reći da je otkriće ove skupine lijekova uistinu revolucioniziralo čitavo područje reumatologije, a posebno liječenje bolesti iz skupine seronegativnih spondiloartropatija (13).

Biološkom terapijom nazivamo skupinu lijekova koja je razvijena na temelju upoznavanja patofiziološkog mehanizma bolesti (23). Najpoznatiju skupinu takvih lijekova čine upravo oni koji se temelje na blokiranju učinka čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF-alfa), kao jednog od citokina koji ima ključnu ulogu u gotovo svakom imunološkom procesu. U Republici Hrvatskoj registrirano je nekoliko različitih pripravaka koji djeluju putem ovog mehanizma.

Jedan od poznatijih i češće korištenih je svakako infliksimab (IFX), kimerično monoklonsko protutijelo s afinitetom za TNF-alfa. Prvo je odobren za liječenje Chronove bolesti, a danas najširu primjenu ima upravo u liječenju SpA (24, 25). Primjenjuje se u kratkotrajnoj infuziji.

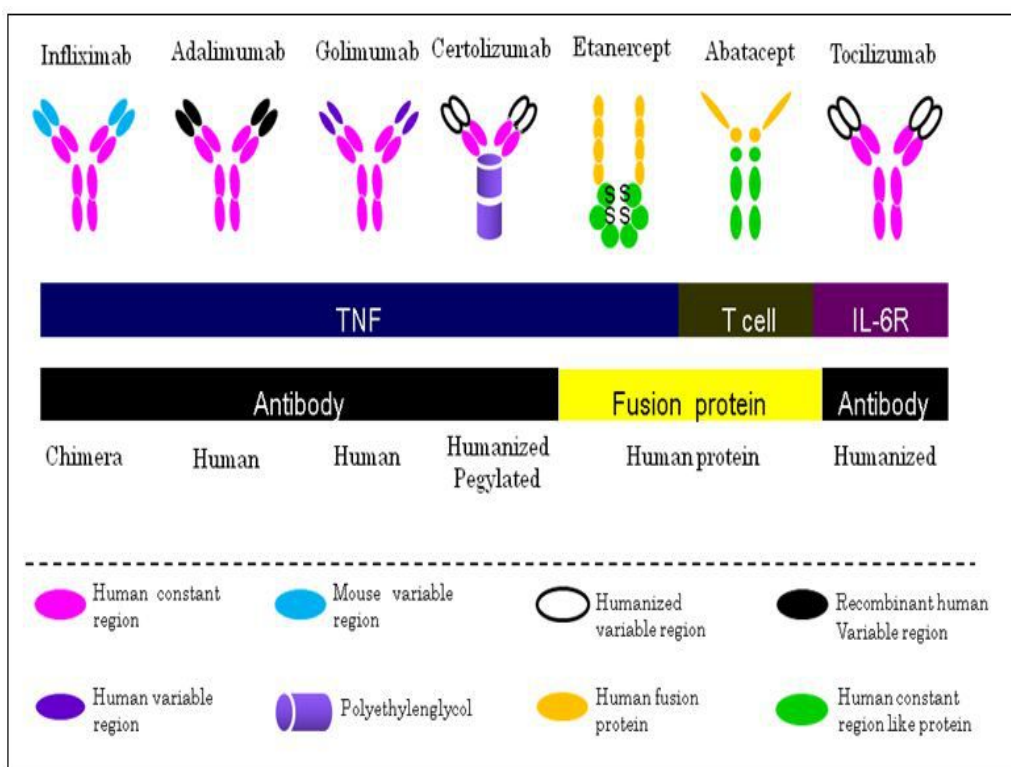
Adalimumab (ADA), kao drugi lijek iz ove skupine, prvo je potpuno humano monoklonsko protutijelo usmjereno na TNF-alfa koje se primjenjuje u obliku potkožnih injekcija (jednom u dva tjedna) (26). Osim ADA, u skupinu humanih monoklonskih protutijela usmjerenih protiv TNF-alfa ubrajaju se i golimumab (GOL) i certolizumab. Važna prednost golimumaba u odnosu na ranije otkrivene lijekove zasniva se na činjenici da se golimumab primjenjuje u obliku subkutanih injekcija, i to samo jednom mjesečno, pri čemu ga, zbog jednostavnosti primjene, bolesnik može aplicirati samostalno. Sve to značajno smanjuje opterećenje te pridonosi poboljšanju kvalitete života ovih bolesnika (27).

Etanercept (ETA) je, s druge strane, čisti solubilni humani TNF receptor, koji se povezan s Fc fragmentom imunoglobulina G (IgG) veže na TNF i na taj način blokira njegovu interakciju s receptorima. Koristi se u liječenju AS-a i PsA, a s obzirom da nema učinka na crijevnu bolest nije indiciran u liječenju enteropatskog oblika SpA.

Također se primjenjuje u obliku subkutanih injekcija. Etanercept se, primjenjen sam ili u kombinaciji s metotreksatom, pokazao kao iznimno učinkovit lijek u ublažavanju kliničkih tegoba, smanjenju aktivnosti bolesti i nesposobnosti te poboljšanju kvalitete života u svim skupinama reumatoloških bolesnika, uključujući i one sa SpA (28).

Imajući na umu činjenicu da u svakom upalnom procesu, pa tako i onom prisutnom u reumatološkim bolestima, osim TNF-alfa sudjeluju i brojni drugi citokini kao kemijski posrednici upale, a i s obzirom na podatak da, prema svjetskoj literaturi, čak 20-30% bolesnika s AS-om spada u skupinu nereaktora na blokatore TNF-alfa, osim tih “pametnih lijekova” u terapiji ovih bolesti mogu se koristiti i neki drugi, čije je djelovanje usmjereno upravo na suzbijanje spomenutih dodatnih proupalnih molekula (29). Posebno se među njima ističe tocilizumab, humano monoklonsko protutijelo usmjereno protiv interleukina 6 (IL-6) te noviji ustekinumab (CNTO 125), humano monoklonsko protutijelo usmjereno protiv interleukina 12 i 23 (IL-12 i IL-23) (30).

Nešto rjeđe se u liječenju ovih bolesti koristi i rituksimab, humano monoklonsko protutijelo usmjereno na CD20 molekulu na površini limfocita B, stanica od kojih, preko plazma stanica, nastaju autoantitijela zaslužna za nastanak gotovo svih autoimunskih bolesti.



Slika 8. Kemijska struktura najčešće korištenih bioloških lijekova u liječenju seronegativnih spondiloartropatija.

Preuzeto sa:

<http://www.intechopen.com/books/innovative-rheumatology/treatment-of-rheumatoid-arthritis-with-biological-agents>

1.7.1. BIOLOŠKA TERAPIJA - indikacije, način primjene i ocjena učinkovitosti

Osnovni uvjet za primjenu bioloških lijekova je izostanak učinka ili nepodnošljivost konvencionalnog načina liječenja (5, 31).

Tromjesečna terapija protuupalnom dnevnom dozom bilo kojim od NSAR-a racionalan je pristup liječenju. Kod upitne učinkovitosti navedene terapije uputno je kroz ukupno 3 mjeseca testirati najmanje 2 NSAR-a, i to različite kemijske skupine, od kojih jedan mora biti Indometacin. U bolesnika sa SpA sa zahvaćenošću perifernog skeleta indicirana je primjena NSAR-a i klasične diferentne terapije kroz 6 mjeseci, od kojih jedan mora biti MTX primjenjen u maksimalnoj dozi kroz 3 mjeseca kada se

očekuje njegov puni učinak. S obzirom na brojne regionalne probleme bolesnika sa SpA preporuka je i u najmanje 2 navrata pokušati i svu raspoloživu lokalnu terapiju aficiranih dijelova muskuloskeletnog sustava, što uključuje lokalne infiltracije zglobova i/ili fiziklanu terapiju (15).

Ako nakon svih spomenutih mjera nema zadovoljavajućeg rezultata može se razmišljati o aplikaciji bioloških preparata, naravno uz zadovoljenje i ostalih kriterija kao što su: upalna križobolja trajanja > 3 mj., VAS ocjena boli > 4 , BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Day Activity Index) > 4 za ankilozantni spondilitis kao i više od 3 otečena i 3 bolna zglobova za psorijatični artritis, uz prisutne MR znakove aktivne bolesti i/ili rengenški dokazanu progresiju bolesti, uveitis, pozitivne upalne parametre (SE, CRP) te ocjenu ukupne težine bolesti koju daje reumatolog (> 4 na ljestvici od 0-10).

U noveliranim internacionalnim ASAS preporukama, primjena TNF inhibitora indicirana je što ranije, već u bolesnika koji ispunjavaju ASAS kriterije za aksijalne SpA (radiološki dokaz sakroileitisa plus $>$ ili $= 1$ SpA obilježje ili HLA B27 pozitivan plus $>$ ili $= 2$ druga SpA obilježja), a prethodna obavezna primjena 2 NSAR-a skraćena je na samo 4 tjedna procjene učinka u odnosu na prijašnja 3 mjeseca (32).

Sigurnost bolesnika je na prvom mjestu pa je prije primjene svake biološke terapije u bolesnika potrebno isključiti određena stanja koja onemogućuju njezinu primjenju. Potrebna je iscrpna anamneza i obrada bolesnika u smislu latentne ili aktivne tuberkuloze, bilo kakve ozbiljnije infekcije u zadnjih 12 mjeseci, malignih bolesti u zadnjih 10 godina te sumnja na sistemski lupus i multiplu sklerozu tijekom života jer su to stanja koja se mogu provocirati blokatorima TNF-alfa. Teška bolest popuštanja srca, trudnoća i dojenje su također kontraindikacija za njihovu primjenu, a fertilnim ženama preporuča se primjena sigurne kontracepcije. Tuberkuloza je najznačajnija nuspojava i prije aplikacije svakog biološkog lijeka potrebna je ciljana epidemiološka anamneza, kožni test i radiologija pluća. Od ostalih nuspojava

spominju se reakcija na mjestu primjene lijeka, učestalije infekcije, formiranje antitijela na molekulu lijeka (posebno se tu ističe infliksimab sa smanjenjem učinkovitosti lijeka, kada u obzir dolazi njegova zamjena s adalimumabom), abnormalni testovi jetrene funkcije te nešto rjeđe pojava hematoloških ili solidnih tumora (24, 33, 34).

Biološke lijekove valja primjenjivati najmanje 6 do 12 tjedana s prvom relevantnom evaluacijom djelotvornosti nakon 6 tjedana. Nakon 12 tjedana očekuje se 50% poboljšanje svih bitnih parametara. Za aksijalnu bolest to uključuje 50% poboljšanje BASDAI indeksa ili apsolutno poboljšanje za 2 na skali od 0 do 10. U slučaju PsA zahtjev je 50% smanjenje broja bolnih i otečenih zglobova te 50% ukupno poboljšanje prema procjeni reumatologa na skali od 0-10.

S obzirom na istu ciljnu molekulu većine ovih lijekova (čimbenik tumorske nekroze alfa), moglo bi se pretpostaviti da razlike u kliničkoj učinkovitosti i tolerabilnosti među njima nema. Ipak, u praksi se to nije takvim pokazalo. Naime, određene strukturalne i farmakološke karakteristike svakog pojedinog lijeka iz ove skupine (Slika 7) ipak rezultiraju različitom učinkovitošću, tolerabilnošću, načinom primjene i doziranja (35).

Zbog svega navedenog, a imajući na umu i znatne individualne razlike u osjetljivosti svakog pojedinog organizma, ukoliko pri primjeni jednog od navedenih lijekova izostane njegov očekivani učinak u obzir dolazi njegova zamjena određenim drugim lijekom iz sada već široke skupine bioloških lijekova (23, 36, 37, 38).

1.7.2. BIOLOŠKA TERAPIJA - učinkovitost i stopa ostanka

Učinkovitost navedenih lijekova dokazana je u brojnim randomiziranim kontroliranim kliničkim istraživanjima (RCT), ali i u opservacijskim studijama provedenim u Švedskoj, Finskoj, Danskoj, Norveškoj, Španjolskoj i Ujedinjenom

Kraljevstvu. U ovim istraživanjima udio pacijenata koji je, prema BASDAI indeksu i drugim pokazateljima, nakon 6 mjeseci i dalje odgovarao na terapiju iznosio je od 52 do 63%, dok su 74 - 88% njih ostali na terapiji i nakon 12 mjeseci praćenja (3).

Primjenom biološke terapije mogu se postići razni ciljevi u liječenju spondiloartritisa. Naime, TNF-inhibitori su se pokazali učinkovitima u aksijalnoj bolesti, perifernom artritisu, entezitisu, izvanzglobnim manifestacijama kao psorijazi ili uveitisu, a utječu i na opće simptome poput umora i fizičke sposobnosti te poboljšavaju kvalitetu života ovih bolesnika (39, 40).

Prema dosadašnjim spoznajama, djelotvornost TNF inhibitora održana je kroz 2 do 3, pa i 8 godina (parcijalna remisija i/ili niska aktivnost bolesti). Čini se da je brzi odgovor na terapiju ovim lijekovima (u prva 3 mjeseca) najbolji prediktor dugotrajnog ishoda liječenja. Ipak, u većine bolesnika koji liječenje prekinu dolazi do relapsa bolesti unutar godine dana.

Unatoč tome, svi bolesnici ne osjete željen klinički učinak, dok drugi moraju i odustati od primjene istih zbog raznolikih razloga. Pri tome se, kao najčešći, svakako ističu refrakternost na terapiju uz izostanak učinkovitosti te neželjene nuspojave (3, 41). Tako su u studiji provedenoj u Sieni, Italija u razdoblju od 2008. do 2014. godine kao najčešći razlog odustajanja od biološke terapije navedeni njen neuspjeh (53,1%) i neželjeni štetni učinci (39,8%) koji su uključivali različite mukokutane lezije (25%), infekcije (23%), jetrenu, bubrežnu i hematopoetsku disfunkciju (16%), kardiovaskularne komplikacije (8%), neoplazme (7%), neurološke ili psihijatrijske poremećaje (6%) i druge (15%) (23). S druge strane, u studiji provedenoj u Koreji u razdoblju od 2002. do 2011. godine kao najčešći razlog prekida terapije navode se upravo nuspojave lijekova (39,7%), dok je neučinkovitost primjenjene terapije na drugom mjestu s 33,3% (31).

Stopa ostanka bolesnika na terapiji određenim “pametnim lijekom” (vrijeme od početka primjene jednog lijeka do završetka njegove primjene) ovisi o brojnim čimbenicima, a po definiciji uključuje različite parametre kao što su učinkovitost samog lijeka, sigurnost njegove primjene te tolerabilnost (42).

Dosadašnji podaci iz svjetske literature značajno se razlikuju ovisno o populaciji na kojoj se istraživanje vršilo, a razlikuje se i stopa ostanka na biološkoj terapiji između bolesnika s reumatoidnim artritisom od one kod bolesnika s nekom od seronegativnih spondiloartropatija. Tako je već spomenuta korejska studija provedena u razdoblju od 2002. - 2011. godine pokazala statistički značajnu razliku između ovih dviju skupina bolesnika. Naime, čak 56,1% bolesnika s RA je prekinulo terapiju biološkim lijekom, s prosječnim vremenom trajanja terapije od 18,1 mjesec. Nasuprot tome, samo je 21% bolesnika s AS-om prekinulo biološku terapiju, i to nakon prosječnog vremena trajanja terapije od čak 84 mjeseca (31).

Iako je biološka terapija već sada široko primjenjivana u liječenju ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa, većina dostupnih informacija o učinkovitosti iste, mogućim nuspojavama i kvaliteti života bolesnika koji je primjenjuju potječe od studija vezanih uz reumatoidni artritis, što, uz poznavanje kliničkih i drugih razlika među tim dvjema skupinama bolesti, svakako nalaže daljna istraživanja na ovom području (5).

S obzirom da ni sama cijena spomenutih lijekova nije zanemariva, definiranje potencijalno najboljeg lijeka iz ove skupine, s najboljom učinkovitošću i minimalno nuspojava, uz formiranje odgovarajućih protokola s ciljem optimiziranja njihove uporabe, pridonijelo bi ne samo povećanju kvalitete života ovih bolesnika i poboljšanju cjelokupne zdravstvene zaštite nego i racionalizaciji i smanjenju troškova, a time i prosperitetu čitave zajednice (43, 44).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je bio:

- dobiti podatke o stopi ostanka bolesnika sa nekom od seronegativnih spondiloartropatija (naglasak na ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis i nediferencirane spondiloartropatije) koji su na biološkoj terapiji odgovarajućim lijekom na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Split
- usporediti učinkovitost i tolerabilnost bioloških lijekova u liječenju ovih bolesti
- utvrditi učestalost i najčešće razloge prekida biološke terapije
- usporediti njihovu djelotvornost između bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama i bolesnika s reumatoidnim artritisom
- usporediti dobivene rezultate s rezultatima već provedenih svjetskih studija.

3.1. Organizacija studije

S obzirom na pristup, provedeno istraživanje se ubraja u teorijska istraživanja, a s obzirom na vremensku orijentaciju u retrospektivna.

Prema specifičnom ustroju, riječ je o presječnom istraživanju kao jednom od opservacijskih istraživanja.

3.2. Ispitanici

Promatrana su 72 pacijenta oboljela od neke od seronegativnih spondiloartropatija (naglasak na AS, PsA i uSpA) koji su liječeni biološkom terapijom na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od svibnja 2005. godine do 01. siječnja 2016. godine.

Kriteriji uključenja su:

- Njujorški dijagnostički kriteriji za AS
- Revidirani dijagnostički kriteriji Molla i Wrighta za PsA
- Kriteriji određivanja težine i aktivnosti bolesti prema općeprihvaćenim indeksima ocjene aktivnosti i funkcionalnog statusa bolesnika s AS ili PsA - BASDAI, BASFI i zglobovi indeks (Slika 9, 10 i 11).

Please place a mark on each line below to indicate your answer to each question, relating to the past week.

1. How would you describe the overall level of fatigue/tiredness you have experienced?
 NONE _____ VERY SEVERE
 0 10
2. How would you describe the overall level of AS neck, back or hip pain you have had?
 NONE _____ VERY SEVERE
 0 10
3. How would you describe the overall level of pain/swelling in joints other than the neck, back or hips you have had?
 NONE _____ VERY SEVERE
 0 10
4. How would you describe the overall level of discomfort you have had from any areas tender to touch or pressure?
 NONE _____ VERY SEVERE
 0 10
5. How would you describe the overall level of morning stiffness you have had from the time you wake up?
 NONE _____ VERY SEVERE
 0 10
6. How long does your morning stiffness last from the time you wake up?

 0hrs ½ hr 1 hr 1½ hrs 2 or more hours

Slika 9. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Daily Activity Index).

Preuzeto sa:

<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/44/1/17/F1.expansion.html>

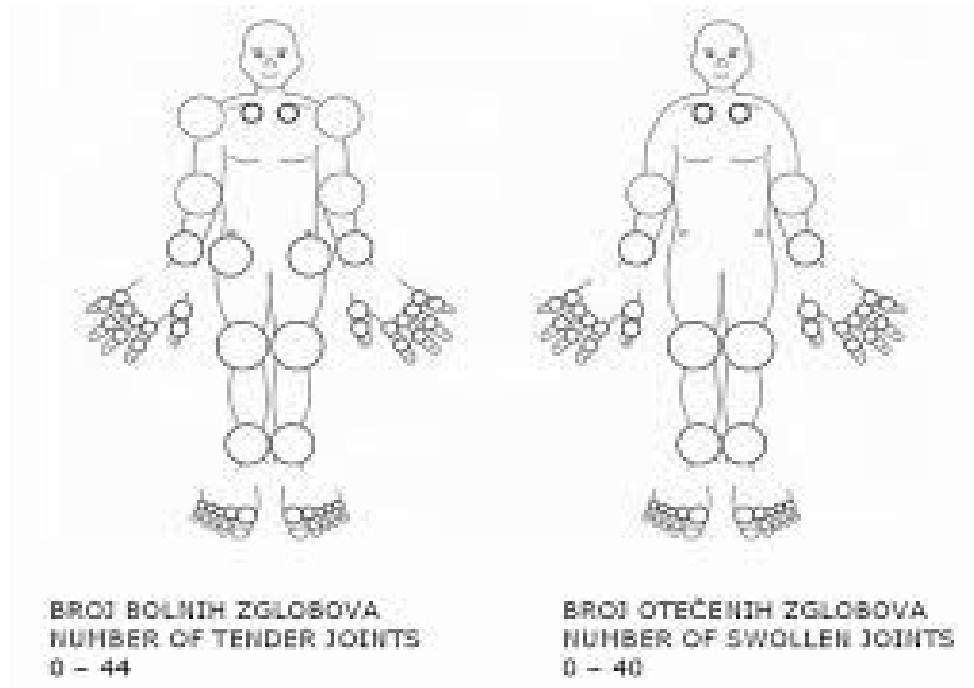
Date _____ Patient Name _____

Please draw a mark on each line below to indicate your ability with each of the following activities, during the past week:

1. Putting on your socks or tights without help or aids (e.g. sock aids)?
2. Bending forward from the waist to pick up a pen from the floor without a aid?
3. Reaching up to a high shelf without help or aids (e.g. helping hand)?
4. Getting up out of an armless dining room chair without using your hand or any other help?
5. Getting up off the floor without any help from lying on your back?
6. Standing unsupported for 10 minutes without discomfort?
7. Climbing 12-15 steps without using a handrail or walking aid (one foot on each step)?
8. Looking over your shoulder without turning your body?
9. Doing physically demanding activities (e.g. physiotherapy exercises, gardening or sports)?
10. Doing a full day activities whether it be at home or work?

Slika 10. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

Preuzeto sa:



Slika 11. Zglobni indeks za ankilozantni spondilitis.

Preuzeto sa:

https://www.google.hr/search?q=BASDAI+hrvatski&rlz=1C1PRFE_enHR641HR641&espv=2&biw=1920&bih=935&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiZwNKZ-5XNAhVCuRoKHffrCpQQ_AUIBigB#tbm=isch&q=BASFI+ankilozantni&imgc=fFOCDu6r5Y_0eM%3A

Kriteriji isključenja su:

- Bolesnici s AS i PsA koji nisu na terapiji biološkim lijekovima
- Bolesnici s reumatoidnim artritisom koji su na terapiji biološkim lijekovima.

3.3. Mjesto istraživanja

Istraživanje je provedeno na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split.

3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka

Podaci su prikupljeni pomoću arhive povijesti bolesti bolesnika na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

Iz povijesti bolesti prikupljeni su različiti podaci kao što su: dob, spol, točna dijagnoza (tip SpA), vrijeme kada je bolest dijagnosticirana to jest duljina trajanja bolesti, vrijeme početka i završetka terapije prvim biološkim lijekom, razlog odustajanja od prve terapije, duljina ostanka na terapiji slijedećim (drugim ili trećim) biološkim lijekom te razlozi potencijalnog odustajanja od njihove primjene.

Prikupljeni podaci su potom uneseni u Microsoft Excel - program za izradu tabličnih proračuna. Za potrebe statističke analize korištene su metode deskriptivne analize te Kruskal-Wallisov ANOVA test, a sama analiza rađena je u statističkom programu STATISTICA 12, uz definiranu statistički značajnu p vrijednost $< 0,05$.

3.5. Etičko odobrenje

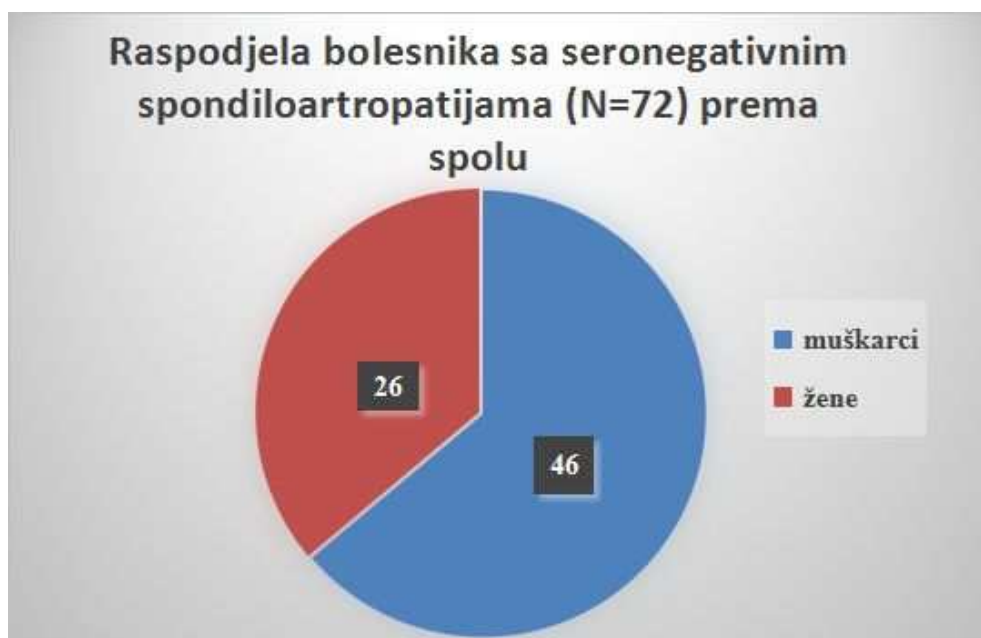
Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split dalo je potrebnu dozvolu za provedbu ovog istraživanja.

Na Slici 12 prikazana je raspodjela bolesnika prema pojedinim dijagnozama bolesti iz skupine seronegativnih spondiloartropatija. Od ukupnog broja bolesnika (N=72) najviše bolesnika - njih 32 klasificirana su kao psorijatični artritis (19 muškaraca i 13 žena), 23 (13 muškaraca i 10 žena) kao skupina nediferenciranih spondiloartropatija (uSpA), a 17 (14 muškaraca i 3 žene) kao ankilozantni spondilitis.



Slika 12. Raspodjela bolesnika prema pojedinim dijagnozama SpA.

Na Slici 13 dana je raspodjela bolesnika oboljelih od seronegativnih spondiloartropatija prema spolu. Od ukupnog broja bolesnika koji su sudjelovali u ovom istraživanju (N=72), 46 je bilo muškaraca (63,8%), a 26 žena (36,2%).



Slika 13. Raspodjela SpA bolesnika prema spolu.

Prosječna dob naših bolesnika bila je 47,7 godina sa prosječnim odstupanjem od aritmetičke sredine 14 godina (Tablica 1 i 2). Na temelju koeficijenata varijacije može se uočiti da prisutna varijacija nije velika ($27,93\% < 30\%$). Najmlađi pacijent imao je 24, dok je najstariji imao 71 godinu, a najviše bolesnika (51/72 to jest 70,8%) bilo je u starosnoj skupini od 31 do 60 godina.

Tablica 1. Starosna dob bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama.

	Valid N	Prosjek	Medijan	Minimum	Maksimum	Stnd. dev.	Koef. var. (%)
STAROST	69	47.70	46	24	71	13.32	27.93

Tablica 2. Raspodjela bolesnika sa SpA prema dobnim skupinama.

Dob (godina)	Muškarci	Žene	Ukupno
0-30	6	1	7
31-60	30	21	51
>60	10	4	14

U Tablici 3 prikazano je prosječno trajanje terapije svakim pojedinim biološkim lijekom u svih bolesnika s dijagnozom neke seronegativne spondiloartropatije (N=72). Od svih lijekova u bolesnika sa SpA najčešće je primjenjivan lijek adalimumab (u 34 od 107 slučajeva, tj. 31,7%, Tablica 3), a nakon njega slijede lijekovi golimumab (22 od 107 tj. 20,53, Tablica 3) te etanercept i infliksimab (u 20 od 107 slučajeva tj. 18,7%, Tablica 3). Također, može se uočiti da su promatrani bolesnici najduže koristili lijek etanercept (prosječno trajanje terapije $35,55 \pm 25$ mjeseci), dok su najkraće koristili lijek rituksimab (prosječno trajanje terapije $2,0 \pm 0,0$ mjeseci kod svega jednog pacijenta).

Testiranje razlike u razdoblju korištenja s obzirom na terapiju

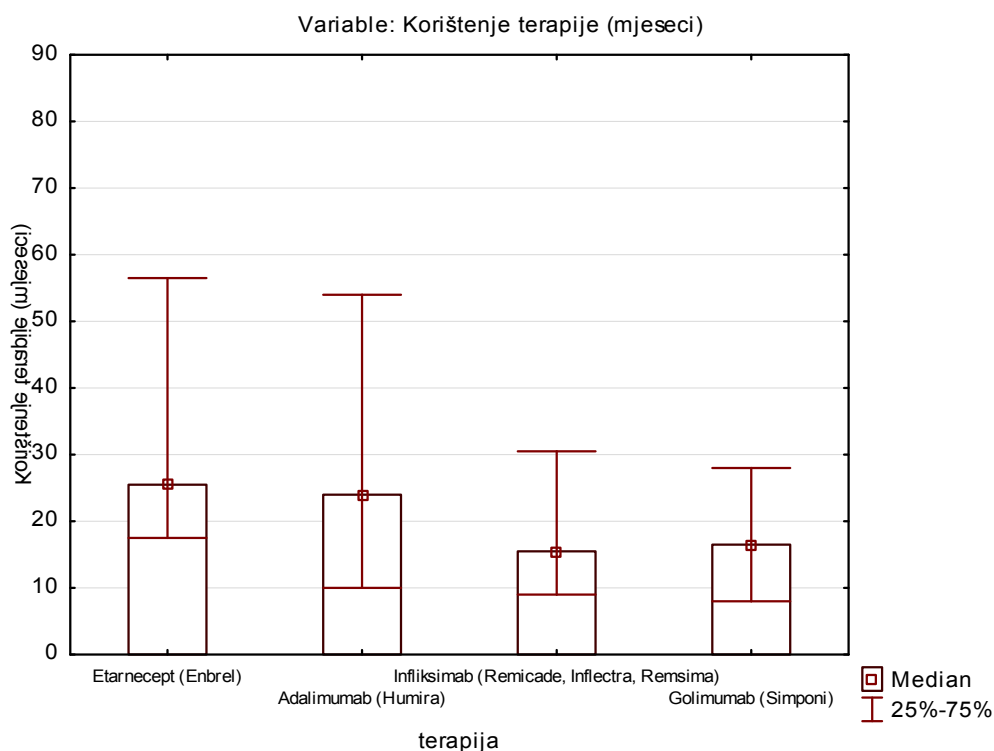
- varijable nisu normalno distribuirane
- ispuštaju se terapije s malo opažanja

Tablica 3. Navršeni mjeseci korištenja pojedinih lijekova u bolesnika sa seronegativnim spondiloartropacijama (N=72).

Deskriptivna statistika – navršeni mjeseci korištenja lijekova							
	Valid N	Prosjek	Medijan	Minimum	Maksimum	Std. dev.	Koef. var. (%)
Adalimumab	34	30	24	1	82	24	79
Certolizumab	5	6	7	2	9	3	42
Etanercept	20	36	26	3	86	25	71
Golimumab	22	20	17	6	50	13	68
Infliksimab	20	23	16	2	66	19	85
Rituximab	1	2	2	2	2	/	/
Tocilizumab	3	17	22	8	22	8	47
Ustekinumab	2	5	5	5	5	0	0

Ipak, imajući na umu podatak da su neki bolesnici u toku liječenja koristili samo jedan, a drugi dva ili više različitih lijekova, kao i činjenicu da se navedeni podaci odnose samo na bolesnike koji su koristili pojedinu vrstu lijeka (točnije prosjek se ne odnosi na sva 72 pacijenta) kod interpretiranja ovih rezultata treba biti oprezan. Stoga se u nastavku rada, prvenstveno radi jednostavnosti prikaza, vrši analiza korištenja lijekova prema vrsti.

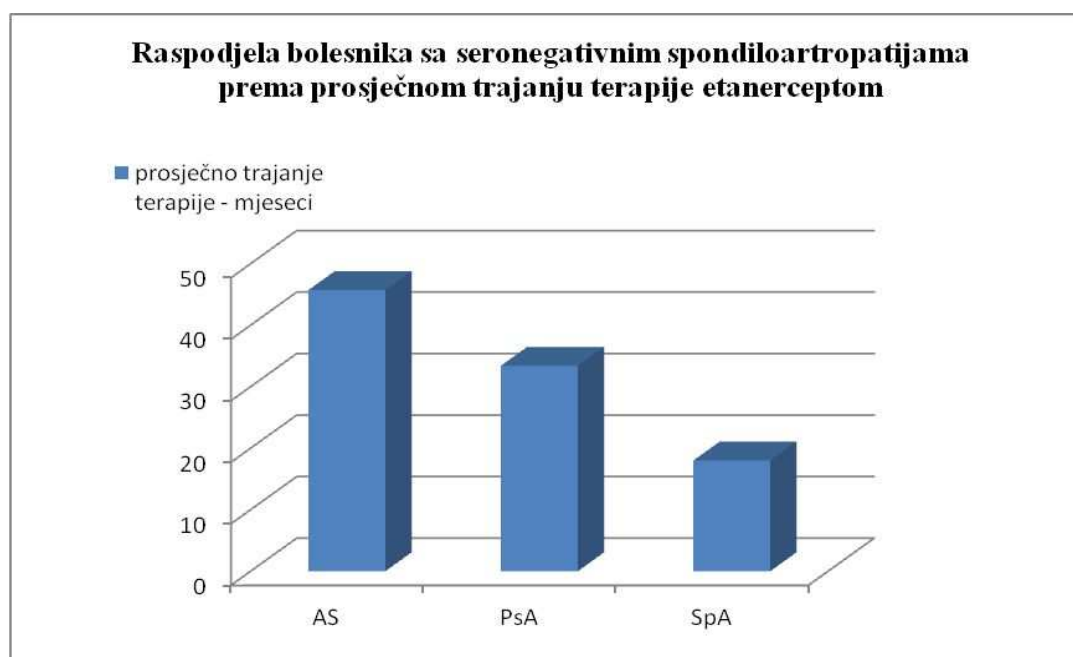
Na Slici 14 prikazani su rezultati statističke analize ukupnog trajanja biološke terapije kod svih bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama (N=72). Koeficijent varijacije je kod svih lijekova izuzev ustekinumaba velik (veći od 30%) iz čega se može zaključiti da su razlike u korištenju lijekova među pacijentima velike, tj. velika je disperzija. Također, na temelju rezultata Kruskal-Wallis ANOVA testa pri empirijskoj signifikantnosti 14,66% može se donijeti zaključak da ne postoji statistički značajna razlika u trajanju terapije s obzirom na korištenu terapiju ($p = 0,146$).



Slika 14. Prosječno trajanje terapije svakim pojedinim biološkim lijekom kod svih bolesnika (N=72) sa seronegativnim spondiloartropatijama.

Etanercept

Na Slici 15 dano je prosječno trajanje terapije etanerceptom (u mjesecima) za svaku od bolesti iz skupine seronegativnih spondiloartropatija. Može se uočiti da je lijek najduže korišten u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom ($45,71 \pm 27,38$ navršenih mjeseci), dok je najkraće korišten u bolesnika s nediferenciranim spondiloartritisom ($18,00 \pm 17,34$ mjeseci).



Slika 15. Prosječno trajanje terapije etanerceptom (u mjesecima) u SpA bolesnika.

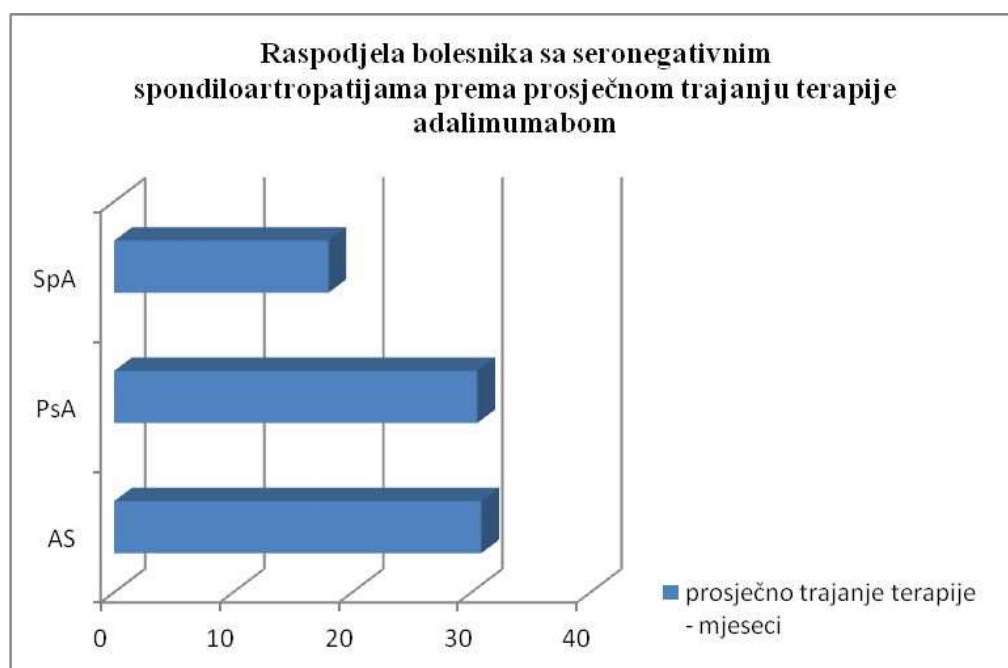
U Tablici 4 prikazano je korištenje etanercepta s obzirom na starosnu dob bolesnika, pri čemu se može uočiti da su ga najduže koristili pacijenti starosne dobi do 30 godina ($50,0 \pm 11,30$ mjeseci) dok su ga pacijenti u dobi iznad 60 godina koristili najkraće ($33,17 \pm 34,30$ mjeseci).

Tablica 4. Prosječno trajanje terapije etanerceptom prema starosnoj dobi bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama.

Dob ispitanika (godine)	24 - 30	31 - 60	> 60	Ukupno
Prosječno trajanje terapije (mjeseci)	50,0 ± 11,30	34,33 ± 22,32	33,17 ± 34,30	35,55 ± 25

Adalimumab

U našem istraživanju lijek adalimumab je, kao i prethodni, najduže korišten u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom ($30,83 \pm 26,51$ mjeseci), dok je najkraće korišten u bolesnika s nedifenciranim spondiloartritisom ($29,75 \pm 20,78$ mjeseci) – Slika 16.



Slika 16. Prosječno trajanje terapije adalimumabom (u mjesecima) u bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama.

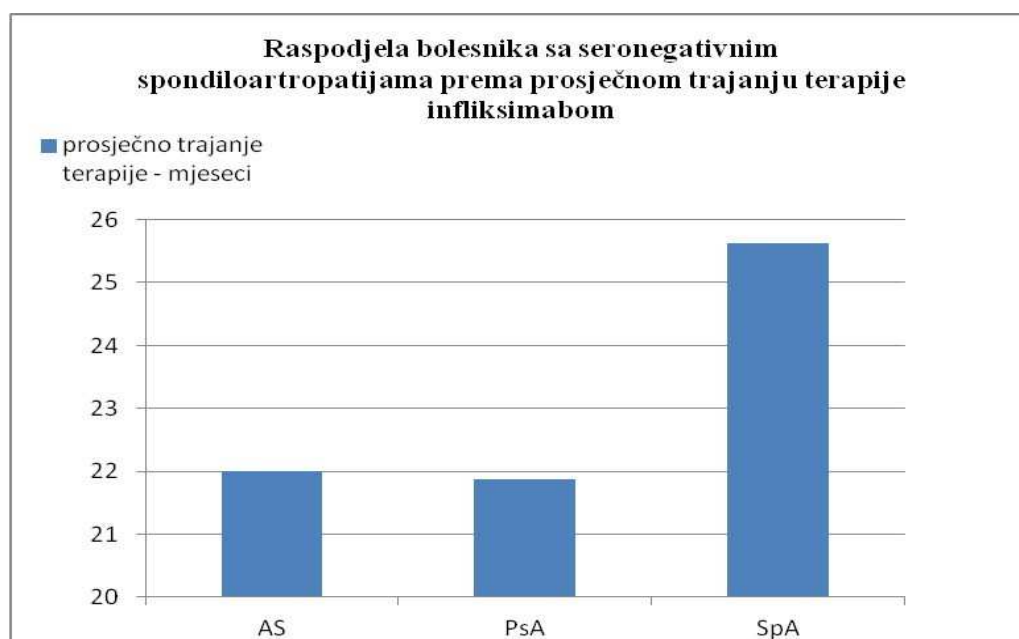
Također, navedeni lijek najduže su koristili pacijenti starosne dobi do 30 godina ($33,5 \pm 27,07$ mjeseci), a najkraće pacijenti starosne dobi iznad 60 godina ($23,4 \pm 20,73$ mjeseci), Tablica 5.

Tablica 5. Prosječno trajanje terapije adalimumabom prema starosnoj dobi bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama.

Dob ispitanika (godine)	24 - 30	31 - 60	> 60	Ukupno
Prosječno trajanje terapije (mjeseci)	33,5 ± 27,07	31,17 ± 24,35	23,4 ± 20,73	30,44 ± 24

Infliksimab

Na Slici 17 dano je prosječno trajanje terapije infliksimabom za svaku od bolesti iz skupine seronegativnih spondiloartropatija. Može se uočiti da je ovaj lijek, za razliku od prethodnih, najduže korišten u bolesnika s nediferenciranim spondiloartritisom ($25,62 \pm 21,54$ mjeseci), dok je najkraće korišten u bolesnika s psorijatičnim artritisom ($21,88 \pm 21,55$ mjeseci).



Slika 17. Prosječno trajanje terapije infliksimabom (u mjesecima) u bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama.

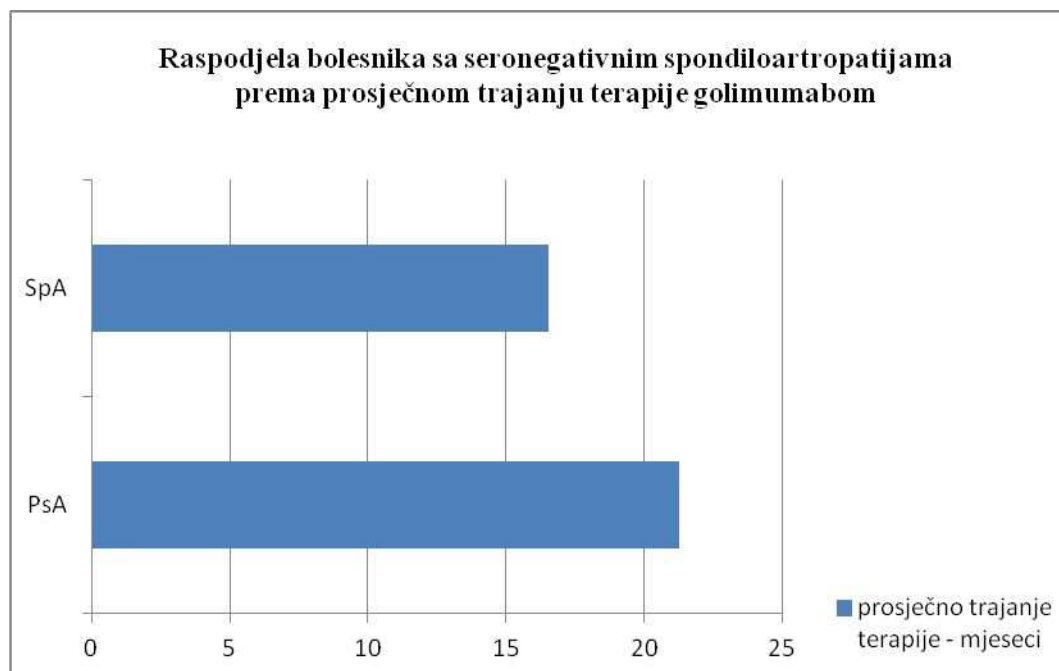
Lijek infliksimab su, s obzirom na starosnu dob bolesnika, kao i prethodni lijek, najduže koristili pacijenti starosne dobi do 30 godina ($24,0 \pm 0$ mjeseci), a najmanje pacijenti starosne dobi od 31 do 60 godina ($22,09 \pm 18,66$ mjeseci), Tablica 6.

Tablica 6. Prosječno trajanje terapije infliksimabom prema starosnoj dobi bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama.

Dob ispitanika (godine)	24 - 30	31 - 60	> 60	Ukupno
Prosječno trajanje terapije (mjeseci)	24,00 ± 0	22,09 ± 18,66	22,88 ± 22,02	22,5 ± 19

Golimumab

Tijekom promatranog razdoblja lijek golimumab je, s obzirom na dijagnozu, najduže korišten u bolesnika s psorijatičnim artritismom ($21,27 \pm 15,40$ mjeseci), najkraće u bolesnika s nediferenciranim spondiloartritismom ($16,57 \pm 7,79$ mjeseci), dok nije korišten niti u jednog pacijenta s ankilozantnim spondilitisom (Slika 18).



Slika 18. Prosječno trajanje terapije golimumabom (u mjesecima) u SpA bolesnika.

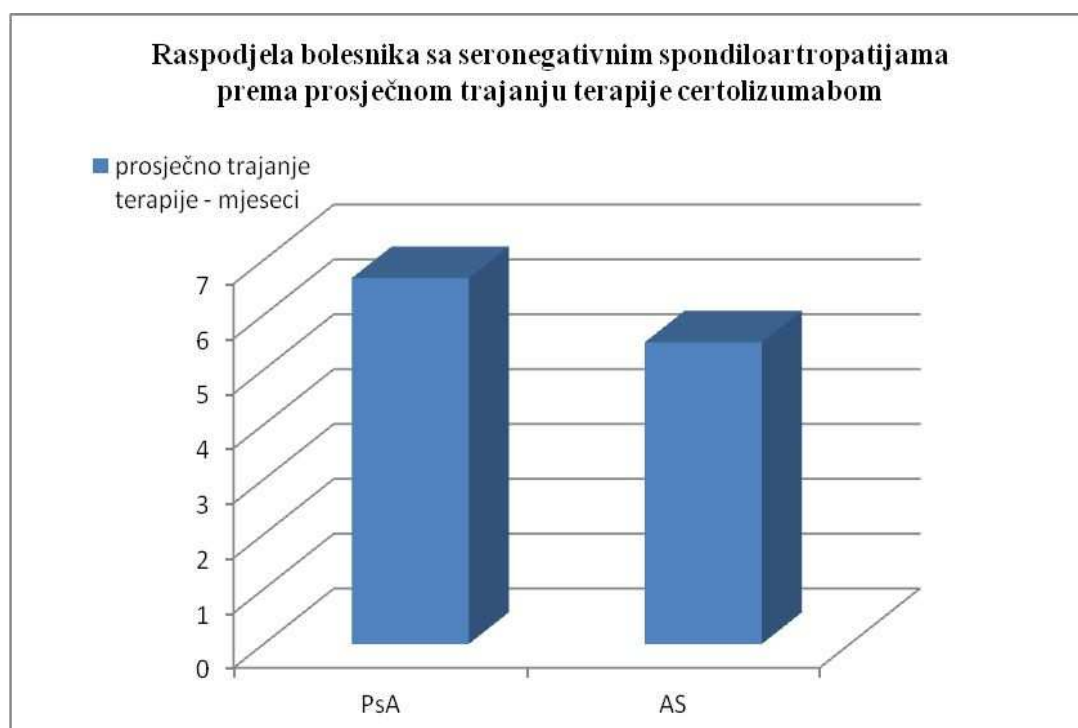
U Tablici 7 prikazano je korištenje golimumaba s obzirom na starosnu dob bolesnika, iz koje se može uočiti da su spomenuti lijek najduže koristili pacijenti starosne dobi od 31 do 60 godina ($20,29 \pm 14,64$ mjeseci), dok su ga pacijenti obje preostale starosne skupine koristili prosječno u trajanju od $18,0 \pm 10,58$ mjeseci.

Tablica 7. Prosječno trajanje terapije golimumabom prema starosnoj dobi bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama.

Dob ispitanika (godine)	24 - 30	31 - 60	> 60	Ukupno
Prosječno trajanje terapije (mjeseci)	18,0 ± 0,0	20,29 ± 14,64	18,00 ± 10,58	19,77 ± 13

Certolizumab

Na Slici 19 prikazano je prosječno trajanje terapije certolizumabom za svaku od bolesti iz skupine seronegativnih spondiloartropatija. Certolizumab je, s obzirom na dijagnozu, kao i golimumab, najduže korišten kod PsA dijagnoze ($6,67 \pm 0,58$ mjeseci), a najkraće kod AS dijagnoze ($5,50 \pm 4,95$ mjeseci). S druge strane, niti jedan pacijent koji je primao certolizumab nije imao SpA dijagnozu.



Slika 19. Prosječno trajanje terapije certolizumabom (u mjesecima) u SpA bolesnika.

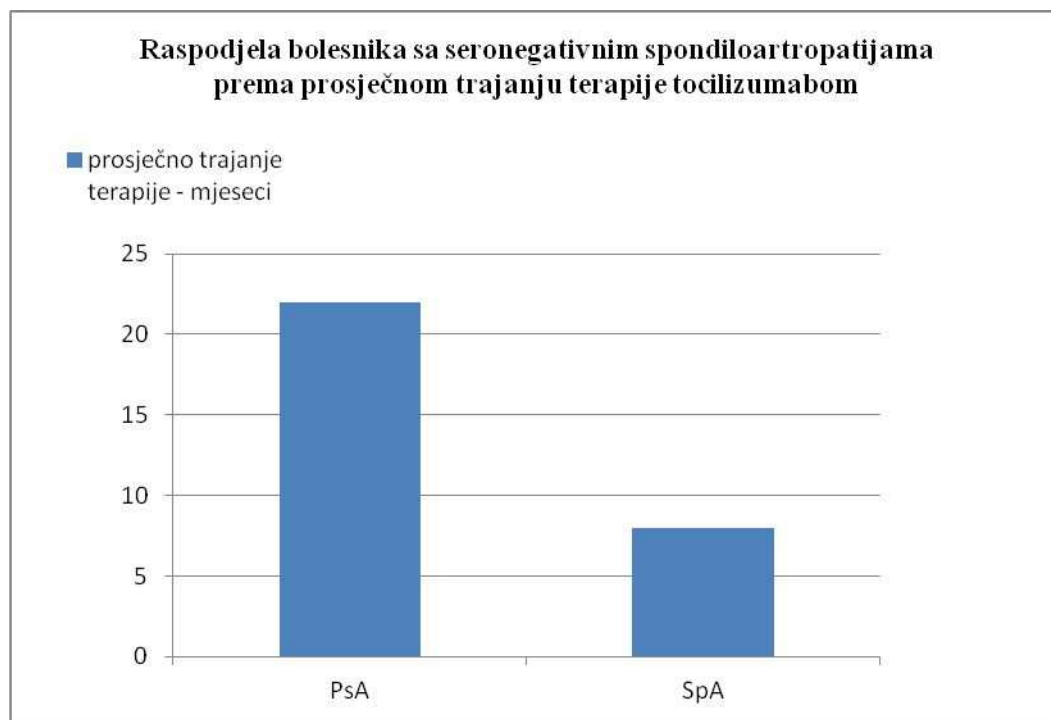
Tijekom promatranog vremena lijek certolizumab su koristili isključivo pacijenti starosne dobi od 31 do 60 godina, u prosječnom trajanju terapije od $6,20 \pm 2,59$ mjeseci, Tablica 8.

Tablica 8. Prosječno trajanje terapije certolizumabom prema starosnoj dobi bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama.

Dob ispitanika (godine)	24-30	31-60	> 60	Ukupno
Prosječno trajanje terapije (mjeseci)	/	$6,20 \pm 2,59$	/	$6,20 \pm 2,59$

Tocilizumab

U našem istraživanju lijek tocilizumab je najduže korišten u bolesnika s psorijatičnim artritisom ($22,00 \pm 0,0$ mjeseci), najkraće u bolesnika s nediferenciranim spondiloartritisom ($8 \pm 0,0$ mjeseci samo kod jednog bolesnika), dok nije korišten niti u jednog pacijenta s ankilozantnim spondilitisom (Slika 20).



Slika 20. Prosječno trajanje terapije tocilizumabom (u mjesecima) u bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama.

U Tablici 9 prikazano je korištenje tocilizumaba s obzirom na starosnu dob bolesnika, pri čemu se može uočiti da su isti koristili isključivo pacijenti starosne dobi od 31 do 60 godina (prosječno trajanje terapije $17,33 \pm 8,08$ mjeseci).

Tablica 9. Prosječno trajanje terapije etanerceptom prema starosnoj dobi bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama.

Dob ispitanika (godine)	24 - 30	31 - 60	> 60	Ukupno
Prosječno trajanje terapije (mjeseci)	/	17,33 ± 8,08	/	17,33 ± 8,08

Rituksimab i Ustekinumab

Iz Tablice 10 jasno je vidljivo da su navedeni lijekovi iznimno rijetko korišteni u liječenju ovih bolesti. Naime, u promatranom razdoblju od 2005. do 2016. godine lijek rituksimab primjenjen je samo u jednog od ukupnog broja bolesnika (0,13%), i to s dijagnozom nediferenciranog spondiloartritisa u trajanju od 2 mjeseca. Također, lijek ustekinumab primjenjen je u svega 2 bolesnika s psorijatičnim artritisom, te je u oba slučaja prosječno trajanje terapije istim iznosilo 5 mjeseci. Sva tri spomenuta pacijenta bila su starosne dobi od 31 do 60 godina.

Tablica 10. Prikaz korištenja rituksimaba i ustekinumaba kao bioloških lijekova u liječenju seronegativnih spondiloartropatija.

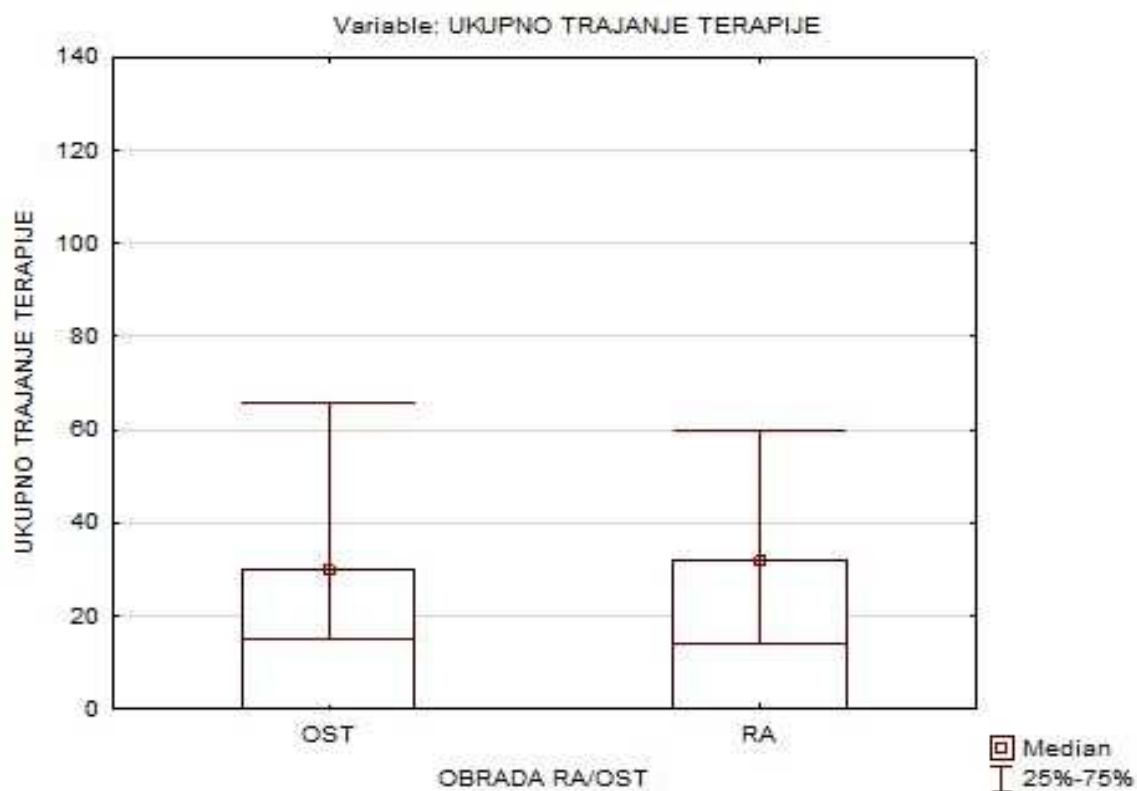
Lijek	Broj bolesnika	Dijagnoza	Navršeni mjeseci
Rituksimab	1	uSpA	2,0 ± 0,0
Ustekinumab	2	PsA	5,0 ± 0,0

Usporedba stope ostanka bolesnika sa SpA i RA na biološkoj terapiji

U Tablici 11 prikazana je usporedba stope uporabe biološkog lijeka između bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama i onih s reumatoidnim artritisom. Gotovo svi primjenjeni lijekovi, izuzev infliksimaba i rituksimaba (dakle 6/8 primjenjenih lijekova, točnije njih 75%) duže su korišteni u bolesnika s nekom od SpA nego li u bolesnika s RA, što nam, uz poznavanje činjenice da je od spomenutih izuzetaka lijek rituksimab primjenjen samo u jednog od 72 bolesnika sa SpA sugerira da je biološka terapija značajno uspješnija u liječenju seronegativnih spondiloartropatija nego li u liječenju reumatoidnog artritisa. Također, između svih seronegativnih spondiloartropatija upravo psorijatični artritis pokazuje najbolji odgovor na terapiju uz najduže prosječno vrijeme korištenja čak 5 od 8 primjenjenih lijekova (62,5%).

Tablica 11. Prosječno vrijeme korištenja pojedinih bioloških lijekova (u mjesecima) u bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama i reumatoidnim artritisom.

TERAPIJA	AS	PSA	RA	SPA
Adalimumab	30.83	30.50	24.37	29.75
Certolizumab	5.50	6.67	6.00	
Etarnecept	45.71	35.44	29.36	18.00
Golimumab		21.27	14.73	16.57
Infliksimab	22.00	21.88	25.21	23.38
Rituximab			40.67	2.00
Tocilizumab		22.00	18.18	8.00
Ustekinumab		5.00		

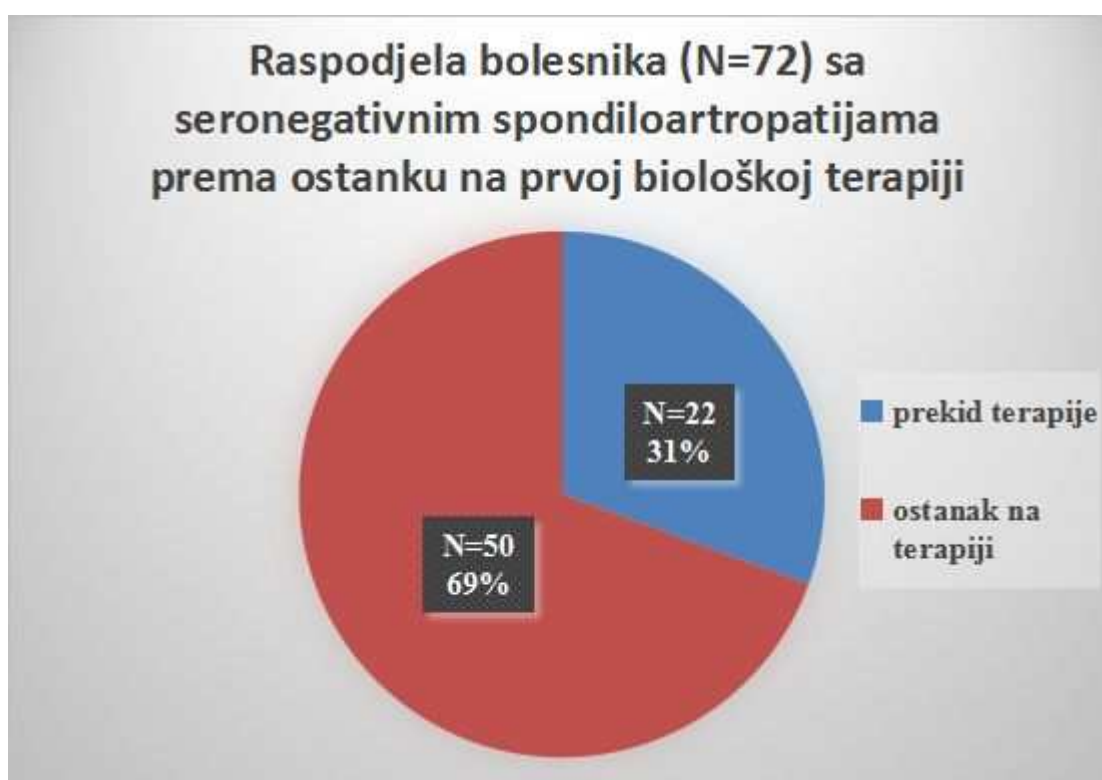


Slika 21. Usporedba ukupnog trajanja biološke terapije u bolesnika s reumatoidnim artritisom i bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama.

Nismo pronašli značajnu razliku u ukupnom trajanju biološke terapije u bolesnika s reumatoidnim artritisom i bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama ($p = 0,926$, Slika 21).

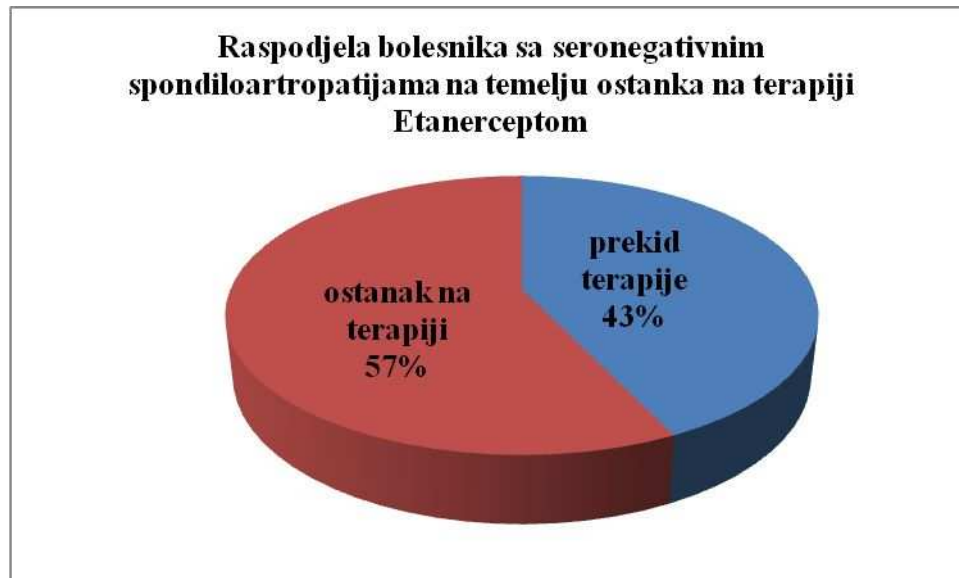
Razlozi odustajanja od biološke terapije bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama

U promatranom razdoblju od svibnja 2005. do 01. siječnja 2016. godine u 22 od ukupno 72 pacijenta koja su bila na biološkoj terapiji (31%) je bila, tijekom vremena, potrebna promjena započete terapije prvim biološkim lijekom, pri čemu je isti mijenjan jednom ili više puta (Slika 22). Kao posljedica toga, od ukupno primjenjenih 107 različitih tretmana biološke terapije u navedenom razdoblju 32,7% je primjenjeno kao drugi, treći ili slijedeći biološki lijek po redu.



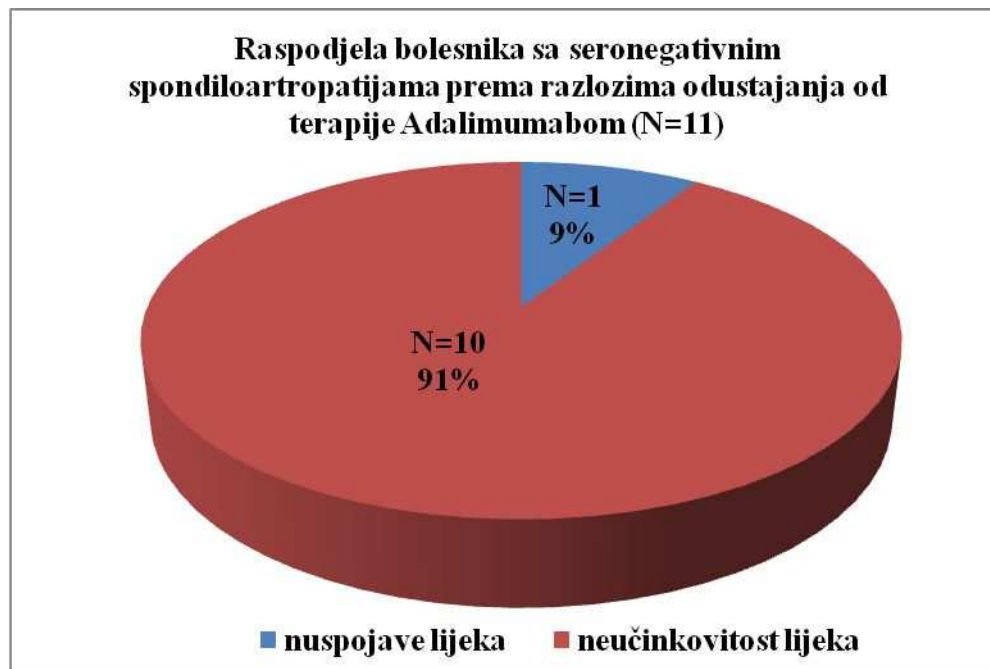
Slika 22. Raspodjela bolesnika sa SpA prema ostanku na terapiji prvim biološkim lijekom.

Na Slici 23 prikazana je raspodjela bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama na temelju ostanka na terapiji etanerceptom. Naime, od ukupno 21-og bolesnika koji su bili na terapiji navedenim lijekom njih 9 zahtijevalo je promjenu terapije (43%), a kao razlog odustajanja u svih pacijenata navodi se isključivo neučinkovitost lijeka.



Slika 23. Raspodjela bolesnika sa SpA prema ostanku na terapiji etanerceptom.

S druge strane, do promjene terapije je došlo kod 11 od ukupno 34 bolesnika koja su bila na terapiji adalimumabom (32,4%). Kao najčešći razlog odustajanja navodi se upravo neuspjeh terapije (u 10 od 11 bolesnika tj. 90,9%), a samo u jednog od 11 bolesnika (9,09%) kao razlog prekida terapije navodi se nuspojava, i to u obliku alergijskog dermatitisa, Slika 24.



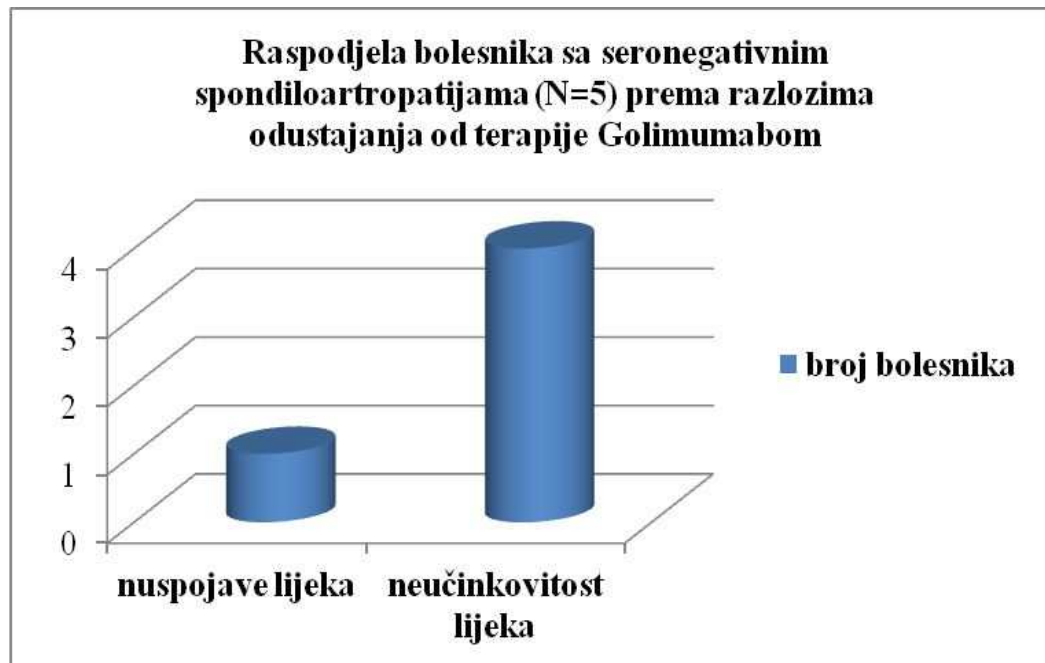
Slika 24. Razlozi odustajanja bolesnika sa SpA od terapije adalimumabom.

Također, u čak 50 % bolesnika (10 od ukupno 20) koji su u našem istraživanju bili na terapiji infliksimabom bila je nužna promjena lijeka tijekom vremena. Najčešći razlog odustajanja od terapije bio je neuspjeh terapije (7 od 10 pacijenata tj. 70%) dok su neželjeni štetni učinci na drugom mjestu s 30% (u 3 od 10 bolesnika), Slika 25. Od zabilježenih nuspojava spominju se infuzijska reakcija, pojava vaskulitičnih lezija na koži te jaka bol suprapubično.



Slika 25. Razlozi odustajanja bolesnika sa SpA od terapije infliksimabom.

Slično tome, od ukupno 5 bolesnika kod kojih je tijekom vremena došlo do prekida terapije golimumabom (5 od ukupno 22 pacijenta koji su bili na terapiji navedenim lijekom tj. 22,7% bolesnika) u četvero tj. njih 80% razlog nužnosti prekida je bio neuspjeh terapije, dok je samo u jednog od spomenutih 5 bolesnika (njih 20%) razlog prekida terapije bila bol u ramenu i subfebrilnost kao nuspojava, Slika 26.



Slika 26. Razlozi odustajanja od terapije golimumabom u bolesnika sa SpA.

Promjena terapije je bila nužna u jednog od 3 pacijenta koja su bili na terapiji tocilizumabom (33,3%), jednog od 2 bolesnika na terapiji ustekinumabom (50%) te u jedinog bolesnika koji je u promatranom periodu bio na terapiji rituksimabom, Tablica 12. Kod svih pacijenata kao razlog odustajanja od terapije navedenim lijekovima naveden je neuspjeh terapije.

Tablica 12. Broj bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama i njihovi razlozi odustajanja od terapije biološkim lijekovima - tocilizumabom, ustekinumabom i rituksimabom.

Lijek	Broj pacijenata	Razlog odustajanja od terapije
Tocilizumab	1 od 3 (33,3%)	Neuspjeh terapije
Ustekinumab	1 od 2 (50%)	Neuspjeh terapije
Rituksimab	1 od 1 (100%)	Neuspjeh terapije

Nasuprot tome, niti u jednog od 5 bolesnika koji su primali lijek certolizumab tijekom promatranog razdoblja nije bila nužna promjena terapije.

Kada smo usporedili lijekove obzirom na učestalost prekida terapije dokazali smo da su pacijenti češće odustajali od liječenja infliksimabom u odnosu na golimumab (p 0,015) te u odnosu na certolizumab (p 0,021). Uspoređujući nužnost prekida terapije utvrđena je značajna razlika i među rituksimabom i drugim lijekovima, ETA (p 0,017), ADA (p 0,010) te GOL (p 0,002). Isto tako, naši su ispitanici znatno češće prekidali terapiju ustekinumabom u odnosu na certolizumab (p 0,044).

U našem istraživanju, u razdoblju od svibnja 2005. do 01. siječnja 2016. godine, od ukupno 72 bolesnika s dijagnozom neke seronegativne spondiloartropatije (naglasak na AS, PsA i uSpA), 63,8% je bilo muškaraca, a 33,2% žena (slika 13). Do sličnih su rezultata došli i znanstvenici u nekoliko prethodnih istraživanja u kojima se postotak žena s navedenim dijagnozama kreće od 25 - 47% (3, 23, 45).

Također, što se raspodjele bolesnika prema pojedinim dijagnozama seronegativnih spondiloartropatija tiče, od ukupno 72 bolesnika 44,4% je bilo klasificirano kao psorijatični artritis, 31,9% kao nediferencirani spondiloartritis te najmanje, 23,6% kao ankilozantni spondilitis. Slično je navedeno i u studiji provedenoj u Sienni, Italija, gdje je 79,5% bilo bolesnika s dijagnozom PsA, a svega 20,5% s dijagnozom ankilozantnog spondilitisa, što odgovara našim podacima (23).

Prosječna dob naših bolesnika bila je $47,7 \pm 14$ godina. Za razliku od toga, prema podacima iz svjetske literature prosječna dob bolesnika oboljelih od seronegativnih spondiloartropatija na početku biološke terapije kretala se između 35,4 i 52. godine u pet neovisno provedenih istraživanja (3, 23, 31, 45, 56).

Promatrana 72 pacijenta su tijekom jedanaestogodišnjeg razdoblja praćenja primili ukupno 107 tretmana biološke terapije. Najčešće primjenjivan lijek u liječenju bolesnika sa SpA u našem istraživanju je adalimumab (31,7% slučajeva). Nakon njega slijede lijekovi golimumab (20,5%) te etanercept i infliksimab (18,7%).

Ti podaci nisu podudarni s onima iz druge dvije studije, u kojima je adalimumab treći odnosno drugi lijek po učestalosti primjene, nakon kombinacije infliksimaba i etanercepta (23) te nakon etanercepta (31).

Pratili smo prosječno trajanje terapije svakim pojedinim biološkim lijekom za sve bolesnike s dijagnozom neke od SpA pri čemu je zamijećeno da je prosječno trajanje terapije u naših bolesnika bilo najdulje uz lijek etanercept, te je iznosilo $35,55 \pm 25$

mjeseci. Na drugom mjestu s $30,44 \pm 24$ mjeseci nalazi se adalimumab, dok je infliksimab na trećem mjestu s $22,5 \pm 19$ navršenih mjeseci trajanja terapije. Golimumab i tocilizumab također pokazuju dobre rezultate u naših bolesnika s prosječnim trajanjem terapije $19,77 \pm 13$ i $17,33 \pm 8$ mjeseci, dok se certolizumab i ustekinumab kao relativno noviji lijekovi nalaze pri samom dnu s $6,70 \pm 3$ i $5,0 \pm 0$ navršenih mjeseci terapije. Lijek rituksimab je, zaključno, iznimno rijetko korišten u liječenju ovih bolesnika te je u čitavom razdoblju provođenja ovog istraživanja primjenjen samo u jednog bolesnika u trajanju od svega 2 mjeseca.

Ti podaci podudaraju se s onima iz studije napravljene u Koreji, u razdoblju od 2002. - 2011. godine u kojoj je utvrđeno da nema statistički značajne razlike među trima osnovnim biološkim lijekovima (infliksimabom, adalimumabom i etanerceptom) u liječenju bolesnika s AS-om (31).

S druge strane, u studiji provedenoj u Helsinkiju, Finska u razdoblju od 2004. do 2011. godine najbolji učinak od svih lijekova pokazao je etanercept, dok se adalimumab i infliksimab nalaze nakon njega na drugom odnosno trećem mjestu prema uspješnosti (3). I u švedskoj studiji napravljenoj u razdoblju od 1999. - 2008. godine se, kao i u prethodnoj studiji, etanercept pokazao kao uspješniji lijek u liječenju bolesnika s AS-om od infliksimaba, s duljom stopom ostanka (45).

Nasuprot tome, u studiji provedenoj u Sienni, Italija u razdoblju od 2008. do 2014. godine najdulje prosječno trajanje terapije zabilježeno je za lijek infliksimab $33,3 \pm 25,9$ mjeseci, na drugom mjestu nalazi se etanercept s $28,5 \pm 23,9$ mjeseci, dok je na trećem mjestu lijek adalimumab sa svega $14,6 \pm 14,2$ mjeseci prosječnog korištenja terapije. U istom istraživanju je, što se prosječnog trajanja terapije tiče, utvrđena značajna razlika samo između etanercepta i infliksimaba (u korist infliksimaba), dok među drugim lijekovima nije ustanovljena nikakva razlika (23).

Iz navedenog se može zaključiti da je biološka terapija iznimno uspješna u

liječenju bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama te da je prosječno trajanje biološke terapije u našem istraživanju i Kliničkom bolničkom centru Split u liječenju istih približno jednako kao i u drugim svjetskim centrima, ali i da, iako lijek Etanercept pokazuje najdulje prosječno trajanje terapije u ovih bolesnika, statistički značajne razlike među biološkim lijekovima u liječenju seronegativnih spondiloartropatija u našem istraživanju ipak nema.

Također, zabilježeno je da, kod nekoliko najčešće primjenjivanih bioloških lijekova (ETA, ADA, INF), najbolju stopu ostanka pokazuju pacijenti starije dobi do 30 godina, što upravo taj parametar definira kao bitan prediktor uspješnosti biološke terapije, što je u korelaciji s već postojećim svjetskim podacima (47).

Što se usporedbe stope ostanka na biološkoj terapiji između bolesnika sa SpA i RA tiče, u postojećoj literaturi je vidljivo da je biološka terapija značajno uspješnija u liječenju seronegativnih spondiloartropatija nego li u liječenju reumatoidnog artritisa, s duljim prosječnim trajanjem terapije. U nizu provedenih svjetskih studija u Italiji, Španjolskoj i Norveškoj je utvrđena statistički značajna razlika između trajanja biološke terapije kod spomenutih dviju skupina bolesnika, u korist seronegativnih spondiloartropatija (23, 48, 49, 50). I u studiji provedenoj u Koreji uočeno je da je biološka terapija uspješnija u liječenju bolesnika s ankilozantnim spondilitisom nego li u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritisom. Naime, čak 79% bolesnika s AS-om je nakon dvije godine i dalje bilo na terapiji određenim biološkim lijekom, dok je samo 44% bolesnika s RA bilo na istoj nakon kraćeg vremenskog razdoblja praćenja od jedne godine (31).

I u našem istraživanju je, od ukupno 8 primjenjenih lijekova u promatranom razdoblju, njih čak 75% pokazalo dulje prosječno trajanje terapije kod bolesnika s nekom od SpA, a pri tome se posebno ističu lijekovi etanercept, adalimumab i golimumab. Iznimke su lijekovi infliksimab i rituskimab, koji pokazuju dulje prosječno trajanje terapije kod bolesnika s reumatoidnim artritisom (tablica 11). Ipak,

statističkom analizom utvrđeno je da značajne razlike u trajanju biološke terapije između ovih dviju skupina bolesnika ipak nema.

U našem istraživanju je, tijekom jedanaestogodišnjeg razdoblja praćenja, u 31% bolesnika došlo do prekida terapije prvim biološkim lijekom, te je isti mijenjan jednom ili više puta. Tako je od ukupno 107 primijenjenih različitih tretmana biološke terapije u navedenom razdoblju 32,7% bilo primijenjeno kao drugi, treći ili slijedeći biološki lijek po redu. Kao najčešći razlog prekida terapije pokazala se upravo neučinkovitost lijeka s čak 86,8%, dok su neželjeni štetni učinci na drugom mjestu s 13,2%. Među njima se spominju infuzijska reakcija, subfebrilnost, pojava difuznih bolova u tijelu kao i pojava vaskulitičnih lezija na koži.

Slično tome, u talijanskoj studiji provedenoj u Sienni prekid terapije je bio nužan u 27,7% slučajeva, a upravo je neuspjeh terapije označen kao razlog prekida u 53,1% bolesnika, dok su nuspojave na drugom mjestu uzroka s 9,8% (23). Slično navode i brojne druge svjetske studije, gdje se postotak učestalosti promjene biološke terapije kreće od 15 - 39% (38, 51).

Iznimka je već spomenuta korejska studija u kojoj je također samo 21% (65 od ukupno 310) bolesnika zahtijevalo promjenu biološke terapije, ali se u njoj kao najčešći razlog nužnosti promjene ističu neželjeni štetni učinci u 39,7% pacijenata, dok je neučinkovitost terapije na drugom mjestu s 33,3% (31).

Kod naših bolesnika upravo lijek infliksimab pokazuje najveću učestalost prekida terapije u čak 50% bolesnika, u usporedbi s 22,7% prekida na terapiji golimumabom i 0% kod terapije certolizumabom. Nakon navedenog lijeka slijedi etanercept čija je terapija prekinuta u 43% bolesnika te adalimumab s 32,4%.

Slično je zabilježeno u spomenutoj talijanskoj studiji u kojoj je najviše prekida terapije također zabilježeno za lijek infliksimab u 38,2% pacijenata. Na drugom

mjestu prema učestalosti prekida terapije nalazi se lijek adalimumab s 28,9% dok je na trećem mjestu etanercept čija je terapija prekinuta u 22,8% bolesnika (23).

Što se učestalosti razvoja zloćudnih neoplazmi kao moguće nuspojave biološke terapije tiče, ista je zabilježena u 3,7% i 7% pacijenata u dva provedena istraživanja (23, 31). Za razliku od toga, u našem istraživanju tijekom čitavog razdoblja praćenja pojava hematoloških ili drugih solidnih zloćudnih tumora nije zabilježena niti u jednog od promatrana 72 bolesnika (0%).

U jedanaestogodišnjem razdoblju ovog istraživanja, provedenog od svibnja 2005. do 01. siječnja 2016. godine, praćena je stopa ostanka to jest učinkovitost i tolerabilnost pojedinih bioloških lijekova u liječenju bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama liječenih na Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split te su doneseni slijedeći zaključci:

1. Udio muškaraca naspram žena oboljelih od seronegativnih spondiloartropatija u našem istraživanju (63,8% vs 36,2%) ide u korist muškaraca.

2. Najčešće primjenjivani lijekovi u liječenju bolesnika sa SpA su adalimumab u 31,7%, golimumab u 20,5% te etanercept i infliksimab u 18,7% slučajeva.

3. Iako je najdulje prosječno trajanje terapije zabilježeno za lijek etanercept, dok se lijekovi adalimumab i infliksimab nalaze na drugom odnosno trećem mjestu prema duljini trajanja terapije, značajne razlike među ispitivanim lijekovima u liječenju bolesnika sa SpA ipak nema.

4. Najbolji odgovor na terapiju pokazuju upravo bolesnici mlađe životne dobi (24 - 30 godina).

5. Iako je trajanje biološke terapije prosječno dulje u bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama nego li u bolesnika s reumatoidnim artritismom u čak 6 od 8 ispitivanih lijekova, nismo uspjeli dokazati razliku u trajanju biološke terapije među tim dvjema skupinama bolesnika.

6. Prekid biološke terapije je bio nužan u 31% naših bolesnika. Kao najčešći razlog nužnosti promjene ističe se neučinkovitost lijeka to jest neuspjeh terapije u čak 86,8% bolesnika, dok su neželjeni štetni učinci na drugom mjestu razloga sa svega 13,2%. Među njima posebno se ističu infuzijska reakcija, subfebrilnost, pojava difuznih bolova u tijelu kao i pojava vaskulitičnih lezija na koži.

7. Pojava hematoloških ili drugih solidnih zloćudnih tumora kao moguća nuspojava biološke terapije nije zabilježena niti u jednog bolesnika tijekom promatranog razdoblja.

8. Od svih promatranih lijekova najveću učestalost prekida terapije u našem istraživanju pokazuje lijek infliksimab čija je terapija prekinuta u čak 50% od bolesnika, dok terapija certolizumabom nije prekidana niti u jednog bolesnika (0%).

CILJ ISTRAŽIVANJA: Cilj ovog istraživanja je bio dobiti podatke o stopi ostanka bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom na biološkoj terapiji, usporediti prosječno trajanje terapije između tih bolesnika i bolesnika sa reumatoidnim artritisom kao i utvrditi učestalost i najčešće razloge prekida terapije.

MATERIJALI I METODE: Obuhvaćena su 72 bolesnika s dijagnozom neke od seronegativnih spondiloartropatija liječena biološkom terapijom u sklopu KBC-a Split u razdoblju od svibnja 2005. do 01. siječnja 2016. godine. Podaci su prikupljeni iz arhive povijesti bolesti Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju i Kliničkog bolničkog centra Split.

REZULTATI: Od ukupnog broja bolesnika sa SpA (N=72) 46 je bilo muškaraca (63,8%), a 22 žene (36,2%). 44,4% je bilo klasificirano kao psorijatični artritis, 31,9% kao nediferencirani spondiloartritis te najmanje, 23,6% kao ankilozantni spondilitis. Prosječna dob naših bolesnika bila je 47,7 godina (24-71 godinu). Najdulje prosječno trajanje biološke terapije zabilježeno je za lijek etanercept ($35,55 \pm 25$ mjeseci), dok se lijekovi adalimumab ($30,44 \pm 24$ mjeseci) i infliksimab ($22,5 \pm 19$ mjeseci) nalaze na drugom i trećem mjestu prema duljini trajanja terapije. Ipak, statistički značajna razlika među ispitivanim lijekovima u liječenju SpA nije utvrđena ($p = 0,146$), kao što nema ni značajne razlike u trajanju biološke terapije između bolesnika s RA i SpA ($p = 0,926$). Najdulje prosječno trajanje terapije pokazuju bolesnici mlađe životne dobi (24 - 30 godina). U 31% bolesnika je došlo do prekida terapije prvim biološkim lijekom. Tako je od ukupno 107 primjenjenih različitih tretmana biološke terapije 32,7% bilo primjenjeno kao drugi, treći ili slijedeći biološki lijek po redu. Kao najčešći razlog prekida terapije pokazala se neučinkovitost lijeka s čak 86,8%, dok su nuspojave na drugom mjestu s 13,2%. Od njih se spominju infuzijska reakcija, subfebrilitet, pojava difuznih bolova u tijelu kao i pojava vaskulitičnih lezija na koži, dok pojava hematoloških ili drugih solidnih zloćudnih tumora nije zabilježena niti u jednog od promatrana 72 bolesnika. Lijek infliksimab pokazuje najveću učestalost prekida terapije u 50% bolesnika, u usporedbi s 22,7% prekida na terapiji golimumabom i 0%

kod terapije certolizumabom.

ZAKLJUČAK: Najčešće primjenjivan lijek u liječenju SpA je adalimumab, a najdulje prosječno trajanje terapije zabilježeno je za lijek etanercept. Ipak, nema značajne razlike u duljini trajanja terapije među pojedinim biološkim lijekovima u liječenju SpA, kao što nema ni značajne razlike što se trajanja biološke terapije između RA i SpA bolesnika tiče. Najbolji odgovor na terapiju pokazuju mlađi bolesnici. Prekid biološke terapije je bio nužan u 31% bolesnika, a kao najčešći razlog nužnosti prekida ističe se neuspjeh terapije dok su nuspojave lijekova na drugom mjestu razloga. Pojava hematoloških ili solidnih zloćudnih tumora kao nuspojava nije zabilježena niti u jednog bolesnika. Najveću učestalost prekida terapije pokazuje lijek infliksimab, a najmanju lijek certolizumab.

Ključne riječi: Stopa ostanka, biološka terapija, seronegativne spondiloartropatije

Drug retention rates of biological therapy in patients with seronegative
spondiloarthropaties - data from the Register of Rheumatology and Clinical
Immunology Department of Clinical Hospital Centre Split

OBJECTIVES: The aim of this study was to define retention rate of biological therapy in patients with seronegative spondiloarthropaties (focus on AS, PsA, uSpA), to define prevalence and the main causes of biological treatment discontinuation but also to compare the mean therapy duration of biological therapy between RA and SpA patients.

METHODS: A census of 72 patients with SpA for the period from May 2005 to January 2016 has been conducted using hospital records for case identification.

RESULTS: This cross-sectional study included 72 patients with SpA. 46 of them were men (63.8%) and 22 women (36.2%). Also, 44.4% were classified as psoriatic arthritis, 31.9% as undifferentiated spondiloarthritis and 23.6% as ankylosing spondylitis. The mean age of our patients was 47.70 (24-71 years). The mean therapy duration was the longest for drug etanercept (35.55 ± 25 months), and drugs adalimumab (30.44 ± 24 months) and infliximab (22.5 ± 19 months) were situated on the 2nd and 3rd place according to the therapy duration. There is no statistically significant difference between drugs in SpA patients (p value 0.146), like there is no significant difference in therapy duration between RA and SpA patients (p value 0.926). The longest therapy duration showed younger patients from 24 to 30 years. 31% of patients discontinued therapy during time. 32,7% of total 107 different biological treatments were applied as second, third or other following drug in order. The main cause of drug discontinuation was inefficacy in 86.8% patients, and side effects were on the second place with 13.2%. The most common side effects were infusion reaction, subfebrility, diffuse body pain and occurrence of diffuse vasculitic lesions on the skin while occurrence of hematological or other solid malignancies has not been reported in any of our 72 patients during observational time. Drug

infliximab had the highest discontinuation rate with 50% in contrast to golimumab (22.7%) and certolizumab (0%).

CONCLUSION: The most commonly used drug in the therapy of SpA patients is adalimumab and the mean therapy duration was the longest for drug etanercept. The best therapy response showed younger SpA patients. There is no statistically significant difference between drugs in SpA patients according to therapy duration like there is no difference in therapy duration between SpA and RA patients. Treatment discontinuation occurred in 31% of patients and the main cause of drug discontinuation was inefficacy while side effects were on the second place. Hematological or other solid malignancies as side effects have not been reported in any of 72 patients. Drug infliximab showed the highest and drug certolizumab the lowest discontinuation rate.

Key words: Retention rate, biological therapy, seronegative spondyloarthropathies

1. Anić B, Markeljević J. Reumatske bolesti. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, urednici. Interna medicina. 4. Izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. Str. 1380 - 86.
2. Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S, Pantelidou K, Vafiadou E, Garantziotou V, i sur. Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. Clin Rheumatol. 2005;24(6):583-9.
3. Heinonen AV, Aaltonen JV, Joensuu JT, Lahteenmaki JP, Pertovaara MI, Romu MK, i sur. Effectiveness and drug survival of TNF inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis: A prospective Cohort Study. J Rheumatol. 2015; 42(12):2339-46.
4. François RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides. Curr Opin Rheumatol. 2001;13(4):255-64.
5. Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones EA, Kay L, Keat A, Meldrum KT, i sur. The British Society for Rheumatology Biologics Registers in Ankylosing spondylitis (BSRBR-AS) study: Protocol for a prospective cohort study of the long-term safety and quality of life outcomes of biologic treatment. BMC Musculoskelet Disord. 2015;11;16:347.
6. van der Linden S, van der Heijde D. Clinical aspects, outcome assessment, and management of ankylosing spondylitis and postenteric reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2000;12(4):263-8.
7. Wakefield D, Yates W, Amjadi S, McCluskey P. HLA-B27 Anterior Uveitis: Immunology and Immunopathology. Ocul Immunol Inflamm. 2016;31:1-10.
8. Tay-Kearney ML, Schwam BL, Lowder C, Dunn JP, Meisler DM, Vitale S, i sur. Clinical features and associated systemic diseases of HLA-B27 uveitis. Am J Ophthalmol. 1996;121(1):47-56.
9. Grubisić F, Jajić Z, Alegić-Karin A, Borić I, Jajić I. Advanced Clinical and Radiological Features of Ankylosing Spondylitis: Relation to Gender, Onset of First Symptoms and Disease Duration. Coll Antropol. 2015;39(4):927-34.

10. Hermann KG, Althoff CE, Schneider U, Zühlsdorf S, Lembcke A, Hamm B, i sur. Spinal changes in patients with spondyloarthritis: comparison of MR imaging and radiographic appearances. *Radiographics*. 2005;25(3):559-69.
11. Ahsan T, Erum U, Jabeen R, Khowaja D. Ankylosing Spondylitis: A rheumatology clinic experience. *Pak J Med Sci*. 2016;32(2):365-8.
12. Kocijan R, Muschitz C, Rech J. Anti-TNFs in axial spondyloarthritis. *Wien Med Wochenschr*. 2015;165(1-2):10-3.
13. Sari İ, Öztürk MA, Akkoç N. Treatment of ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci*. 2015;45(2):416-30.
14. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Mäkanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology*. 2004;111(2):352-6.
15. Giannotti E, Trainito S, Arioli G, Rucco V, Masiero S. Effects of physical therapy for the management of patients with ankylosing spondylitis in the biological era. *Clin Rheumatol*. 2014;33(9):1217-30.
16. Breathnach SM. Psoriatic arthritis: etiology and pathogenesis. U: JH Klippel, PA Dieppe, urednici. *Rheumatology*. 2.Izd. London: Mosby; 1998. Str.622.
17. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74(4):423-41.
18. Gupta R, Misra R. Microbe-triggered arthropathies: reactive arthritis and beyond. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(5):437-9.
19. Horton DB, Strom BL, Putt ME, Rose CD, Sherry DD, Sammons JS. Epidemiology of Clostridium difficile Infection-Associated Reactive Arthritis in Children: An Underdiagnosed, Potentially Morbid Condition. *JAMA Pediatr*. 2016;16:e160217.
20. Resende GG, Lanna CC, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Sampaio-Barros PD, da Silva JA, i sur. Enteropathic arthritis in Brazil: data from the Brazilian Registry of Spondyloarthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(6):452-9.

21. Peluso R, Di Minno MN, Iervolino S, Manguso F, Tramontano G, Ambrosino P, i sur. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:631408.
22. Zeidler H, Werdier D, Klauder A, Brinkmann S, Viswat M, Mones ML, i sur. Undifferentiated arthritis and spondylarthropathy as a challenge for prospective follow-up. *Clin Rheumatol.* 1987;6 Suppl 2:112-20.
23. Fabbroni M, Cantarini L, Caso F, Costa L, Pagano VA, Frediani B, i sur. Drug retention rates and treatment discontinuation among anti-TNF-alfa agents in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in clinical practice. *Mediators Inflamm.* 2014;862969.
24. Marusić M, Mihaljević S. Pharmacology of biologic medications. *Acta Med Croatica.* 2013;67(2):125-30.
25. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, i sur. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:582-91.
26. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, i sur. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2136-46.
27. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Golimumab, the newest TNF-alfa blocker, comes of age. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4):570-7.
28. Scott LJ. Etanercept: A review of its use in autoimmune inflammatory diseases. *Drugs.* 2014;74(12):1379-410.
29. Toussirot É. Biologics in spondyloarthritis: TNF-alfa inhibitors and other agents. *Immunotherapy.* 2015;7(6):669-81.
30. Van den Bosch F, Deodhar A. Treatment of spondyloarthritis beyond TNF-alpha blockade. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(5):819-27.
31. Ji-Hyuan Kang, Dong-Jin Park, Jeong-Won Lee, Kyung-Eun Lee, Lihui Wen, Tae-Jong Kim, i sur. Drug survival rates of tumor necrosing factor inhibitors in

patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Korean Med Sci.* 2014;29(9):1205-11.

32. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, i sur. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:442-52.

33. Dogra S, Khullar G. Tumor necrosis factor- α antagonists: Side effects and their management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79 Suppl 7:S35-46.

34. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Vrieze H, van Denderen JC, Dijkmans BA, i sur. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1252-4.

35. Armuzzi A, Lionetti P, Blandizzi C, Caporali R, Chimenti S, Cimino L. Anti-TNF agents as therapeutic choice in immune-mediated inflammatory diseases: focus on adalimumab. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014;27(1 Suppl):11-32.

36. Pradeep DJ, Keat AC, Gaffney K, Brooksby A, Leeder J, Harris C. Switching anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(11):1726-7.

37. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW, Bennett AN, Bryer DJ, Fraser AD, i sur. Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(6):897-90.

38. Grintborg B, Østergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, i sur. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1149-55.

39. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1241-8.

40. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis JC, i sur. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol.* 2008;35(7):1346-53.

41. Fafá BP, Louzada-Junior P, Tifton DC, Zandonade E, Ranza R, Laurindo I, i sur. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clin Rheumatol*. 2015;34(5):921-7.
42. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, i sur. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):354-60.
43. Borrás-Blasco J, Castera E, Cortes X, Martín-Alonso J, Rosique-Robles JD, Abad FJ. Dealing with the high cost of biological therapies: developing and implementing a biological therapy prioritization protocol for ankylosing spondylitis patients in a tertiary hospital. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015;53(12):997-1004.
44. Tsifetaki N, Migkos MP, Papagoras C, Voulgari PV, Athanasakis K, Drosos AA. Counting costs under severe financial constraints: A cost-of-illness analysis of spondyloarthropathies in a tertiary hospital in Greece. *J Rheumatol*. 2015;42(6):963-7.
45. Kristensen LE, Karlsson JA, Englund M, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(10):1362-9.
46. Lord PA, Farragher TM, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL, i sur. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):563-70.
47. Busquets N, Tomero E, Descalzo MÁ, Ponce A, Ortiz-Santamaría V, Surís X, i sur. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):1999-2004.
48. Carmona L, Gómez-Reino JJ, BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R72.

49. Scirè CA, Caporali R, Sarzi-Puttini P, Frediani B, Di Franco M, Tincani A, i sur. Drug survival of the first course of anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis: analysis from the MonitorNet database. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6):857-63.
50. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, i sur. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2008;15;59(2):234-40.
51. Konttinen L, Tuompo R, Uusitalo T, Luosujärvi R, Laiho K, Lähteenmäki J, i sur. Anti-TNF therapy in the treatment of ankylosing spondylitis: the Finnish experience. *Clin Rheumatol*. 2007;26(10):1693-700.

OSOBNİ PODACI

IME I PREZIME: Matea Dragun

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 06. svibnja 1992. godine, Split, Republika Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Pujanke 57, 21 000, Split

TELEFON: +385 95 390 6118

E-ADRESA: matea.dragun5@gmail.com

OBRAZOVANJE

1998. - 2006. Osnovna škola “Pujanki”, Split

2006. - 2010. IV. Gimnazija “Marko Marulić”, Split

2010. ---> Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Vozač B kategorije

Aktivno služenje engleskim jezikom

Poznavanje talijanskog jezika

NAGRADE

2011. - 2016. Stipendija Nacionalne zaklade za potporu učeničkom i studentskom standardu

2015. Dekanova nagrada za akademsku godinu 2013./2014.

2016. Rektorova nagrada za izvrsnost za akademsku godinu 2014./2015.

OSTALE AKTIVNOSTI

Članica Međunarodne udruge studenata medicine IFMSA Croatia i aktivna članica studentske udruge studenata medicine CroMSIC Split

2012. - 2016. – sudjelovanje u tečajevima organiziranim u studentskoj udruzi CroMSIC kao što su tečajevi kirurškog šivanja, tečaj obrade rane, tečaj BLS-a (Basic Life Support) i tečaj ALS-a (Advanced Life Support)

Akadska godina 2014./2015. i 2015./2016. - demonstratorica na Katedri za anatomiju studentima medicine, stomatologije i medicine na engleskom jeziku

01.08.2014. - 31.08.2014. - profesionalna IFMSA razmjena studenata, odsjek Anesteziologije i intenzivne skrbi, University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Češka Republika

2015. - sudjelovanje u tečaju trajne edukacije “Hitna stanja u ORL” u Splitu te kongresu “Budućnost zdravstvene industrije” u Zagrebu

16.05.2016. - 20.05.2016. - klinička praksa na odjelu Ginekologije i opstetricije Opće bolnice Šibenik

2016. - sudjelovanje u realizaciji projekta “Natjecanje u kliničkim vještinama” održanog 04. i 05. lipnja 2016. godine u Splitu kao član Povjerenstva

01.09.2016. - 30.09.2016. - profesionalna IFMSA razmjena studenata, odsjek Opće interne medicine, Hospital San Rafael, Cadiz, Španjolska