

Autoimune bolesti i farmakoterapija

Doc. Dr.sc. Arijana Meštrović, Mpharm, FFIP





Autori

Doc .dr. sc. Arijana Meštrović, MPharm, FFIP

Tihana Brkić, mag.pharm.

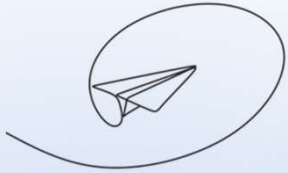
Sanja Vučanović-Palija, mag.pharm.

Jasenska Plantak Kotur, mag.pharm., univ. mag. pharm. klin. farm.

Maja Radovanlija, mag.pharm., univ. mag. pharm. klin. farm.

Ana Zovko, mag.pharm., univ. mag. kliničke farmacije

mr. ph. spec. Tamara Šuljan, mag.pharm.



*Imunitet

Imunost (lat. immunitas = otpornost, neprijemljivost), tj. sposobnost organizma da se odupre djelovanju stranih tvari (antigena).

Dvije su temeljne vrste obrambenih mehanizama:

- nespecifični (urođen)
- specifični (stečen) – zaštita od patogena i tumora.
- Imunološka reakcija je nužna za preživljavanje
- Zaštita od infekcije, odnosno zaraznih bolesti je osnovna uloga imunološkog sustava



* Što danas znamo o imunitetu?

Prema izvršnim mehanizmima dva oblika obrambenih reakcija:
humoralna obrana posredovana topljivim tvarima u tjelesnim tekućinama
i **celularna obrana** posredovana stanicama.

Humoralni posrednici obrane mogu biti **nespecifični**, uvijek prisutni bez obzira na antigen, ili **specifični, antigenom inducirani, promjenljivi posrednici (protutijela)**.
Stanični mehanizmi, agresivni ili neagresivni, djeluju putem hiperplazije, fagocitoze, citotoksičnosti ili reakcije odbacivanja transplantata

Nespecifična (urođena) imunost
Otpornost na strane tvari svojstvena organizmu koji s tim antigenima nije došao ranije u dodir. Nije specifično usmjerena baš protiv tog antigena, niti ostavlja sjećanje na njega. Prva liniju obrane od rođenja - zaštita protiv većine mikroorganizama. Temelji se na **anatomskim, fiziološkim, fagocitnim zaprekama i na upali**. Spol, dob, genetska podloga, prehrana, razne bolesti imunosupresivne i imunostimulacijske tvari utječu na urođenu imunost

Specifična (stečena) imunost

Nadograđena na nespecifičnu, toliko su integrirane da ih je nemoguće odijeljeno promatrati. Zajedničkim djelovanjem postižu puno djelotvorniju ukupnu obranu.

Vrućica, sadržaj kisika, pH u tkivima

U izvanstaničnoj tekućini u nespecifičnoj obrani: lizozim, interferon, beta-lizin, C-reaktivni protein

U mastocitima i bazofilnim leukocitima u toku anafilaktične reakcije: histamin, serotonin

*Temeljne značajke imunološke reakcije

Imunološki sustav nije lokaliziran, već se sastoji od limforetikularnih organa i tkiva difuzno raspoređenih u tijelu. (organi, pokretne i nepokretne stanice, geni i molekule)

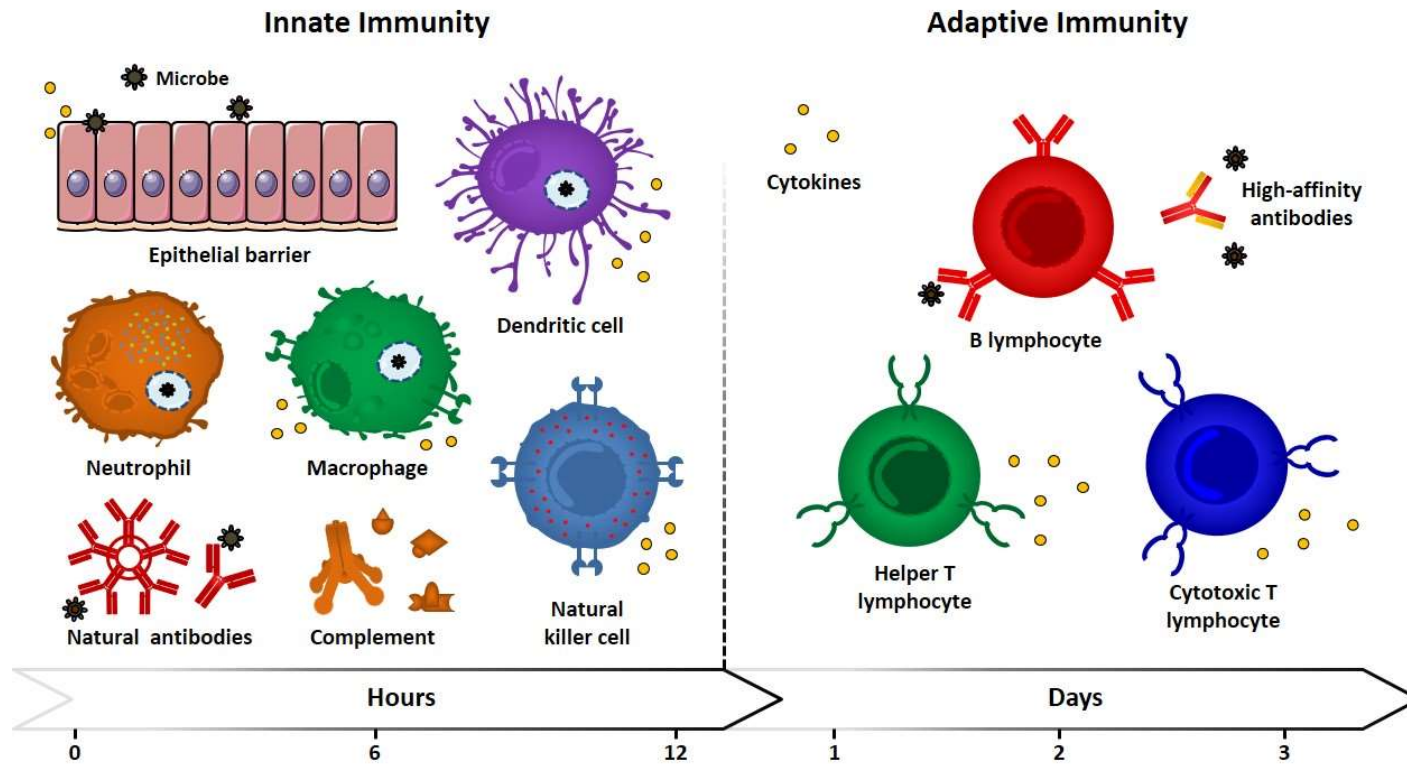
U čovjeka je masa imunološkog sustava oko 1 kg i osnovu mu čini oko 10^{12} limfocita, od kojih dnevno propada, ali se i obnavlja 10^7 .

Vjeruje se da organizam može stvoriti ukupno čak 10^{11} različitih molekula protutijela, ali ne sve u isto vrijeme. Imunološki sustav i način njegova reagiranja su toliko kompleksni da se mogu usporediti sa živčanim sustavom.

Imunološka reakcija može biti temelj obrane i otpornosti, ali i imunološke preosjetljivosti i autoimunosti.

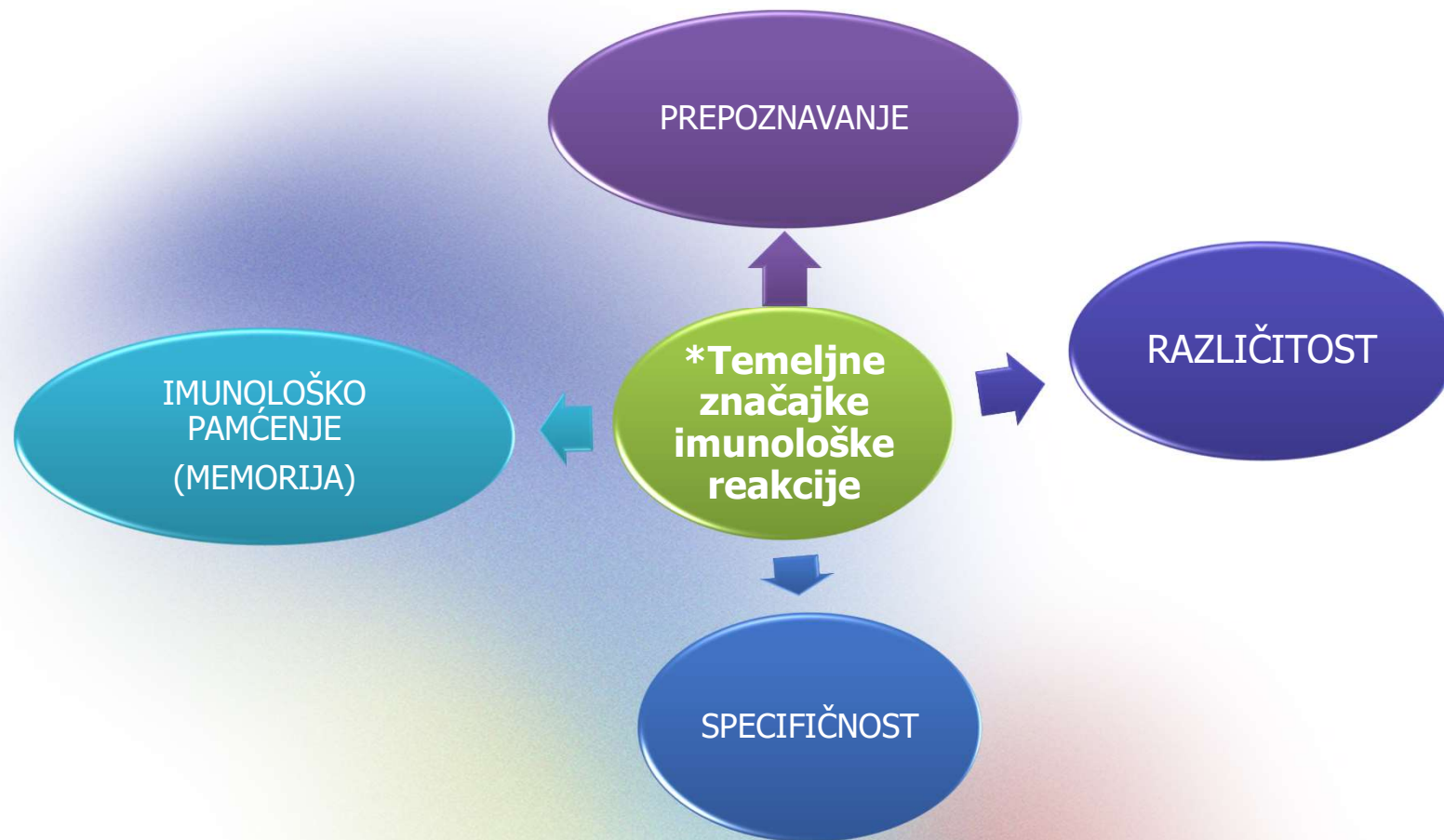
BIOLOGIJA IMUNOG ODGOVORA Biology of the Immune Response (Jasenka Karamčić, Zehra Dizdarević, Bećir Heljić, Amy Friedman, Renata Milardović, 2010)

Infekcije- imunološki odgovor - mikrobiom našeg organizma



Pifferi C. Overview of Immune Responses : A Primer. GlycoPedia.

*Osnovne značajke imunološkog odgovora



*Istraživanja se provode o mogućoj ulozi psihološkog stresa i hormona povezanih sa stresom u patogenezi autoimunih bolesti.

Pretpostavlja se da stresom potaknuti neuroendokrini hormoni dovode do imunološke disregulacije, što u konačnici rezultira autoimunom bolešću, mijenjanjem ili pojačavanjem proizvodnje citokina.

Liječenje autoimune bolesti treba uključivati upravljanje stresom i bihevioralne intervencije kako bi se spriječila imunološka neravnoteža povezana sa stresom.

S autoimunim bolesnicima treba razgovarati o različitim reakcijama na stres, a obvezni upitnici o čimbenicima okidača trebaju osim infekcije, traume i drugih uobičajenih okidača uključiti i psihički stres.

Imunostimulatori i imunosupresivi

Imunomodulatori

- prirodni ili sintetski produkti koji modificiraju odgovor imunološkog sustava
- klasificiraju se u dvije grupe: imunostimulatori i imunosupresivi

Imunostimulatori

- aktiviraju i potiču različite elemente imunološkog sustava i razinu imunološkog odgovora (npr. stimuliranjem fagocitoze, sustava komplementa, otpuštanje alfa- i gama- interferona, T i B limfocita, specifičnih protutijela i citokina)
- poboljšavaju imunološke obrambene procese uslijed infektivnih bolesti, karcinoma i imunodeficijencije
- imunostimulativno djelovanje mogu imati bakterijski produkti, složeni ugljikohidrati, cjepiva, lijekovi, nutritivni faktori, životinjski i biljni ekstrakti

Imunosupresivi

- inhibiraju ili smanjuju intenzitet imunološkog odgovora organizma kako bi se spriječili negativni učinci imunoloških procesa na zdrave stanice i tkiva
- imunosupresivni lijekovi imaju primjenu u liječenju autoimunih bolesti (npr. reumatoidnog artritisa, psorijaze, upalnih bolesti crijeva, multiple skleroze) i transplantaciji stanica, tkiva i organa
- imunosupresivno djelovanje mogu imati i biljni produkti

Imunostimulatori - Klasifikacija i popis lijekova imunostimulirajućeg djelovanja i njihove indikacije

IMUNOSTIMULATORI	
	INDIKACIJE
Stimulirajući faktori: <ul style="list-style-type: none"> - filgrastim - pegfilgrastim - lipegfilgrastim 	neutropenije (primjena citotoksične kemoterapije; uznapredovala HIV infekcija; teška kongenitalna, ciklička ili idiopatska neutropenija; mobilizacija progenitorskih stanica iz periferne krvi)
Interferoni:	
<ul style="list-style-type: none"> - interferon beta-1a - interferon beta-1b 	multipla skleroza
<ul style="list-style-type: none"> - peginterferon alfa-2a - peginterferon alfa-2b 	kronični hepatitis B i C
<ul style="list-style-type: none"> - peginterferon beta-1a 	multipla skleroza
Ostali:	
<ul style="list-style-type: none"> - glatiramer acetat 	multipla skleroza
<ul style="list-style-type: none"> - BCG vakcina 	neinvazivni urotelni karcinom mokraćnog mjehura
<ul style="list-style-type: none"> - pleriksafor 	mobilizacija krvotvornih matičnih stanica u perifernu krv u svrhu autologne transplantacije kod odraslih bolesnika s limfomom ili multiplim mijelomom
<ul style="list-style-type: none"> - tasonermin 	sprječavanje ili odgoda amputacije, palijativna terapija kod neresektabilnog sarkoma mekog tkiva udova

Prilagođeno prema: Bencarić L, Registar lijekova u Hrvatskoj 2022, Udruga poslodavaca u zdravstvu, Medicinska naklada, Zagreb 2022; HZZO, Osnovna lista lijekova; Registar lijekova Bosne i Hercegovine 2022; Lista lijekova Republike Srpske 2022

Imunosupresivi - Klasifikacija i popis imunosupresivnih lijekova i njihove indikacije

IMUNOSUPRESIVI	
Selektivni	<ul style="list-style-type: none"> - mikofenolna kiselina, antitimocitni imunoglobulin, sirolimus, everolimus (imunosupresija kod transplantacije solidnih organa) - leflunomid (reumatoidni i psorijatični artritis) - natalizumab, fingolimod, teriflunomid, alemtuzumab, okrelizumab, kladribin, siponimod, ofatumumab (multipla skleroza) - apremilast (psorijaza, psorijatični artritis, Behcetova bolest) - vedolizumab (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) - ekulizumab, ravulizumab (paroksizmalna noćna hemoglobinurija, hemolitičko-uremijski sindrom) - JAK inhibitori: baricitinib, tofacitinib, upadacitinib (reumatoidni i psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis, ulcerozni kolitis, juvenilni idiopatski artritis, atopijski dermatitis)
Inhibitori TNF-alfa	<ul style="list-style-type: none"> - infliksimab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab- pegol (reumatoidni artritis, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, ankilozantni spondilitis, psorijaza) - belimumab (sistemski eritematozni lupus)
Inhibitori interleukina	<ul style="list-style-type: none"> - tocilizumab (reumatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis), ustekinumab (plak psorijaza, psorijatični artritis, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis), sekukinumab, iksekizumab (plak psorijaza, psorijatični artritis, aksijalni spondiloartritis) - guselkumab, risankizumab (plak psorijaza, psorijatični artritis), - baziliksimumab (prevencija akutnog odbacivanja organa kod transplantacije bubrega)
Inhibitori kalcineurina	<ul style="list-style-type: none"> - ciklosporin, takrolimus (imunosupresija kod transplantacije solidnih organa)
Ostali	<ul style="list-style-type: none"> - azatioprin (transplantacija organa, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, reumatoidni artritis...) - metotreksat (reumatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis, psorijaza, Crohnova bolest) - lenalidomid (multipli mijelom, mijelodisplastični sindrom, folikularni limfom), pirfenidon (idiopatska plućna fibroza) - pomalidomid (multipli mijelom) - dimetil fumarat (multipla skleroza; umjerena do teška plak psorijaza)

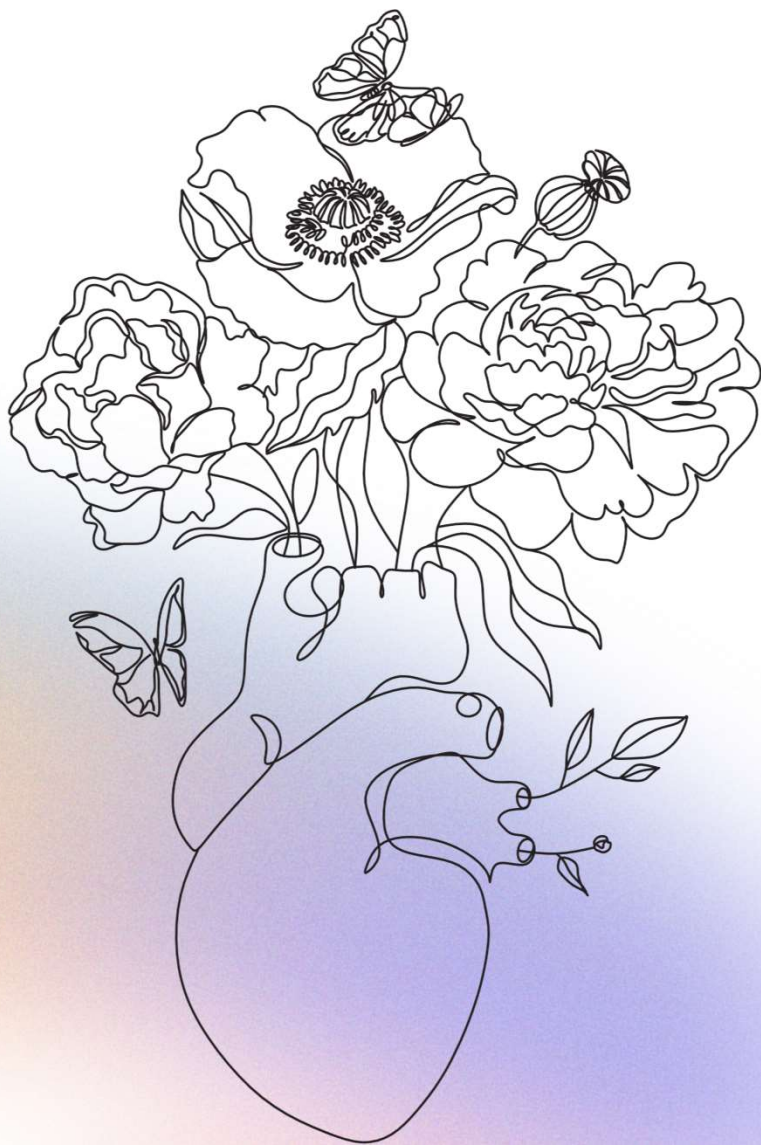
Prilagođeno prema: Bencarić L, Registar lijekova u Hrvatskoj 2022, Udruga poslodavaca u zdravstvu, Medicinska naklada, Zagreb 2022; HZZO, Osnovna lista lijekova; Registar lijekova Bosne i Hercegovine 2022; Lista lijekova Republike Srpske 2022

Uloga farmaceuta u zaštiti i skrbi za pacijente koji primjenjuju imunostimulanse i imunosupresive

Edukacija, prevencija i pravovremeno prepoznavanje i liječenje, te praćenje :

- infekcija
 - nuspojava i rizika terapije
- (metaboličkih, nefroloških, hepatoloških, hematoloških, neuroloških, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih, gastroenteroloških, onkoloških)
 - interakcija lijekova
- potreba za adjuvantnom terapijom
- savjetovanje prilikom vakcinacije





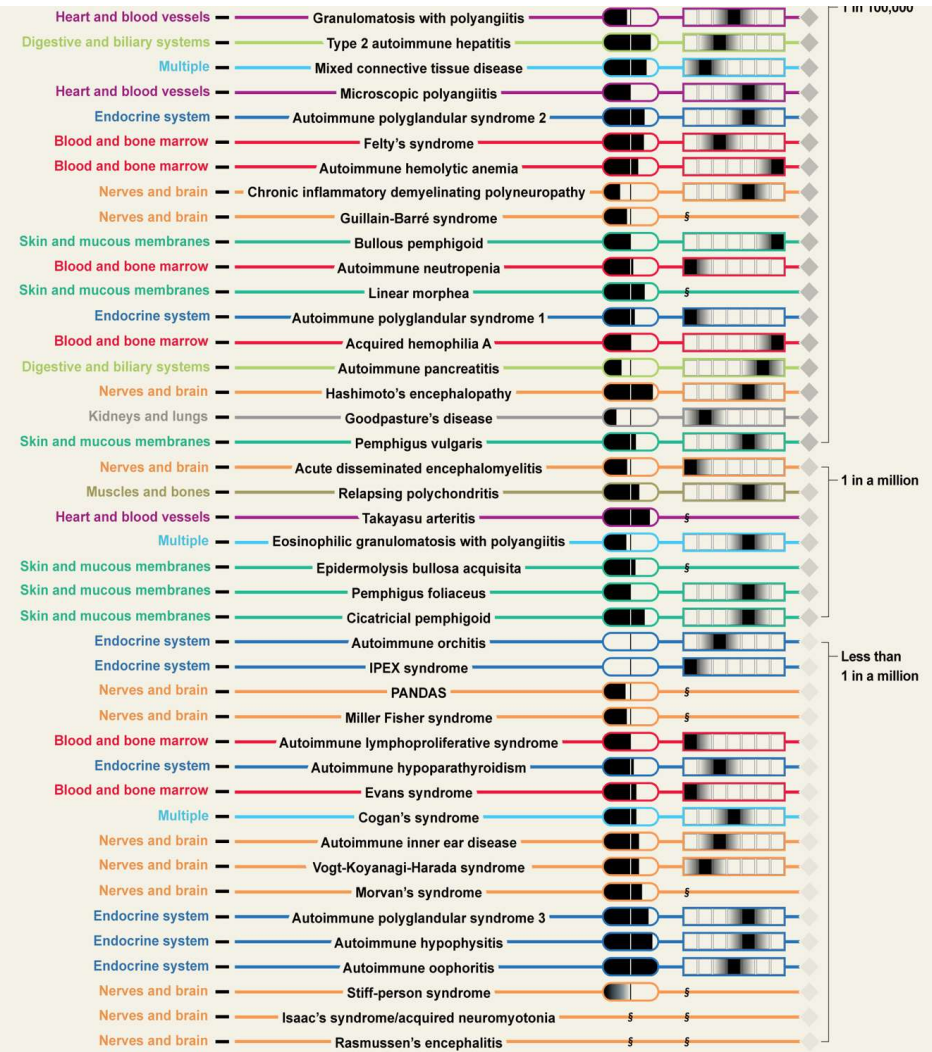
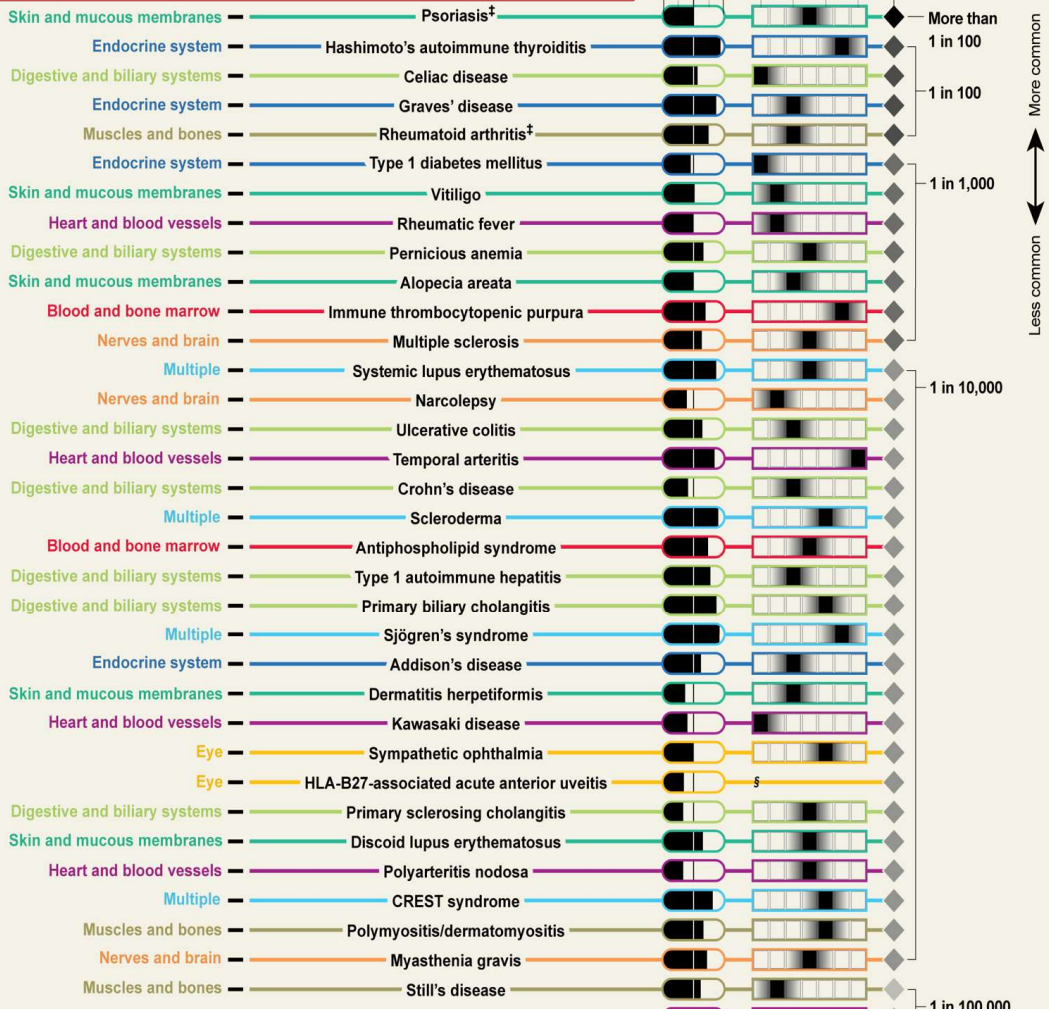
Autoimunost

- **pretjerana i nekontrolirana aktivnost imunološkog sustava usmjerena protiv vlastitih tkiva**
- **opisano je više od 80 različitih autoimunih bolesti**
- točni mehanizmi autoimunih bolesti još uvijek nisu razjašnjeni
- **genetika i vanjski faktori (infekcije, lijekovi, stres, ozljede)** u razvoju autoimunih bolesti imaju ključnu ulogu.
- **regulatorne T-stanice**, čija je zadaća modulacija imunološkog sustava i održavanje **tolerancije na vlastite tkivne antigene**, kada se poremete, uzrokuju razvoj pretjeranih autoimunih reakcija u organizmu.
- **autoimune reakcije se pojačavaju** i posljedično dolazi do **oštećenja raznih tkiva i organa** u tijelu te pojave karakterističnih **kliničkih znakova i simptoma**.

MAIN BODY PART AFFECTED

DISORDER

Jen Christiansen (*graphic*); Miriam Quick (*research*); Updated Assessment of the Prevalence, Spectrum and Case Definition of Autoimmune Disease," by Scott M. Hayter and Matthew C. Cook, in *Autoimmunity Reviews*, Vol. 11; August 2012



* Prevalence data may reflect biological sex or gender identity. Information on nonbinary categories was not published.

† Data to support the age for most autoimmune diseases are spotty, and a number of diseases peak at more than one age. This column presents the mean age of onset as published in 2012.

‡ Psoriasis and rheumatoid arthritis data used here are more recent than the rest of the diseases.

§ Data not available.

Autoimune bolesti trigerirane COVID-19

A list of autoimmune diseases and autoantibodies associated with COVID-19 infection.

Autoimmune disease/syndromes secondary to COVID-19 infection	Circulating autoantibodies reported in COVID-19 patients
Guillain-Barré syndrome	Anti-nuclear antibodies (ANA)
Miler Fisher Syndrome (MFS)	Anti-cardiolipin (aCL) antibodies
Antiphospholipid syndrome	Anti-β2 glycoprotein 1 (aβ2GP1) antibodies
Immune thrombocytopaenic purpura	Anti-MDA5 antibodies
systemic lupus erythematosus (SLE)	Anti RBC antibodies (direct anti globulin)
Kawasaki disease	LAC –lupus anticoagulant
Cold agglutinin disease & autoimmune hemolytic anemia	Antiprothrombin IgM
Neuromyelitis optica	Antiphosphatidylserine IgM/IgG
NMDA-receptor encephalitis	Antiannexin V IgM/IgG
Myasthenia gravis	Anti-GD1b antibodies
Type I diabetes	Anti-heparin PF4 complex antibody
Large vessel vasculitis & thrombosis	pANCA AND cANCA
Psoriasis	Anti-CCP antibodies
Subacute thyroiditis	
Graves' disease	
Sarcoidosis	
Inflammatory arthritis	

Halpert, G., & Shoenfeld, Y. (2020). SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmunity reviews*, 19(12), 102695. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102695>

Pretraživanje literature u bazama podataka PubMed i Scopus od 12/2019. do 9/2021. identificiralo je 99 pacijenata koji su ispunili specifične dijagnostičke/klasifikacijske kriterije i/ili nomenklaturu za svaku reumatsku autoimunu bolest. Najčešće prijavljene bolesti bile su vaskulitis i artritis.

Idiopatske upalne miopatije, sistemski eritematozni lupus i sarkoidoza također su zabilježeni u ograničenog broja pacijenata, kao i izolirani slučajevi sistemske skleroze i Stillove bolesti u odrasloj dobi.

Ovi nalazi naglašavaju potencijalni spektar sistemskih i reumatskih autoimunih bolesti koje bi mogle biti precipitirane infekcijom SARS-CoV-2

Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernández-Molina G. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. *Cells*. 2021 Dec 20;10(12):3592. doi: 10.3390/cells10123592. PMID: 34944099; PMCID: PMC8700122.

80% pacijenata su žene



- Vrste, koncentracije i omjeri određenih hormona u organizmu značajno utječu na imunološki odgovor
- Hormonalno "burna" razdoblja imaju važan utjecaj na imunološki sustav žene i njezinu sklonost razvoju autoimunih bolesti.
- **Estrogen potiče aktivaciju imunskog sustava, dok ga testosteron u određenoj mjeri suprimira.**
- Žene su otpornije na neke infektivne bolesti, ali su zato i podložnije razvoju autoimunih bolesti.
- Geni na X-kromosomu povezani su s predispozicijom za autoimune bolesti kod žena takvi su geni više ekspimirani (XX)
- Autoimune bolesti važan su uzrok morbiditeta i smrtnosti u žena

Angum F, Khan T, Kaler J, Siddiqui L, Hussain A. The Prevalence of Autoimmune Disorders in Women: A Narrative Review. Cureus. 2020 May 13;12(5):e8094. doi: 10.7759/cureus.8094. PMID: 32542149; PMCID: PMC7292717.

Estrogen – antiinflamatorno djelovanje

- Estrogen u većim količinama može smanjiti upalu povećanjem regulatornih citokina kao što su **interleukin-10 (IL-10)** i **transformirajući faktor rasta- β (TGFB)**, zbog čega se vjeruje da djeluje kao zaštitni mehanizam protiv reumatoidnog artritisa i Sjögrenovog sindroma
- Nakon početka puberteta dolazi do **porasta incidencije multiple skleroze** kod djevojčica - hormonalne promjene koje se događaju tijekom pubertetskog razvoja - temeljni faktor u nejednakosti
- Visoke razine estrogena primijećene su u sinovijalnoj tekućini pacijenata koji boluju od **SLE i reumatoidnog artritisa**, zbog djelovanja aromataze na periferna tkiva. Upalni citokini, kao što su TNF α , IL-1 i IL-6, koje proizvode makrofagi, potaknut će djelovanje aromataze koja je odgovorna za pretvorbu androgena (dehidroepiandrosteron [DHEA], testosteron, progesteron) u 17- β -estradiol. 17- β -estradiol zatim djeluje na imunokompetentne stanice, čime aktivira makrofage, što rezultira ciklusom koji uzrokuje proizvodnju proupalnih citokina.

Menopause and rheumatic disease. Talsania M, Scofield RH. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43:287–302.

Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. *Biol Sex Differ*. 2015;6:19.

The effects of hormone replacement therapy on autoimmune disease: rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Holroyd CR, Edwards CJ. *Climacteric*. 2009;12:378–386

Slučaj 1

Anela (42) ima dijagnozu sistemskog eritematoznog lupusa. Osim umora i boli u zglobovima, počela je primjećivati promjene na koži.

Koje dermatološke savjete možemo dati Aneli?

- A. Osip u obliku leptira na licu koji prekriva obraze i hrbat nosa jedan je od najčešćih simptoma
- B. Bilo bi dobro svakodnevno kožu izlagati suncu
- C. Prsti na rukama i nogama postaju tamno crveni kada su izloženi hladnoći ili tijekom stresnih razdoblja
- D. Značajniji gubitak kose se ne očekuje

SLE – sistemski eritematozni lupus

Ne postoje dva potpuno ista slučaja lupusa. Znakovi i simptomi mogu se pojaviti iznenada ili se razvijati sporo, mogu biti blagi ili teški te mogu biti privremeni ili trajni. Većina ima blagu bolest koju karakteriziraju epizode koje ponekad potpuno nestanu na neko vrijeme.

Znakovi i simptomi lupusa ovise o tome koji su tjelesni sustavi zahvaćeni bolešću.

Najčešći znakovi i simptomi uključuju:

- Umor
- Groznica
- Bol u zglobovima, ukočenost i oticanje
- Osip u obliku leptira na licu koji prekriva obraze i hrbat nosa ili osip na drugim mjestima na tijelu
- Oštećenja kože koja se pojavljuju ili pogoršavaju izlaganjem suncu
- Prsti na rukama i nogama postaju bijeli ili modri kada su izloženi hladnoći ili tijekom stresnih razdoblja
- Kratkoća daha, bol u prsima
- Suhe oči
- Glavobolje
- Zbunjenost i gubitak pamćenja



Liječenje lupusa

Liječenje lupusa ovisi o simptomima, koristima i rizicima.
Lijekovi koji se najčešće koriste za kontrolu lupusa uključuju:

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL): naproksen natrij i ibuprofen za liječenje boli, oteklina i vrućice povezanih s lupusom.

Antimalarici: hidroksiklorokin - utječe na imunološki sustav

Kortikosteroidi: prednizon, metilprednizolon - za kontrolu ozbiljne bolesti koja uključuje bubrege i mozak. Rizik od nuspojava povećava se s višim dozama i dugotrajnijom terapijom.

Imunosupresivi: u ozbiljnim slučajevima lupusa: azatioprin, mikofenolat, metotreksat, ciklosporin i leflunomid. Potencijalne nuspojave mogu uključivati povećan rizik od infekcije, oštećenje jetre, smanjenu plodnost i povećan rizik od onkoloških dijagnoza

Biološki lijekovi: belimumab, rituksimab, voklosporin, abatacept, anifrolumab

Novi lijekovi: Intravenozni imunoglobulini, interferon, plazma stanice, T-limfociti

Basta, F., Fasola, F., Triantafyllias, K. *et al.* Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatol Ther* **7**, 433–446 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00212-9>

Liječenje lupusa

Komplementarni i adjuvantni tretmani za lupus uključuju:

Dehidroepiandrosteron (DHEA). Uzimanje dodataka koji sadrže ovaj hormon uz konvencionalno liječenje može pomoći u smanjenju relapsa lupusa i smanjuje primjenu kortikosteroida

Riblje ulje. Sadrže omega-3 masne kiseline koje mogu biti korisne. Preliminarne studije su pokazale dobre protuupalne rezultate, iako su potrebna dodatna istraživanja.

Vitamin D i Kalcij

Postoje neki dokazi koji upućuju na to da osobe s lupusom mogu imati koristi od dodatnog vitamina D. Dodatak kalcija može pomoći da se dostigne dnevni preporučeni unos od 1000 miligrama do 1200 miligrama — ovisno o dobi pacijenta.

Akupunktura.

Može pomoći u ublažavanju bolova u mišićima povezanih s lupusom.



Crosbie D, Black C, McIntyre L, Royle P, Thomas S. Dehydroepiandrosterone for systemic lupus erythematosus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD005114. DOI: 10.1002/14651858.CD005114.pub2

Slučaj 2

Anela razmišlja i o trudnoći, budući je u četrdesetima, ali nije sigurna koliko bi sebe ili bebu izložila rizicima.

Od terapije uzima naproksen i prednizolon u fazama pogoršanja. Krvna slika joj je uredna a simptomi se povuku na par tjedana pa se opet pojave.

- A. Anela može planirati trudnoću, ali ne smije više koristiti kortikosteroide
- B. Lupus neće povećavati rizike od visokog krvnog tlaka tijekom trudnoće i prijevremenog poroda.
- C. Preporučuje se odgoda trudnoće dok bolest ne bude pod kontrolom najmanje šest mjeseci.
- D. Nažalost, rizici su preveliki - povećan rizik od krvarenja ili zgrušavanja krvi, osobito nakon četrdesete godine života

Komplikacije SLE

Bubrezi	Ozbiljno oštećenje bubrega, a zatajenje bubrega jedan je od vodećih uzroka smrti među osobama s lupusom.
Mozak i središnji živčani sustav	Glavobolje, vrtoglavice, promjena ponašanja, problemi s vidom moždani udar, problemi s pamćenjem i izražavanjem
Krv i krvne žile	Smanjeni broj crvenih krvnih stanica (anemija) i povećan rizik od krvarenja ili zgrušavanja krvi, upala krvnih žila.
Pluća	Razvoj upale sluznice prsne šupljine, bolno disanje, krvarenje u plućima i upala pluća.
Srce	Upale srčanog mišića, arterija ili srčane ovojnice. Rizik od kardiovaskularnih bolesti i srčanog udara se znatno povećava
Trudnoća	Žene s lupusom imaju povećan rizik od pobačaja i komplikacija u trudnoći Lupus povećava rizik od visokog krvnog tlaka tijekom trudnoće i prijevremenog poroda. Kako bi se smanjio rizik od ovih komplikacija, liječnici često preporučuju odgodu trudnoće dok bolest ne bude pod kontrolom najmanje šest mjeseci.
Kosti	Smrt koštanog tkiva, sitne pukotine u kostima
Infekcije	Osobe s lupusom osjetljivije su na infekcije jer i bolest i njezino liječenje mogu oslabiti imunološki sustav.

Za neke žene koje imaju autoimunu bolest i nakon toga zatrudne, trudnoća može potaknuti poboljšanje majčine bolesti, kao što je **reumatoidni artritis**, dok pogoršava ili nema učinka na druge autoimune bolesti poput **sistemskog eritemskog lupusa**.

Žena sa **sistemskim eritemskim lupusom (SLE)** obično ima nepredvidiv tijek bolesti i izložena je **povećanom riziku od nekoliko opstetričkih komplikacija** (prijevremeni porod, fetalna smrt). Autoimuni odgovori kod majke također mogu ciljati na fetus kada autoantitijela prođu kroz placentu, kao što je neonatalni lupusni sindrom (NLS) i neonatalna tireotoksikoza.

Dok se **autoimuni tireoiditis** može javiti prvi put tijekom trudnoće, **incidencija pojave bolesti posebno je povećana nakon poroda**. Za žene koje imaju autoimuni tireoiditis prije začeća, trudnoća općenito nije povezana s poboljšanjem ili pogoršanjem bolesti



MIKROKIMERIZAM

Dvosmjerna izmjena stanica između majke i djeteta rezultira postojanošću fetalnih stanica u majci i majčinih stanica u njezinom potomstvu desetljećima nakon rođenja (**mikrokimerizam**) - upleten je u neke autoimune bolesti kao što je sistemska skleroza.



Mikrokimerizam fetusa i majke:

- **sistemska skleroza (sklerodermija)** – nema značajnih promjena
- **autoimuna bolest štitnjače** – nema značajnih promjena
- **neonatalni lupus:** autoimuno stanje fetusa i novorođenčeta karakterizirano dermatološkim, srčanim i/ili hematološkim abnormalnostima. Najozbiljnija manifestacija, kongenitalni potpuni srčani blok može rezultirati kada se majčina auto-antitijela vežu za fetalne srčane antigene.
- **dijabetes melitus tipa I:** Majčin Mc pronađen je u gušterači i sastojao se prvenstveno od β stanica otočića, dok su ženske hematopoetske stanice bile vrlo rijetke. Iako je moguće da bi β -stanice otočića majke mogle biti mete za autoimunost, vjerojatnije je tumačenje ovih nalaza da Mc majke pridonosi regeneraciji β -stanica otočića ili eventualno doprinosi razvoju/diferencijaciji u gušterači.

Endometrioza

Stanje u kojem tkivo koje oblaže endometrij maternice raste ektopično, zahvaćajući jajnike, jajovode i tkivo koje oblaže zdjelicu. Iako endometrioza nije u svim klasifikacijama uvrštena kao autoimuno stanje, smatra se da povećava rizik od autoimunih stanja jer njena upalna priroda izaziva neravnotežu u imunološkom sustavu.

- Sistemski eritemski lupus
- Sjögrenov sindrom
- Reumatoidni artritis
- Autoimune bolesti štitnjače
- Celijakija
- Multipla skleroza
- Crohnova bolest i ulcerozni kolitis
- Addisonova bolest

Veza između endometrioze i njezine povezanosti s autoimunošću još se istražuje.

Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis. [Updated 2022 Feb 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567777/>



Slučaj 3

Karmela (33) boluje od endometrioze koju liječi pod nadzorom ginekologa. U posljednje tri godine, otkako se razvela od supruga i ostala bez stalnog zaposlenja, osjeća anksioznost i ima napade panike. Gubi na težini.

Često ima glavobolje, vrtoglavice, pada u hipotenziju, pa je mislila da je anemična. No njeni nalazi pokazuju nisku razinu kortizola, visoku razinu ACTH, leukopeniju i hiperkalijemiju. Traži vas neku suplementaciju kako bi vratila snagu i motivaciju za život.

Kod Karmele se vjerojatno radi o:

- A. Gravesovoj bolesti štitnjače
- B. Addisonovoj bolesti
- C. Sjögrenovom sindromu
- D. Miasteniji gravis

Addisonova bolest



- Kronična bolest progresivnog karaktera
- U pozadini je **hipofunkcija kore nadbubrežne žlijezde**.
- Klinički simptomi: **hipotenzija i slabost, hiperpigmentacija, vrtoglavice, mučnine, anoreksija**.
- Komplikacija: **dehidracija, mršavljenje, adrenalna kriza s kardiovaskularnim kolapsom**.
- Laboratorijski nalazi: visoke razine ACTH i niske razine kortizola u plazmi, hipoglikemija, leukopenija, eozinofilija
- U 70% slučajeva je autoimune prirode, ali može biti izazvana onkološkom dijagnozom, krvarenjem, nekrozom

Pulzer A, Burger-Stritt S, Hahner S. Morbus Addison : Primäre Nebenniereninsuffizienz [Addison's disease : Primary adrenal insufficiency]. Internist (Berl). 2016 May;57(5):457-69. German. doi: 10.1007/s00108-016-0054-6. PMID: 27129928.

Addisonova bolest

- **Smanjena je otpornost na infekcije, ozljede i druge oblike stresa.**
- Liječenje ovisi o uzroku, ali obično uključuje **prednizon, hidrokortizon**, a ponekad i druge **hormone, psihotropne** lijekove
- Često dolazi u kombinaciji s bolestima štitne žlijezde, anemijom i dijabetesom tipa 1

Komorbiditeti	Prevalencija %	Preporučena pretraga
Autoimuna bolest štitnjače (Hashimoto ili Graves)	22	TSH
Celijakija	12	Transglutaminaza
Dijabetes tip 1	11	HbA1C,, GUK natašte, antitijela
Hipoparatiroidizam	10	Razina kalcija paratiroidnog hormona
Primarna insuficijencija jajnika	10	Razina FSH
Perniciozna anemija	5	KKS, vitamin B12 razinarazina FSH

Michels A, Michels N. Addison disease: early detection and treatment principles. Am Fam Physician. 2014 Apr 1;89(7):563-8. PMID: 24695602.

Slučaj 4

Zdravko (66) je nakon opsežnih pretraga saznao svoju dijagnozu – Sjögrenov sindrom. Od simptoma ima svrbež i suhoću očiju, suha usta i ljubičaste mrlje na koži vrata i podlaktica. Došao je po ovlaživače – umjetne suze i upitom za preporuku suplementacije. Zanima ga koliko je stanje ozbiljno.

Zdravka ćemo podučiti da kod Sjögrenovog sindroma:

- A. Pomaže upotreba antihistaminika
- B. Zahvaćeno vezivno tkivo liječimo kortikosteroidima
- C. Otečene slinovnice tretiramo hladnim oblogama
- D. Nema opasnosti of komplikacija koje mogu završiti fatalno

Sjögrenov sindrom - simptomi

- svrbež suhih očiju i suha usta,
- uvećane podušne žlijezde
- purpura
- renalna tubularna acidoza



Dijagnoza se temelji na 6 kriterija
(SS je vjerojatan uz ≥ 3 pozitivna kriterija, a siguran uz ≥ 4)

1. Očni simptomi (3 mjeseca umjetne suze 3x dnevno, pregled svjetiljkom)
2. Oralni simptomi (3 mjeseca učestalo uzimanje tekućine)
3. Očni testovi (Schirmerov test - količina suza izlučena u 5 min, bojenje očiju)
4. Promjene na slinovnicama (protok sline, sijalografija ili sijaloscintigrafija),
5. Autoprotutijela (Ro SS-A, La ili SS-B, alfa globulin i antinuklearna)
6. Patohistologija (biopsija malih slinovnica bukalne sluznice - žarišta limfocita)

Sjögrenov sindrom - prognoza i liječenje

- Liječi se simptomatski redovitim ukapavanjem **umjetnih suza**, primjenom **lubrikansa, umjetne sline**
- Izbjegavamo lijekove koji smanjuju salivaciju (npr. antihistaminici, antidepresivi, antikolinergici).
- Oralna higijena uz redovite **stomatološke provjere**.
- Bol naglo otečenih slinovnice: **topli oblog i analgetik**
- **Pilokarpin**, 5 mg PO 3–4×/dan, ili **cevimelin**, 30 mg 3×/dan, potiču sijaloreju, (oprez u bolesnika s brohospazmom ili s glaukomom uskog kuta.)
- Zahvaćeno vezivo (npr. teški vaskulitis, visceralne promjene): **prednizon** 1 mg/kg PO 1×/dan) ili **ciklofosfamid** 5 mg/kg PO 1×/dan.
- Artralgije: **hidroksiklorokin** 200–400 mg PO 1× dnevno.
- Može doći da **smrtnog ishoda** zbog plućne infekcije, zatajenja bubrega ili limfoma.



Slučaj 5

Željko (66) ima reumatoidni artritis, u remisiji, s povremenim relapsima svakih 3-6 mjeseci. Na biološkoj je terapiji i nema drugih kroničnih bolesti. Zanimaju ga podatci o rizičnosti vakcinacije protiv COVID-a i gripe kod pacijenata s autoimunim bolestima, jer je čuo da postoje primjeri nuspojava povezanih s vakcinacijom.

- A. Cjepivo protiv svinjske gripe i Guillain-Barréov sindrom imaju dokazanu povezanost
- B Trombocitopenija i cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole imaju dokazanu povezanost
- C. Slučajevi razvoja autoimunih bolesti potaknuti cjepivima su vrlo rijetki
- D. Sve navedeno je točno

Autoimune bolesti i vakcinacija

Vakcine ne nose značajne rizike za izazivanje autoimunih bolesti, osim nekih specifičnih primjera:

- cjepivo protiv svinjske gripe i Guillain-Barréov sindrom
- cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole i trombocitopenija
- mnogi su izolirani slučajevi ili nizovi slučajeva artritisa, vaskulitisa i simptoma središnjeg ili perifernog živčanog sustava nakon cijepljenja.
- autoimuni/autoupalni sindrom može biti izazvan i adjuvansima (istraženo na hepatitis-B vakcini)

Guillain-Barreov sindrom bit će uvršten kao vrlo rijetka nuspojava u informacije o lijeku za cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen

Guillain-Barréov sindrom

- **Akutna polineuropatija** koja dovodi do mišićne slabosti, katkada čak do paralize.
- **Autoimuna reakcija:** imunološki sustav napada mijelinsku ovojnicu. Najčešće se javlja 5 -20 dana nakon neke infekcije, kirurškog zahvata ili cijepljenja.
- **Simptomi:** slabost, trnci, gubitak osjeta u obje noge, kasnije i ruke. Nekontrolirani pokreti očnih jabučica, dvoslike. Gubi se funkcija disanja, potreban respirator, intravenska ishrana ili preko gastrostome jer oslabe mišići za gutanje, kao i funkcija mokrenja. Normalni refleksi nestaju. 5% bolesnika umre zbog te bolesti.
 - **Liječenje:** plazmafereza ili infuzija autoimunog globulina. Kortikosteroide ne preporučujemo. Oporavak je dugotrajan i odvija se najčešće u bolničkim uvjetima, ali se većina oporavi gotovo u potpunosti.
 - **Posljedice:** Oko 30% ima zaostalu slabost I nakon 3 godine. 10% bolesnika imat će recidiv i razviti kroničnu recidivirajuću polineuropatije, Ovdje mogu biti od koristi imunoglobulini i kortikosteroidi, plazmafereza i imunosupresivi, alfa lipoična kiselina i vitamin B12



Seneviratne U. Guillain-Barré syndrome, *Postgraduate Medical Journal* 2000;76:774-782.

Reumatoidni artritis i vakcinacija

Važnost cijepljenja – veći je rizik od ozbiljnih infekcija, posljedica imunološke disfunkcije povezane s bolešću i uzimanja **imunosupresivnih** lijekova. Zbog tog rizika cijepljenje je važan dio skrbi.

Pristup cijepljenju – pregledavamo povijest cijepljenja svakog pacijenta i osiguravamo da pacijenti primaju sva rutinski preporučena cijepljenja koja odgovaraju dobi/riziku

Preporučena cjepiva – Osim cijepljenja koja se rutinski preporučuju općoj odrasloj populaciji (npr. cjepivo protiv sezonske gripe, cjepivo protiv hepatitisa B, cjepivo protiv COVID-19), osiguravamo da svi pacijenti s AIIRD koji započinju ili primaju imunosupresivnu terapiju budu cijepljeni protiv **Streptococcus pneumoniae i herpes zostera**, zbog povećane prevalencije i povezanog morbiditeta ovih infekcija u bolesnika s AIIRD.

COVID-19 – Cijepljenje protiv COVID-19 za pacijente s AIIRD raspravlja se zasebno.

2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. AUFurer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, de Thurah A, LandewéRB, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, Elkayam O SOAnn Rheum Dis. 2020;79(1):39. Epub 2019 Aug 14.



Reumatoidni artritis i vakcinacija

Primjena i vrijeme cjepiva - inaktivirana cjepiva primijeniti ≥ 2 tjedna prije početka imunosupresivne terapije. (veća vjerojatnost razvoja zaštitnog imunološkog odgovora)

Cijepljenje **prije imunosupresivne terapije** dopušta primjenu svih potrebnih živih cjepiva, koja su kontraindicirana **nakon početka imunosupresivne terapije.**

Za pacijente koji uzimaju **rituksimab**, cijepljenje treba provesti najmanje tri, ali po mogućnosti šest mjeseci ili dulje nakon zadnje doze rituksimaba.

Živa cjepiva treba izbjegavati kod imunosuprimiranih pacijenata

Sigurnost cjepiva – pokušavamo cijepiti pacijente kada je aktivnost bolesti niska ili u mirovanju. Izbjegavamo davanje cjepiva koja sadrže **adjuvance** (npr. visoke doze cjepiva protiv gripe) kad god su dostupni oblici bez adjuvansa.

Cijepljenje bliskih kontakata – prije početka imunosupresije. **Postekspozicijska profilaksa** – Nakon izlaganja patogenima (npr. virus varicella-zoster, virus ospica, virus SARS-CoV-2 ili virus hepatitisa B), može se provesti pasivna imunizacija (npr. primjena imunoglobulina) i/ili antimikrobna profilaksa za pacijente s dubokom imunokompromitacijom i/ili za one koji nisu cijepljeni protiv ovih patogena.

2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. AUFurer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, de Thurah A, LandewéRB, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, Elkayam O SOAnn Rheum Dis. 2020;79(1):39. Epub 2019 Aug 14.



Slučaj 6

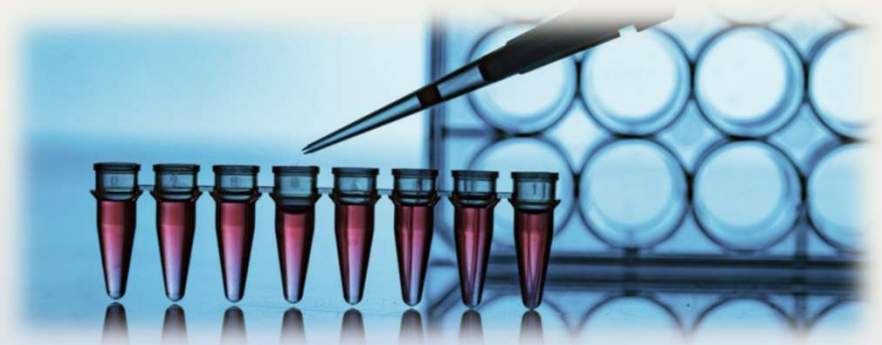
Morana i Gorana su blizanke (27). Obje su doživjele tešku prometnu nesreću nakon koje su se fizički dobro oporavile, ali imaju različite druge smetnje. Žive zajedno i primijetile su da u iste dane imaju nadutost i plinove, bolove u trbuhu, glavobolje i umor. Majka ima celijakiju, pa su pomislile da se i one testiraju na tu autoimunu bolest.

Što se tiče dijagnostike, očekuje ih:

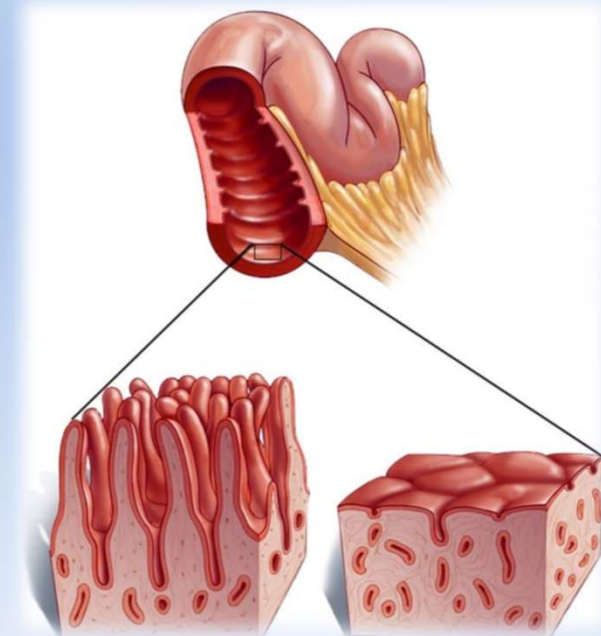
- A. Serološko testiranje
- B. Genetsko testiranje na humane leukocitne antigene
- C. Endoskopija tankog crijeva i biopsija za analizu oštećenja resica
- D. Sva bi navedena testiranja bi bilo važno provesti

Celijakija - dijagnostika

- **Serološko testiranje** na antitijela. Povišene razine proteina protutijela ukazuju na imunološku reakciju na gluten.
- **Genetsko testiranje** na humane leukocitne antigene (HLA-DQ2 i HLA-DQ8) može se koristiti za isključivanje celijakije.
- **Endoskopija** kamerom kroz usta u grlo kako bi se pregledalo tanko crijevo i uzelo mali uzorak tkiva (biopsija) za analizu oštećenja resica.
- **Kapsulna endoskopija** malenom bežičnom kamerom za snimanje slika cijelog tankog crijeva. Kamera se nalazi unutar kapsule veličine vitamina koju pacijent proguta.
- Ako je suspektan dermatitis herpetiformis, može se učiniti i **biopsija kože**



Važno je testirati na celijakiju prije nego što pacijent krene na bezgluteinsku dijetu. Izbacivanje glutena iz prehrane može imati za posljedicu da rezultati krvnih pretraga izgledaju normalno.



Normalna površina crijeva

Celijakija

Celijakija oštećuje resice, nesposobne apsorbirati hranjive tvari

Simptomi celijakije

- Proljev
- Umor
- Gubitak težine
- Nadutost i plinovi
- Bolovi u trbuhu
- Mučnina i povraćanje
- Zatvor
- **Anemija**
- **Gubitak gustoće kosti ili omekšavanje kosti**
- **Svrbež, mjehurasti kožni osip (dermatitis herpetiformis)**
- **Čirevi u ustima**
- **Glavobolje i umor**
- **Ozljeda živčanog sustava, uključujući obamrlost i trnce u stopalima i rukama**
- Problemi s ravnotežom
- Kognitivna oštećenja
- Bol u zglobovima
- Smanjena funkcija slezene (hiposplenizam)

Bakar
Kalcij
Folati
Željezo
Vitamin B-12
Vitamin D
Vitamin K
Cink

Liječenje celijakije

Stroga doživotna bezglutenska dijeta jedini je način za liječenje celijakije.

Ako je tanko crijevo ozbiljno oštećeno ili je dijagnosticirana refraktorna celijakija, mogu se propisati kortikosteroidi i azatioprin.

Osim pšenice, namirnice koje sadrže gluten su:

- Ječam
- Bulgur
- Durum
- Farina
- Graham brašno
- Slad
- Raž
- Griz
- Spelta (oblik pšenice)
- Triticale (hibrid pšenice i raži)



Slučaj 7

Miran (60) ima dijagnozu miastenije gravis unazad nekoliko godina. Ima poteškoće s gutanjem, jake glavobolje i izrazitu slabost mišića nakon najmanjeg napora. Od lijekova uzima piridostigmin, diuretik, blokator kalcijevog kanala i ACE inhibitor već 20 godina. Ima česte infekcije grla i sinusa, te česte infekcije herpesa na usnicama i oko nosa.

Što znamo o ovoj autoimunoj bolesti?

- A. Radi se o stimulaciji acetilkolinskih receptora posredovanom antitijelima
- B. Nije u vezi sa staničnom imunošću
- C. Simptome olakšava aktivnost mišića i lagano vježbanje
- D. Blokatori kalcijevih kanala mogu biti uzrok ovoj dijagnozi

Miastenija gravis

Miastenija gravis nastaje autoimunom destrukcijom postsinaptičkih acetilkolinских receptora što prekida neuromuskularni prijenos.

Bolest je povezana s poremećajima timusa, tireotoksikozom i ostalim autoimunim bolestima (65% bolesnika ima hiperplaziju timusa, a 10% ima timom)

Timom je tumor niskog stupnja malignosti koji ima sklonost prožimanja okolnih struktura, ali se rijetko širi u udaljene organe.

Okidajući faktori su kirurški zahvati, različite infekcije i neki lijekovi (aminoglikozidi, kinin, magnezijev sulfat, prokainamid, blokatori kalcijevih kanala).

- Češća je u mladih žena i starijih muškaraca
- Simptomi se pogoršavaju aktivnošću mišića



Miastenija gravis - liječenje

Simptomatsko liječenje: Antikolinergici – **Piridostigmin** 30 - 60 mg PO svakih 3 do 4 sata a onda se ovisno o simptomima titrira do maksimalnih 180 mg. Kad je potrebna parenteralna terapija (npr. zbog disfagije), **neostigmin** (1 mg = 60 mg piridostigmina) može biti zamjenska terapija. Antikolinergici mogu izazvati abdominalne grčeve i dijareju, što se liječi peroralno atropinom (0,4 do 0,6 mg) ili propantelinom (15 mg 3–4×/dan).

Kolinergička kriza je mišićna slabost prouzročena previsokom dozom neostigmina ili piridostigmina, a izaziva pojačanu lakrimaciju, salivaciju, tahikardiju i dijareju, koja ne potječe od miastenije. Potrebno je ukidanje antikolinergika na nekoliko dana.

Imunomodulatori: Intravenska primjena imunoglobulina 400 mg/kg 1×/dan kroz 5 dana dovodi do poboljšanja u 70% bolesnika za 1 do 2 tjedna. Učinak traje 1 do 2 mjeseca.

Kortikosteroidi: nužni za terapiju održavanja u većine bolesnika: **prednizon** 20 mg PO 1×/dan; kasnije se doza povećava za 5 mg svakih 2 do 3 dana do 60 ili 70 mg, koji se onda daju svaki drugi dan. Oporavak traje nekoliko mjeseci, a onda je dozu potrebno svesti na najmanju moguću.

Azatioprin 2,5 do 3,5 mg/kg PO 1×/dan

Ciklosporin 2 do 2,5 mg/kg PO 2×/ dan omogućuje smanjenje doze kortikosteroida. Ovi lijekovi zahtijevaju poseban oprez pri primjeni. Ostali lijekovi koji su učinkoviti su **metotreksat, ciklofosamid i mikofenolat mofetil.**

Timektomija - kod svih bolesnika s timomom. Nakon operacije u 80% bolesnika nastupa remisija ili treba sniziti dozu lijekova za održavanje.

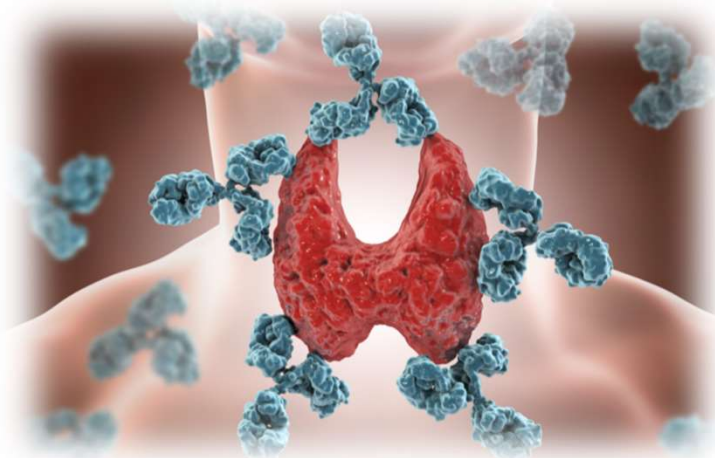
Plazmafereza može koristiti kod miastenične krize i prije timektomije u refrakternim slučajevima.

Slučaj 8

Anela (33) pati od razdražljivosti, nesanice, hiperaktivnosti, i učestalog pražnjenja stolice (ponekad i proljeva). Ponekad osjeća tremor i povećano znojenje od naglih napada nepodnošljive vrućine. Umorna je, a unatoč pojačanom apetitu gubi na težini. Njena dijagnoza je Gravesova, autoimuna bolest štitnjače. Od lijekova na listi sigurno se u terapiji neće naći:

- A. Metimazol
- B. Propiltiouracil
- C. Levotiroksin
- D. Radioaktivni jod

Gravesova bolest štitnjače



Autoimuna bolest kod koje tijelo stvara protutijela na vlastitu štitnjaču. Ta su protutijela **stimulacijska**, pa potiču štitnjaču na pretjerano stvaranje hormona štitnjače (**hipertireoza**).

Gravesova bolest je najčešći uzrok hipertireoze. To stanje obilježava također gušavost i bolest očiju (Gravesova oftalmopatija ili orbitopatija).

Poput Hashimotova tireoiditisa, ponekad se javlja uz druge autoimune bolesti, kao što su DM tipa 1, vitiligo, perniciozna anemija, rane sjedine, kolagenoze i sindrom višežljezdanog zatajivanja.

U liječenju se najčešće koriste **antitiroidni lijekovi**:

- **Metimazol** koči stvaranje hormona štitnjače
- **Propiltiouracil** koči stvaranje hormona štitnjače
- **Radioaktivni jod** (u obliku kapsule ili vodene otopine) - uništava većinu stanica štitnjače, te je nakon takve terapije izlučivanje hormona štitnjače znatno smanjeno.

Hashimoto
Hipotireoza

Hipotireoza u Hashimotovom
tireoiditisu povezana s
autoantitijelima peroksidaze
štitnjače i tireoglobulina.

**Gravesova bolest
štitnjače**
Hipertireoza

Hipertireoza u Gravesovoj bolesti
uzrokovana je autoprotutijelima
koja stimuliraju štitnjaču na TSH
receptor (TSHR)

McLachlan SM, Nagayama Y, Pichurin PN, Mizutori Y, Chen CR, Misharin A, Aliesky HA, Rapoport B. The link between Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a role for regulatory T cells. *Endocrinology*. 2007 Dec;148(12):5724-33. doi: 10.1210/en.2007-1024. Epub 2007 Sep 6. PMID: 17823263.

Simptomi kod hipertireoze i hipotireoze

Hashimoto Hipotireoza

Umor, poremećaji menstrualnog ciklusa, dobivanje na težini, tromost i pospanosti, problemi s pamćenjem i koncentracijom, preosjetljivost na hladnoću, konstipacija, slabost u mišićima
bolovi u zglobovima, debljanje i napuhnutost suha i blijeda koža, pojačan gubitak kose edemi, visok kolesterol

Gravesova bolest štitnjače Hipertireoza

Razdražljivost, nesanica, hiperaktivnosti i učestalo pražnjenje stolice (ponekad i proljev). Tremor, tahikardije, povećano znojenje, nagli napadi nepodnošljive vrućine. Umor, pojačani apetit, mršavljenje, anoreksija.

McLachlan SM, Nagayama Y, Pichurin PN, Mizutori Y, Chen CR, Misharin A, Aliesky HA, Rapoport B. The link between Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a role for regulatory T cells. *Endocrinology*. 2007 Dec;148(12):5724-33. doi: 10.1210/en.2007-1024. Epub 2007 Sep 6. PMID: 17823263.

Hashimoto tireoiditis



HASHIMOTOV TIREOIDITIS

- jedna od najčešćih autoimunih i endokrinoloških bolesti , otkrivena 1912. g. od strane japanskog liječnika **Hakaru Hashimoto** (*Struma limfomatoza*)
- specifična autoimuna bolest koju karakterizira kronična upala štitne žlijezde s limfocitnom infiltracijom tkiva, fibrozom, atrofijom parenhima i pozitivnim nalazom tiroidnih antitijela na tiroidnu peroksidazu (anti-TPO) i antitijela na tireoglobulin (anti-Tg)

SINONIMI:

- *Hashimotova bolest*
 - *Kronični limfocitni tireoiditis*
 - *Autoimuni tireoiditis*
 - *Hashimotov sindrom*
 - *Autoimuni hipotireoidizam*
- **najčešći uzrok hipotireoze**



Baretić M, 100 godina Hashimotova tireoditisa, bolest koja još uvijek intrigira – prikaz bolesnice, Act MED Croatica 2011;65:453-457

EPIDEMIOLOGIJA

- Prevalencija u oko **1 do 5% populacije** odnosno od 8 do čak 46 slučajeva na 1000 osoba
- **žene oboljevaju 4 – 20 puta češće** nego muškarci
- javlja se u svim dobnim skupinama, ali **najčešće između 45. i 65. godine života**
- češće u bijelaca nego u Afroamerikanaca, Latinoamerikanaca i Azijaca
- vjerojatnost pojave se povećava s godinama i često je povezana s drugim autoimunim bolestima kao što su **celijakija, dijabetes tip 1, perniciozna anemija, reumatoidni artritis, Addisonova bolest, vitiligo, primarna bilijarna ciroza, multipla skleroza- POLIAUTOIMUNOST → GENERALIZARANA DISREGULACIJA IMUNOLOŠKOG SUSTAVA**



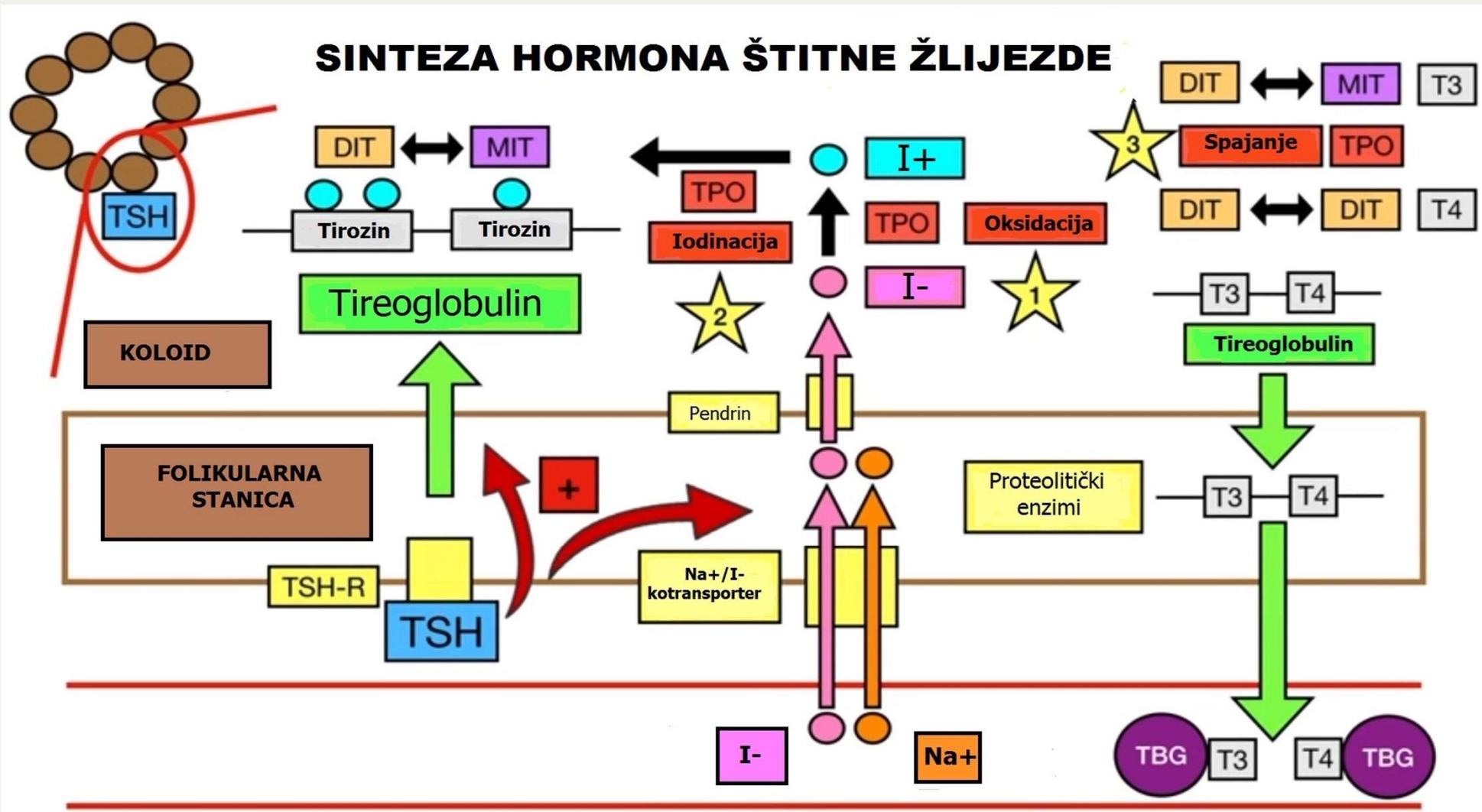
McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69(5):687-696

Effraimidis G., Feldt-Rasmussen U., Huhtaniemi I., Martini L., ur. Hashimoto's Thyroiditi. Encyclopedia of Endocrine Diseases 2nd ed. Academic Press. 2018, str.613- 615

McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. Endocrine. 2012;42(2):252-265.

Osnovni parametri

- **TSH** - tireostimulirajući hormon
- **TPO** - tiroidna peroksidaza - enzim koji sudjeluje u sintezi T4 i T3
- **anti-TPO** - antitijela na tiroidnu peroksidazu
- **Tireoglobulin** - bjelančevina koja služi kao materijal za sintezu T4 i T3. Nastaje u tireocitima koji ga potom izlučuju u folikul i tu ga pohranjuju.
- **anti -Tg** - antitijela na tireoglobulin
- **T3**- trijodtironin
- **ft3** - slobodni i biološki aktivan oblik hormona T3 u plazmi
- **rT3** - neaktivna forma hormona T3
- **T4**- tiroksin
- **ft4** - slobodni oblik hormona T4 u plazmi
- **TBG** - tiroksin vezujući globulin
- **HT** - Hashimotov tireoiditis



Shema preuzeta i prilagođena sa: <https://www.ezmedlearning.com/blog/thyroid-hormone-synthesis-steps-pathway>

DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE bolesti štitne žlijezde



Naglasak je na racionalnoj dijagnostici uz korištenje sljedećih laboratorijskih parametara:

- tireostimulirajući hormon (TSH)
- ukupni i slobodni trijodtironin (T3 i fT3)
- ukupni i slobodni tiroksin (T4 i fT4)
- antitijela na tiroidnu peroksidazu (anti-TPO)
- antitijela na tireoglobulin (anti-Tg)
- antitijela na TSH receptor (Trab)
- ultrazvuk uz eventualnu citološku punkciju i scintigrafija štitnjače



Prilikom postavljanja dijagnoze je važan međusobni odnos hormona i antitijela



Cilj liječenja je poboljšanje kvalitete života i ishoda koji se definiraju ovisno o komorbiditetima, trajanju života i planiranju trudnoće



Referentne vrijednosti za testove štitnjače mogu se neznatno razlikovati u različitim laboratorijima

Slučaj 9

Sanja (48) u zadnje se vrijeme osjeća loše, slaba je, pospana, stalno joj je hladno, a i dobila je na tjelesnoj težini oko 5kg. Laboratorijski nalaz je uredan osim vrijednosti triglicerida, kolesterola i AST koji su povišeni, a TSH iznosi 9 mIU/L (ref. 0,34 – 5,80 mIU/L).

Nalazi upućuju na:

- A) Hipertireozu
- B) Hashimotov tireoiditis
- C) Hipotireozu
- D) Da bi se dijagnosticirao Hashimotov sindrom potrebno je napraviti nalaze fT3

Znakovi hipotireoze

- suha i gruba koža
- hladni ekstremiteti
- oticanje lica, šaka i stopala
- opadanje kose
- bradikardija
- produljeno vrijeme opuštanja tetiva

Patološki laboratorijski nalazi kod hipotireoze

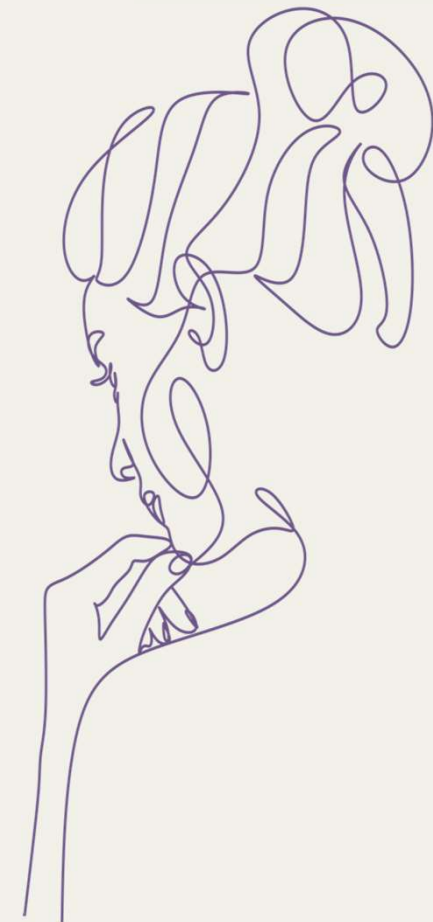
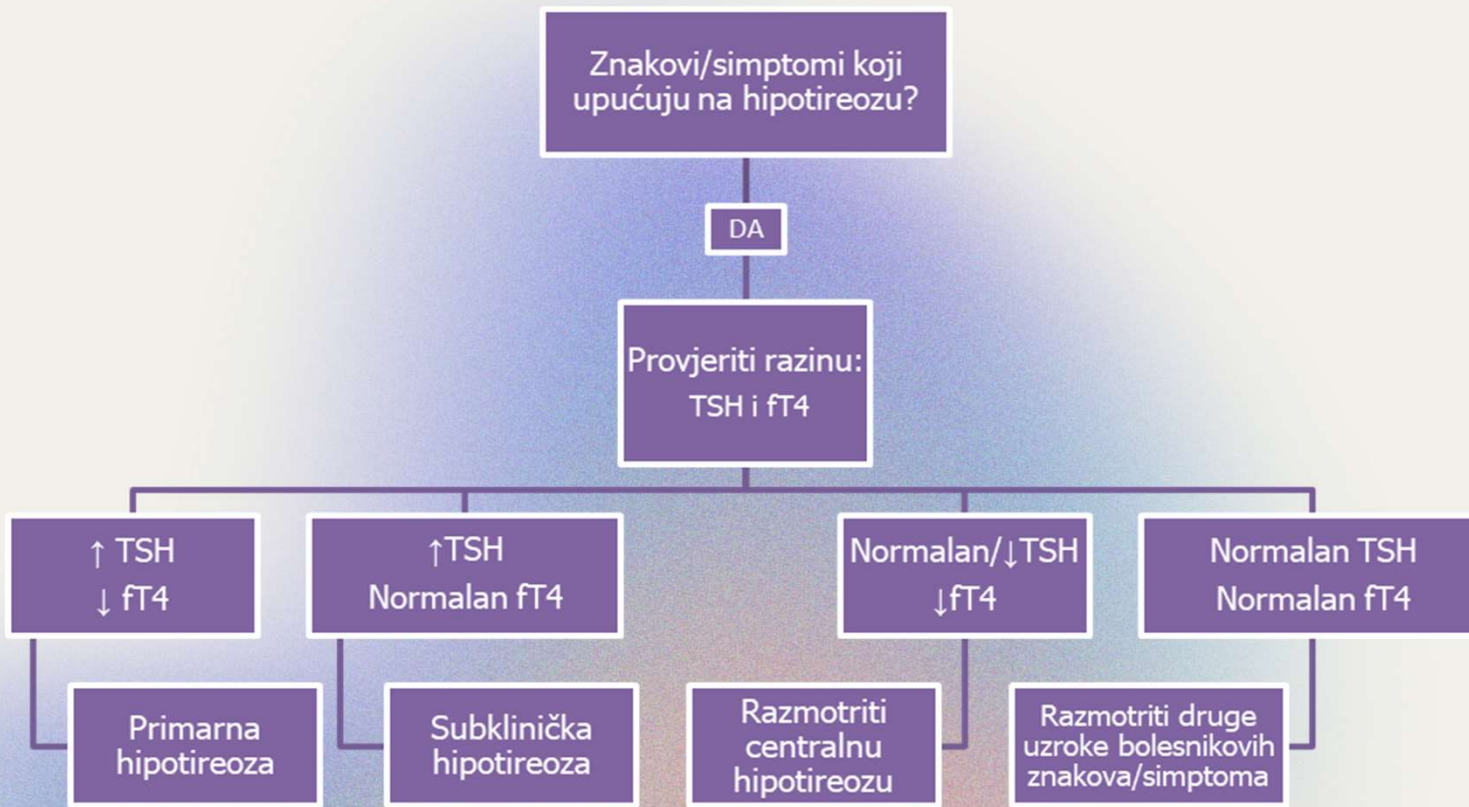
- povišena kreatin kinaza
- povišen AST
- povišen kolesterol i trigliceridi
- normocitna ili makrocitna anemija
- eventualna blaga hiponatrijemija
- hiperhomocistinemija

Simptomi hipotireoze

- umor
- slabost
- smanjena podnošljivost hladnoće
- poteškoće s koncentracijom
- loše pamćenje
- zatvor
- debljanje s lošim apetitom
- dispneja
- promukli glas
- menoragija
- parestezija
- gubitak sluha



Definicija, podjela i laboratorijski nalazi hipotireoze



Podjela i mehanizmi nastanka hipotireoze

PRIMARNA HIPOTIREOZA	SUBKLINIČKA HIPOTIREOZA	CENTRALNA (SEKUNDARNA) HIPOTIREOZA
<ul style="list-style-type: none">● kronični limfocitni tireoiditis (Hashimotov tireoiditis)● manjak joda● prirođena, nasljedni enzimski defekti● izazvana lijekovima (višak joda, amiodaron, litij, sertralin, sulfonamidi, interleukini, interferon alfa)● infiltrativne bolesti (amiloidoza, limfom, sklerodermija, sarkoidoza)● kirurško odstranjenje štitnjače● liječenje radioaktivnim jodom	<ul style="list-style-type: none">● laboratorijski izražaj● ponoviti nalaz TSH<ul style="list-style-type: none">- ponovljeni nalaz TSH može biti normalan- ponovljeni nalaz TSH povišen, a razina slobodnog T4 ostaje normalna = dijagnoza subkliničke hipotireoze <p>Godišnje se u 5-18% bolesnika koji pokazuju subkliničku hipotireozu razvije jasna hipotireoza (vjerojatnost progresije je veća uz postojanje antitireoidnih antitijela, kao i kod bolesnika kod kojih je osobito visoka razina TSH).</p>	<ul style="list-style-type: none">● posljedica bolesti hipofize ili hipotalamusa● kada hipotalamus luči premalo TRH ili hipofiza luči premalo TSH (insuficijencija TSH zbog manjka TRH - tercijarna hipotireoza) <p>*tu se ubrajaju i određeni reverzibilni poremećaji (npr. tijekom trudnoće)</p>

Samir P.Desaj, MD, Ivančević i sur., Laboratorijske pretrage u kliničkoj medicini, Praktični pristup. Drugo hrvatsko izdanje 2006. MSD priručnik, 2014. Poglavlje: Hipotireoza; dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-stitnjace/hipotireoza> (Pristupljeno: 02.07.2022.)

Slučaj 10

Jasna (35), konstantan umor, javlja se doktorici koja je naložila kontrolu krvne slike i hormona štitnjače.

Nalazi su sljedeći:

- TSH 11 mIU/L (ref. 0,34 – 5,80 mIU/L)
- T4 unutar referentnog intervala
- krvna slika uredna

Doktorica želi vidjeti što je uzrok povišenom TSH i potencijalno potvrditi Hashimotov sindrom.

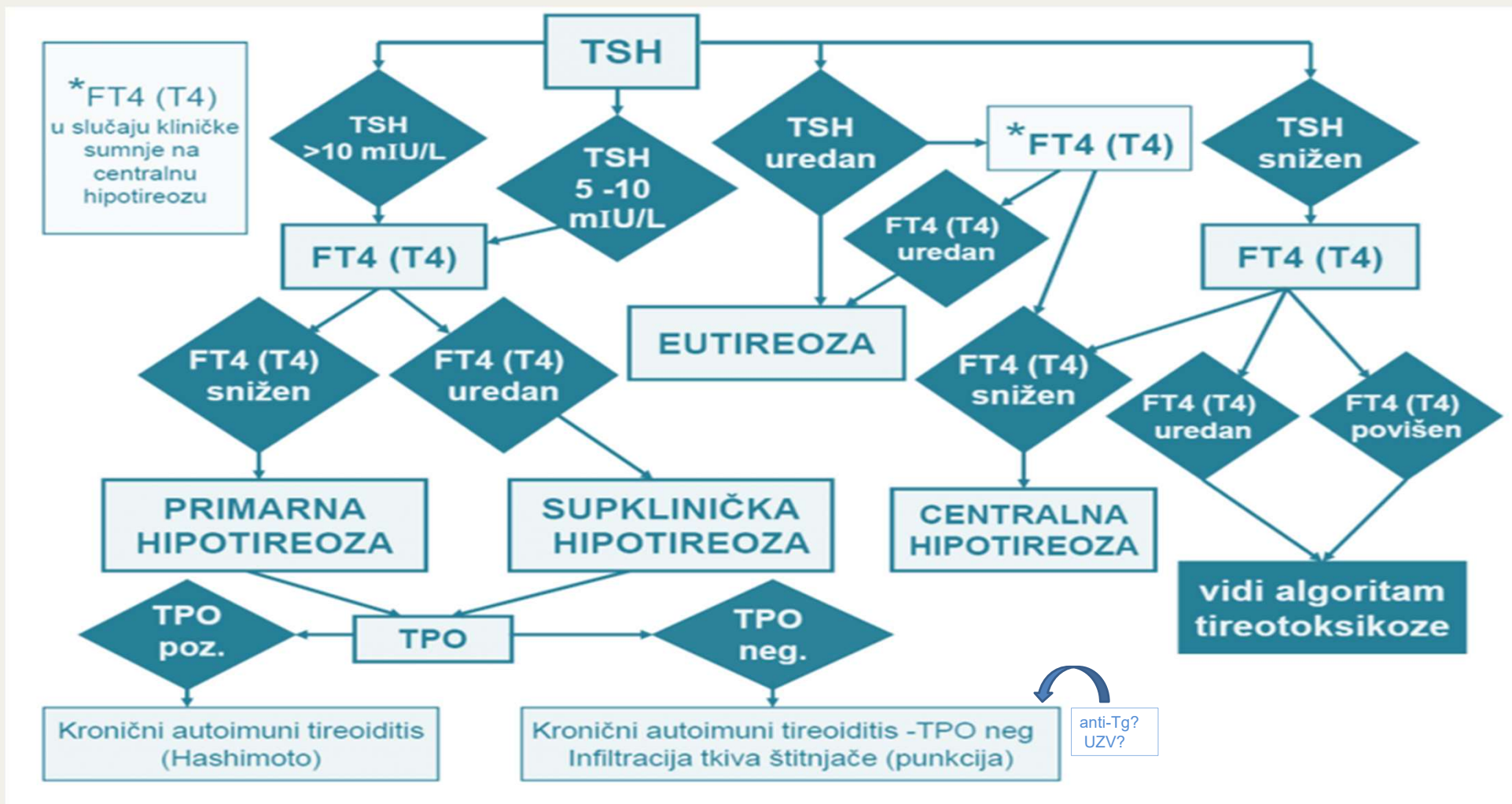
Koja je antitijela potrebno odrediti da bi se potvrdio Hashimotov sindrom?

A) anti-Tg

B) anti-Tg i anti-TPO

C) anti-TPO

D) nije potrebno određivati antitijela, nego samo napraviti ultrazvuk štitnjače



ODREĐIVANJE SERUMSKE RAZINE ANTITIJELA

anti-TPO (antitijela na tiroidnu peroksidazu)

Većina osoba s primarnom hipotireozom ima povišen titar anti-TPO uslijed kronične autoimune upale štitnjače te se rutinski ne određuju.

- **Određivanje anti-TPO** značajno je kod osoba sa **subkliničkim hipotireoidizmom** koji imaju **povišenu koncentraciju TSH-a, a normalnu serumsku koncentraciju T4.**

anti-Tg (antitijela na tireoglobulin)

- određivanje nije nužno za dijagnozu Hashimotovog tireoiditisa, iako su često povišena
- **imaju određenu povezanost sa karcinomom štitnjače**
- 5-10% osoba s Hashimotovim tireoiditisom **nema povišene razine anti-TPO i anti-Tg**, ali ima jasne **ultrazvučne promjene koje ukazuju na autoimunu bolest štitnjače**

KLINIČKA BIOKEMIJA

Hormoni

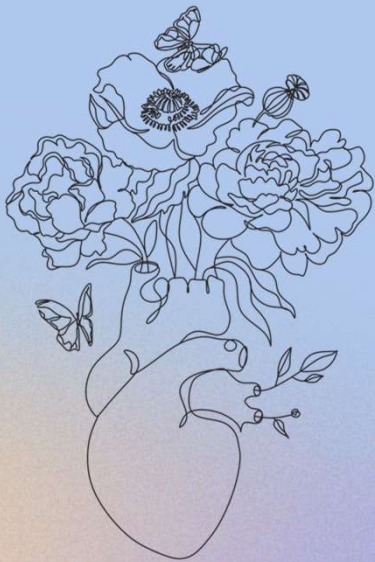
Pretraga	Rezultat	Jedinica	Referentni interval
TSH - tireotropin °	3,08	mIU/L	0,27 do 4,2
FT3 - slobodni trijodtironin °	3,6	pmol/L	3,1 do 6,8
FT4 - slobodni tiroksin °	19	pmol/L	12 do 22

Autoimuna antitijela

Pretraga	Rezultat	Jedinica	Referentni interval
ATG °	68,4	kIU/L	do 115
TPO °	> 600,0	kIU/L	do 34

Primjer nalaza pacijentice s dijagnozom Hashimotovog tireoiditisa

Uzroci nastanka Hashimotovog tireoiditisa

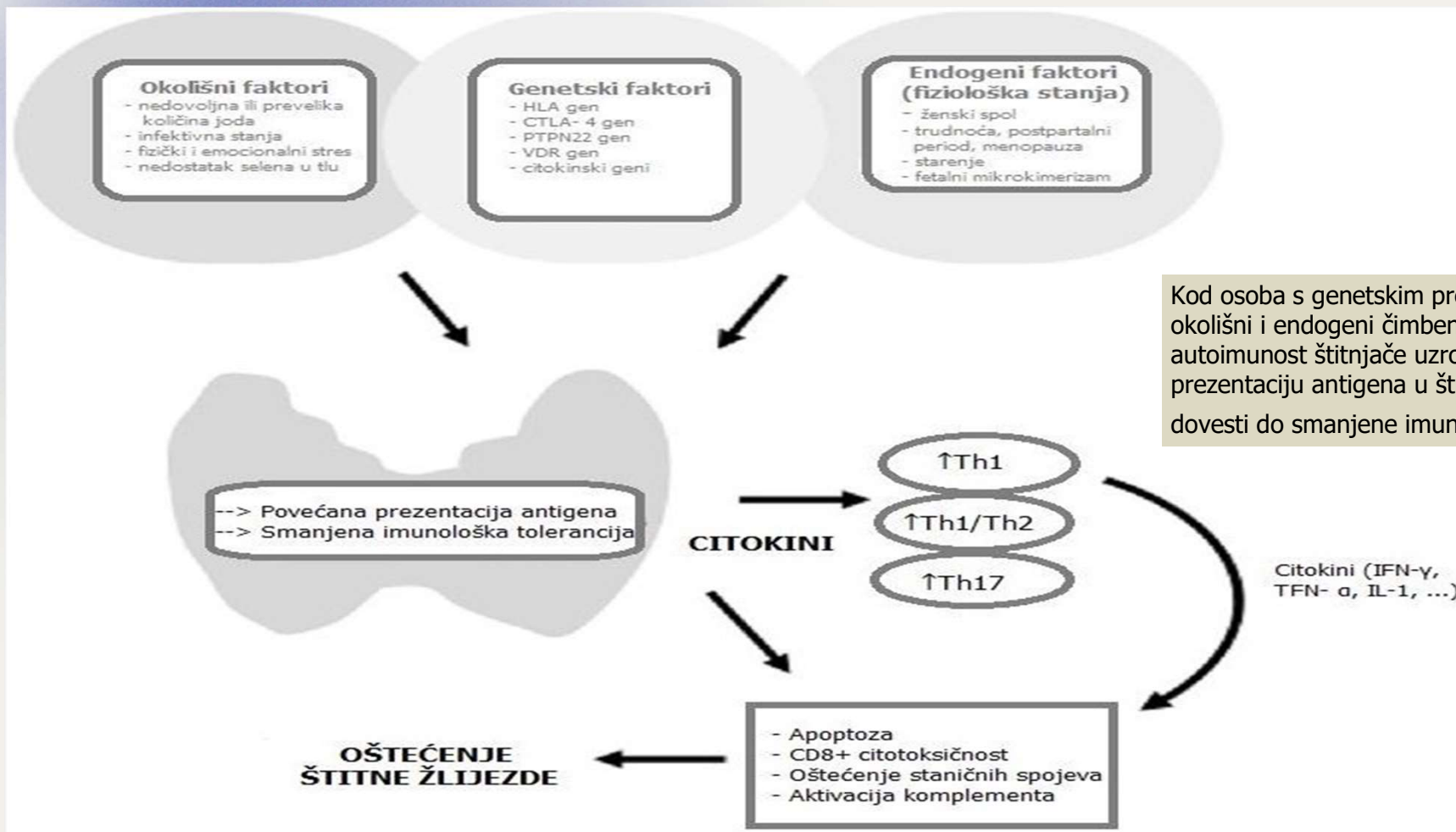


- **Genetski faktori 80%** (dokazan polimorfizam na slijedećim genima: HLA geni, citotoksični T-limfocitni antigen 4 (CTLA-4), protein tirozin fosfataza non-receptor tip 22 (PTPN22), tireoglobulin, receptor vitamina D (VDR gen))
 - **Okolišni faktori:** pušenje, nedovoljna ili prevelika količina joda, nedostatak selen u tlu, onečišćenje okoliša, infektivna stanja, fizički i emocionalni stres)
 - **Fiziološka stanja:** pubertet, rast, trudnoća, menopauza, ženski spol
- Autoimuna bolest štitnjače obilježena limfocitnom infiltracijom tkiva i stvaranjem antitijela na nekoliko tipičnih antigena u tkivu štitnjače:
- **anti-TPO** – antitijelo usmjereno na blokiranje enzima tiroidne peroksidaze, koji je neophodan za sintezu hormona štitnjače (T4 i T3)
 - **anti-Tg** – antitijelo usmjereno na tireoglobulin, glavni protein štitnjače koji je odgovoran za nakupljanje joda

20%

Antitijela djeluju citotoksično i izazivaju oštećenje tkiva štitnjače uz nastanak ožiljkastog tkiva i potom razvoj hipotireoze.

Autoimuna pozadina nastanka Hashimotovog tireoiditisa



Kod osoba s genetskim predispozicijama, određeni okolišni i endogeni čimbenici mogu potaknuti autoimunitet štitnjače uzrokujući povećanu prezentaciju antigena u štitnjači i posljedično dovesti do smanjene imunološke tolerancije.

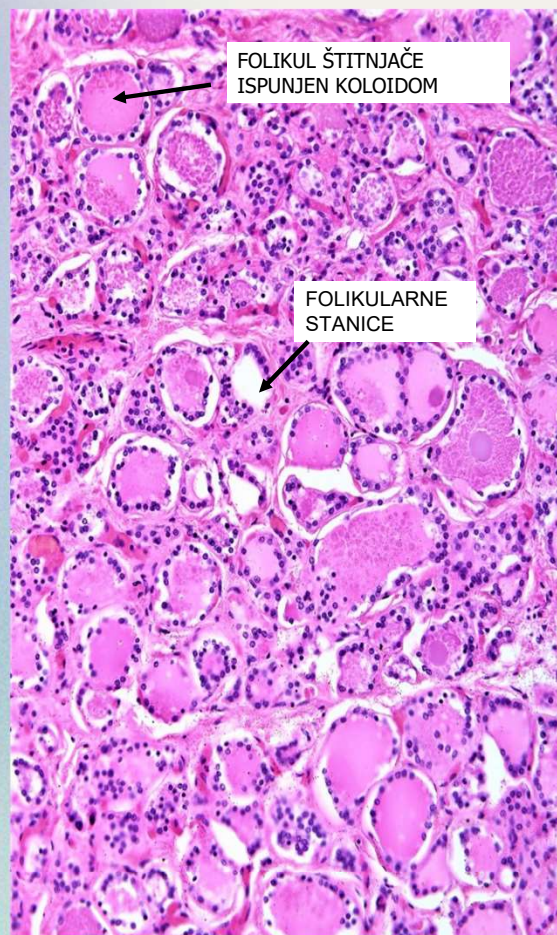
- Posljedica autoimunog procesa je uvećana štitnjača uz intersticijsku infiltraciju limfoidnih stanica.

U intersticijskom prostoru dolazi do:

- fibroznih promjena
- atrofije folikula štitnjače
- difuzne infiltracije limfocita
- formacije limfoidnih folikula
- povećanja intersticijskog vezivnog tkiva

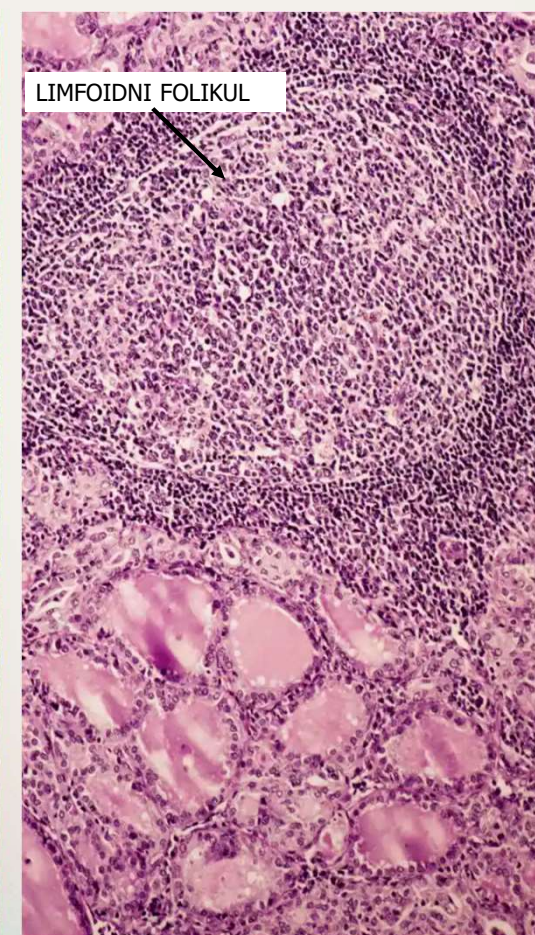


PROMJENA KONZISTENCIJE ŠTITNJAČE



Slika 1. Uredno tkivo štitnjače

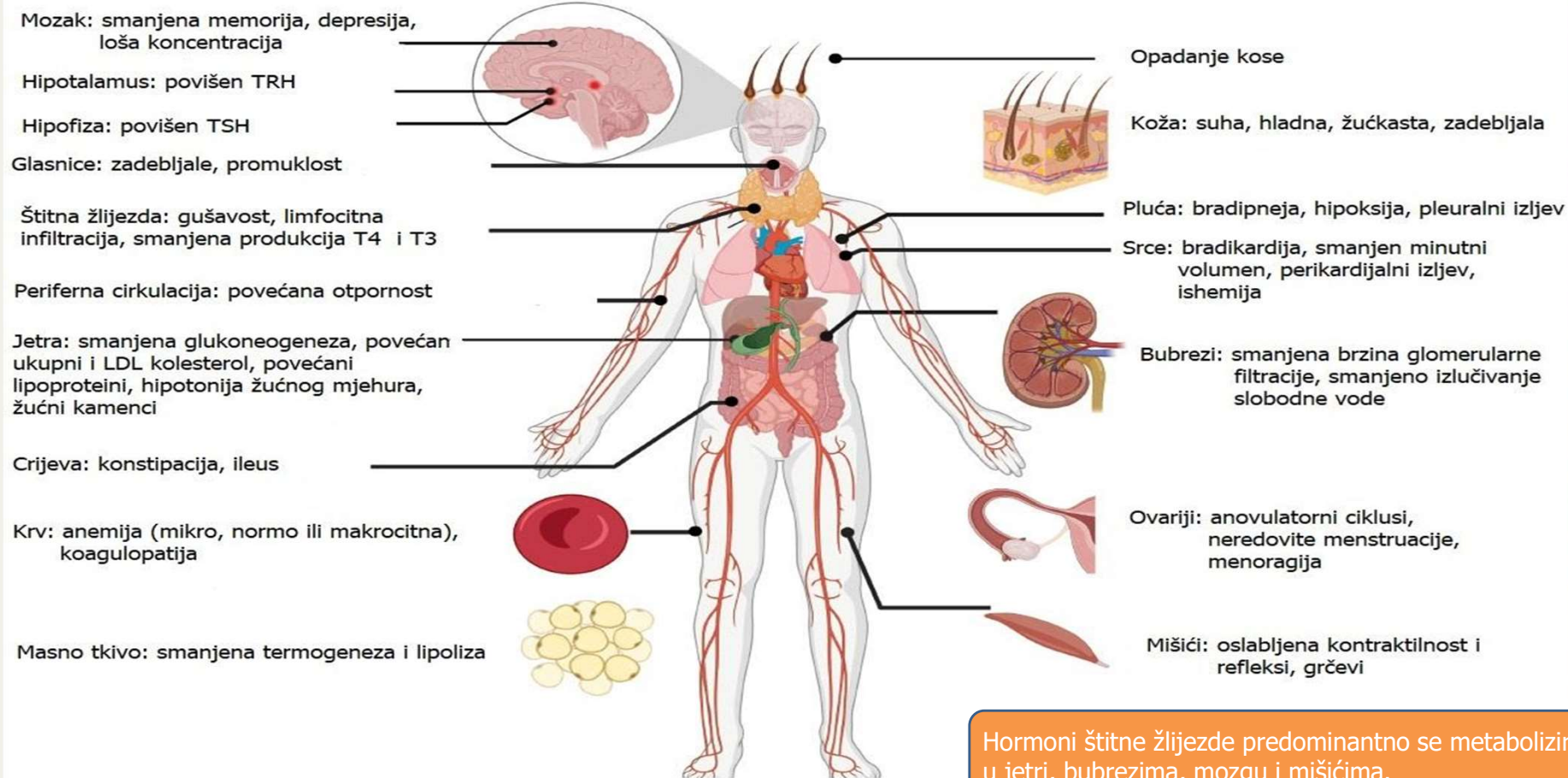
Preuzeto sa: https://mef.sum.ba/histologija/?page_id=4465



Slika 2. Tkivo štitnjače oboljele od HT-a

Preuzeto sa: Hashimoto thyroiditis|Pathology Student

ZNAKOVI I SIMPTOMI HASHIMOTOVOG TIREOIDITISA



Hormoni štitne žlijezde predominantno se metaboliziraju u jetri, bubrezima, mozgu i mišićima.

SERUMSKE VRIJEDNOSTI

TSH

Varira s obzirom populaciju i dob.

Mlađa populacija:
0,3 - 3,63mIU/L

Starija populacija:
3,56 - 7,49mIU/L

Gornja vrijednost u laboratorijima:

4,5 - 5mIU/L

T4

U serumu 99,97% vezan za proteine plazme, većinom za TBG (tiroksin vezujući globulin), a samo je **0,03% biološki aktivno.**

Klinički značaj ima fT4.

**4,6 - 11,2µg/dL
(60 - 145 nmol/L)**

T3

U serumu vezan za albumine.

Nastaje na periferiji dejodinacijom T4 od kojeg je biološki aktivniji 4-5 puta.

**75 - 195ng/dL
(1,1 - 3nmol/L)**

Slučaj 11

Ana (28), u prvom mjesecu trudnoće, s dijagnozom Hashimotove bolesti, dolazi u apoteku s pitanjima u vezi svoje terapije levotiroksinom, trenutno koristi 25µg. Zabrinuta je jer ne može doći do endokrinologa i zanima je nastavlja li uzimati levotiroksin u istoj dozi ili se doza mijenja.

Što ćemo joj odgovoriti?

- A) Umiriti je i reći da nastavi uzimati 25µg dok se ne dogovori s endokrinologom koji će korigirati dozu ovisno o nalazima
- B) Umiriti je i reći da sama poveća dozu na 1 i pol tabletu ako osjeća pojačan umor
- C) Umiriti je i reći da sama poveća dozu na 50µg ako osjeća pojačan umor
- D) Umiriti je i reći da nastavi uzimati 25µg dok se ne dogovori s ginekologom koji će korigirati dozu 30-50%

CILJEVI LIJEČENJA LEVOTIROKSINOM

1) Smanjenje ili uklanjanje simptoma hipotireoze, postizanje potpune kliničke remisije.

2) Snižavanje serumskih vrijednosti TSH ovisno o dobi, komorbiditetu i gestacijskoj dobi.

3) Izbjegavanje pretjeranog liječenja osobito kod starijih osoba.

Kontrola hormona štitnjače nakon postizanja optimalne terapijske doze se provodi nakon 6 mjeseci i zatim u jednogodišnjim intervalima ako su klinički simptomi uredni.

Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association [published correction appears in Endocr Pract. 2013;19(1):175]. Endocr Pract. 2012;18(6):988-1028.

Doziranje levotiroksina

- levotiroksin u obliku tableta od 25 do 150 µg
- uzima se ujutro 30- 60 min prije doručka s pola čaše vode ili alternativno navečer 2- 4 sata nakon večere
- doza se individualno određuje na temelju laboratorijskih testova i kliničkog pregleda
- najpouzdanija osnova za korekciju doza u terapiji je određivanje bazalne koncentracije TSH u serumu
- terapija započinje niskim dozama koje se postupno povećavaju u razmacima 2-4 tjedna, sve do postizanja pune nadomjesne doze
- prosječna doza je 1,6 - 1,8 µg/kg/dan uz individualno prilagođavanje doze (u praksi najčešće 1,2 - 1,6 µg/kg/dan)

Trudnice i dojilje

- liječenje se dosljedno provodi tijekom trudnoće te može biti potrebno povećanje doze već od 4. tjedna
- **nužno je pratiti TSH u svakom tromjesječju i povišene vrijednosti TSH korigirati povišenjem doze levotiroksina**
- **doza se najčešće povećava za 25-30%**
- levotiroksin se izlučuje u malim količinama u majčino mlijeko i ne može uzrokovati hipertireodizam ili supresiju sekrecije TSH u djeteta

Slučaj 12

Marica (65), dijagnoza DM tip 2, hipertenzija i dislipidemija. BMI 31 (90kg, 170cm), teško se kreće zbog boli u zglobovima, ali zbog cjelokupnog stanja želi smršaviti. Nedavno joj je dijagnosticiran Hashimotov tireoiditis.

Terapija: vildagliptin/metformin 50mg/1000mg, perindopril/indapamid 4/1,25mg, atorvastatin 20mg, pantoprazol 20mg, diklofenak 75mg, tramadol/paracetamol 37,5/325mg.

Lab. Nalazi: HbA1c 8,5%, TSH 13,5 mIU/L (ref.0,34.5,8 mIU/L), fT4 snižen, antiTPO >800 kIU/L (0-34 kIU/L)

Doktor predlaže uvođenje terapije levotiroksinom i korekciju prehrane. Koja bi bila početna doza i koliko dugo?

- A) Levotiroksin 50µg, 6 tjedana, a potom korekcija doze ovisno o nalazima
- B) Levotiroksin 25µg, postupno povećavati dozu u razmacima 2 - 4 tjedna ovisno o nalazima
- C) Levotiroksin 12,5µg, 6 - 8 tjedana, a potom korekcija doze ovisno o nalazima
- D) Levotiroksin 25µg, svakih 8 tjedana povećavati dozu uz česta mjerenja razine hormona štitnjače

Doziranje levotiroksina u rizičnim skupinama

Bolesnici s komorbiditetima

- Kod starijih bolesnika s koronarnom bolesti srca, teškom i dugotrajnijom hipotireozom liječenje započinje nižim dozama: 12,5 µg/dnevno i svakih 14 dana povećava za 12,5µg.
- Primjenjuju se niže doze od optimalne za potpuno nadomjesno liječenje koje ne rezultira potpunom korekcijom razine TSH.
- Srce starijih bolesnika je vrlo osjetljivo na količinu cirkulirajućeg tiroksina koji može uzrokovati nastanak angine pectoris ili srčane aritmije, te se liječenje u tom slučaju prekida ili snižava doza levotiroksina.

Pedijatrijska populacija

- Kod novorođenčadi i djece s prirođenim hipotireoidizmom kod kojih je važno brzo nadomještanje, početna doza je 10-15 µg/kg tjelesne težine dnevno tijekom prva tri mjeseca. Nakon toga doza se prilagođava individualno u skladu s kliničkim i laboratorijskim nalazima hormona štitnjače i TSH.

Planiranje trudnoće

- Kod mladih žena sa dijagnozom Hashimotovog tireoiditisa i hipotireoze vrijednost TSH se održava u nižim koncentracijama (do 2 mIU/L).

KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE LIJEKOVA I BOLESTI S LEVOTIROKSINOM

Faktori koji mijenjaju vezivanje T4 i T3 u serumu

Povećavaju koncentraciju TBG	Smanjuju koncentraciju TBG	Inhibitori vezivanja
<ul style="list-style-type: none">• Naslijeđeno• Trudnoća• Neonatalno stanje • Estrogeni• Hepatitis• Porfirija • Heroin• Metadon• Mitotan• 5-fluorouracil• Tamoksifen• Perfenazin	<ul style="list-style-type: none">• Naslijeđeno• Androgeni• Anabolički steroidi • Glukokortikoidi• Teška bolest• Otkazivanje jetre • Nefroza• Nikotinska kiselina• L-asparaginaza	<ul style="list-style-type: none">• Salicilati• Furosemid (doze iznad 250mg)• Slobodne masne kiseline• Fenitoin• Karbamazepin• NSAID (varijabilni, prolazni)• Heparin • Derivati kumarina – povećan antikoagulacijski učinak - levotiroksin istiskuje antikoagulanse s plazmatskih proteina

Prilagođeno prema: Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association [published correction appears in Endocr Pract. 2013;19(1):175]. Endocr Pract. 2012;18(6):988-1028.

Lijekovi koji utječu na metabolizam hormona štitnjače

Sinteza hormona	Izlučivanje hormona	Tireoiditis
<ul style="list-style-type: none"> • Jod (uključujući i dodatke prehrani, alge) • Amiodaron • Etionamid • Tionamidi (karbimazol, metimazol, propiltiouracil) • Radiološki kontrasti (ipodat, iopanoična kiselina) • Sulfoniliuree • Sulfonamidi • Perklorati 	<ul style="list-style-type: none"> • Litij • Amiodaron • Jod • Radiološki kontrasti (ipodat, iopanoična kiselina) 	<ul style="list-style-type: none"> • Amiodaron • Inhibitori tirozin kinaze (sunitinib, sorafeb) • Interferon alfa • Interleukini • Antiangiogeni (lenalidomid, talidomid) • Alemtuzumab • Denileukin diftitoksin • Glukokortikoidi

Prilagođeno prema: Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association [published correction appears in Endocr Pract. 2013;19(1):175]. Endocr Pract. 2012;18(6):988-1028.

Nuspojave kod primjene levotiroksina

Nuspojave se **najčešće javljaju kod prebrzog povećanja doze na početku liječenja**, simptomi tipični za hipertireoidizam:

- srčane aritmije (atrijska fibrilacija, ekstrasistole)
- tahikardija
- palpitacije
- anginoza stanja
- glavobolja
- slabost mišića i grčevi
- crvenilo
- vrućica
- povraćanje
- menstrualni poremećaji
- pseudotumor mozga
- tremor, nemir
- nesanica
- hiperhidroza
- gubitak tjelesna težine i proljev
- osteoporoza



Slučaj 13

Milena (38), dijagnoza Hashimotov tireoiditis kroz 3 godine, a u zadnje vrijeme osjeća se umorno, naduto, otečeno, dobiva na težini bez obzira što pazi na prehranu.

Zadnji nalaz je pokazao povišene razine oba tipa antitijela i TSH 6,0 mIU/L (0,38 - 5,33 mIU/L).

Dolazi u apoteku po objašnjenje zašto joj je sad novi doktor propisao dodatnu terapiju liotrijodtironinom uz levotiroksin.

Što treba učiniti?

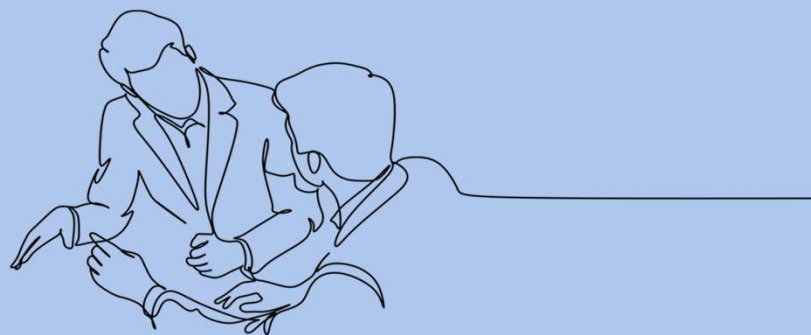
- A) Izdati oba lijeka i objasniti razlog njihovog propisivanja
- B) Preporučiti nastavak terapije samo levotiroksinom uz suplementaciju Se i Zn
- C) Provjeriti Milenin režim ishrane i način uzimanja terapije levotiroksina
- D) Izdati samo liotrijodtironin u dogovoru s doktorom

Kombinirana terapija T4/T3

- Pacijenti koji **unatoč primjeni levotiroksina** i normalizaciji razine TSH imaju ostalne simptome hipotireoze (najčešće su to dislipidemija, umor, depresija, dobitak na težini, kognitivni deficit)

Učinkovitost levotiroksina upitna jer:

- ne sadrži T3
- oslanja se na adekvatan rad dejodinaza (kod dijela pacijenata pronađen je polimorfizam dejodinaze Thr92Ala koji dovodi do njegove smanjene aktivnosti)
- dovodi do nepovoljnog omjera T4 i T3 (povišena koncentracija T4 dovodi do aktivacije ubikvitinacije čime se razaraju dejodinaze)
- razina TSH pri tome ne mora biti promjenjena jer je hipofiza manje ovisna o tkivnim razinama T3
- iako T3 najvećim dijelom nastaje perifernom konverzijom, manji dio ipak nastaje u štitnjači što znači da se taj dio ne može nadoknaditi levotiroksinom



Zabilježena je povećana potražnja za prirodnim tiroidnim pripravcima, pacijenti često zaobilaze uobičajene načine propisivanja terapije čime potencijalno ugrožavaju vlastito zdravlje.

Europska udruga za štitnjaču je 2012. godine izdala smjernice prema kojima odobrava uvođenje kombiniranih pripravaka sa obaveznom evaluacijom kliničkog stanja **u trajanju od tri mjeseca**, a preporuka se odnosi **specifično na pacijente na levotiroksinu koji unatoč normalizaciji razine TSH imaju ostatne simptome**, uz prethodno isključivanje ostalih autoimunih bolesti.

- još nije potpuno jasno zašto neki pacijenti ne reagiraju na levotiroksin te koji pacijenti bi imali više koristi od kombinirane terapije
- svakako bi se trebala provesti istraživanja o dugoročnoj sigurnosti i učinkovitosti T3+T4 terapije

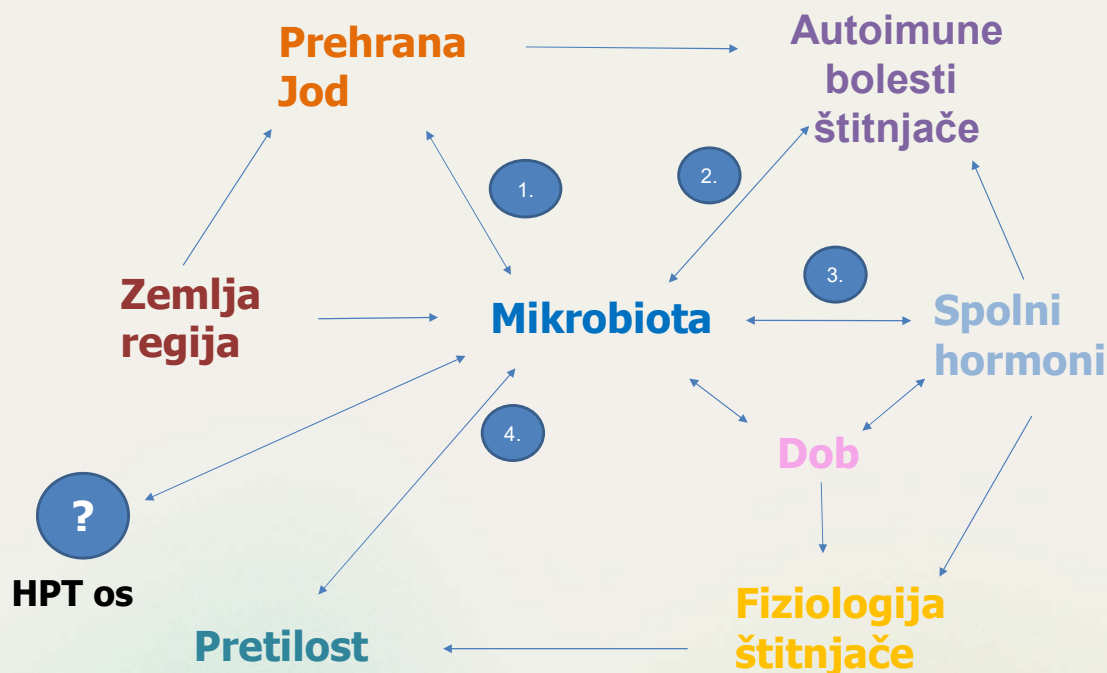


Očekuje se da će personalizirana medicina u budućnosti imati sve veću ulogu u kontroli hipotireoze jer različite grupe pacijenata različito reagiraju na dostupnu terapiju.

Naik V. Using T3 For Treatment of Hypothyroidism - What the Evidence Say? J Endocrinol Thyroid Res. 2017;2(2):2-5., dostupno na: <https://juniperpublishers.com/jetr/pdf/JETR.MS.ID.555584.pdf>; Pristupljeno: 19.07.2022.

Luba Freja Michaelsson, Bjarke Borregaard Medici, Jeppe Lerche la Cour, Christian Selmer, Michael Røder, Hans Perrild, Nils Knudsen e Jens Faber, Birte Nygaard. Treating Hypothyroidism with Thyroxine/Triiodothyronine Combination Therapy in Denmark: Following Guidelines or Following Trends?, dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637515/>; Pristupljeno 18.07.2022.

Utjecaj mikrobiote na razvoj Hashimotovog tireoiditisa



1. Jod može nepovoljno utjecati na mikrobiotu, a mikrobiota utječe na apsorpciju joda.

2. Osobe oboljele od HT-a imaju izmijenjenu crijevnu mikrobiotu - sindrom propusnih crijeva induciran disbiozom povećava prevalenciju HT-a.

3. Sastav mikrobiote različit je u muškaraca i žena, a mikrobiota utječe na metabolizam spolnih hormona.

4. Pretilost doprinosi disbiozi, a promjena mikrobiote ometa apsorpciju hranjivih tvari i doprinosi razvoju pretilosti.

DISBIOZA



POVEĆANA PROPUSNOST CRIJEVA



PROLAZ MARKOMOLEKULA U KRVOTOK



AKTIVACIJA AUTOIMUNOG ODGOVORA (MOLEKULARNA MIMIKRIJA)

DISBIOZA I MIKRONUTRICIJA

- Pojedini probiotički sojevi mogu utjecati na apsorpciju željeza, selena, cinka i bakra, a također i mineralne tvari mogu utjecati na sastav mikrobiote.
 - Se - pospješuje rast rodova *Bacterioides*, *Bifidobacterium*
 - Zn - pospješuje rast probiotičkih sojeva *Lactobacillus*
 - Fe - pospješuje rast patogenih sojeva *Enterobacteriaceae* i *Bacterioidetes*, a smanjuje udio *Lactobacillaceae* i *Bifidobacteriuma*
- **nedostatak pojedinih minerala doprinosi disbiozi i potencijalnom razvoju bolesti**

SUPLEMENTACIJA PROBIOTICIMA KOD HT-a

- nije još razjašnjen utjecaj suplementacije probioticima na razvoj Hashimotovog tireoiditisa
- **pojedinih kliničkim studijama je dokazan pozitivan utjecaj suplementacije na povećanje iskoristivosti levotiroksina i smanjenje oscilacija serumskih razina hormona štitnjače**
- potrebna su dodatna istraživanja na velikim uzorcima

Slučaj 14

Tanji (35) je prije nekoliko dana dijagnosticiran Hashimotov sindrom i propisan levotiroksin u dozi 50µg. Njeni najbliži su uvjereni da je Hashimoto izlječiva bolest i da ga se može izliječiti prirodnim putem, te je odgovaraju od uzimanja propisane terapije koju će ako počne, morati uzimati do kraja života. Budući da joj je jedna sestrična fitoterapijom izliječila ciste na jajnicima (nakon neuspješne hormonske terapije), a druga koja je uredno koristila terapiju levotiroksinom ipak operirala štitnjaču, Tanja bi prvo pokušala koristiti Lugolovu otopinu, a pošto je proučila i opasnosti joda, svakako se o dozi želi konzultirati sa farmaceutom.

Što bi savjetovali Tanji?

- A) Levotiroksin se može zamijeniti jodom, a 2 – 6 kapi Lugolove otopine su dovoljne za pokretanje rada štitnjače
- B) Savjetovati ćemo Tanji da svakako uzima terapiju levotiroksina, ali ukoliko baš želi može dnevno uzimati i do maksimalno 2 kapi Lugolove otopine jer to još nije toksična doza
- C) Objasniti Tanji važnost uzimanja propisane terapije i savjetovati da koristi Himalajsku sol
- D) Tanja uz propisanu terapiju može uzimati do 150 µg joda, isključivo kroz prehranu i u provjerenim suplementima

JOD I HASHIMOTOV TIREOIDITIS- opravdanost suplementacije

Namirnice bogate jodom:

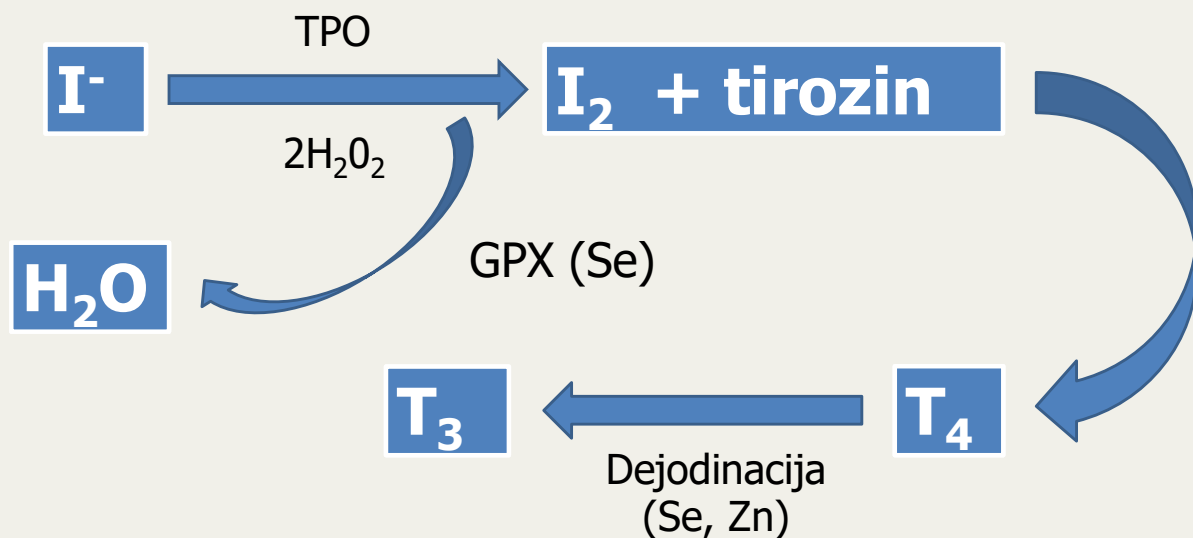
- Mliječni proizvodi
- Jaja
- Morska riba
- Alge
- Školjke
- Soja
- Sezam
- Češnjak
- Blitva
- Tikvice
- Repa
- Špinat
- **SOL**

- Dijagnostika bolesti štitne žlijezde, kontrastno sredstvo
- Liječenje
- Antiseptičko sredstvo

- smanjena produkcija hormona štitnjače kao posljedica razvoja Hashimotovog tireoiditisa **nije** uzrokovana deficitom joda
- dodatni unos joda kod oboljelih od Hashimotovog tireoiditisa **može biti** okidač u progresiji autoimunog procesa
- višak joda – **oksidativni stres**
- TPO - mjesto autoimunog napada

Duntas L.H. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis. *Hormone and Metabolic Research*, 2015; 47, 721-726

Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Jod i štitnjača. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-zdravstvena-ekologija/jod-i-stitnjaca/>, Pristupljeno 8.7.2022.



- Oksidativni procesi su neophodni za sintezu hormona štitnjače
- U zdravim fiziološkim uvjetima održava se ravnoteža između stvaranja i detoksikacije slobodnih radikala
- Kada nema dovoljno selena ili glutationa za neutralizaciju vodikovog peroksida, može doći do oksidativnog oštećenja koje dovodi do upale i autoimunosti

- ✓ H_2O_2 - nužan je supstrat za TPO
- ✓ Glutation - jedan od ključnih antioksidansa koji se koristi za neutralizaciju slobodnih radikala u štitnjači
- ✓ Glutation zahtijeva **selen** da aktivira enzim **glutation peroksidazu (GPX)** koji ima ključnu ulogu u održavanju normalnog funkcioniranja štitnjače štiteći žlijezdu od oksidativnog stresa uklanjanjem viška H_2O_2 iz tkiva

PREPORUČENE DNEVNE DOZE JODA



- **0-6 godina 90 µg/dan**
- **7-12 godina 120 µg/dan**
- **stariji od 12 godina 150 µg/dan**
- **trudnice i dojilje 250 µg/dan**

Jod može imati toksične učinke ako se dnevno unosi u koncentracijama većima od 1.1 mg/dan.

*Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Jod i štitnjača. Dostupno na:
<https://www.hzjz.hr/sluzba-zdravstvena-ekologija/jod-i-stitnjaca/>, Pristupljeno 8.7.2022.*

Slučaj 15

Marija (27) ima Hashimotov tireoiditis (anti-TPO >800, ref. 0-34 kIU/L) i propisanu terapiju levotiroksinom 150µg. Žali se na anksioznost i tromost, te simptome koji mogu biti poveznica sa inzulinskom rezistencijom (snažan umor, žudnja za slatkijima, povremena drhtavica ako je duži razmak između obroka), nadutost i graničnu serumsku vrijednost vitamina D od 75nmol/L.

Marija nas moli za pomoć, preporuku za dodatnu suplementaciju i korekciju prehrane.

Što bismo savjetovali Mariji?

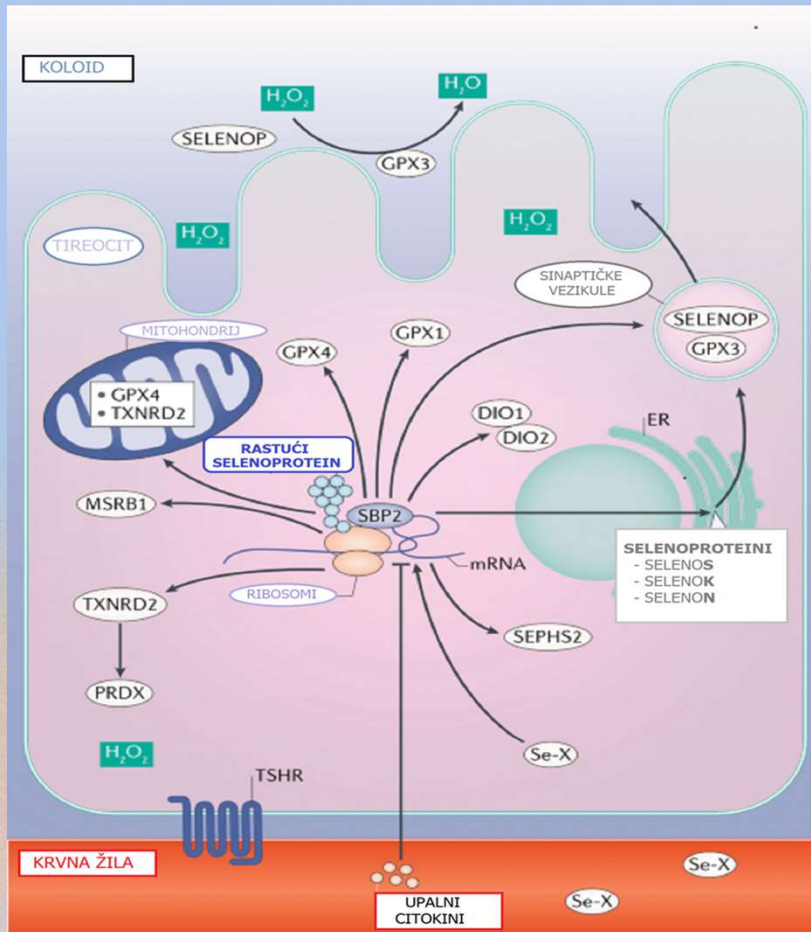
A) Protuupalnu i bezglutensku prehranu, suplementaciju Se 200µg maksimalno 3 mjeseca

B) Dogovorili bismo poseban termin s Marijom i objasnili joj nužne potrebne promjene u stilu života, savjetovali mediteransku prehranu i odgovarajuću suplementaciju selenom i vitaminom D 2000 IU/dan uz provjeru razine Fe, feritina i vitamina B12

C) Suplementaciju Mg i B-kompleksa kako bi smanjila osjećaj umora, te posjet doktoru zbog uvođenja vitamina D u terapiju

D) Savjetovali bismo Mariji da promjeni životni stil i uvede bezglutensku prehranu, za početak bez suplementacije

SELEN- Se



- štitnjača sadrži najvišu koncentraciju selena i selenoproteina u organizmu
- blagi do umjeren deficit Se povezan je s povećanim rizikom od razvoja Hashimotovog tireoiditisa u ženskoj populaciji, osobito u onih s genetskom predispozicijom

ULOGA

- sastavni dio glutation peroksidaze (GPX) i tioreduksin reduktaze (TXNRD) koje štite tkivo od oksidativnog stresa
- sastavni dio dejodinaza D1 i D2 koje pretvaraju T4 u aktivni oblik T3 u perifernim tkivima
- u plazmi je ugrađen u selenoprotein P, koji može služiti kao transportni protein za Se i olakšati distribuciju Se u cijelom tijelu

Winther, K.H., Rayman, M.P., Bonnema, S.J. et al. Selenium in thyroid disorders — essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol* **16**, 165–176 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0311-6>

Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW2002 Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J ClinEndocrinolMetab* 87:1687–1691

DOZIRANJE SELENA

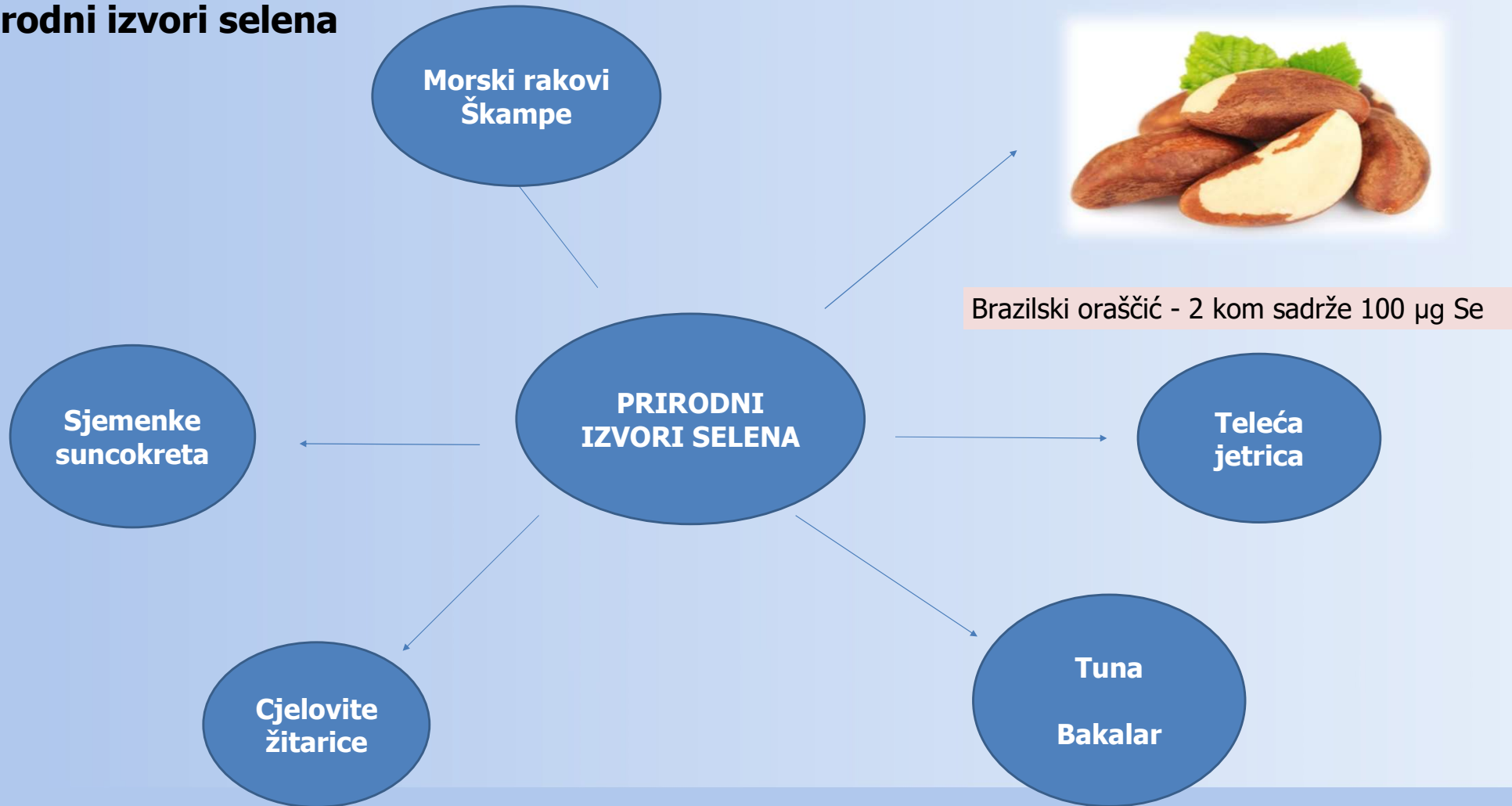
- preporuka je organski oblik **selenometionin**
- kod bolesti štitnjače **100-200 µg/dan**
- PDU: 55 – 70 µg/dan; max dnevna doza 400 µg/dan
- preporučeno trajanje terapije **3-12 mjeseci**, potom 1 – 6 mjeseci odmora
- tijekom proteklih godina provedeno je više studija u Europi u kojima je kod HT kao suportivna terapija korišten **selenometionin** u dozama od **80 - 200 µg** u trajanju od 3-12 mjeseci, a zabilježeno je **sniženje anti-TPO od 21-62%**

- koncentracija seleno u tlu izrazito varira, ovisno o geografskom položaju i sastavu tla, što uz obrasce prehrane ima veliki utjecaj na nutritivni unos seleno
- prosječna koncentracija seleno u serumu je 75 – 110 µg/L, a laboratorijski rasponi se kreću od 50 – 120 µg/L
- **optimalan status se kreće od 90 – 100 µg/L**, jer omogućava optimalnu aktivnost GPX
- opravdana je korekcija deficita ili suboptimalnog statusa Se u oboljelih od HT-a prehranom i racionalnom suplementacijom
- **kao potpora terapiji levotiroksinom** kod pacijenata s perzistirajućim simptomima i u stanjima povećane upalne i autoimune aktivnosti štitnjače

Winther, K.H., Rayman, M.P., Bonnema, S.J. et al. Selenium in thyroid disorders — essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol* **16**, 165–176 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0311-6>

Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW2002 Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* **87**:1687–1691

Prirodni izvori selena



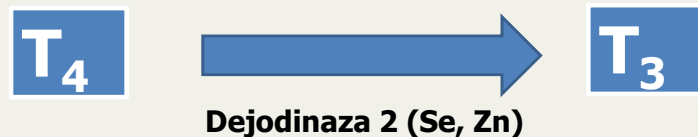


DOZIRANJE CINKA

- **12 - 30mg/dan**
- u specifičnim stanjima mogu i veće doze, ali kraći period, zbog utjecaja na apsorpciju bakra i željeza
- **uzima se isključivo uz obrok, najmanje 2 sata prije ili poslije uzimanja preparata za nadomjestak željeza**
- prirodni izvori: školjke, rakovi, govedina, svinjetina, piletina, bučine i lanene sjemenke, heljda, ali bolje se apsorbira iz mesa
- **preporuka ga je uzimati u kombinaciji sa selenom**

CINK

- esencijalni mikronutrijent za normalno funkcioniranje štitnjače, važan za sintezu i metabolizam hormona štitnjače
- sudjeluje u sintezi TSH
- sastavni je dio receptora za T3 i **enzima dejodinaze 2** koja katalizira pretvorbu T4 u T3



- sudjeluje i u održavanju integriteta crijevne sluznice, sprječava crijevnu permeabilnost, a disbioza dovodi do njegove nedovoljne apsorpcije
- nedostatak cinka manifestira se usporavanjem bazalnog metabolizma, smanjenjem serumskih koncentracija T4 i T3, povećanjem koncentracije antitijela u štitnjači

Mahmoodianfard S, Vafa M, Golgiri F, Khoshniat M, Gohari M, Solati Z, et al. Effects of Zinc and Selenium Supplementation on Thyroid Function in Overweight and Obese Hypothyroid Female Patients: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Am Coll Nutr* 2015; 34, 5: 391-9

Cink

- Cink je element u tragovima za koji se pokazalo da ima važnu ulogu u urođenom i stečenom imunološkom sistemu i proizvodnji posrednika upale.
- produkcija i aktivacija T i B limfocita
- direktna antivirusna i antibakterijska svojstva
- esencijalni mineralni sastojak kod enzima superoksid-dezmutaza (SOD)
- Cink također ima antioksidacijski učinak, a studije su pokazale da može spriječiti umnažanje virusa
- nedostatak uzrokuje gubljenje okusa hrane, a također nedostatak cinka povezuje s većim rizikom od komplikacija bolesti COVID-19



ŽELJEZO

- ima presudnu ulogu u normalnom radu štitnjače, jer se aktivnost TPO ostvaruje tek što se Fe veže za hem unutar same molekule enzima
 - nedostatak željeza pogoduje dejodinaciji T4 u inaktivan oblik rT3, te također dovodi do neučinkovite eritropoeze, a aktivan oblik hormona T3 potiče lučenje eritropoetina i inducira eritropoezu
- s obzirom da je Hashimotova bolest često udružena s celijakijom, nedostatak željeza može biti i posljedica smanjene apsorpcije željeza (ako je razina feritina $<70\mu\text{g/L}$, treba razmotriti uzroke poput celijakije i autoimunog gastritisa u sklopu sindroma poliautoimunosti)
 - s dijagnozom subkliničkog tireoiditisa i Hashimotovog tireoiditisa često su snižene vrijednosti Fe i feritina u serumu u odnosu na zdrave pojedince
 - stanje anemije često je povezano s nižim serumskim vrijednostima T3 i T4 u usporedbi s osobama s normalnim razinama Fe

Preporuka je kod svih osoba s hipotireodizmom odrediti status i zalihe Fe, te ih uz redovito uzimanje lijekova nadomjestiti ako je potrebno.

Babić Leko M, Gunjača I, Pleić N, Zemunik T. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(12), 6521; <https://doi.org/10.3390/ijms22126521>,

Vidović T. Integrativni pristup u liječenju Hashimotove bolesti. Diplomski rad 2020. Sveučilište u Rijeci/Medicinski fakultet. <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:830059>

Prirodni izvori željeza:

- crveno meso, teleća jetrica, riba, jaja
- orašasto voće, bučine sjemenke, chia sjemenke
- špinat, blitva, kelj, kupus



Suplementacija

- anorganske soli (sulfat, fumarat, glukonat) - imaju promjenjiv stupanj apsorpcije, 50% bolesnika ima gasterintestinalne nuspojave
- aminokiselinski kelati (kelat aminokiseline glicin) - bolja gasterintestinalna podnošljivost
- kombinacija niskodozirnog ne-hem željeza i hem željeza koje povećava cjelokupnu apsorpciju za 40% bez neželjenih nuspojava

Preparati željeza smanjuju apsorpciju levotiroksina te je suplemente željeza potrebno uzimati 2-4 sata nakon primjene hormonske terapije.

VITAMIN D

- incidencija autoimunih bolesti se smanjuje održavanjem vitamina D u referentnom intervalu
- nedostatak vitamina D vjerojatno je posljedica autoimunih procesa koji uzrokuju disfunkciju receptora za vitamin D
- **brojnim studijama je utvrđena povezanost snižene razine vitamina D i povišene razine antitijela anti-TPO i anti-Tg u serumu**
- **adekvatnom koncentracijom** vitamina D u serumu smatra se **75nmol/L - 125nmol/L**
- **suplementacijski režim** u svrhu korekcije deficita: **6000 IU/dan kroz 8 tjedana; održavanje: 1500-2000 IU/dan**
- kod odraslih osoba koje su u riziku za pojavu nedostatka vitamina D preporučuju se preventivne doze od **1.500 – 2.000 IU**
- preporuka je provjeriti nedostatak vitamina D i razine kalcija u serumu za sve pacijente s hipotireozom, po potrebi adekvatno suplementirati i pratiti na kontrolnim pregledima
- radi bolje iskoristivosti vitamina D preporuka ga je suplementirati **uz vitamin K2** (65 -80µg/dan) i **Mg** (400mg/dan)

Mackawy AMH, Al-ayed BM, Al-rashidiBM, Vitamin D Deficiency and Its Association with Thyroid Disease, Int J Health Sci (Qassim). 2013 Nov; 7(3): 267–275. doi: 10.12816/0006054

Akatas HF, Vitamin B12 and Vitamin D Levels in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Their Correlation with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies, Med Princ Prac. 2020;29(4):364-370. doi: 10.1159/000505094. Epub 2019 Nov 29

<https://www.hzjz.hr/sluzba-zdravstvena-ekologija/vitamin-d-i-preporuke-za-nadomjesnu-primjenu-vitamina-d-od-jeseni/>

Vitamin B12

- **Deficit vitamina B12** često je zabilježen kod osoba s **autoimunim bolestima štitnjače**, što može biti rezultat **oslabljene apsorpcije vitamina B12 atrofičnim gastritisom i/ili pernicioznom anemijom** povezanom s autoimunom bolešću štitnjače.
- Atrofični gastritis nalazi se u 35-40% autoimunih bolesti štitnjače, a u 12% slučajeva zabilježena je perniciozna anemija.
- Uočena je negativna korelacija između nedostatka vitamina B12 i razine anti-TPO.

- Simptome kao što su umor, slabost, demencija, depresija, oštećenje pamćenja, letargija i trnci često nalazimo kod pacijenata s hipotireozom i nedostatkom vit-B12, te zbog preklapanja simptoma **ne bi trebalo zanemariti testiranje vitamina B12 i cijele skupine B-vitamina.**
- Deficit vitamina B12 uzrokuje i povećanje koncentracije homocisteina, što povećava kardiovaskularni rizik.

Omega-3 masne kiseline

- **Protuupalno djelovanje** - dovode do smanjenja koncentracije proinflamatornih citokina te tako mogu dovesti do smanjenja progresije bolesti, a i pozitivno koreliraju sa anti-TPO i anti-Tg
- Ključno je u prehranu uvrstiti prirodne izvore omega-3 masnih kiselina (2x tjedno), a smanjiti udio omega-6 masnih kiselina.

Magnezij

- Pripada u grupu nutrijenata koji su najčešće u deficitu kod Hashimotovog tireoditisa.
- Deficit magnezija povezan je također s povišenim koncentracijama anti-Tg.
- Važan je za bolju apsorpciju vitamina D.
- Preporučena dnevna doza **375-400mg/dan** (citrat, glicinat).

Ricordi, C. et al.; Vitamin D and Omega 3 Field Study on Progression of Type 1 Diabetes. CellR4- repair, replacement, regeneration, & reprogramming, 2019; 7: e2737

Ihnatowicz P, Drywień M, Wątor P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. Ann Agric Environ Med. 2020; 27(2): 184–193. doi: 10.26444/aaem/112331

Slučaj 16

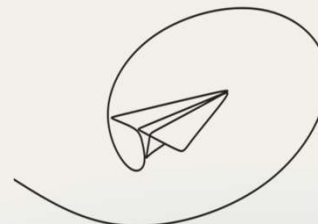
Amela (42) dolazi u apoteku preuzeti terapiju (levotiroksin 50 μ g) za supruga kojemu je prije par godina dijagnosticiran Hashimotov tireoiditis. Također želi savjet i eventualnu suplementaciju za smanjeni libido kod njenog supruga, nije sigurna može li to biti povezano sa njegovom bolešću.

Što bi savjetovali Ameli?

- A) Izdati ćemo samo levotiroksin zbog mogućih nuspojava sa dodacima prehrani koji bi bili od pomoći njenom suprugu
- B) Objasnili bi Ameli da levotiroksin smanjuje libido
- C) Savjetovali bi da se gospodin javi endokrinologu zbog eventualne korekcije doze levotiroksina, te da bude strpljiv jer kada se postigne eutireoidno stanje, vjerojatno će prestati njegove tegobe
- D) Dovoljno je preporučiti samo suplemente joda i selena

Učestalost Hashimotovog tireoiditisa je veća u žena nego u muškaraca.

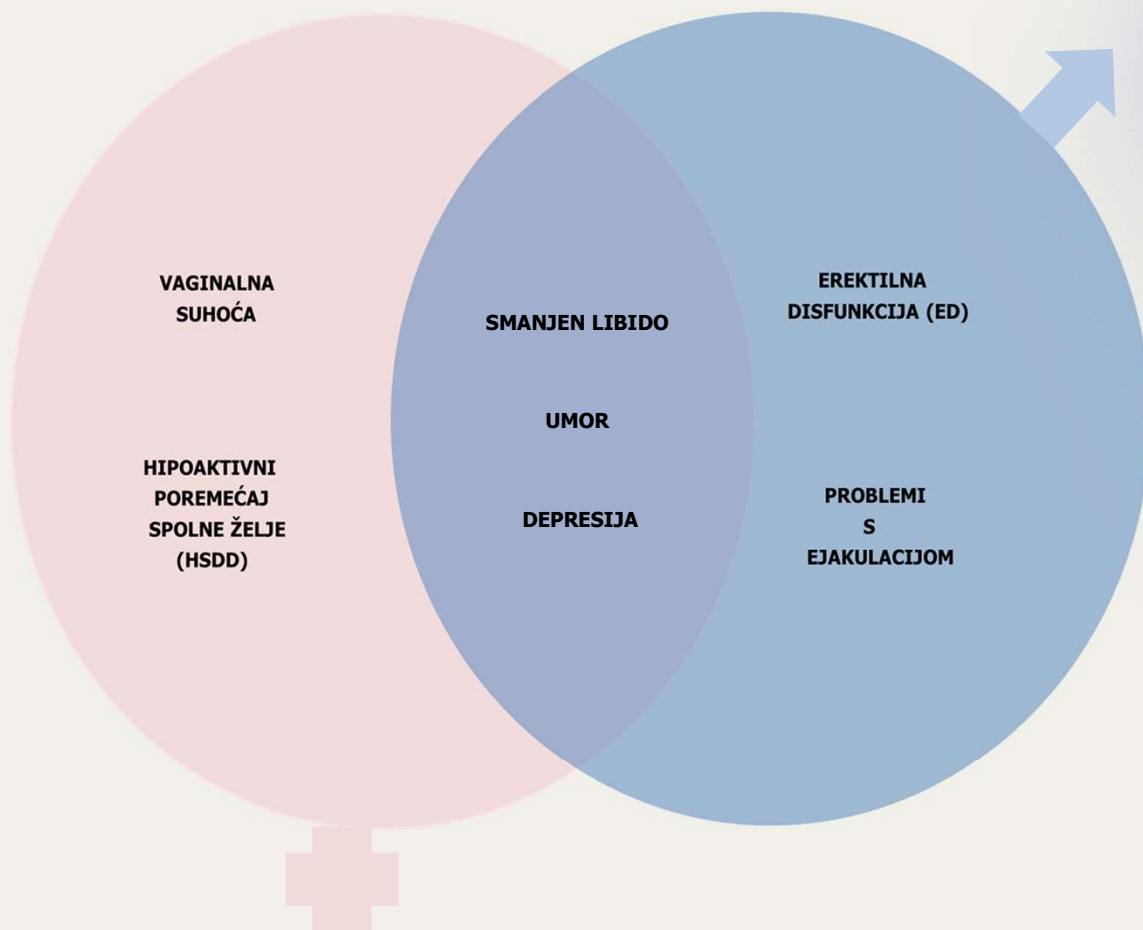
- poremećaj rada štitne žlijezde kod muškaraca je u porastu
- često se problemi otkriju tek nakon rutinskog sistematskog pregleda (npr. ultrazvučno detektiran čvor) ili nakon pregleda drugog specijalista (npr. kardiologa)
- ukoliko postoji pozitivna obiteljska anamneza – preventivna obrada štitne žlijezde (hormonalni status i UZV) nakon 30. godine



Najčešći simptomi kod muškaraca

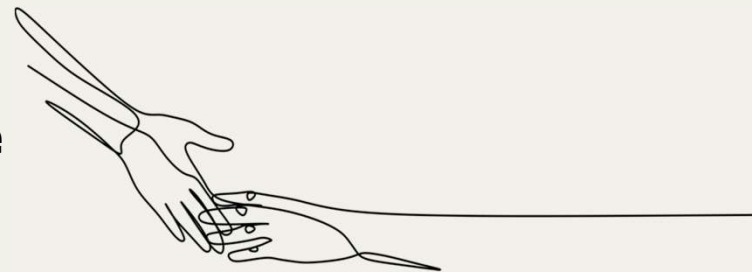
- usporen metabolizam i značajno dobivanje na tjelesnoj težini
- osjećaj hladnoće
- osjećaj umora
- veća potreba za snom
- depresivno raspoloženje
- smanjen libido uz moguću erektilnu disfunkciju
- problemi s kožom, kosom i noktima

UTJECAJ HIPOTIREOZE NA SPOLNI SUSTAV



Razlike u kliničkoj manifestaciji simptoma su odraz nepovoljnog djelovanja tireoidne disfunkcije na spolni sustav.

Hashimotov tireoiditis i muško reproduktivno zdravlje



- **Eretilna disfunkcija (ED)** - nemogućnost postizanja i/ili zadržavanja erekcije
- **Problemi s ejakulacijom** -povećan rizik od odgođene ejakulacije
- **Problemi sa spermom** - manji broj spermija, lošija kvaliteta sperme, manji volumen sjemena i slabija pokretljivost spermija
- **Smanjen libido** - snižene razine cirkulirajućeg testosterona (provjeriti razinu)

- ✓ **Medikamentozna terapija**
- ✓ **Interdisciplinarno liječenje**
- ✓ **Multidimodalno liječenje**

Poliklinika Leptir. Muško reproduktivno zdravlje. Dostupno na: <https://stitnjaca.com/musko-reproduktivno-zdravlje/>

Andrew T. GabrielsonBARita A. SartorBAWayne J. G. HellstromMD. The Impact of Thyroid Disease on Sexual Dysfunction in Men and Women. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.05.002>

Sengupta P, Dutta S. Thyroid Disorders and Semen Quality. Biomed Pharmacol J 2018;11(1). <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/1342>

Shomon M. Sexual Dysfunction and Thyroid Disease. Dostupno na: <https://www.verywellhealth.com/sexual-dysfunction-thyroid-disease-3231814>

Slučaj 17

Josipa (55), uzima levotiroksin 150 μ g. Upravo je zaprimila nalaz hormona štitnjače koji je uredan, kao i nalaz bazalnog kortizola, ali ona se zadnjih dana osjeća kao prije par godina kada joj je tek bio dijagnosticiran Hashimotov tireoiditis. Nakon stresnog događaja zbog iznenadne smrti bliskog člana obitelji, osjeća se umorno, jako se teško ustaje ujutro, ima problema sa probavom, ima slabu koncentraciju i poteškoće sa pamćenjem, osjeća se bezvoljno.

Što bi Josipa trebala napraviti?

- A) Svakako treba ponoviti nalaz, vjerojatno je lažno uredan
- B) Povećati dozu levotiroksina vikendom
- C) Provjeravati razinu kortizola svaki tjedan
- D) Pokušati upravljati stresom, raditi na higijeni sna, redovitoj i umjerenj fizičkoj aktivnosti, te koristiti pravilnu i uravnoteženu prehranu

Veza ŠTITNA ŽLIJEZDA - NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA

- Nalaze se na tzv. HPA osovini kojom upravljaju hipotalamus i hipofiza
- Hormoni im utječu na veliki broj tjelesnih procesa
- Fiziološki reagiraju na dugotrajnu izloženost stresnim situacijama
- Poremećaji u radu jedne, mogu biti maskirani sniženom/povećanom funkcijom druge žlijezde
- Zdravlje nadbubrežne žlijezde i odgovarajuća funkcija HPA osovine je ključna za pravilan rad štitnjače

KORTIZOL – poveznica između stresa i hipotireoze

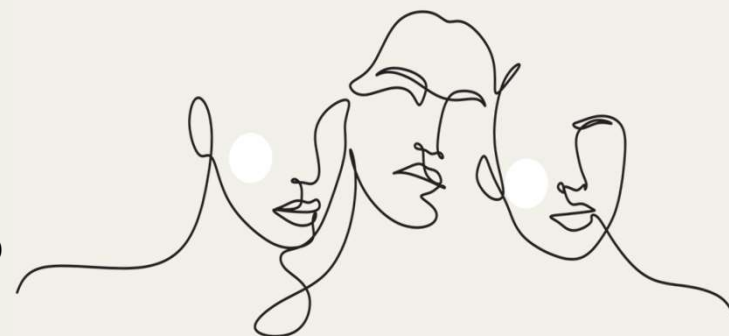
Helmreich DL, Parfitt DB, Lu XY, Akil H, Watson SJ. Relation between the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during repeated stress. Neuroendocrinology. 2005;81(3):183-92. doi: 10.1159/000087001. Epub 2005 Jul 11. PMID: 16020927.

KORTIZOL – hormon stresa

- Stres (fizički ili mentalni) dovodi do trenutalnog porasta lučenja adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz hipofize, te posljedično lučenja kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde.

Razlozi koji dovode do povećane razine kortizola u krvi su:

- traume
- infekcija
- ekstremna toplina ili hladnoća
- kirurški zahvat
- kronična bolest koja iscrpljuje organizam
- emocionalni stres



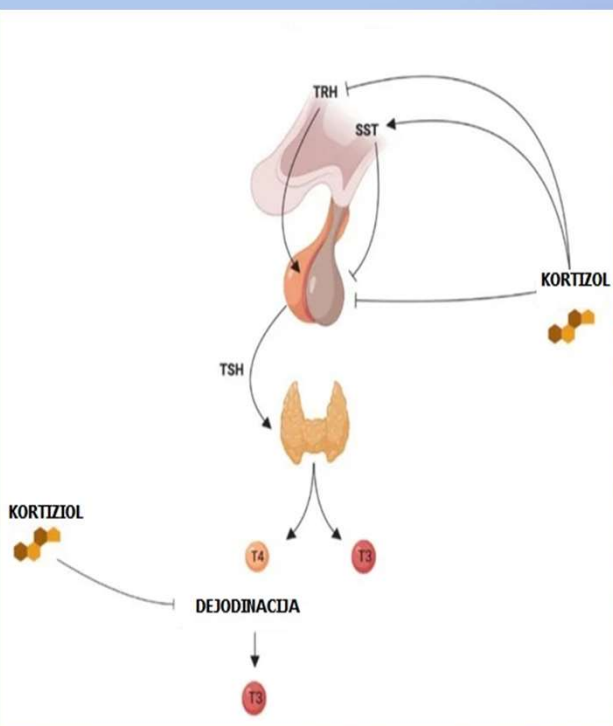
Stres:

- izaziva različite imunološke promjene (utječe na imunološki sustav bilo izravno ili neizravno preko živčanog i endokrinog sustava)
- imunološke modulacije mogu doprinijeti razvoju autoimunosti, kao i osjetljivosti na autoimune bolesti kod genetski predisponiranih osoba
- može biti jedan od okolišnih čimbenika za autoimunost štitnjače

POVIŠEN KORTIZOL

- na razini hipotalamusa - smanjuje ekspresiju TRH i povećava oslobađanje somatostatina (SST), koji zauzvrat inhibira oslobađanje TSH
- na razini hipofize - izravno inhibira lučenje TSH
- na razini organizma - inhibira perifernu dejodinaciju hormona štitnjače s posljedičnim smanjenjem omjera T3:T4

- ne postoji puno dokaza za vezu između stresa i razvoja Hashimotovog tireoiditisa zbog nedostatka istraživanja
- stres može modulirati imunološki sustav, što posljedično može uzrokovati autoimune bolesti kod genetski predisponiranih osoba
- stres može pogoršati simptome uzrokovane Hashimotovim tireoiditisom i dovesti do njihove dugotrajnije prisutnosti



Mucić S., Odnos doživljaja bolesti, stresa i prihvaćanja bolesti kod osoba oboljelih od Hashimoto tireoiditisa.

Dostupno na <https://zir.nsk.hr/islandora/object/ffos%3A5309/datastream/PDF/view%20>

Paragliola, R.M.; Corsello, A.; Papi, G.; Pontecorvi, A.; Corsello, S.M. Cushing's Syndrome Effects on the Thyroid. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 3131.

<https://doi.org/10.3390/ijms22063131>

- koncentracija kortizola u organizmu se utvrđuje laboratorijskim određivanjem u uzorku krvi, mokraće ili sline
- koncentracija kortizola u krvi se mijenja tijekom dana (najviša ujutro, tijekom dana se polako smanjuje i najniža je navečer)
- preporučeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi ujutro do 10 sati (po preporuci liječnika može se određivati i ritam kortizola)

Balans kortizola je važan za zdravlje i normalno funkcioniranje štitne žlijezde.

- **Pravilna i uravnotežena prehrana**
- **Suplementacija**
- **Dovoljno sna**
- **Upravljanje stresom**



Slučaj 18

Ljiljana (45) dolazi u apoteku po analgetik jer joj je za sutra zakazan termin punkcije čvora štitne žlijezde. Prije 3 mjeseca joj je dijagnosticirana hipertenzija te je poslana i na pregled štitnjače (Nalazi: T3- 2,08 (ref.1,3 - 3,1 nmol/L), T4- 55 /ref. (58 - 161 nmol/L) ,TSH- 10,06 mIU/L (ref. 0,34. - 5,8 mIU/L). Ultrazvuk je pokazao prisutnost hipoehogenog dobro vaskulariziranog i dijelom kalcificiranog čvora u lijevom režnju štitnjače (dim. 1,7x1,4mm), te limfne čvorove reaktivnog izgleda.

Vjerojatni scenarij koji očekuje Ljiljanu je...

A) Ako se dijagnostičkom obradom čvora utvrdi karcinom, stopa izlječivosti je kod žena Ljiljanine dobi 50%

B) Ako je riječ o dobroćudnom čvoru, kontrola hormona i kirurško odstranjivanje nije potrebno

C) Čvor će se bez obzira da li je dobroćudan ili ne morati odstraniti kirurški jer će nastaviti rasti i pritiskati okolne strukture te uzrokovati smetnje disanja, gutanja i bol

D) Povećani limfni čvorovi uz štitnjaču su karakteristični za Hashimotov tireoiditis, vrlo vjerojatno nisu u vezi sa opisanim nodusom

Ultrazvučna dijagnostika



- važna u racionalnoj dijagnostici bolesti štitnjače - kako opisati nalaz, indikacije za ciljanu punkciju i dodatne pretrage, te kada preporučiti kontrolne preglede
- značajan je i palpatorni nalaz (da li je štitnjača difuzno povećana, kakve je konzistencije, te da li ima palpabilnih čvorova)
- ultrazvučnim pregledom može se ustanoviti povećana štitnjača bez čvorova (difuzna struma) ili sa čvorastim (nodoznim) promjenama unutar parenhima, koje mogu biti cistične ili se radi o solidnim čvorovima
- potrebno je iskustvo u interpretaciji ehografskih nalaza i dodatnih pretraga (npr. scintigrafija) kako bi se postavila prava dijagnoza i poduzelo odgovarajuće liječenje

Bence-Žigman, Z. (2006) Ultrazvučna dijagnostika bolesti štitnjače. U: I. Znanstveni simpozij bolesti štitnjače. Dostupno na: <https://www.bib.irb.hr/281323>
Vidović T. Integrativni pristup u liječenju Hashimotove bolesti. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:830059>

Ako se vide **čvorovi** u štitnjači potrebno je opisati njihovu veličinu, ehostrukturu i lokalizaciju.

IZOEHOGENI ČVOROVI - slične ehostrukture kao normalno tkivo štitnjače, okruženi hipoehogenim rubom (kapsula čvora ili fibroznom tračci i pritisak čvora na okolno zdravo tkivo)- većinom odgovaraju nodularnim strumama ili makrofolikularnim adenomima.

HIPOEHOGENI ČVOROVI- najčešće odgovaraju mikrofolikularnim adenomima u kojima su folikuli sitni bez koloida i karcinomima u kojima je folikularna građa štitnjače zamijenjena tumorskim tkivom

- Ako hipoehogeni čvor ima nepravilne konture ili su prisutni sitni ili grupirani kalcifikati velika je vjerojatnost da se radi o karcinomu.

Lokalizacija čvorova u štitnjači je važna:

- kada ima više čvorova
- za ciljanu punkciju
- za kontrolne preglede

Ciljana punkcija pod kontrolom UZV

- mogu se punktirati sve vidljive promjene (čak i veličine 2-3 mm)
- kada su prisutne nodozne promjene potrebno je svakako učiniti ciljanu punkciju, pogotovo većih čvorova bez obzira na ehostrukturu
- većinom nije potrebno punktirati male ciste, manje izoehogene čvorove i manje hipoehogene čvorove pravilnih kontura
- punkcije dobroćudnih promjena ne treba ponavljati ako ne dođe do porasta čvora ili promjene u ehostrukтури
- Važna je Bethesda klasifikacija citoloških nalaza



CITOLOŠKA PUNKCIJA

- izvodi se iglom promjera 25 G (23 G kod većih cističnih promjena) pod kontrolom UZV, a dužina igle ovisi o dubini promjene koja se punktira
- preporuča se aspiracija 2-3 mjesta unutar jednog čvora, ovisno o njegovoj veličini
- lokalna anestezija nije potrebna (u najvećem dijelu slučajeva je bezbolno)
- ležeći položaj s glavom lagano zabačenom prema nazad
- prilikom pretrage ne gutati i opustiti mišićne vrata
- pretraga traje vrlo kratko
- sama procedura je gotovo bez rizika, izrazito je rijetko (manje od 1/1 000) krvarenje u čvor

Knežević-Obad, A. (2007) Citološka punkcija štitnjače i citološka analiza. U: NUKLEARNA MEDICINA U BOLESTIMA ŠTITNJAČE.

Dostupno na: <https://www.bib.irb.hr/355479>

KBC Rijeka. Uputa za pacijente: Citološka punkcija štitne žlijezde pod kontrolom ultrazvuka. Dostupno na: <https://kbc-rijeka.hr/wp-content/uploads/2017/06/Citolo%C5%A1ka-punkcija-%C5%A1titne-%C5%BEIjezde-pod-kontrolom-ultrazvuka.pdf>

UZV karakterističan za Hashimotov tireoiditis:

- hipoehogena struktura
- ehogeni tračci
- nepravilne konture režnjeva
- limfni čvorovi (najčešće uz donje polove režnjeva i istmus)

Ultrazvučne promjene štitnjače najčešće se pojavljuju sukladno s razvojem kliničke slike Hashimotovog tireoiditisa - veća odstupanja što su laboratorijski nalazi više poremećeni i razina antitijela viša.

Kontrolne ultrazvučne preglede difuznih struma i autoimune bolesti bez nodoznih promjena ne treba raditi prečesto, svake 2-3 godine, eventualno češće ako postoji klinička indikacija.

Bence-Žigman, Z. (2006) Ultrazvučna dijagnostika bolesti štitnjače.

U: I. Znanstveni simpozij bolesti štitnjače. Dostupno na: <https://www.bib.irb.hr/281323>

Vidović T. Integrativni pristup u liječenju Hashimotove bolesti. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:830059>



KARCINOM ŠTITNJAČE

- najčešća zloćudna bolest endokrinog sustava
- žene čine oko 80% novih slučajeva u Europi, te 75% umrlih
- može se pojaviti u bilo kojoj dobi (kod žena češće u četrdesetim i pedesetim godinama, a kod muškaraca u šezdesetim i sedamdesetim godinama)
- rizični čimbenici su izlaganje ionizirajućem zračenju, obiteljska anamneza, niski sadržaj joda u prehrani, rijetki nasljedni sindromi i ženski spol
- trendovi u svijetu ukazuju na značajan porast broja novooboljelih od raka štitnjače, uz stabilne ili čak silazne trendove u smrtnosti

UZV uz citološku punkciju u većini slučajeva je dovoljan da se utvrdi ili postavi sumnja zloćudne bolesti.

Podjela:

- DIFERENCIRANI (papilarni i folikularni)- manje invazivni, rjeđe metastaziraju, imaju bolji ishod
- NEDIFERENCIRANI (medularni i anaplastični)

Papilarni karcinom - najčešći tip i karcinom s jednom od najboljih prognoza i **petogodišnjim preživljenjem višim od 95 %**,

- čini 60 do 70% svih karcinoma štitnjače
- žene oboljevaju 2 do 3 puta češće nego muškarci
- češći je u mlađoj dobi, no u starijoj dobi je maligniji

Slučaj 19

Tara (25) je prije 5 mjeseci postala majka. Tijekom trudnoće je uzimala levotiroksin 25 µg, koji je poslije poroda izuzet. Uplašeno dolazi u apoteku tražiti pomoć jer se zadnjih par dana ne osjeća dobro, postala je jako uznemirena, osjeća pojačano lupanje srca, a i izgubila je na težini. Boji se da ima postporođajnu depresiju, a u apoteku donosi i nalaze koji pokazuju da su joj anti-TPO povećana 2-3x, TSH je jako nizak, a fT4 malo iznad gornje granice.

Za Taru vrijedi:

- A) Liječnik bi joj trebao propisati propranolol i metimazol bez obzira doji li ili ne
- B) Tara je vjerojatno razvila trudničku hipotireozu
- C) Tara vjerojatno ima postpartalni tireoiditis koji će ili spontano proći ili preći u trajnu hipotireozu
- D) Tara vjerojatno ima postpartalni tireoiditis koji će spontano preći u hipertireozu

Nijemi ili tihi limfocitni tireoiditis - subakutno stanje koje se spontano povlači, a nastaje pretežno u žena, nakon porođaja - **POSTPARTALNI TIREOIDITIS**

- javlja se u 5–10% žena nakon porođaja
- obično unutar 12–16 tjedana
- upala je obilježena bezbolnim uvećanjem štitnjače različitog stupnja



POSTPARTALNI TIREOIDITIS

- često se ne prepozna
- obično se posumnja na osnovu kliničkih nalaza kada se već razvije hipotireoza
- pretrage ovise o fazi bolesti
- iglena biopsija osigurava definitivnu dijagnozu, no većinom je nepotrebna

- Biopsija štitnjače otkriva limfocitnu infiltraciju kao kod Hashimotove bolesti (ali bez limfoidnih folikula i bez ožiljavanja)
- U trudnoći i nakon porođaja skoro su uvijek pozitivna anti-TPO, a nešto rjeđe i anti-Tg

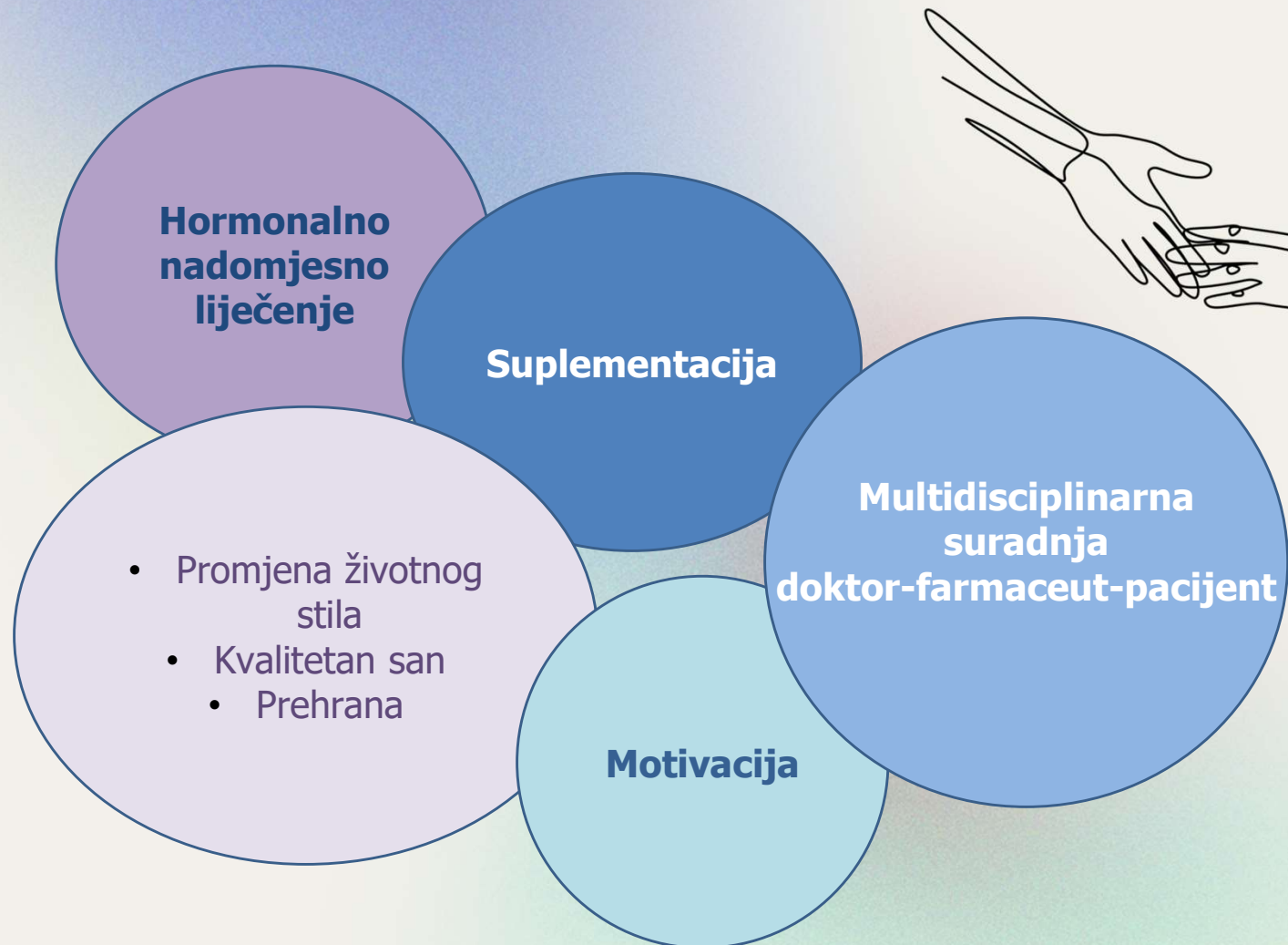
Liječenje je individualno i ovisno o fazama

- hipertireotična faza - beta- blokator, sedativ
- hipotireotična faza - supstitucija T4

Nakon 9–12 mjeseci uzimanja levotiroksina treba provjeriti funkciju štitnjače; nadoknada se prekida kroz 5 tjedana i ponovi se analiza na TSH. Upala se u slijedećim trudnoćama skoro uvijek ponavlja.

Može proći neopaženo zbog simptoma koji se mogu ne zamijetiti u majke opterećene brigom o djetetu nakon poroda.

INTEGRATIVAN PRISTUP LIJEČENJU HASHIMOTOVE BOLESTI



Simptomi kod hipertireoze i hipotireoze

Hashimoto Hipotireoza

Istraživanja pokazuju da uzimanje **200 mcg selen** dnevno može pomoći u smanjenju antitijela na peroksidazu štitnjače (TPO) i poboljšati dobrobit kod osoba s Hashimotovim tireoiditisom
Preporuke su uzimati vitamin D, cink, magnezij i probiotike.

dodaci kao što su **kalcij, željezo, multivitamini koji sadrže željezo i antacidi koji sadrže magnezij ili aluminij** potencijalno mogu imati interakcije s lijekovima za štitnjaču. Treba ih uzeti nekoliko sati prije ili nakon uzimanja lijekova za štitnjaču kako bi se izbjegla interakcija. Ne preporuča se ashwaganda i beta glukani

Gravesova bolest štitnjače Hipertireoza

Selen, vitamin D (2000 – 2500 IJ), vitamin B-12, L-karnitin može pomoći kod simptoma hipertireoze, uključujući lupanje srca, drhtanje i umor - 500 mg/dan je uobičajena doza.
Probiotici, riblje ulje bez joda

Suplementi s jodom (alge, maslinovo, kokosovo, avokado ulje), suplementi s kofeinom

van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H. Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. Eur Thyroid J. 2014 Mar;3(1):25-31. doi: 10.1159/000356040. Epub 2013 Nov 21. PMID: 24847462; PMCID: PMC4005265.

ZA SVE AUTOIMUNE BOLESTI VRIJEDI:

Žene od 55 godina i starije, i muškarci od 50 godina i stariji, preporuča se uzimanje morske omega-3 masne kiseline (riblje ulje) 1000 mg dnevno i vitamin D 2000 IU dnevno—doze korištene—dovode do smanjenja od **22 % kod svih autoimunih bolesti s vitaminom D**, te **smanjenje od 15% s dodatkom ribljeg ulja** tijekom 5,3 godine randomiziranog praćenja. U ispitivanju su ti dodaci bili izdani u apoteci i podvrgnuti su rigoroznom testiranju kvalitete. Bili su sigurni i dobro su se podnosili te nije pronađen porast nuspojava.

Vitamin D učinkovitiji u smanjenju učestalosti nove psorijaze, dok je riblje ulje učinkovitije u smanjenju autoimune bolesti štitnjače.

Rezultati unaprijed određenih analiza podskupina za **potvrđenu autoimunu bolest** sugeriraju da ljudi s **nižim indeksom tjelesne mase** izgleda imaju više koristi od liječenja vitaminom D

Povoljan učinak omega 3 masnih kiselina na prevenciju autoimunih bolesti bio je veći među onima s obiteljskom poviješću autoimunih bolesti

25 871 participants, consisting of 12 786 men ≥50 years and 13 085 women ≥55 years at enrollment.

Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ*2022;376:e066452. doi:10.1136/bmj-2021-066452. pmid:35082139

VITAMIN D I IMUNOLOŠKI SUSTAV

- Vežući se za receptor vitamina D, metabolit vitamina D 1,25-dihidroksivitamin D **regulira niz gena**, od kojih su mnogi uključeni u upalu te stečene i urođene imunološke odgovore.
- Receptori vitamina D nalaze se u velikoj gustoći na dendritskim stanicama, **T i B limfocita i makrofaga**, na čije funkcije dramatično utječe aktivirano vezanje 1,25-dihidroksivitamina D.
- 1,25-dihidroksivitamin D **inhibira ekspresiju interleukina 2 (IL-2)**, važnog faktora rasta T limfocita, i **potiskuje citokine IL-12, interferon γ i faktor nekroze tumora (TNF)**, dok **povećava IL-4, IL-5 i IL-10.**²³
- Dodavanje 1,25-dihidroksivitamina D CD4+ T stanicama **inhibira upalni IL-6**, važan čimbenik koji stimulira T pomoćne 17 stanice, koje igraju ulogu u razvoju autoimunih bolesti.
- 1,25-dihidroksivitamin D **inhibira proizvodnju autoantitijela B stanica i potiče diferencijaciju monocita u makrofage, potiskujući upalne citokine i kemokine**, i crvenilo povećavajući kapacitet prezentacije antigena smanjenjem ekspresije glavnog histokompatibilnog kompleksa II.
- 1,25-dihidroksivitamin D također **može povećati proizvodnju protuupalnih regulatornih T stanica.**

25 871 participants, consisting of 12 786 men \geq 50 years and 13 085 women \geq 55 years at enrollment.

Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ*2022;376:e066452. doi:10.1136/bmj-2021-066452. pmid:35082139

Suplementi koje ne preporučamo kod autoimunih bolesti kad pacijent koristi imunosupresive, osobito transplantirani

Ashwaganda

Aktivacija makrofaga i
stimulacija T-stanica

Tharakan A, Shukla H, Benny IR, Tharakan M, George L, Koshy S. Immunomodulatory Effect of *Withania somnifera* (Ashwagandha) Extract-A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial with an Open Label Extension on Healthy Participants. J Clin Med. 2021 Aug 18;10(16):3644. doi: 10.3390/jcm10163644. PMID: 34441940; PMCID: PMC8397213.

Echinacea

Aktivacija makrofaga. Jednom aktivirani makrofagi proizvode citokine, interleukine i interferone. Pojačati će ukupni imunološki odgovor

Burlou-Nagy, C.; Banica, F.; Jurca, T.; Vicas, L.G.; Marian, E.; Muresan, M.E.; Bácskay, I.; Kiss, R.; Fehér, P.; Pallag, A. Echinacea purpurea (L.) Moench: Biological and Pharmacological Properties—A Review. Plants 2022, 11, 1244. <https://doi.org/10.3390/plants11091244>

Beta glukani

Imunomodulatorni, antiinfektivni i antikancerogeni učinci, imaju veliku molekularnu težinu, moraju vezati površinske receptore kako bi aktivirali imunološke stanice povezivanje β -glukana na specifične receptore u **makrofagima i dendritskim stanicama može inducirati proizvodnju različitih citokina, neizravno aktivirajući druge imunološke stanice kao što su T-stanice i B-stanice** pod in vivo uvjetima. **Sustavna imunostimulacija** mogla bi biti glavni put u sprječavanju rasta stanica raka i infektivnih mikroorganizama u domaćinu.

Kim HS, Hong JT, Kim Y, Han SB. Stimulatory Effect of β -glucans on Immune Cells. Immune Netw. 2011 Aug;11(4):191-5. doi: 10.4110/in.2011.11.4.191. Epub 2011 Aug 31. PMID: 22039366; PMCID: PMC3202617.

Češnjak

Imunomodulacijska djelovanja, modulacija lučenja citokina; poticanje fagocitoze i aktivacija makrofaga; proizvodnja imunoglobulina; alergijske reakcije i proliferacija limfocita održavanje homeostaze imunološkog sustava.

Arreola R, Quintero-Fabián S, López-Roa RI, Flores-Gutiérrez EO, Reyes-Grajeda JP, Carrera-Quintanar L, Ortuño-Sahagún D. Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds. J Immunol Res. 2015;2015:401630. doi: 10.1155/2015/401630. Epub 2015 Apr 19. PMID: 25961060; PMCID: PMC4417560.

OPĆENITE PREPORUKE ZA SUPLEMENTACIJU KOD AUTOIMUNIH BOLESTI

- Povećati omjer omega 3/6 u prehrani, uzeti dodatke **Omega 3**
- Testirati i eliminirati alergije i intolerancije na hranu
- Obnoviti crijeva kombinacijom **glutamina, probiotika i probavnih enzima** Probavni enzimi razgrađuju ugljikohidrate, masti i bjelančevine na njihove najmanje komponente, omogućujući tijelu da ih apsorbira.
- Pridržavati se dijete s **niskim glutenom**
- Testirati homocistein i, ako je visok, uzeti **suplementaciju vitaminom B**
- Uzimati **vitamin D** prema preporukama
- Pri jačim fizičkim i kognitivnim naporima, te kod prvih znakova infekcije uzeti **vitamin C (2 grama dnevno) i najmanje 15 mg cinka.**

- Ovisno o vrsti autoimune bolesti, mogu postojati i druge specifične hranjive tvari ili namirnice koje pomažu u obnovi oštećenog tkiva. Tako, na primjer, u slučaju multiple skleroze koja oštećuje mijelinsku ovojnicu oko živaca, **omega 3, B12 i također fosfolipidi (osobito fosfatidil kolin i serin)** su najvažniji. U slučaju reumatoidnog artritisa, gdje dolazi do oštećenja hrskavice u zglobovima, uzimanje **glukozamina i MSM-a** pomaže u obnovi zglobova i smanjenju upale. U slučaju poremećaja rada štitnjače voditi računa o unosu **selena.**
- **Izbjegavati imunostimulatore (beta glukan, echinaceu, češnjak)**
- **Svi antioksidansi i prirodni protuupalni lijekovi** vjerojatno će pomoći u podržavanju imunološkog sustava.

Suplementacija i imunitet

Na djelotvornost imunološkog sustava utječu:

spol, dob, genetska podloga, prehrana, razne bolesti te primjena imunosupresivnih i imunostimulacijskih tvari.

Pacijenti u apotekama često traže dodatke prehrani koji bi utjecali na otpornost organizma, sa visokom razinom kliničkih dokaza.

Preporuke možemo podijeliti na:

- **pripravke koji se uzimaju u prevenciji:**

vitamin B, vitamin C, vitamin D, probiotici, selen, beta-glukani

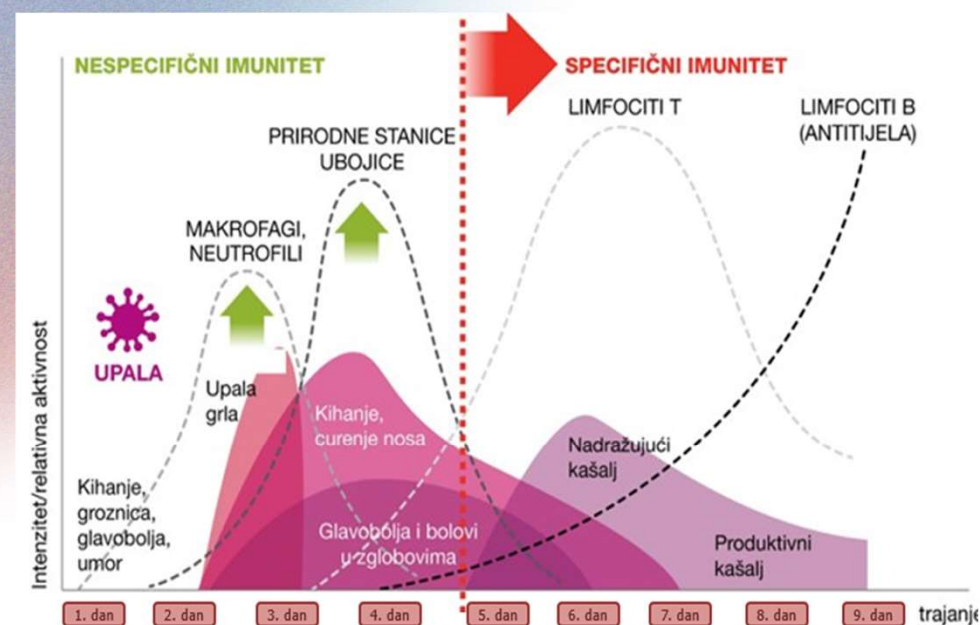
- **pripravke koje preporučamo ako se virusna infekcija u organizmu manifestira:**

- **upalnim reakcijama**
- **povišenom temperaturom**
- **malaksalošću**
- **respiratornim poteškoćama**

cink, vitamin C, alfa- i beta-glukani, echinacea, pčelinji proizvodi, te lijekovi za liječenje navedenih simptoma

- **pripravke koji se uzimaju u rekonvalescenciji**

vitaminski i mineralni suplementi, probiotici



KONTRAINDIKACIJE ZA VAKCINACIJU:

Opće kontraindikacije za sve vakcine:

- Akutne bolesti
- Febrilna stanja
- Poznata preosjetljivost na sastojke vakcine
- Teže nepoželjne reakcije pri prethodnoj primjeni vakcine

Za žive atenuirane virusne vakcine kontraindikacije su još:






- Stanje oslabljene imunosti
- Trudnoća

Posebne kontraindikacije:

- Za BCG (novorođenčad ispod 2.000 g težine, novorođenčad majki pozitivnih na HIV, osobe na radioterapiji, na kortikosteroidnoj terapiji...)
- Za pertusis (evolutivne bolesti središnjeg živčanog sustava)

BIOLOŠKI LIJEKOVI

Lijekovi čija se djelatna tvar proizvodi ili izlučuje iz biološkog izvora (ljudskog, životinjskog ili mikrobiološkog).

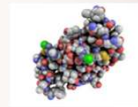
-  imunološki lijekovi (cjepiva, toksini, serumi i proizvodi alergena)
 -  lijekovi dobiveni biotehnološkim postupcima (postupci koji uključuju uporabu živih sustava ili organizama)
-  lijekovi za naprednu terapiju (lijekovi koji se temelje na genskoj terapiji, terapiji somatskim stanicama ili tkivnom inženjerstvu)
 -  lijekovi iz ljudske krvi ili ljudske plazme (npr. albumin ili imunoglobulini)
-  ostali lijekovi dobiveni iz biološkog izvora (npr. heparin ili pankreatin)

"Pametni lijekovi"

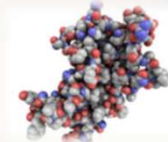
- velike složene molekulske strukture
- djeluju na citokine koji su odgovorni na upalu u tim bolestima
- većina sadrži djelatne tvari koje se sastoje od proteina (razlikuju se po veličini i strukturnoj složenosti)
- prirodna varijabilnost (manji stupanj varijabilnosti može biti prisutan između različitih serija ili iste serije istog biološkog lijeka)



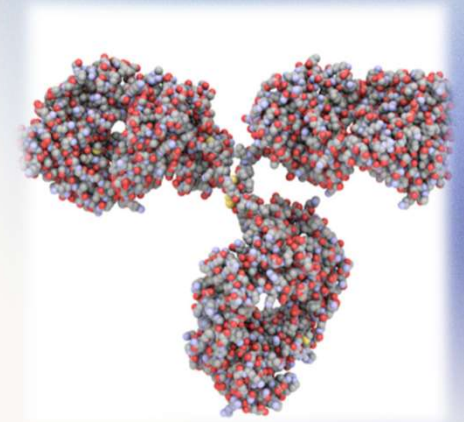
Monoklonska protutijela
Hormoni
Citokini
Faktori zgrušavanja krvi
Cjepiva, vakcine



Inzulin
5 808 daltona



Hormon rasta
22 000 daltona



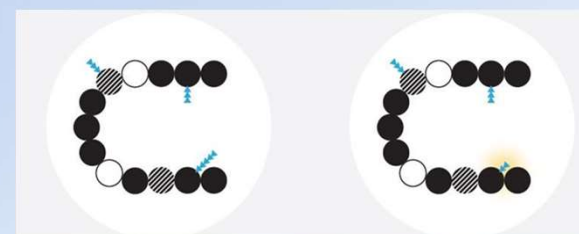
Monoklonsko protutijelo
150 000 daltona



BIOSLIČNI LIJEKOVI

Biosličan lijek je biološki lijek za koji je **dokazana sličnost** u pogledu kakvoće, biološke aktivnosti, sigurnosti primjene i djelotvornosti s odobrenim izvornim biološkim lijekom ("referentni lijek").


- Bioslični lijek se može staviti u promet na tržište nakon isteka tržišne zaštite referentnog/izvornog lijeka (nakon 10 godina).
- **Nije** generička verzija biološkog lijeka -> nije moguće proizvesti biološki lijek identične strukture kao izvorni biološki lijek.
- Bioslični lijek ima sva **svojstva biološkog lijeka**:
 - Visoko je specifičan referentnom lijeku.
 - Ne postoje klinički značajne razlike u odnosu na referentni lijek.
 - Varijabilnost biosličnih lijekova se nalazi unutar strogih granica.
 - Strogi standardi kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti



Referentni lijek

Bioslični lijek

INDIKACIJE ZA PRIMJENU BIOLOŠKIH LIJEKOVA:

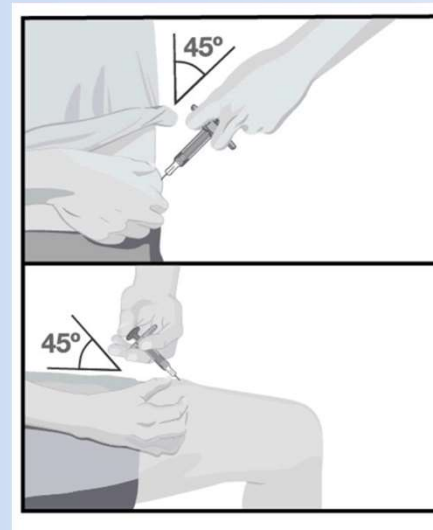
- 
- 1 Upalne reumatske bolesti (reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis, juvenilni kronični artritis)
 - 2 Upalne bolesti crijeva (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis)
 - 3 Multipla skleroza
 - 4 Dermatološke bolesti (lupus, psorijaza, atopijski dermatitis)
 - 5 Onkološke bolesti

PRIMJENA BIOLOŠKOG LIJEKA (supkutano)

- s.c. primjena (adalimumab, etanercept, golimumab, interferon beta 1-a, interferon beta 1-b,...)

mjesto injiciranja -> masno tkivo između kože i mišića (tj. supkutano, otprilike 8 do 12 mm pod kožu).

- primjena pod kutem od 90° ili 45°
- pomoć pri primjeni: brizgalice, autoinjektori



Uputa o lijeku Rebif. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif>

Uputa o lijeku Humira. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>

PRIMJENA BIOLOŠKOG LIJEKA (intravenozno)



- infliksimab, rituksimab, tocilizumab (u kombinaciji s metotreksatom)
- primjena u bolnici pod nadzorom liječnika i medicinskih sestara (nadzor 1-2 sata nakon infuzije)

Infuzijske otopine

- VAŽNA brzina infuzije (cca 2 sata)!
 - najčešći uzrok reakcija na infuziju
 - potrebno smanjiti/prilagoditi brzinu infuzije
- najčešće nuspojave: reakcije nalik anafilaksiji, kožne reakcije, hipertenzivne epizode (tocilizumab), prolazni gubitak vida (infliksimab),...



*Sažetak opisa svojstava lijeka Mabthera. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera>
Sažetak opisa svojstava lijeka Remicade. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remicade>
Sažetak opisa svojstava lijeka Roactemra. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>*

SUPKUTANA PRIMJENA - ostali lijekovi

- gonadotropini
- heparini niske molekularne mase
- inzulini, analozi glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1)
- **metotreksat**
- monoklonalna protutijela (erenumab, fremanezumab, galkanezumab, denosumab)
- analozi paratiroidnog hormona
- somatropin...

METOTREKSAT - indikacije

Neonkološke

- ✓ reumatoidni artritis
- ✓ psorijaza, plak psorijaza, psorijatični artritis
- ✓ juvenilni idiopatski artritis

doza

mehanizam djelovanja

Onkološke

- ✓ maligni trofoblastni tumori
- ✓ akutne limfatične leukemije

Reumatoidni artritis

- ✓ globalna prevalencija u općoj populaciji do 1%, s kontinentalnim, teritorijalnim, regionalnim razlikama
- ✓ reumatoidni i psorijatični artritis među najčešćim kroničnim upalnim bolestima zglobova
- ✓ ukoliko se ne liječi, dovodi do značajnog ograničavanja funkcionalnosti, boli, smanjenje kvalitete života i prijevremene smrtnosti



1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). **GBD Compare Data Visualization**. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2020. Available from <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>, pristup 18.7.2022
2. Uhlig, T., Moe, R.H. & Kvien, T.K. The Burden of Disease in Rheumatoid Arthritis. *PharmacoEconomics* **32**, 841–851 (2014). <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0174-6>

Liječenje reumatoidnog artritisa

Metotreksat

- „sidreni“ lijek
- prva linija liječenja; kao monoterapija ili u kombinaciji s glukokortikoidima ili drugim DMARDs

EULAR smjernice za liječenje RA 2019		
Sintetski DMARDs	csDMARDs	metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, hidroksiklorokin
	tsDMARDs	baricitinib, tofacitinib, upadacitinib...
Biološki DMARDs	biološki originali DMARDs	TNFi: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksimab; inhibitori IL-6: sarilumab, tocilizumab; abatacept; inhibitori B-limfocita (anti-CD20): rituksimab
	biosimilari DMARDs	trenutno za: adalimumab, etanercept, infliksimab, rituksimab

DMARDs: antireumatici koji modificiraju tijek bolesti (engl. Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs); csDMARDs: konvencionalni sintetski DMARDs; tsDMARDs: ciljani sintetski DMARDs

Slučaj 20

Lea (35) je prije mjesec dana, u svrhu liječenja RA, započela s oralnom primjenom metotreksata u dozi od 15 mg (6 tableta).

Lijek koristi redovito, ali se požalila na mučninu i dijareju.

Koju intervenciju smatrate primarnom?



Slučaj 20

- A. Provjeriti učestalost primjene metotreksata.
- B. Preporučiti folnu kiselinu u minimalnoj dozi od 400 mcg/dan.
- C. Obustaviti primjenu metotreksata.
- D. Razmotriti supkutanu primjenu metotreksata.

Obavezno provjeriti učestalost primjene !

ODREDITI JEDAN DAN U TJEDNU ZA PRIMJENU LIJEKA* !

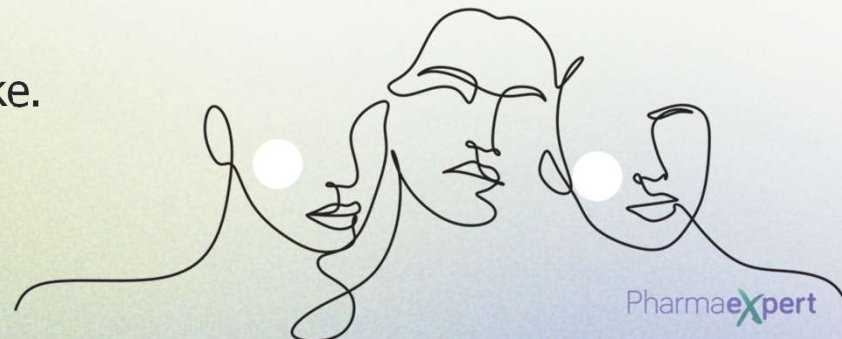
Nuspojave - učestalost i težina ovise o dozi, načinu primjene i trajanju liječenja, većina je reverzibilna

Najčešće nuspojave - trombocitopenija, leukopenija, stomatitis, abdominalna bol, anoreksija, mučnina, dijareja, i povraćanje (uglavnom unutar 24 do 48h nakon primjene), alopecija, smanjenje klirensa kreatinina i porast jetrenih enzima

Predoziranje najčešće vezano uz oralnu primjenu - hematološke i gastrointestinalne reakcije (*mukozitis, stomatitis, ulceracije usne šupljine i GI sustava, mučnina, povraćanje*)

Suplementacija **folnom kiselinom** smanjuje toksične učinke.

* Kod neonkoloških indikacija



METOTREKSAT - dostupni farmaceutski oblici

* *izbjegavati kontakt kože i sluznica s metotreksatom, u protivnom isprati područje s većom količinom vode*

Oralna primjena - poželjno navečer, s dosta vode (ne mliječni proizvodi), odvojeno od obroka; dostupna jačina tableta 2,5 mg - za terapijske doze potrebno koristiti veći broj tableta (15-20 mg)

Supkutana primjena - bolja bioraspoloživost i učinkovitost u odnosu na oralni oblik, niža incidencija i intenzitet nuspojava, bolja adherencija¹

1. HALMED, Metotreksat Sandoz 2,5mg tablete, Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupno na www.halmed.hr, pristup 20.7.2022

2. Senbel E, Tropé S, Herman-Demars H, Zinovieva E, Courbeyrette A, Clerson P, Fardini Y, Flipo RM. Benefits of Switch from Oral to Subcutaneous Route on Adherence to Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis in Real Life Setting. *Patient Prefer Adherence*. 2021 Apr 14;15:751-760.

Slučaj 21

Marina je na supkutanoj terapiji metotreksata koju dobro podnosi, a na učinkovitost terapije ukazuje remisija reumatoidnog artritisa ($DAS28 \leq 2,6$).

Drugu terapiju ne koristi, osim folne kiseline. Upoznata je s informacijom o važnosti primjene folne kiseline uz terapiju metotreksata, stoga folnu kiselinu uzima na isti dan kada aplicira metotrexat, kako slučajno ne bi zaboravila.

Već je upozorena i na teratogeni učinak metotreksata, ali sada razmišlja o prekidu terapije i planiranju trudnoće.

Na koji točan odgovor bi Marini skrenuli pozornost?



Slučaj 21

- A. Marina može planirati trudnoću već sljedeći mjesec nakon prekida primjene metotreksata.
- B. Preporučeni minimalni razmak između primjene metotreksata i folne kiseline je 4 dana.
- C. Trudnoću je preporučeno planirati godinu dana nakon obustave metotreksata.
- D. Primjenu metotreksata i folne kiseline potrebno je razdvojiti minimalno 1 dan, a trudnoću planirati 6 mjeseci nakon obustave metotreksata.



Folna kiselina

- ✓ smanjenje toksičnosti metotreksata (ublažavanje hepatoloških i GI nuspojava, alopecije)
- ✓ Primjena minimalno 5 mg tjedno, u slučaju pojave nuspojava doza se može povećati (5 mg i do 6 dana u tjednu, osim na dan primjene metotreksata)
- ✓ primjena u razmaku od najmanje 1 dan od primjene metotreksata (pojedina stručna društva preporučuju i veći razmak od 2 do 4 dana)
- ✓ primjena folne kiseline na isti dan primjene metotreksata, rezultira smanjenjem njegove djelotvornosti

1, Jo Ledingham et al on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group, BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs, *Rheumatology*, Volume 56, Issue 6, June 2017, Pages 865–868

2. NHS, Shared Care Guideline – Methotrexate (Adults), June 2020, dostupno na <http://www.yorkandscarboroughformulary.nhs.uk/>



Planiranje trudnoće

Kontracepcija tijekom liječenja

i 6 mjeseci nakon prekida primjene !

Utjecaj metotreksata na plodnost

- oligospermija, poremećaji menstrualnog ciklusa i amenoreja (reverzibilni učinci)

Teratogeni učinak metotreksata

Žene

- embriotoksičnost, povećani rizik spontanih pobačaja, intrauterini zastoj rasta, kongenitalne malformacije

Muškarci

- ograničeni dokazi ne upućuju na povećan rizik od malformacija ili posljedično spontanog pobačaja kod primjene doza manjih od 30 mg/tjedan (za veće doze ne postoji dovoljno podataka za procjenu rizika od malformacija ili posljedičnog spontanog pobačaja)

METOTREKSAT

Pružiti savjete i preporuke o:

- ✓ načinu i učestalosti primjene (**1 x tjedno kod neonkoloških indikacija!**)
- ✓ djelovanju (**antimetabolit**) te **razlikama u dozi** kod neonkoloških i onkoloških indikacija
- ✓ važnosti **praćenja** laboratorijskih parametara
- ✓ podnošljivosti terapije, prepoznavanju toksičnih učinaka (**folna kiselina - smanjenje toksičnosti**)
- ✓ planiranju trudnoće i kontracepciji za vrijeme terapije (**teratogeni učinak**)
- ✓ vrijeme očekivanog terapijskog odgovora

INTERFERON beta-1a, beta-1b

- **na mjestu primjene:** upala, crvenilo, bol, preosjetljivost, oticanje, promjena boje kože, nekroza koja može zahvatiti mišićnu fasciju i masno tkivo, pucanje kože koje može biti popraćeno curenjem tekućine s mjesta primjene, nužna procjena stanja prije nastavka primjene; multiple lezije - prekid primjene do cijeljenja; pojedinačne lezije- nastavak terapije uz preduvjet da nije riječ o opsežnoj nekrozi
- **ostale kožne reakcije:** pruritus, osip, alopecija, urtikarija, psorijaza, angioedem, multififormni edem, Steven Johnsonov sindrom

INHIBITORI TNF-alfa

- **najčešće reakcije na mjestu primjene:** eritem, bol, otečenost, osjetljivost, svrbež, oticanje (u prvom mjesecu liječenja, u trajanju od 3 do 5 dana)
- **“recall fenomen”** - supkutana injekcija pokreće novu reakciju na mjestu primjene uz ponovnu reaktivaciju na prethodnom mjestu
- općenito, učestalost reakcija na mjestu primjene opada s nastavkom terapije te prestaje unutar 2 mjeseca od početka terapije

1. HALMED, Sažetak opisa svojstava lijeka, Rebif i Betaferon, dostupno na www.halmed.hr

2. Khanna et al., Adverse Cutaneous Reactions of Common Biologic Medications for Rheumatic Diseases, *Curr Treat Options in Rheum* (2019) 5:290–312, DOI 10.1007/s40674-019-00129-7



INHIBITORI TNF-alfa

adalimumab certolizumab etanercept golimumab infliksimab	Dermatološke nuspojave*	Moguće opcije liječenja*
	reakcije na mjestu primjene (crvenilo, bol, svrbež, oticanje, modrice..)	hladni oblozi, promjena mjesta primjene kod iv.primjene infliksimaba: premedikacija oralni antihistaminici, paracetamol, iv.steroidi, prilagodba brzine infuzije
	infekcije	česti pregledi kože, topikalno ili oralno antimikrobno liječenje, razmotriti cijepljenje protiv virusa Varicella zoster prije početka terapije
	psorijaza	topikalna terapija, metotreksat, ciklosporin, fototerapija, ovisno o stupnju reakcije i kontroli bolesti, razmatra se prekid ili promjena terapije
	ekcematozni dermatitis	njega kože, primjena emolijentnih sredstava, topikalni steroidi
	lihenoidna reakcija	liječenje topikalnim steroidima, prekid terapije ili smanjenje doze
	leuko-citoklastični vaskulitis	prekid terapije, uvođenje sistemske terapije prednizolonom, promjena imunosupresivne terapije
	ne-melanomski i melanomski karcinom kože	ne izlagati se sunčevom svjetlu, primjena UV zaštitnih sredstava, redoviti pregled kože

*Pasadyn SR, Knabel D, Fernandez AP, Warren CB. Cutaneous adverse effects of biologic medications. Cleve Clin J Med. 2020 May;87(5):288-299. doi: 10.3949/ccjm.87a.19119.

INHIBITORI INTERLEUKINA

IL-17

- sekukinumab: reakcije na mjestu primjene rijetke; mukokutane infekcije kandidom; najučestalije infekcije gornjeg dišnog sustava (nazofarinks, rinitis)
- iksekizumab: vrlo često pojava reakcije na mjestu injiciranja; crvenilo i bol blažeg do umjerenog intenziteta
- ostale dermatološke nuspojave: urtikarija, hipersenzitivni dermatitis, ekcematozne erupcije, lihenoidni mukozitis, lupus eritematosus

IL-12/23

- ustekinumab: često eritem i bol na mjestu primjene; pruritus, manje često pustularna psorijaza, ekfolijatni dermatitis/eritrodermna psorijaza; akne; (ne)melanomski rak kože (pregled kože), hipersenzitivni vaskulitis

IL-6

- tocilizumab: često reakcije na mjestu primjene (eritem, pruritus, bol i hematoma blage do umjerene težine), često celulitis, oralni herpes simpleks, herpes zoster, osip, urtikarija, pruritus

HALMED, Sažetak opisa svojstava lijeka- Cosentyx, Taltz, Stelara, RoActemra, dostupno na www.halmed.hr, pristup 20.7.2022

*Khanna et al., Adverse Cutaneous Reactions of Common Biologic Medications for Rheumatic Diseases, *Curr Treat Options in Rheum* (2019) 5:290–312, DOI 10.1007/s40674-019-00129-7*

Interferon beta-1b



Liječenje odraslih osoba oboljelih od **multiple skleroze (MS)**:

- bolesnici s pojedinačnim procesom demijelinizacije i aktivnim upalnim procesom ako je on dovoljno težak da opravda liječenje intravenskim kortikosteroidima, ako su alternativne dijagnoze isključene te ako je utvrđeno da bolesnik ima veliki rizik od razvoja klinički jasne multiple skleroze
 - bolesnici s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom koji su doživjeli dva ili više relapsa unutar posljednje dvije godine.
 - bolesnici sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom s aktivnom bolešću što se dokazuje relapsima.
-
- **s.c.** primjena svaki drugi dan
 - odrasli 250 mcg /1 ml, djeca od 12 godine potrebna titracija doze (start 62,5 mcg /0,25 ml ; „titracijsko pakiranje“)
 - trajanje liječenja 2-5 godina (ovisno o dijagnozi i djelovanju lijeka)

Slučaj 22

Jasna (46) dolazi u apoteku s promjenama na koži koje su joj se pojavile nakon primjene interferon-beta-1b. Pokazuje nam "ranicu" na lijevoj ruci i desnom bedru.

Preskočila je jučerašnju dozu jer ju je strah da se ne ponovi isto. Ovo joj je trebala biti 3. aplikacija.

Kako je možemo savjetovati?



Slučaj 22

- A. Jasna bi trebala odmah prekinuti terapiju i javiti se doktoru čim prije. Pojava ranica/lezija je ozbiljna nuspojava primjene interferon-beta-1b.
- B. Jasna bi trebala pričekati dok joj ranice ne zacijele koji dan pa nastaviti s aplikacijom na drugom mjestu.
- C. Provjeriti postupak samoprimjene lijeka i uputiti Jasnu u obaveznu rotaciju mjesta primjene. Iduću injekciju nadoknaditi čim prije, a zatim nastaviti sa sljedećom dozom prema dosadašnjem režimu.
- D. Provjeriti postupak samoprimjene lijeka i uputiti Jasnu u obaveznu rotaciju mjesta primjene. Iduću injekciju dati čim prije, a zatim nastaviti sa sljedećom dozom svakih 48 h.

Najčešće primijećene nuspojave su:
simptomi nalik gripi i reakcije na mjestu injiciranja (crvenilo, oticanje, promjena boje, upala, bol, preosjetljivost, oštećenje tkiva (*nekroza*)).

*Na početku liječenja nuspojave su češće te se smiruju daljnjim liječenjem.

- višestruke lezije = prekid terapije dok lezije ne zacijele.
- pojedinačne lezije = može se nastaviti s terapijom, ako lezija nije preopširna.

Propadanje kože i tkiva na mjestu injiciranja može rezultirati stvaranjem ožiljaka (opsežnije nekroze koje uključuju i mišićno i masno tkivo).

- kod jakih reakcija potrebno je napraviti debridman rane, ukloniti strano tijelo i mrtvo tkivo (*obrada rane*).
- manje često - presađivanje kože -> cijeljenje do 6 mjeseci.



Primjeri lokalnog oštećenja kože



KAKO SMANJITI RIZIK OD NEKROZE?

- aseptički način injiciranja
- mijenjati mjesto injiciranja sa svakom dozom

*Incidencija reakcija na mjestu primjene (kao i nekroze) može se smanjiti uporabom autoinjektora

Redovito provjeravati postupak samoprimjene lijeka od strane bolesnika!

ŠTO AKO PACIJENT ZABORAVI PRIMIJENITI DOZU?



Dati injekciju čim se sjeti, a zatim nastaviti sa sljedećom dozom nakon 48 sati.

Nikako NE injicirati dvostruku dozu radi nadoknade!

Interferon beta-1a

- **titracija doze smanjuje nuspojave** → postepeno povećanje doze (tjedno ili svaka dva tjedna)
- prije davanje injekcije i tijekom naredna 24h nakon svake injekcije, preporučuje se primjena analgoantipiretika u svrhu smanjenja **simptoma slični gripi** (najizraženiji na početku liječenja i tijekom prvih 6 mjeseci, potom se smanjuju u učestalosti i težini; prisutni kod 70% pacijenata¹)
- **oko 30% bolesnika imati će reakcije na mjestu primjene¹**
- **povraćanje, proljev, mučnina i depresija su česte nuspojave**

1. HALMED, Rebif, Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupno na www.halmed.hr, pristup 20.7.2022

2. HALMED, Avonex, Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupno na www.halmed.hr, pristup 3.8.2022

Interferon beta-1a

- ✓ studije koje su istraživale vezu između tiroidne disfunkcije i multiple skleroze ukazuju na prevalenciju hormonalne disfunkcije od 2.5-10% i 4-21% na prisutnost specifičnih antitiroidnih protutijela³
- ✓ preporučuje se **ispitivanje funkcije štitnjače na početku liječenja**
- ✓ **interferon beta**: moguć razvoj ili pogoršanje postojećeg poremećaja funkcije štitnjače
- ✓ prijavljena učestalost poremećaja rada štitnjače uz interferon beta-1a na $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ ¹
- ✓ kod odstupanja od normalnih vrijednosti, ponoviti svakih 6 do 12 mj.¹
- ✓ normalne vrijednosti - rutinsko testiranje nije potrebno, osim u slučaju kliničkih nalaza disfunkcije štitnjače¹

Hipertireoza

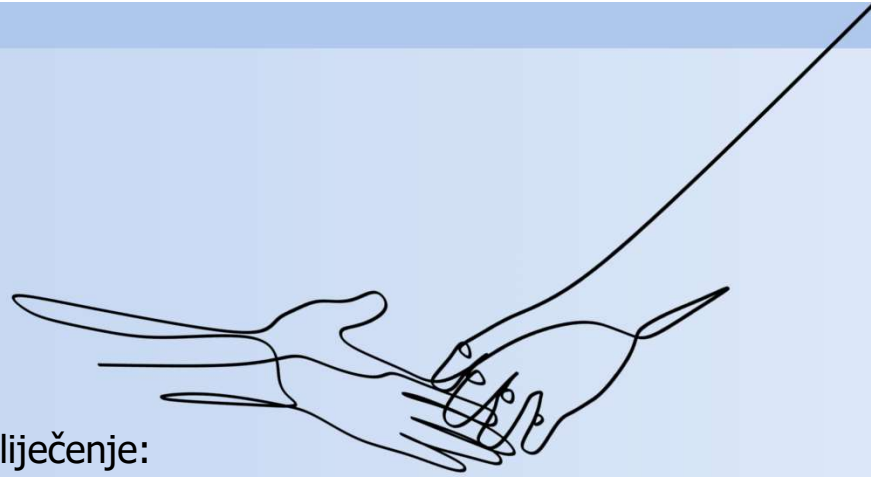
Hipotireoza

1.HALMED, Rebif, Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupno na www.halmed.hr, pristup 20.7.2022

2.HALMED, Avonex, Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupno na www.halmed.hr, pristup 3.8.2022

3.Mohammed et al., *Thyroid Disorders Ther* 2018, 7:1, DOI: 10.4172/2167-7948.1000227

Golimumab



Indiciran u kombinaciji s metotreksatom za liječenje:

Odrasli- reumatioidni artritis, juvenilni idiopatski artritis, psorijatični artritis, aksijalni spondiloartritis, ulcerozni artritis.

Djeca- poliartikularni juvenilni idiopatski artritis, u djece u dobi od 2 i više godina koja nisu na odgovarajući način odgovorila na prethodno liječenje metotreksatom.

- **S.C.** primjena
- doza i režim doziranja ovisno o dijagnozi
- odgovor liječenja 12-14 tjedana (razmotriti terapiju ako nema učinka)
- **Propuštena doza?**
 - <2 tjedna (injicirati zaboravljenu dozu i nastaviti prema trenutnom rasporedu)
 - >2 tjedna (injicirati zaboravljenu dozu i uspostaviti novi raspored od datuma te injekcije)

Slučaj 23

Marko (38) dolazi u apoteku po paracetamol za povišenu tjelesnu temperaturu, koja traje već 6 dana. Testirao se na COVID, negativan je. Do sada mu je temperatura bila oko 37,3 C°, no jučer navečer je imao vrućicu i dobio proljev. Osjeća se umorno i jako kašlje zadnja 4 dana. Jučer je u apoteci kupio sirup bijelog sljeza, ali misli da mu se kašalj pogoršava.

Već je tri mjeseca na terapiji golimumaba te je zadovoljan s novom terapijom.



Slučaj 23

- A. Ponuditi Marku sirup na bazi ambroksola ili N-acetilcisteina koji će jače djelovati od sirupa bijelog sljeza. Ukoliko mu se simptomi ne povuku kroz 5 dana, javiti se doktoru.
- B. Simptomi koje Marko opisuje ukazuju na moguću infekciju gornjeg dišnog puta što je česta nuspojava golimumaba. Poslati Marka na obradu doktoru kako bi utvrdio koliko je ozbiljna infekcija.
- C. Simptomi slični gripi česta su nuspojava kod primjene golimumaba i u pravilu traju 7-10 dana. Marko ne treba brinuti, a mi mu možemo preporučiti simptomatsko liječenje.
- D. Proljev, povišena temperatura i vrućica mogu biti simptomi kongestivnog zatajenja srca kod pacijenata na terapiji golimumabom. Poslati Marka hitno doktoru.

Najčešće prijavljene nuspojave golimumaba su **infekcije gornjih dišnih puteva.**

Najčešće prijavljene **OZBILJNE** nuspojave:
ozbiljne infekcije (uključujući sepsu, pneumoniju, tuberkulozu, invazivne gljivične i oportunističke infekcije)
demijelinizirajući poremećaji
reaktivacija virusa hepatitisa B
kongestivno zatajenje srca
autoimuni procesi (sindrom nalik lupusu)
hematološke reakcije
ozbiljna sistemska preosjetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju)
vaskulitis
limfom i leukemija



Sažetak opisa svojstava lijeka, Simponi. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/simponi>
Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis DK, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Cameron C, Lunn MPT, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2

ULOGA FARMACEUTA- praćenje i prepoznavanje prvih simptoma!

INFEKCIJE

- vrućica, osjećaj umora, (ustrajan) kašalj, nedostatak zraka, simptomi slični gripi, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, proljev, rane, problemi sa zubima ili osjećaj žarenja pri mokrenju

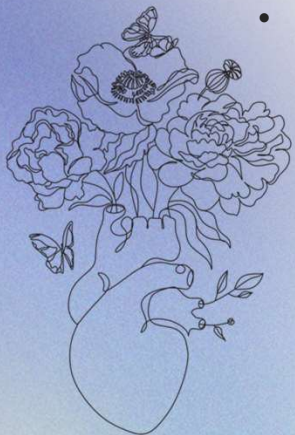
*Golimumab se ne smije dati bolesniku s klinički značajnom aktivnom infekcijom -> obavezna prevencija i izbjegavanje izlaganja čimbenicima rizika za razvoj od infekcija.

*Ukoliko bolesnik za vrijeme liječenja golimumabom razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu -> prekid liječenja i uvođenje u terapiju odgovarajuće antimikrobne ili antimikotičke terapije dok infekcija ne bude pod kontrolom.

INFEKCIJA HEPATITISA B

- žutilo kože i bjeloočnica, tamnosmeđa boja mokraće, bol na desnoj strani trbuha, vrućica, mučnina, povraćanje, osjećaj velikog umora

KONGESTIVNO ZATAJENJE SRCA



- umor i slabost za vrijeme obavljanja fizičkih aktivnosti
- edemi:
 - zatajenje desne strane srca (posljedica zastoja krvi u desnoj strani srca) dovodi do edema u stopalima, gležnjevima, potkoljenicama i natkoljenicama, u trbuhu i jetri
 - zatajenje lijeve strane srca dovodi do zastoja tekućine u plućima (plućni edem), što posljedično uzrokuje otežano disanje (na početku za vrijeme fizičkog opterećenja, a s napredovanjem bolesti i u mirovanju)

***OPREZ!**

Eliminacija golimumaba može potrajati i do 5 mjeseci pa bolesnik mora biti pod nadzorom i tijekom tog razdoblja.

Reumatoidni artritis (RA) je kronična, progresivna i onesposobljavajuća autoimuna bolest

- Bolno oticanje zahvaćenih zglobova koje uzrokuje bol i upalu zglobova, a često pogađa ruke, koljena ili gležnjeve. Često također pogađa iste zglobove na obje strane tijela.
- Imunosni sustav greškom napada zdrave stanice u tijelu, uzrokujući upalu (bolno oticanje) zahvaćenih dijelova tijela.
- Karakterizira ju kronična upala perifernih zglobova.
- Upala prvenstveno zahvaća unutarnju zglobnu ovojnicu (sinovitis), ali može zahvatiti i druge organe.
- **Ako se ne liječi, upala sinovije dovodi do ireverzibilnog oštećenja hrskavice/kosti i deformacije zgloba.**
- Oštećenje zgloba može dovesti do gubitka funkcije, nemogućnosti izvođenja svakodnevnih zadataka i poteškoća sa zadržavanjem zaposlenja.

Prevalencija

- Reumatoidni artritis jedna je od **najčešćih autoimunih bolesti**, a prevalencija se kreće u rasponu **od 0,1% do 2,0%** populacije u svijetu
- Prevalencija RA u svim je populacijama veća među **ženama** nego među muškarcima – omjer **3:1**
- RA može nastupiti u bilo kojoj životnoj dobi, ali obično se razvija u četvrtom i petom desetljeću života pa se **80% svih slučajeva bilježi između 35. i 50. godine života**



Bullock J, et al. Med Princ Pract. 2018;27:501–507; van Vollenhoven RF et al, BMC Medicine 2009;7:12.

RA može značajno utjecati na bolesnikovu kvalitetu života i sposobnost izvršavanja svakodnevnih aktivnosti

Kvaliteta života	<ul style="list-style-type: none">• Među kroničnim bolestima, RA ima jedan od najgorih indeksa korisnosti (kvalitete života), sličan onome kod multiple skleroze• Kako bolest napreduje, kvaliteta života brzo opada
Depresija	<ul style="list-style-type: none">• Za bolesnike s RA, bol je glavni simptom povezan s depresijom i upalom• U bolesnika s RA postoji dvostruko veća vjerojatnost obolijevanja od depresije nego u općoj populaciji
Radna sposobnost	<ul style="list-style-type: none">• Do 50% bolesnika s RA prisiljeno je prestati raditi unutar 10 godina od nastupa bolesti• U jednom je francuskom ispitivanju samo 15% bolesnika s RA i teškom funkcionalnom onesposobljenošću u dobi < 60 godina i dalje radilo
Kirurški zahvat	<ul style="list-style-type: none">• U refraktornih je bolesnika i dalje potreban kirurški zahvat za ublažavanje boli, vraćanje funkcije i sprječavanje/korekciju deformiteta
Smrtnost	<ul style="list-style-type: none">• Ukupna smrtnost kod RA približno je 2x veća nego u općoj populaciji uparenoj prema dobi• 35-50% slučajeva prijevremene smrti pripisuje se kardiovaskularnim bolestima, a cerebrovaskularna bolest je drugi vodeći uzrok smrti

Lijekovi za liječenje reumatoidnog artritisa



- csDMARD - konvencionalni sintetski DMARD-ovi
 - metotreksat, leflunomid, sulfasalazin
- bDMARD – biološki DMARD-ovi
 - TNF-inhibitori (adalimumab, infliksimab, etanercept, golimumab, certolizumab-pegol)
 - Inhibitori IL-6: tocilizumab, sarilumab
 - Anti CD-20: rituksimab
- tsDMARD – ciljani sintetski DMARD-ovi
 - JAK-inhibitori: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib

Metotreksat je temeljni lijek za liječenje reumatoidnog artritisa, ali u liječenju ankilozantnog spondilitisa se ne primjenjuje

- Metotreksat (oralni ili supkutani) temeljni je lijek i prvi korak u liječenju RA
- Liječenje započinje dozom od 7,5 mg tjedno
- Doza se povećava za 2,5 mg tjedno do postizanja kliničkog odgovora (max. doza 25 mg)
- Nakon postizanja željenog terapijskog odgovora doza se postupno smanjuje do najniže učinkovite
- Potrebno je razmotriti primjenu supkutanog metotreksata pri dozama ≥ 15 mg zbog bolje bioraspoloživosti i učinkovitosti
- Najčešće nuspojave su porast transaminaza, mučnina, abdominalna bol, gubitak apetita i proljev
- MTX, osim što je učinkovit, smanjuje imunogenost biološke terapije čime joj se produljuje životni vijek, stoga društvo EULAR preporučuje njegovu konkomitantnu primjenu uz svu biološku i ciljanu sintetsku terapiju
- Ipak, nema dokaza da je MTX učinkovit u spondilitisu i sakroileitisu pa nije dio rutinske skrbi u bolesnika s axSpA (tj. za upalne bolesti koje pretežno zahvaćaju kralježnicu)

Brojne dostupne terapijske opcije za liječenje RA, a osim izvornih bioloških lijekova dostupni su i bioslični lijekovi

TNF-inhibitori	adalimumab infliksimab etanercept golimumab certolizumab-pegol	<ul style="list-style-type: none"> • Svi se primjenjuju supkutano osim infliksimaba (IV infuzijom u bolnici) • Čuvaju se u hladnjaku • Primjena 1x tjedno (etanercept), svaki 2. tjedan (adalimumab, certolizumab pegol), 1x mjesečno (golimumab) ili svaki 2. mjesec (infliksimab)
JAK-inhibitori	tofacitinib baricitinib upadacitinib filgotinib	<ul style="list-style-type: none"> • Oralni put primjene • 1-2 x dnevno (ovisno o lijeku)
Anti CD-20	rituksimab	<ul style="list-style-type: none"> • Intravenska infuzija u bolnici svakih 6 mjeseci • Obično se za liječenje RA primjenjuje u „kasnijim“ fazama liječenja te u nekim populacijama bolesnika
Inhibitor IL-6	tocilizumab sarilumab	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab: IV infuzija 1x mjesečno ili supkutano 1x tjedno • Sarilumab: supkutano svaki 2. tjedan

Za lijekove podebljanog fonta dostupni su bioslični lijekovi

Cycling biološke terapije

- Trenutno je dostupno 5 inhibitora TNF- α s različitom molekularnom strukturom
- Svi oni imaju zajedničko to da se vežu na TNF- α i ometaju provođenje signala inducirano njime, međutim različiti su u pogledu strukture, porijekla (humano, humanizirano, kimerno) te imaju različitu PK/PD, imunogenost i aktivnost
- Zbog toga se TNF-inhibitori **ne smatraju međuzamjenjivima** i prevođenje na drugi TNF-inhibitor nakon gubitka učinkovitosti prvog u dijela bolesnika pokazuje učinak (tzv. *cycling*)
- Smjernice za liječenje RA i SpA prepoznaju važnost *cyclinga* te ga u terapijskom smislu izjednačavaju sa *switchem* - liječnik može odlučiti da li će bolesniku primijeniti drugi TNF-inhibitor ili pokušati s lijekom drugog mehanizma djelovanja

Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):685-699.

Psorijaza





Psorijaza je jedna od najčešćih kroničnih kožnih bolesti u svijetu čija prevalencija ovisi o: geografskom položaju, dobi bolesnika i genetskoj predispoziciji.



Niža prevalencija kod stanovnika bliže ekvatoru

UV zračenje djeluje pozitivno na tijek bolesti.



Prevalencija je veća kod pojedinaca europskog (0,73-2,9%), u usporedbi s onima afričkog ili azijskog porijekla (0 do <0,5 %).

Psorijaza nije infektivna bolest i jednako zahvaća oba spola i sve etničke skupine.



Psorijaza je kronično recidivirajuća upalna bolest kože od koje boluje 2 do 3 % svjetske populacije, oko 125 milijuna oboljelih.

Dobna pojavnost je bimodalna:
65% između 15. do 20. godine života
35% između 60. do 65. godine života



Pri razvoju psorijaze ključnu ulogu imaju geni koji kodiraju sustav humanog leukocitnog antigena (HLA).



Poremećaj regulacije imunog sustava i posljedična upala odgovorna je za razvoj i održavanje kliničkog plaka i histološki upalnog infiltrata karakterističnog za psorijazu.



Rizik teških infekcija je 1.5 puta veći u pacijenata sa psorijazom i psorijatičnim artritismom, i u korelaciji je s težinom bolesti.



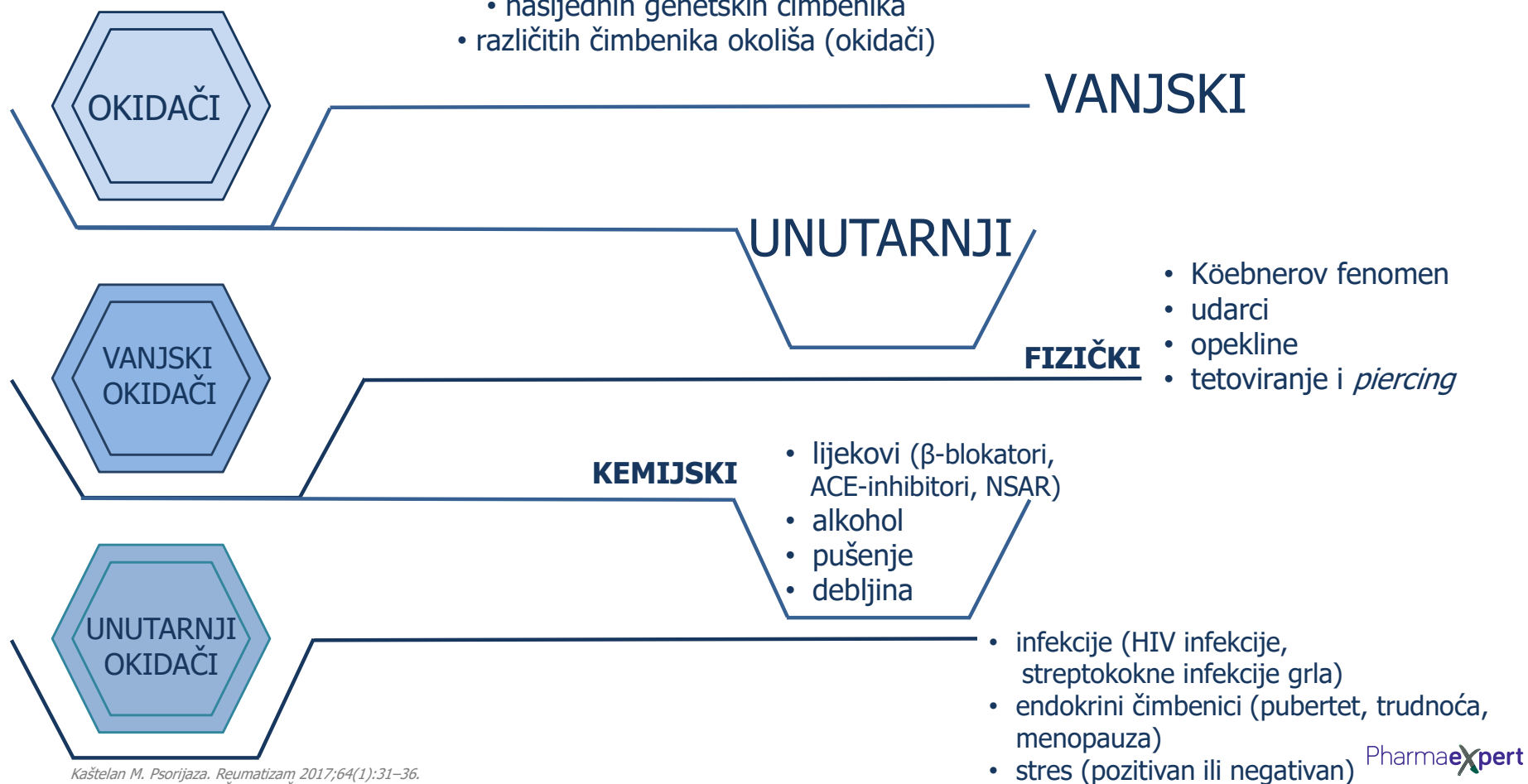
Stopa infekcija u pacijenata s psorijatičnim artritismom je oko 1.5 puta veća nego u pacijenata psorijazom.

Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systemic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133(2):377-385.
Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol* 2016;38:11-27.
Kaštelan M, Massari LP. Nove spoznaje o imunogenetici psorijaze. *Med Jad* 2007;37(3-4):73-76.
Goff KL, Karimkhani C, Boyers LN, et al. The global burden of psoriatic skin disease. *Br J Dermatol*. 2015;172(6):1665-8.

PSORIJAZA - etiologija

Specifični uzrok nije u cijelosti poznat, ali se pretpostavlja da nastaje međudjelovanjem:

- nasljednih genetskih čimbenika
- različitih čimbenika okoliša (okidači)



PSORIJAZA - klinički oblici

Plak psorijaza (Psoriasis vulgaris)

- najčešći klinički oblik psorijaze
- **eritematozni, ljuskavi plakovi**, praćeni jakim svrabom
- koža je izrazito suha, a može pucati i krvariti
- promjene se najčešće javljaju na laktovima, koljenima, vlasištu, lumbosakralnoj i periumbilikalnoj regiji

Kapljičasta ili eruptivna psorijaza (Psoriasis guttata)

- javlja se u <2% slučajeva
- najčešće u djetinjstvu i adolescenciji (1-2 tjedna nakon tonzilitisa izazvanog β -hemolitičkim streptokokom)
- **male ružičasto-crvene mrlje**
- promjene se najčešće javljaju na trupu i proksimalnim dijelovima ekstremiteta

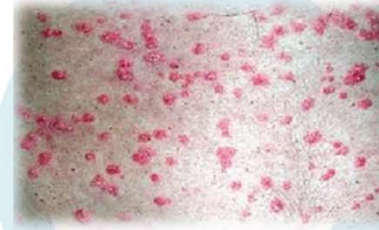
Pustulozna psorijaza (Psoriasis pustulosa)

- većinom se javlja kod odraslih
- **pustule**

Oblici pustulozne psorijaze:
1) generalizirana pustulozna psorijaza (von Zumbusch)
2) anularni oblik
3) egzantemski oblik
4) "lokalizirani" oblik

Eritrodermijska psorijaza (Psoriasis erythrodermica)

- rijedak oblik psorijaze
- **generalizirani eritem i ljuskanje**
- karakteristične su promjene noktiju
- središnji dio lica je pošteđen
- može nastati spontano ili jatrogeno (neadekvatno liječenje)





Oko 80% bolesnika boluje od plak
psorijaze,
dok više od 90% bolesnika ima kronični
tijek bolesti.



Od toga 80% bolesnika boluje od blage do srednje teške bolesti,
dok 20% bolesnika ima srednje tešku do tešku psorijazu.



PSORIJAZA – suvremeni pristup liječenju



LOKALNA TERAPIJA

Lokalni kortikosteroidi
Derivati vitamina D3
Keratolitici
Antralin (Ditranol)
Lokalni inhibitori kalcineurina
Ugljeni katran
Tazaroten



KONVENCIONALNA SUSTAVNA TERAPIJA

Retinoidi
Ciklosporin
Metotreksat
Fototerapija
Fotokemoterapija



BIOLOŠKA TERAPIJA

Etanercept
Infliximab
Adalimumab
Ustekinumab
Sekukinumab
Iksekizumab
Brodalumab
Guselkumab
Tildrakizumab
Risankizumab
Apremilast

PSORIJAZA – pristup odabiru lijeka

LOKALNA TERAPIJA

FOTOTERAPIJA
FOTOKEMOTERAPIJA

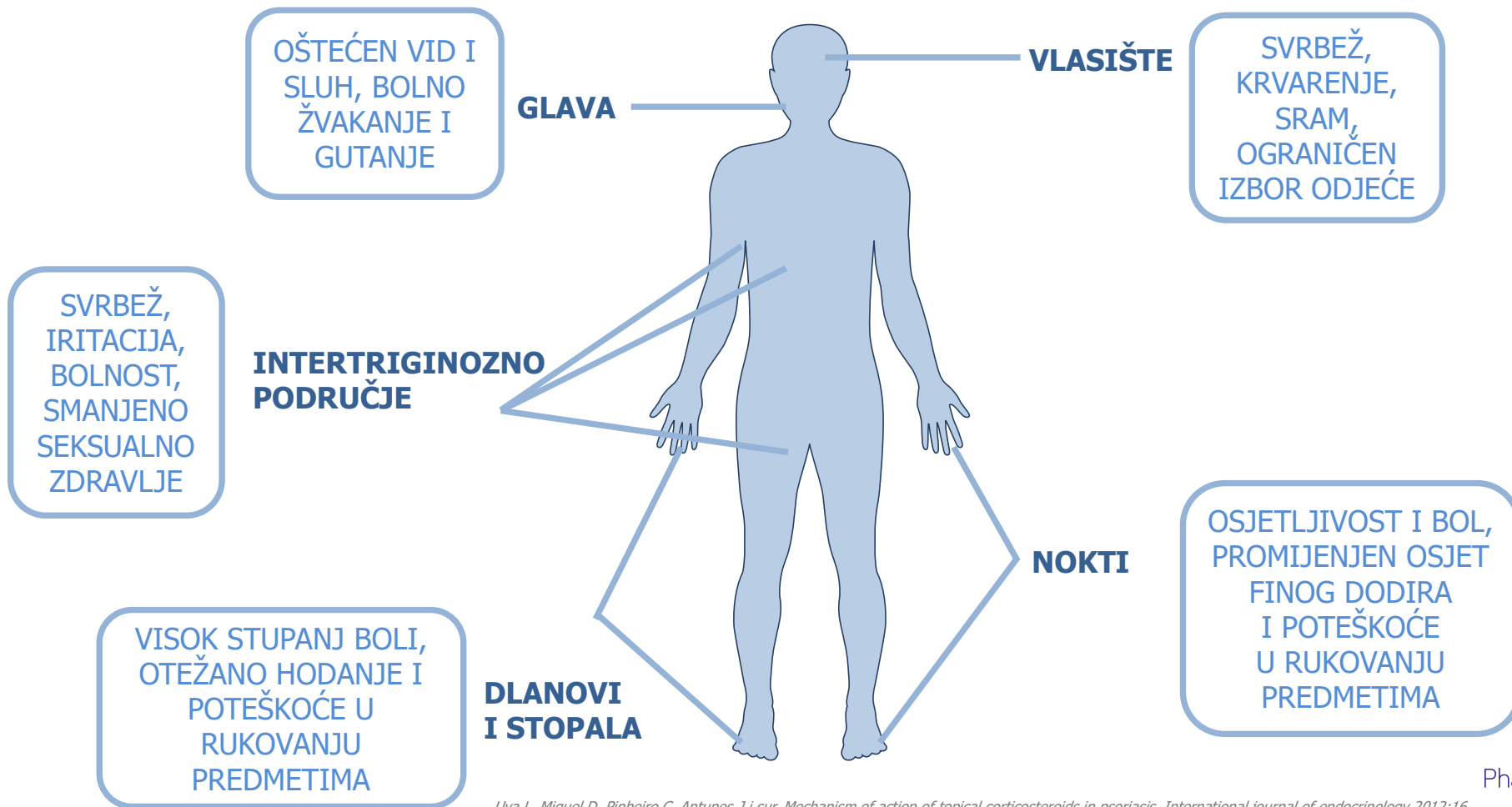
SUSTAVNA KONVENCIONALNA TERAPIJA
BIOLOŠKA TERAPIJA

BLAGA PSORIJAZA

UMJERENA PSORIJAZA

TEŠKA PSORIJAZA

SIMPTOMI PSORIJAZE PREMA ANATOMSKIM REGIJAMA TIJELA KOJE MOGU BITI ZAHVAĆENE



Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J i sur. Mechanism of action of topical corticosteroids in psoriasis. *International journal of endocrinology* 2012;16.

PSORIJAZA - LOKALNA TERAPIJA

Emolijensi kao konkomitantna bazična terapija preporučuju se tijekom cijelog vremena liječenja psorijaze. **Keratolitici** se primjenjuju za uklanjanje ljuski prije drugih lokalnih pripravaka kako bi se povećalo prodiranje lijeka kroz kožu.

Emolijensi su neizostavni dio liječenja psorijaze jer:

- produljuju vrijeme remisije bolesti
- smanjuju svrbež.

Emolijensi se primjenjuju dvaput na dan, neovisno o trenutnoj prisutnosti lezija.

Ne preporučuje se primjena emolijensa s mirisom zbog senzibilizacije.

Urea je često korišten keratolitički agens jer:

- omekšava kožu
- održava poželjnu razinu vlage
- poboljšava elastičnost kože
- uključuje se u mnoge hidratantne kreme jer je ona isto prirodni čimbenik zadržavanja vlage (NMF) i pomaže pri vezivanju vode u koži

Moguće nuspojave ureje:

- žarenje
- iritacija na mjestu primjene (lice, pregibi kože i spolovilo)



Homolak D. Nove smjernice u liječenju psorijaze. Medix. 2020; 112.

Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011;303:1-10.

LOKALNI KORTIKOSTEROIDI

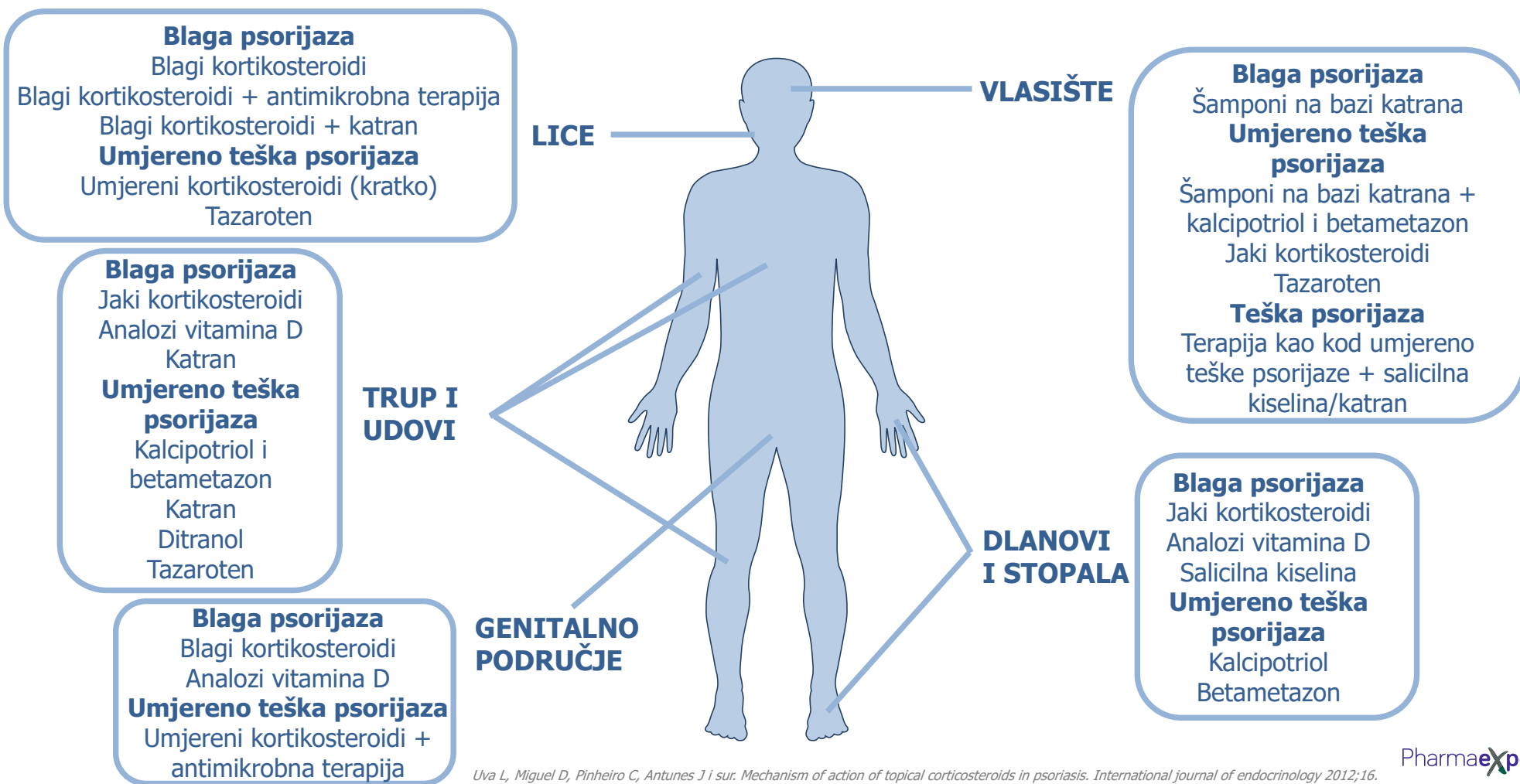


POTENTNOST KORTIKOSTEROIDA	NAZIV
Superpotentni/vrlo jaki kortikosteroidi Europa klasa I	Betametazon dipropionat 0,05 % Klobetazol 17-propionat 0,05 % Fluocinonid 0,1 % Fluocinolon acetamid 0,2 % Halobetazol propionat 0,05 %
Visokopotentni/jaki kortikosteroidi Europa klasa II	Diflukortolon valerat 0,1 %* Fluocinonid 0,05 % Halcinonid 0,1 % Metilprednizolon aceponat 0,1 % Mometazon furoat 0,1 % Triamcinolon acetamid 0,5 i 0,1 %
Umjereno potentni kortikosteroidi Europa klasa III	Alklometazon dipropionat 0,05 % Betametazon valerat 0,1 i 0,05 % Desoksimetazon 0,05 % Fluocinonid 0,025 % Hidrokortizon 17-valerat 0,2 %
Niskopotentni/blagi kortikosteroidi Europa klasa IV	Deksametazon 0,2 i 0,1 % Fluocinolon acetamid 0,0025 % Hidrokortizon 0,5-1,0%, 2,5 % Hidrokortizon acetat 0,5 %, 1,0 %, 2,5 % Metilprednizolon acetat 0,25 % Triamcinolon acetamid 0,025 %

Tablica 1. Potentnost najčešće korištenih lokalnih kortikosteroida

Tablica 1. prilagođena prema Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J i sur. Mechanism of action of topical corticosteroids in psoriasis. International journal of endocrinology 2012;16.

LOKALNA TERAPIJA PSORIJAZE PREMA TEŽINI BOLESTI I DIJELU TIJELA

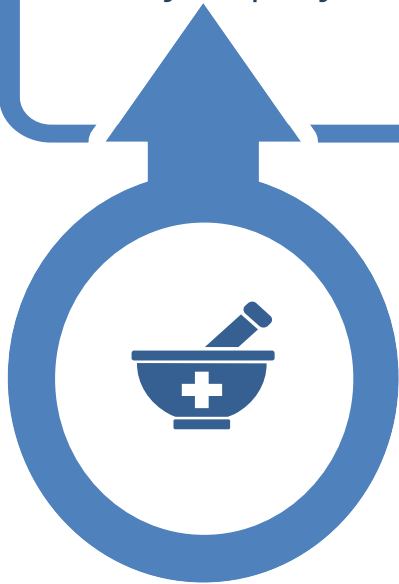


Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J i sur. Mechanism of action of topical corticosteroids in psoriasis. International journal of endocrinology 2012;16.

LOKALNI KORTIKOSTEROIDI

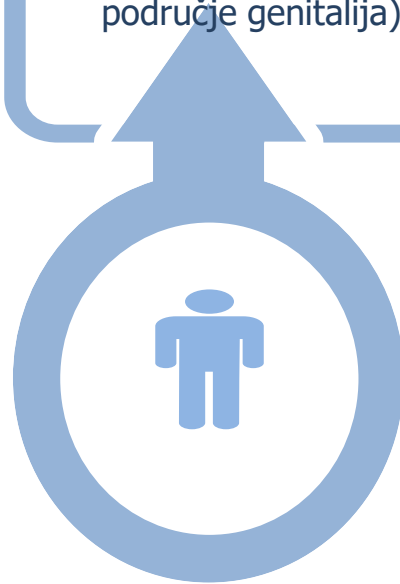
Perkutana apsorpcija kortikosteroida zavisi od:

- izbora podloge
- integriteta epidermalne barijere
- upotrebe okluzivnog zavoja
- mjesta primjene

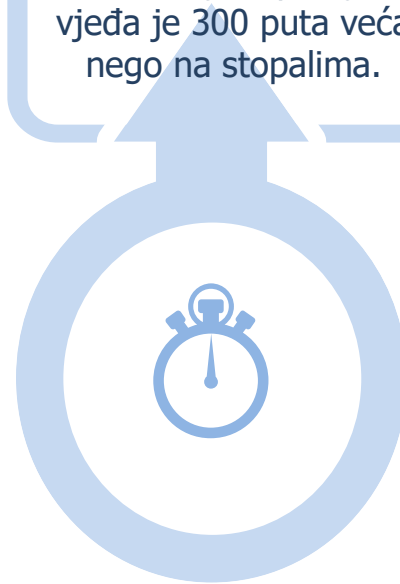


Apsorpcija je povećana u regijama sa:

- tanjim stratum corneum-om (pazušna jama, skrotum)
- brojnim porama (folikuli dlaka, znojne žlijezde)
- intertriginoznim područjima (prepone, koža ispod grudi, područje genitalija)



Lokalni kortikosteroidi se nanose u tankom sloju, samo na zahvaćeno područje, 1 do 2 puta dnevno, češćom primjenom nije dokazana bolja učinkovitost. Penetracija u predjelu vjeđa je 300 puta veća nego na stopalima.



Na izbor lokalnog kortikosteroida utječe:

- dob pacijenta
- vrsta kortikosteroida
- lokalizacija kožne promjene
- opsežnost promjene



LOKALNI KORTIKOSTEROIDI

Nuspojave

- atrofija dermisa
- steroidne akne
 - rozacea
 - strije
- hipopigmentacija
- teleangiektazije
 - infekcije
 - tahifilaksija
- rebound fenomen

Preporuka

- upotreba lokalnih kortikosteroida u terapijskim ciklusima 5-7 dana ili "vikend terapija"
- izbjegavati dugotrajnu upotrebu

Oprez kod djece jer su podložniji sustavnoj toksičnosti: tanja koža i veći odnos između površine kože i tjelesne mase (povećana apsorpcija lokalnih kortikosteroida)

Oprez kod bolesnika sa:

- dijabetesom
- hipertenzijom
- glaukomom
- poremećenom funkcijom jetre
 - pozitivnim tuberkulinskim testom



KALCIPOTRIOL/BETAMETAZON



Prema smjernicama Njemačkog dermatovenerološkog društva (njem. *Deutsche Dermatologische Gesellschaft, DDG*) predstavlja standardni izbor u lokalnom liječenju psorijaze.



Prvi i trenutno jedini lijek za lokalno liječenje psorijaze koji je potvrdio svoju učinkovitost u liječenju bolesnika s umjereno-teškom do teškom psorijazom.



Primjenjuje se jednom dnevno tijekom 4 tjedna, a najčešća preporuka je večernja primjena lijeka.



Najnovija i najučinkovitija fiksna kombinacija kalcipotriola i betametazona za lokalno liječenje psorijaze dodatno se ističe brzinom nastupanja kliničkog poboljšanja.



Može se kombinirati s bilo kojom sustavnom terapijom za liječenje psorijaze (sustavni konvencionalni i biološki lijekovi).

Homolak D. Nove smjernice u liječenju psorijaze. *Medix*. 2020; 112.

Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: A European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1-10.

Društvo psorijatičara Hrvatske. Dostupno na: <http://www.drustvo-psorijaticara.hr/procjena-tezine-bolesti.html> Datum pristupa: 27. srpnja 2022.

Slučaj 24

Tamara (36) ima tešku psorijazu s kompleksnom kliničkom slikom koja je rezistentna na lokalnu terapiju i fototerapiju. Nakon početne dnevne doze acitretina od 25 mg tijekom 4 tjedna vidljiv je značajan pozitivan odgovor na terapiju. Zbog teratogenosti acitretina Tamara se pridržava strogih mjera kontracepcije koje je započela 4 tjedna prije liječenja i nastavila tijekom liječenja. Dolazi u apoteku i žali se na suhoću usnica, očiju i sluznice nosa. Također je primijetila pojačano ispadanje kose i pucanje noktiju.

Što bismo savjetovali Tamari?

- A. Toksična doza acitretina blizu je terapijske doze i većina bolesnika osjeti neke od nuspojava tijekom početnog razdoblja u kojem se doza prilagođava.
- B. Primjenu keratolitika, koju je inače potrebno započeti i prije terapije acitretinom.
- C. Primjena masne kreme za suhoću usana koja je vjerojatno simptom hipovitaminoze A i jedna od najčešćih nuspojava acitretina.
- D. Istodobna primjena acitretina s dodatkom prehrani za kožu, kosu i nokte koji sadrži vitamin A, D, E.

KONVENCIONALNA SUSTAVNA TERAPIJA PSORIJAZE

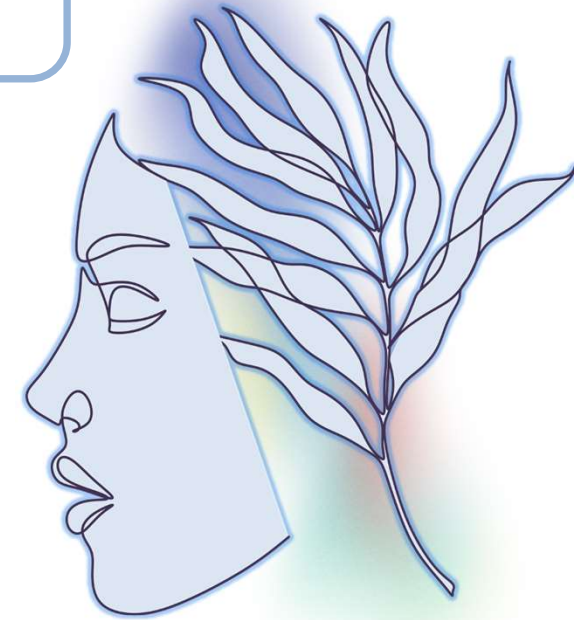
Osnovni princip djelovanja jest učinak na T limfocite.
Glavni nedostatak je neselektivnost imunosupresije u odnosu na biološke lijekove. Neselektivnost djelovanja lijekova uzrok je brojnih akutnih i kroničnih nuspojava.

FOTOKEMOTERAPIJA

ACITRETIN

METOTREKSAT

CIKLOSPORIN



KONVENCIONALNA SUSTAVNA TERAPIJA

ACITRETIN

NAJČEŠĆE NUSPOJAVE su suhoća usnica, očiju i sluznice nosa i upravo one mogu biti korisne pri određivanju optimalne doze lijeka.

Zbog fotofobije, kseroftalmije i konjuktivitisa bolesnici moraju prestati nositi kontaktne leće.

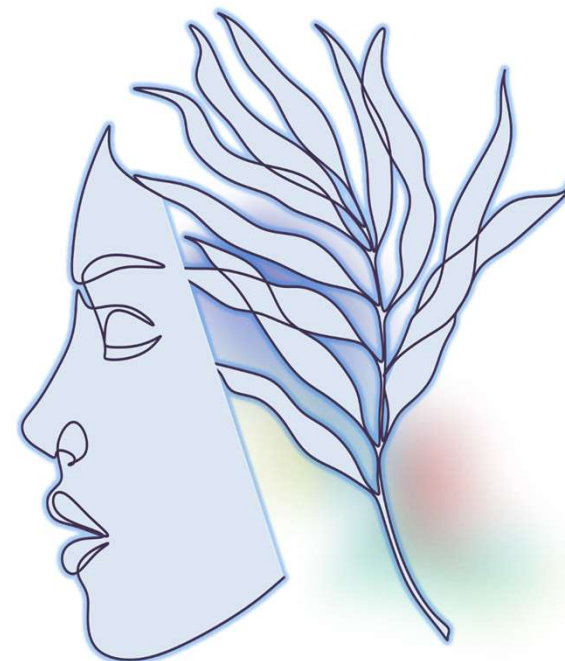
Pojačano ispadanje kose, pucanje noktiju i paronihija. Eritem i luskanje kože, osobito dlanova i tabana.

Težina nuspojava izravno je ovisna o dozi lijeka, stoga je prije ukidanja terapije zbog nuspojava, važno prvo sniziti dozu lijeka.

Acitretin je sintetički derivat vitamina A, a bioraspoloživost mu se povećava konzumiranjem uz masni obrok.

Mehanizam djelovanja acitretina u psorijazi očituje se brojnim strukturalnim promjenama u epidermisu psorijatičnog plaka:
djeluje na proliferaciju, diferencijaciju i orožnjavanje stanica, djelujući na izraženost gena čimbenika rasta epidermisa.

TERATOGENOST
Kontraindiciran u trudnica, dojilja i žena koje planiraju trudnoću.
U generativnoj dobi obvezna primjena kontraceptiva mjesec dana prije i tri godine nakon prestanka uzimanja acitretina.
Teratogenost acitretina povezana je s **HIPERVITAMINOZOM A.**



Bulat V. Konvencionalna sustavna terapija u liječenju bolesnika sa psorijazom. Medix. 2020; 143:78-85.

Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ; BAD Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. Br J Dermatol. 2010; 162(5):952-63.
Lebwohl M, Heymann W, Berth-Jones J, et al. Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies. 4th rd. Philadelphia: Elsevier;2016.

KONVENCIONALNA SUSTAVNA TERAPIJA

ACITRETIN

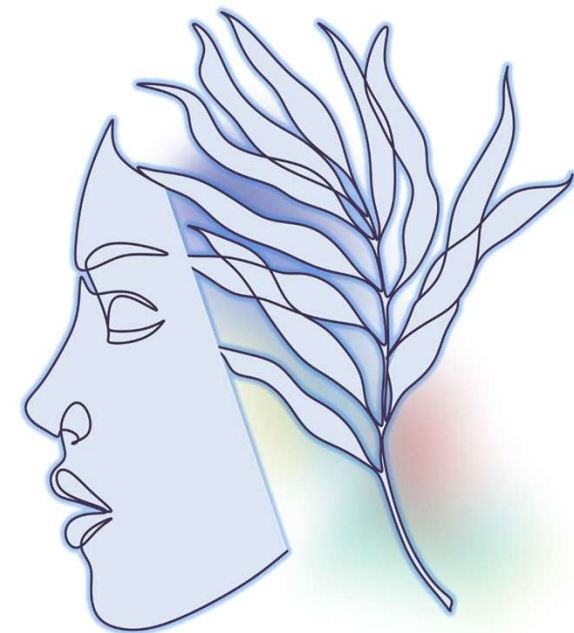
Do 15% bolesnika liječenih acitretinom ima prolazno i reverzibilno povećanje vrijednosti transaminaza. Osobe ovisne o alkoholu, bolesnici s dijabetesom i pretili bolesnici imaju povećani rizik za razvoj HEPATOTOKSIČNOSTI, stoga je nužna češća KONTROLA TRANSAMINAZA.

HIPERLIPOPROTEINEMIJA je proporcionalna dozi acitretina.

Ova nuspojava je reverzibilna 4 do 8 tjedana po prekidu terapije. Lijek osobito utječe na razvoj HIPERTRIGLICERIDEMIJE, dok u manjeg broja bolesnika dolazi do HIPERKOLESTEROLEMIJE. Prvo se preporučuje uvesti dijetu ili, od lijekova, gemfibrozil.

TJEDAN	PRIJE	1	2	4	8	12
KKS, DKS	x				x	
AST, ALT, ALP, γ GT, uk.bil.	x			x	x	
Kreatinin u serumu	x					
Veliki lipidogram	x			x		
β -HCG	x			x	x	x
Glukoza	x					

Tablica 2. Laboratorijske pretrage prije i tijekom liječenja acitretinom



KONVENCIONALNA SUSTAVNA TERAPIJA PSORIJAZE

ACITRETIN

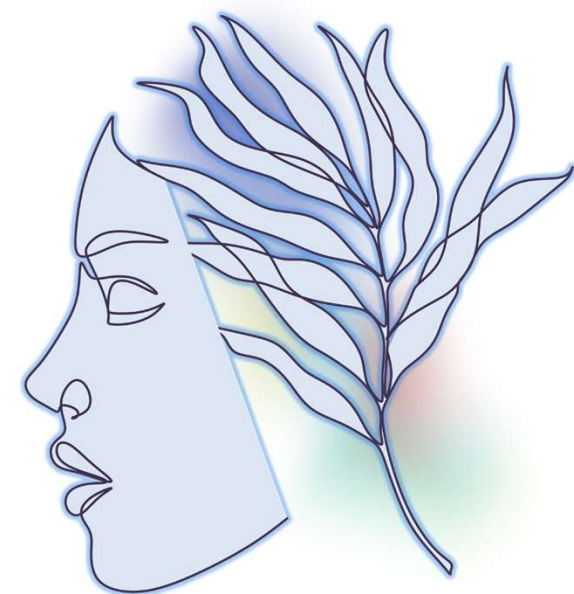
KONTRAINDIKACIJE

Apsolutne kontraindikacije za primjenu acitretina su preosjetljivost na pojedine sastojke acitretina, teška oštećenja funkcije bubrega i jetre, trudnoća, dojenje i planiranje trudnoće.

Relativne kontraindikacije za primjenu acitretina su neumjerena konzumacija alkohola, neregularan dijabetes, nošenje kontaktnih leća, pankreatitis, primjena statina i ateroskleroza.

INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA

- Istodobna primjena acitretina s:
- lijekovima iz skupine tetraciklina može uzrokovati povećani intrakranijalni tlak – *pseudotumor cerebri*
 - metotreksatom može uzrokovati pojavu toksičnog hepatitisa
 - nisko-doznim progesteronom može uzrokovati smanjeni kontraceptivni učinak progesterona
 - vitaminom A može uzrokovati hipervitaminozu A



Bulat V. Konvencionalna sustavna terapija u liječenju bolesnika sa psorijazom. *Medix*. 2020; 143:78-85.

Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ; BAD Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol*. 2010; 162(5):952-63.

Lebwohl M, Heymann W, Berth-Jones J, et al. *Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies*. 4th rd. Philadelphia: Elsevier;2016.








ACITRETIN

Tijekom provođenja terapije acitretinom te godinu dana po prekidu liječenja, osobe oboljele od psorijaze ne mogu biti dobrovoljni davatelji krvi.

Vakcinisanje tijekom primjene acitretina može biti manje učinkovito. Primjena živih i neživih vakcina može prevenirati ozbiljne infekcije i njihova se primjena pokazala sigurnom.

KONVENCIONALNA SUSTAVNA TERAPIJA PSORIJAZE

METOTREKSAT

-  Nuspojava metotreksata je manjak folne kiseline, a očituje se slabošću, mučninom i bolovima u epigastriju. Doziranje je 5 mg jednom tjedno, 24 sata nakon uzimanja metotreksata.
-  Metotreksat se primjenjuje jednom tjedno, oralno uz obrok, supkutano ili intramuskularno. Liječenje se započinje početnom dozom od 7,5 do 15 mg tjedno.
-  Moguća fototoksičnost u kombinaciji s PUVA terapijom. Ne preporučuje se istovremena primjena metotreksata i ciklosporina.
-  Toksičnost metotreksata povećava se primjenom antagonista folata, poput trimetoprim-sulfametoksazola, sulfonamida, nesteroidnih antireumatika i probenecida.
-  Trudnoća, dojenje, teška oštećenja bubrega i jetre, aktivni peptički ulkus, tuberkuloza i hematološki poremećaji su apsolutne kontraindikacije za primjenu metotreksata.






Bulat V. Konvencionalna sustavna terapija u liječenju bolesnika sa psorijazom. Medix. 2020; 143:78-85.

Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skindisease 2016. Br J Dermatol. 2016;175(1):23-44.

Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. Br J Dermatol. 2019; 180(6):1312-38.

KONVENCIONALNA SUSTAVNA TERAPIJA PSORIJAZE

CIKLOSPORIN

-  Ciklosporin se primjenjuje u liječenju teških recidiva psorijaze, kod bolesnika sa psorijatičnom eritodermijom, generaliziranom pustuloznom i palmoplantarnom psorijazom i PsA.
-  Uzima se u isto vrijeme i prije obroka jer istodobna primjena namirnica i lijekova koji mijenjaju aktivnost citokroma P-450 uzrokuju znatne promjene u eliminaciji ciklosporina
-  Liječenje do 2 godine kontinuirane primjene, a preporučeni su kratkotrajni, intermitentni intervali od 3 do 6 mjeseci uz redovito praćenje laboratorijskih parametara.
-  Ne preporučuje se kombinacija ciklosporina i fotokemoterapije, kao ni kombinacija s drugim imunosupresivnim lijekovima zbog potencijalnih mutagenih svojstava.
-  Kontraindikacije: Preosjetljivost na ciklosporin, preboljena maligna bolest, neregulirana hipertenzija, oštećenje bubrežne funkcije, prethodno liječenje PUVA-om i infekcije.

Bulat V. Konvencionalna sustavna terapija u liječenju bolesnika sa psorijazom. Medix. 2020; 143:78-85.

Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skindisease 2016. Br J Dermatol. 2016;175(1):23-44.

Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. Br J Dermatol. 2019; 180(6):1312-38.

FOTOTERAPIJA I FOTOKEMOTERAPIJA

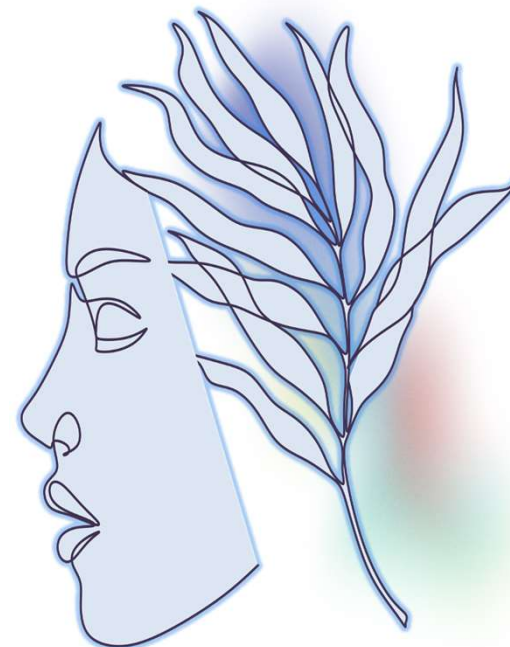
Fototerapija je fizikalni oblik liječenja koji primjenjuje umjetne ultraljubičaste (engl. *ultraviolet* /UV) zrake emitirane iz fluorescentnih svjetiljki (s ili bez dodatka fotosenzibilizatora). Tijekom sunčanih ljetnih mjeseci kod većine bolesnika s psorijazom nastupa znatno poboljšanje stanja pa se sukladno tome fototerapija umjetnim izvorima UV-zraka počela primjenjivati u liječenju psorijaze.

Fototerapija UVA-zračenjem može se kombinirati s oralnom ili lokalnom primjenom fotosenzibilizirajućeg sredstva psoralena, što čini oblik **fotokemoterapije** poznat pod nazivom **PUVA** (psoralen plus UVA).

Široki spektar djelovanja UV-svjetla na imunosti sustav, glavna je razlika u odnosu na biološke lijekove, koji su proizvedeni sa svrhom selektivnog djelovanja na točno određene medijatore u reakcijama imunostnoga sustava.

Apsolutne kontraindikacije za primjenu PUVA-terapije su fotoosjetljivost, povećan fotokarcinogeni učinak, trudnoća i dojenje, terapija ciklosporinom, melanom u anamnezi, lupus, djeca mlađa od 18 godina.

Najčešća akutna nuspojava PUVA-terapije jest odgođeni eritem koji je posljedica fototoksične reakcije, a najizraženiji je 72 sata nakon ekspozicije. Nakon uzimanja psoralena oralno bolesnik mora idućih 12 sati u potpunosti izbjegavati boravak na suncu jer može zadobiti teške opekline kože. Najvažniji dugotrajni neželjeni učinak PUVA-terapije jest povećan rizik za nastanak planocelularnog karcinoma.



Slučaj 25

Irma (36) ima umjerenu plak psorijazu. Zbog nepodnošenja fototerapije i terapije metotreksatom, unazad 4 mjeseca uzima apremilast 30 mg peroralno, ujutro i navečer u razmaku od približno 12 sati, bez obzira na hranu. Zbog teratogenosti apremilasta Irma se pridržava strogih mjera kontracepcije (OHK). No, uslijed uzimanja nove terapije, Irma se očekivano, osjeća depresivno i ima smanjen apetit.

Doktor razmišlja o uvođenju antidepresiva. Pročitala je na internetu da hipericin ima sličnu učinkovitost, ali manje nuspojava nego antidepresivi koji se propisuju na recept.

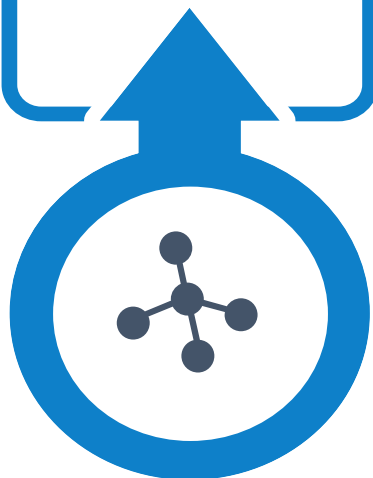
Što bismo savjetovali Irmi?

- A. Hipericin neće značajno utjecati na koncentraciju apremilasta u krvi, pa može uzimati 2 kapsule na dan kroz duži vremenski period, no valja provjeriti interakcije s OHK.
- B. Ne preporučamo ovu kombinaciju, jer se učinak apremilasta smanjuje kada se primjenjuje s hipericinom pa može imati i smanjen klinički odgovor, a valja provjeriti i utjecaj na OHK.
- C. Neka bude na oprezu, jer se eliminacija apremilasta može smanjiti uslijed interakcija s hipericinom i izazvati neželjeni gubitak težine.
- D. Može uzimati ovu kombinaciju, no u slučaju neobjašnjenog i klinički značajnog gubitka težine, trebala bi odmah prekinuti svoje liječenje.

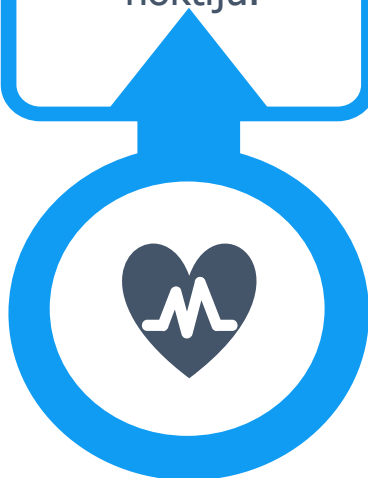
INHIBITOR FOSFODIESTERAZE 4 (PDE4)

APREMILAST

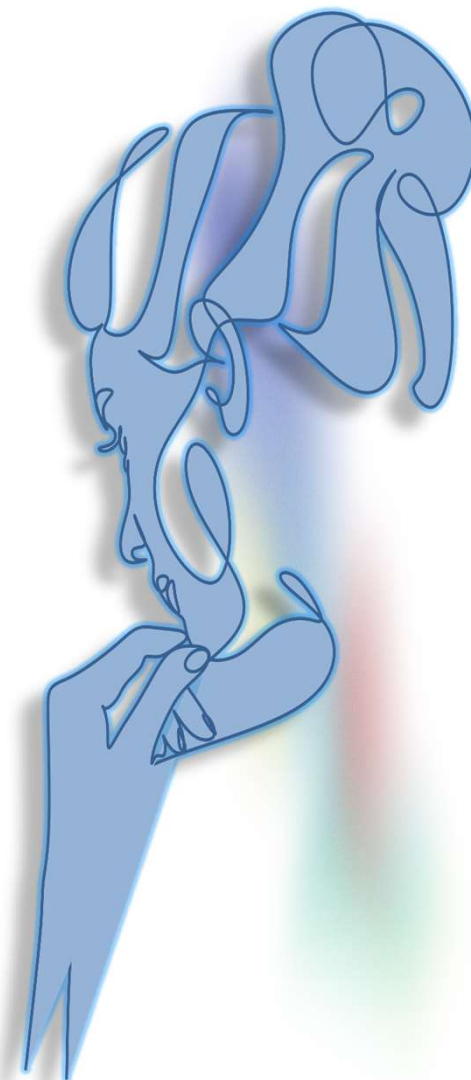
Inhibitor fosfodiesteraze 4 koji ulazi u stanicu i smanjuje razinu cAMP-a i proinflamatornih citokina.



Liječenje srednje teške psorijaze ili psorijaze posebnih lokalizacija, kao što je inverzna psorijaza ili zahvaćenost noktiju.



Dobar sigurnosni profil pa se može primijeniti kada komorbiditeti bolesnika onemogućuju primjenu biološke terapije.



INHIBITOR FOSFODIESTERAZE 4 (PDE4)

APREMILAST

Preporučena doza apremilasta je 30 mg peroralno dvaput na dan, u razmaku od približno 12 sati (ujutro i navečer), bez ograničenja u odnosu na hranu. Potrebna je početna titracija kao što je prikazano u tablici. Nakon početne titracije, ponovno titriranje nije potrebno.

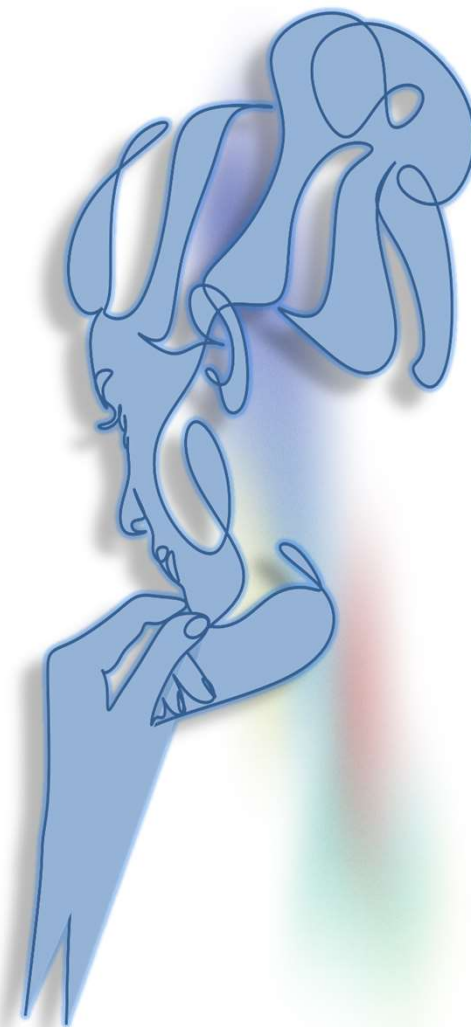
1. dan		2. dan		3. dan		4. dan		5. dan		6. dan	
prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne	prije podne	poslije podne
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Tablica 3. Raspored titracije doze apremilasta

Homolak D, Pondeljak N, Franceschi N, Dediol I. Biološka terapija u liječenju bolesnika sa psorijazom. *Medix*. 2020; 143:88-93.

Schadler ED, Ortel B, Mehlis SL. Biologics for the primary care physicians: Review and treatment of psoriasis. *Dis Mon*. 2019; 65(3):51-90.

Tablica 3. dostupna na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/otezla-epar-product-information_hr.pdf Datum pristupa: 27. srpnja 2022.



INHIBITOR FOSFODIESTERAZE 4 (PDE4)

Najčešće prijavljene nuspojave su poremećaji probavnog sustava: proljev (15,7%) i mučnina (13,9%); zatim infekcije gornjih dišnih puteva (8,4%) i glavobolja (7,9%).

Gastrointestinalne nuspojave se javljaju unutar prva dva tjedna liječenja i obično se povuku unutar četiri tjedna.

Ne preporučuje se primjena jakih induktora enzima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin i hipericin) s apremilastom.

Apremilast se može primjenjivati istodobno s ketokonazolom, metotreksatom i oralnim kontraceptivima.



Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Ako se u bolesnika pojave novi psihijatrijski simptomi, pogoršaju postojeći ili ako se ustanovi suicidalna ideacija ili ponašanje, preporučuje se prekinuti liječenje

Bolesnicima koji su pothranjeni na početku liječenja treba redovito nadzirati tjelesnu težinu.

U slučaju neobjašnjenog i klinički značajnog gubitka težine, valja razmotriti prekid liječenja.

Homolak D, Pondeljak N, Franceschi N, Dediol I. Biološka terapija u liječenju bolesnika sa psorijazom. Medix. 2020; 143:88-93.
Schadler ED, Ortel B, Mehrlis SL. Biologics for the primary care physicians: Review and treatment of psoriasis. Dis Mon. 2019; 65(3):51-90.

Pharmae**expert**

INHIBITOR FOSFODIESTERAZE 4 (PDE4)

APREMILAST

Pismo zdravstvenim radnicima o novim važnim preporukama s obzirom na suicidalnu ideaciju i suicidalno ponašanje uz primjenu apremilasta

08.11.2016.

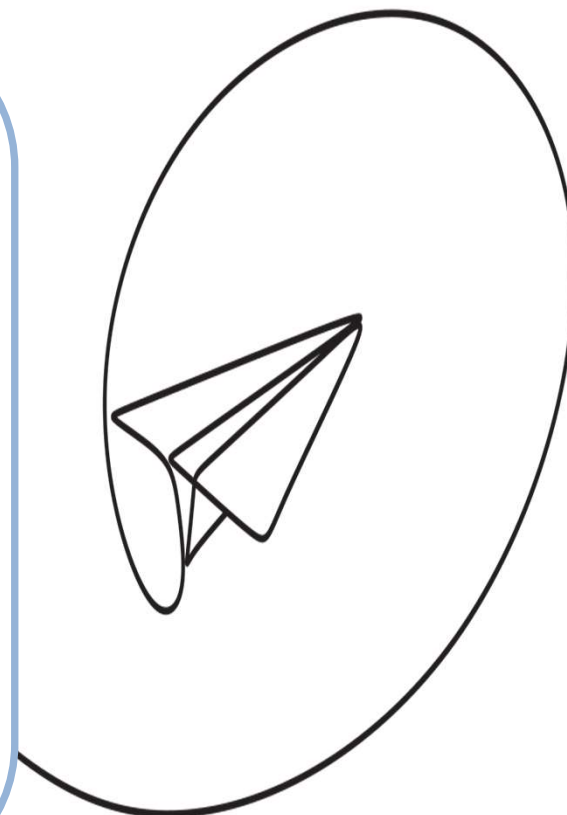
Sažetak

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su uzimali apremilast zabilježeni su suicidalna ideacija i suicidalno ponašanje (s depresijom ili bez depresije u anamnezi); ovi slučajevi javljali su se manje često ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi počinjenog suicida.

U bolesnika s psihijatrijskim simptomima u anamnezi ili u onih koji uzimaju lijekove za koje je vjerojatno da će prouzročiti psihijatrijske simptome potrebno je pažljivo procijeniti odnos koristi i rizika liječenja apremilastom.

Ako se u bolesnika pojave novi psihijatrijski simptomi, pogoršaju postojeći ili ako se ustanovi suicidalna ideacija ili suicidalno ponašanje, preporučuje se prekinuti liječenje apremilastom.

Bolesnike i njihove njegovatelje treba uputiti da obavijeste liječnika koji propisuje lijek o svakoj promjeni u ponašanju ili raspoloženju ili o bilo kojim znakovima suicidalne ideacije.



PSIHOLOŠKI ASPEKTI PSORIJAZE

	Dermo-optička funkcija kože	Vidljivost kože	„Estetički <i>self</i> “	„Vidljivi <i>self</i> “	Ekvivalenti straha kožnim poremećajima
	Self-image Funkcija kože	Stigma	Kulturološki stereotipi	Psihičke posljedice	Ometanje vlastite percepcije
	Egzogeni aspekti	Stres	Bijes, tjeskoba	Socijalna izolacija	Psihijatrijske intervencije
	Psihološki aspekti bolesti	Kožne manifestacije su prvi alarm narušenog mentalnog zdravlja	Samo 5% bolesnika s psorijazom negira da ima psihičkih problema	Anksioznost i depresija su najčešći poremećaji	Vrlo često je potrebno započeti terapiju antidepressivima
	Psihoterapijske intervencije	Suicidalne ideje i pokušaji	Kada nema odgovora na konvencionalnu terapiju.	Kvaliteta života	Dulja remisija

Gregurek R, Barić D.. Psihološki aspekti psorijaze i autoimunskih bolesti i psihoterapijske intervencije. *Medix*. 2020; 143:131-35.

Dowlatshahi EA, Wakke M, Arends LR, et al. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1542-51.

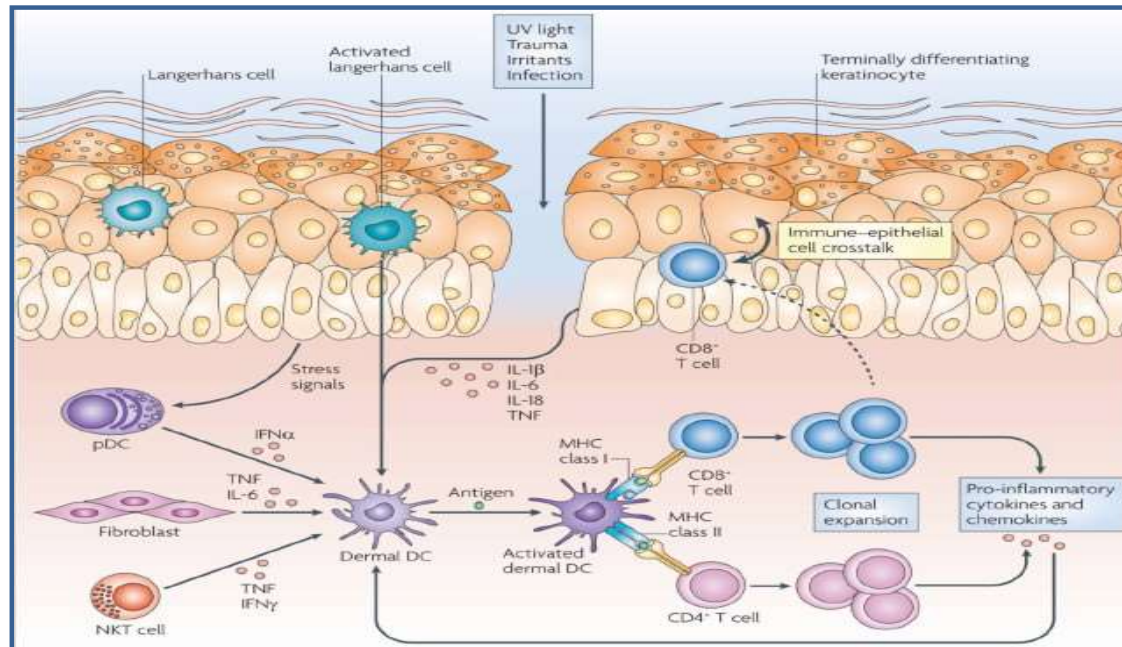
Slučaj 26

Tihana (29) ima srednje tešku psorijazu. Prethodno je koristila lokalnu terapiju (lokalni KS + kalcipotriol gel, pjena), no zbog nezadovoljavajućeg ishoda, prije tri mjeseca joj je uveden metotreksat u terapiju. Na kontroli je došlo do porasta transaminaza (AST 230 U/L, ALT 130 U/L) pa je prekinuta terapija. Uvedena joj je biološka terapija s ustekinumabom u dozi od 45 mg supkutano s odličnim terapijskim odgovorom. Budući je Tihana medicinska sestra, na jesen u bolnici treba odgovoriti na zahtjev poslodavca koji preporuča vakcinaciju protiv COVID-19.

Što bismo savjetovali Tihani?

- A. Vakcinacija protiv COVID-19 se ne preporučuje u bolesnika koji primaju biološku terapiju.
- B. Vakcinacija protiv pneumokoka i tetanusa se ne preporučuje u bolesnika koji primaju biološku terapiju.
- C. Vakcinacija se preporučuje prema istim principima kao i za ostale nežive vakcine u bolesnika koji nemaju neku drugu kontraindikaciju ili preosjetljivost na neki od sastojaka vakcine.
- D. Postoje dokazi da vektorske vakcine izazivaju pojavu psorijaze kod osoba starijih od 25 godina.

PATOFIZIOLOGIJA PSORIJAZE

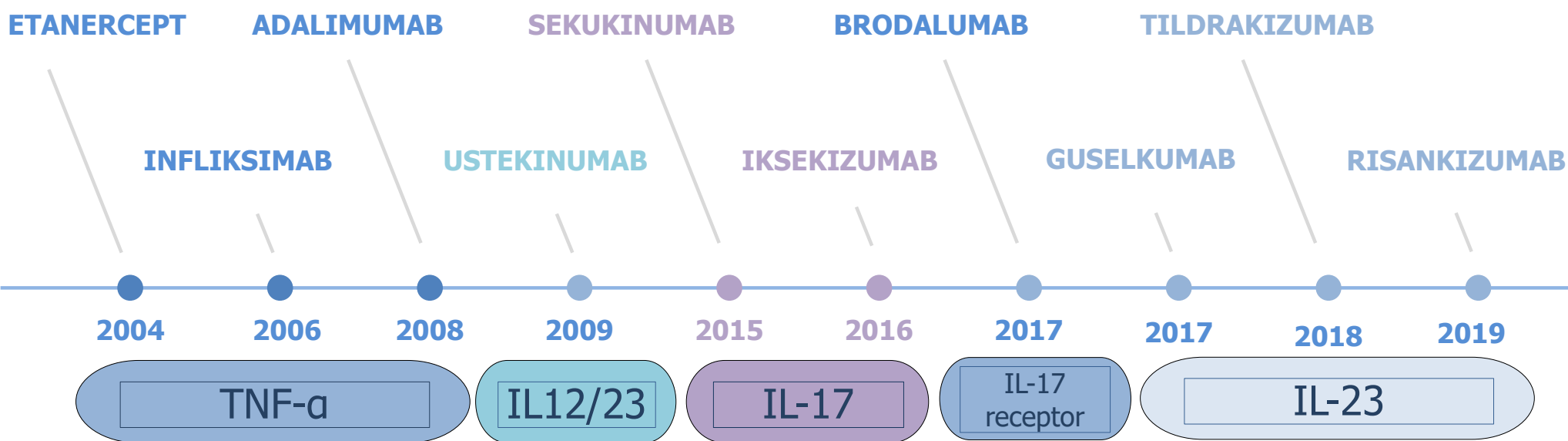


Slika. Patofiziologija psorijaze.

Psorijaza je sistavna upalna bolest u kojoj glavnu ulogu imaju dendritičke stanice, limfociti T i keratinociti. Vanjski čimbenici aktiviraju dendritičke stanice koje lučenjem glavnog citokina IL23 regulatorne limfocite T pretvaraju u memorijske limfocite T, koji daljnjim lučenjem citokina poput TNF- α , IL-17 te IL-22 potiču keratinocite u epidermisu i neutrofile na daljnju imunološku kaskadu lučenja citokina.

Dediol I, Franceschi N, Šitum M. Što je psorijatična bolest? *Medix*. 2020; 143(26):78.
Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
Slika: dostupna na: <https://dermnetnz.org/search.html?q=PSORIASIS%20MECHANISM>. Datum pristupa: 27. srpnja 2022.

BIOLOŠKI LIJEKOVI U LIJEČENJU PSORIJAZE



Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čević R, et al. Smjernice za dijagnostiku i liječenje psorijaze. *Liječnički Vjesnik*. 2013;135:195–200.
Homolak D, Pondeljak N, Franceschi N, Dediol I. Biološka terapija u liječenju bolesnika sa psorijazom. *Medix*. 2020; 143:88-93.
Schadler ED, Ortel B, Mehlis SL. Biologics for the primary care physicians: Review and treatment of psoriasis. *Dis Mon*. 2019; 65(3):51-90.

BIOLOŠKI LIJEKOVI – pristup odabiru lijeka



IL12/23 INHIBITOR

USTEKINUMAB



Ustekinumab ima indikaciju za liječenje psorijaze, u odraslih i djece od 12. godine, psorijatičnog artritisa i Chronove bolesti.



Humano monoklonsko protutijelo koje se veže za p40 podjedinicu IL-12 i IL-23 te na taj način blokira vezanje interleukina na receptore.



Dugo je vremena ustekinumab bio lijek s najboljim sigurnosnim profilom, i svi drugi sigurnosni signali bioloških lijekova bili su uspoređivani s ustekinumabom.



Najčešće nuspojave su infekcije gornjih dišnih puteva i urinarne infekcije.

IL12/23 INHIBITOR

USTEKINUMAB

Indikacije



Plak psorijaza

Ustekinumab je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu reagirali, imaju kontraindikaciju ili ne podnose drugu sustavnu terapiju uključujući ciklosporin, metotreksat ili PUVA (psoralen i UVA zračenje).

Pedijatrijska plak psorijaza

Ustekinumab je indiciran za liječenje djece i adolescenata u dobi od 6 godina i starijih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu primjereno kontrolirani ili ne podnose drugu sustavnu terapiju ili fototerapiju.

Psorijatični artritis (PsA)

Ustekinumab, primijenjen samostalno ili u kombinaciji s metotreksatom, indiciran je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika kada odgovor na prethodne nebiološke antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) nije bio odgovarajući.

USTEKINUMAB



VAKCINACIJA

Preporuka je da se žive virusne ili žive bakterijske vakcine (Bacillus Calmette Guérin (BCG)) ne smiju davati istovremeno sa ustekinumabom.

Prije vakcinacije živim virusnim ili živim bakterijskim vakcinama, mora se prekinuti liječenje ustekinumabom barem 15 tjedana nakon posljednje doze, a liječenje se može nastaviti po isteku barem 2 tjedna od vakcinacije.

Bolesnici koji primaju ustekinumab mogu istovremeno primiti neživu vakcinu. Dugotrajno liječenje ustekinumabom ne suprimira humoralni imunski odgovor na pneumokokne polisaharide ili vakcine protiv tetanusa.

Vakcinacija se preporučuje prema istim principima kao i za ostale nežive vakcine u bolesnika koji nemaju neku drugu kontraindikaciju ili preosjetljivost na neki od sastojaka vakcine.

IL12/23 INHIBITOR

USTEKINUMAB

Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od pojave ekfolijativnog dermatitisa i ekfolijacije kože u bolesnika liječenih ustekinumabom

21.11.2014.

Sažetak

Prijavljeni su slučajevi ekfolijativnog dermatitisa, iako rijetko, u bolesnika liječenih ustekinumabom. Također je prijavljena i ekfolijacija kože sa ili bez drugih simptoma ekfolijativnog dermatitisa.

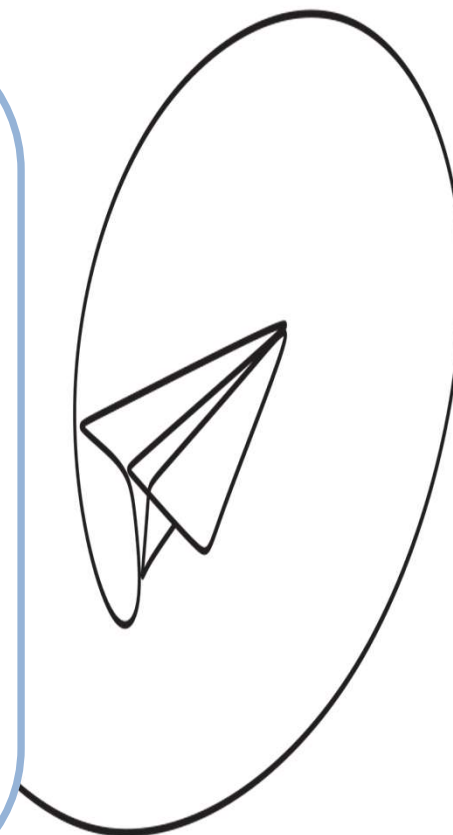
Potrebno je pažljivo pratiti simptome ekfolijativnog dermatitisa u bolesnika koji se liječe ustekinumabom. Simptomi ekfolijativnog dermatitisa mogu biti nerazlučivi od onih eritrodermne psorijaze.

Bolesnici s plak psorijazom mogu razviti simptome eritrodermne psorijaze kao dio prirodnog tijeka svoje bolesti.

U slučaju da u bolesnika dođe do pojave ovih simptoma, potrebno je odmah započeti s odgovarajućom terapijom. Potrebno je prekinuti liječenje ustekinumabom ako se sumnja da su ovi simptomi nastali kao posljedica reakcije na lijek.

Potrebno je uputiti bolesnika koji se liječi ustekinumabom kako pratiti moguću pojavu simptoma eritrodermne psorijaze ili ekfolijativnog dermatitisa (npr. pojačano crvenilo ili ljuštenje kože koje zahvaća veću površinu tijela).

Savjetujte bolesnike da se jave svom liječniku u slučaju da primijete neki od ovih simptoma.



Slučaj 27

Emanuela (41) ima tešku psorijazu uz koju je razvila dijabetes tipa II, pretilost, hipertenziju, dislipidemiju i glaukom. U terapiji ima: dapagliflozin 1x1 tbl., perindopril/indapamid/amlodipin 1x1 tbl., nebivolol 2x1 tbl., dorzolamid 2x1 kap i iksekizumab 80 mg supkutano. Dolazi u apoteku uzeti svoju mjesečnu terapiju i pita vas koliko je povećana opasnost od infarkta miokarda i općenito mortaliteta jer o tome dosta „istražuje na internetu“.

Što bismo odgovorili Emanueli?

- A. Kod bolesnika s teškom psorijazom rizik za infarkt miokarda je 3 puta veći nego u zdravoj populaciji, a mortalitet od infarkta miokarda je čak 2,6 puta veći.
- B. Kod bolesnika s teškom psorijazom rizik za infarkt miokarda je nije veći nego u zdravoj populaciji, ali mortalitet od infarkta miokarda je čak 2 puta veći.
- C. Kod bolesnika s psorijazom rizik za razvoj pretilosti i hipertenzije je 3 puta veći nego u zdravoj populaciji, a mortalitet od infarkta miokarda je nije veći.
- D. Rizici od infarkta miokarda nisu veći, ali čak 15% bolesnika s teškom psorijazom zbog svoje bolesti ima depresivne misli, te pomišlja na samoubojstvo.



10% bolesnika želi umrijeti zbog svoje bolesti
6% bolesnika pomišlja na samoubojstvo



Bolesnici sa teškom psorijazom imaju:
3x veći rizik za infarkt miokarda
2,6x veći mortalitet od infarkta miokarda



Bolesnici sa psorijazom imaju:
2x veći rizik za razvoj pretilosti, hipertenzije
i KV insuficijencije
1,5x veći rizik za razvoj dijabetesa, infarkta miokarda
i depresije



Muški bolesnici sa teškom psorijazom:
umiru 3,5 g ranije od zdrave populacije
Žene sa teškom psorijazom:
umiru 4,5 g ranije od zdrave populacije

PSORIJAZA - komorbiditeti

Psorijatični artritis

razvija 30 do 40% bolesnika, najčešće kroz 5 godina nakon prvih simptoma.

Metabolički sindrom

Učestalost je najveća u bolesnika starijih od 40 godina i sa teškom psorijazom.

Depresija, patološka zabrinutost i simptomi socijalne anksioznosti

imaju veću prevalenciju od opće populacije.

Prevalencija **pretilosti** dvostruko je veća u oboljelih nego u općoj populaciji.

**Poremećeni
lipidogram** s povišenim trigliceridima i znatno sniženim HDL-kolesterolom, razvoj **ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti.**

PSORIJATIČNI MARŠ



PSORIJATIČNI MARŠ ili UPALNI MARŠ KOŽE

Upalne bolesti kože, kao što su atopijski dermatitis i psorijaza, proizvode širok raspon protuupalnih citokina i kemokina

ne samo u lezijama kože, već i u cirkulaciji, uzrokujući:

- sustavnu upalu
- inzulinsku rezistenciju
- endotelnu disfunkciju

što može dovesti do:

- ateroskleroze
- srčanog udara
- moždanog udara

Optimalno liječenje psorijaze ne samo da poboljšava stanje kože, već smanjuje rizik od kardiovaskularnih i metaboličkih poremećaja.

Obvezna je rana dijagnoza i odgovarajuća intervencija:

- internista
- dermatologa
- imunologa
- reumatologa
- **farmaceuta**

PROCJENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA

Procjena kardiovaskularnog rizika uključuje:

- procjenu klasičnih čimbenika rizika
- procjenu desetogodišnjeg rizika

Uzimanje obiteljske anamneze

Godišnje mjerenje krvnog tlaka

Probir za pretilost svake 2 godine

Određivanje lipida svake 2 godine

Određivanje glukoze svake 2 godine

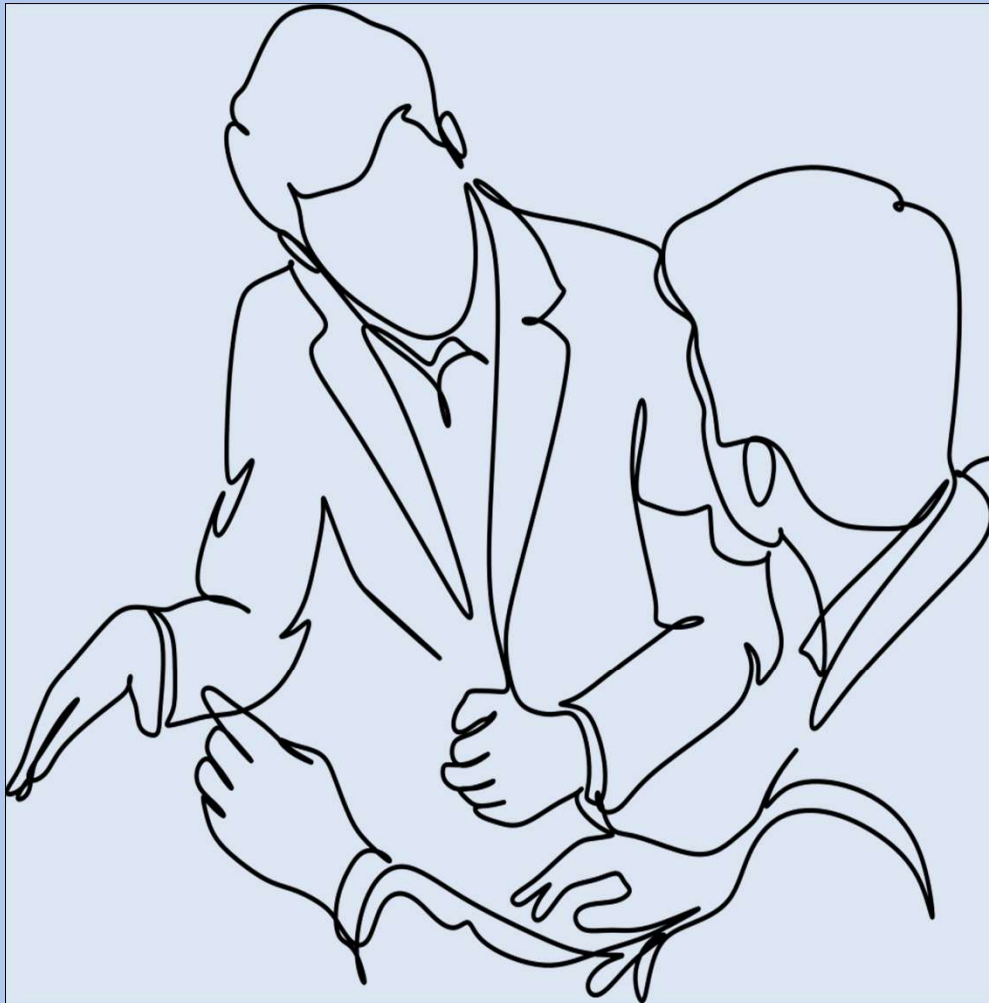
Promjena životnih navika

Dijetetske mjere

Gubitak na tjelesnoj masi

Prestanak pušenja





Dermatolog u suradnji s farmaceutom treba informirati bolesnika sa psorijazom o povišenom riziku za razvoj komorbiditeta, osobito metaboličkih bolesti.

Multidisciplinarni pristup bolesniku sa psorijazom treba uključivati liječenje psorijatične bolesti uz:

- prevenciju
- rano prepoznavanje
- odgovarajuće liječenje komorbiditeta

Slučaj 28

Milica (22) ima blagi oblik psorijaze za koji zna da je genetski uvjetovan. Prije planirane trudnoće konzultirala se s dermatologom o terapiji koja se može primjenjivati prije i za vrijeme trudnoće. Saznala je da su u otprilike 50% žena, kožne promjene tijekom trudnoće blažeg intenziteta ali se bolest može pogoršati u 20% trudnih žena. Poboljšanje psorijaze dermatolog obrazlaže hormonalnim promjenama koje se događaju za vrijeme trudnoće. Milica dolazi zabrinuta u apoteku i pita vas koju lokalnu terapiju bi mogla primjenjivati sa sigurnošću prije i tijekom trudnoće.

Što bismo savjetovali Milici?

- A. Kortikosteroidne kreme, kalcipotriol i preparati koji sadrže salicilnu kiselinu, ali u što manjim količinama i kroz kraće razdoblje pod strogim nadzorom dermatologa.
- B. Metotreksat i psoralen fotokemoterapija (PUVA) su sigurni za trudnice te se mogu primijeniti u težih oblika bolesti.
- C. Ako je nužna sustavna terapija, preporučuje se acitretin ili neki biološki lijek.
- D. UVB fototerapija nije sigurna za trudnice te se ne može primijeniti u težih oblika bolesti.

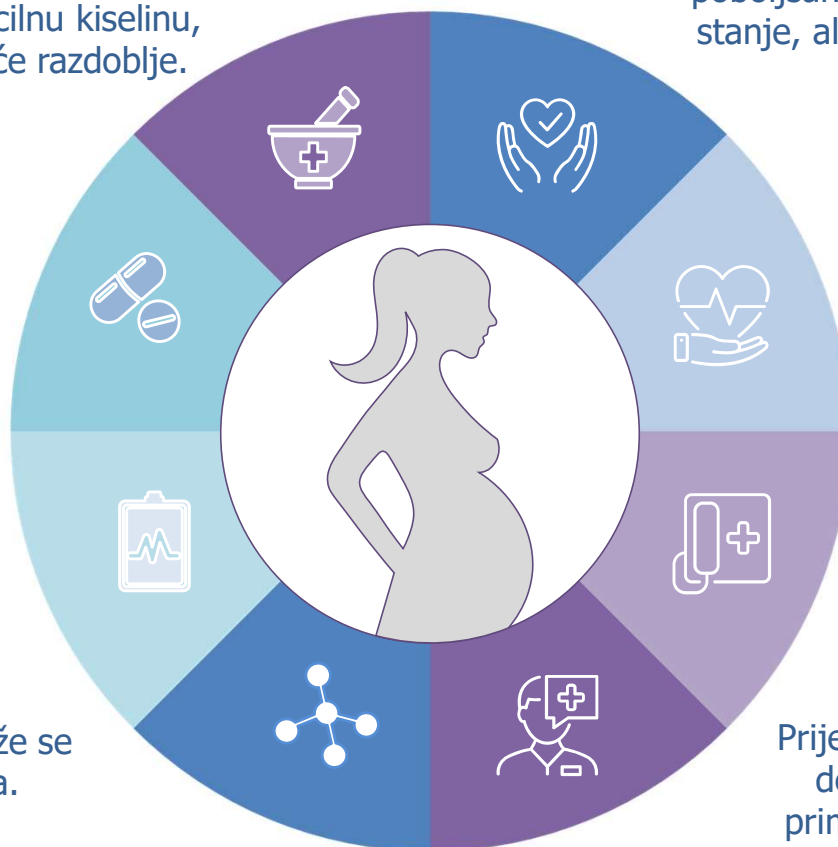
PSORIJAZA U TRUDNOĆI

Lokalna terapija uključuje: neutralne kreme, kortikosteroidne kreme, kalcipotriol i preparate koji sadrže salicilnu kiselinu, ali u što manjim količinama i kroz kraće razdoblje.

UVB fototerapija je sigurna te se može primijeniti u težih oblika bolesti. Ako je nužna sustavna terapija: ciklosporin ili biološki lijek.

U 50% žena, kožne promjene su blažeg intenziteta, Bolest se može pogoršati u 20% žena.

Poboljšanje psorijaze obrazlaže se hormonalnim promjenama.



Većina žena oboljelih od psorijaze doživi poboljšanje simptoma, druge održavaju stabilno stanje, ali postoji podskupina žena kod kojih se opaža egzacerbacija bolesti.

U trudnica s blagom psorijazom ili u onih kod kojih se tijekom trudnoće bolest poboljšala, prekid uzimanja lijeka može biti opcija.

Veća stopa induciranih i spontanih pobačaja, češći prijevremeni porođaj i novorođenčad sa smanjenom tjelesnom težinom.

Prije planirane trudnoće valja konzultirati dermatologa o terapiji koja se može primjenjivati prije i za vrijeme trudnoće.

PSORIJAZA U TRUDNOĆI



BIOLOŠKI LIJEK	1. TRIMESTAR	2. TRIMESTAR	3. TRIMESTAR
ADALIMUMAB	DA	DA	NE
CERTOLIZUMAB	DA	DA	DA
ETANERCEPT	DA	DA	NE
INFLIKSIMAB	DA	DO 16. TJEDNA	NE

Tablica 3. Biološki lijekovi u trudnoći

Postoji sve više dokaza za sigurnu i učinkovitu upotrebu bioloških lijekova u liječenju umjerene do teške psorijaze tijekom trudnoće a prestanak uzimanja bioloških lijekova tijekom trudnoće nosi rizik od umjerenog do teškog pogoršanja psorijaze.

Mnoga monoklonska protutijela koja se koriste u liječenju psorijaze aktivno prolaze placentarnu barijeru, osobito u trećem trimestru nakon završetka organogeneze , što rezultira terapijskim razinama u bebe.

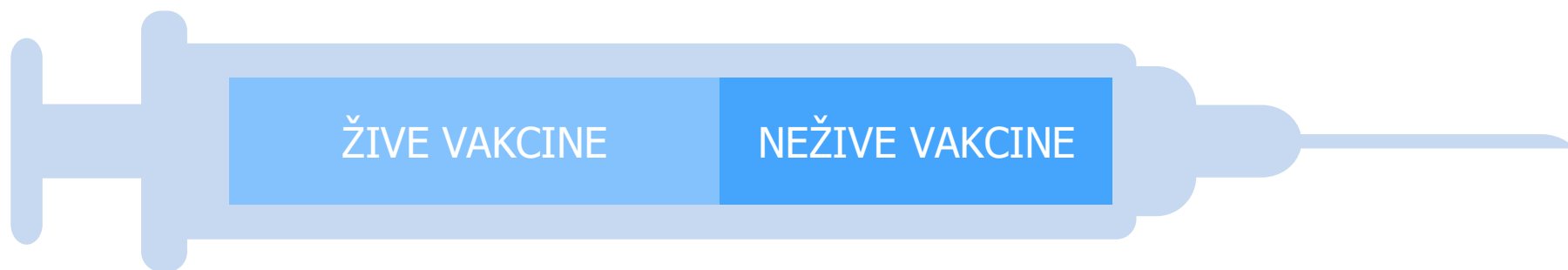
Ako je to sigurno, neki dermatolozi uskraćuju biološki lijek zadnjih 8 tjedana trudnoće tako da se novorođenčad rađa sa zanemarivim razinama primijenjenog lijeka.

Boggs JME, Griffin L, Ahmad K, Hackett C, Ramsay B, Lynch M. Retrospektivni pregled trudnoća na biološkim lijekovima za liječenje dermatoloških stanja. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45(7):880–3.

Pottinger E, Woolf RT, Exton LS, Burden AD, Nelson-Piercy C, Smith CH. Izloženost biološkim terapijama tijekom začeća i trudnoće: sustavni pregled. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):95–102.

Tablica 3. prilagođena prema: Pottinger E, Woolf RT, Exton LS, Burden AD, Nelson-Piercy C, Smith CH. Izloženost biološkim terapijama tijekom začeća i trudnoće: sustavni pregled. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):95–102.

VAKCINACIJA TRUDNICA KOJE BOLUJU OD PSORIJAZE



Oprez s biološkim lijekovima koji prolaze placentarnu barijeru i vakcinisanjem novorođenčeta živim/atenuiranim vakcinama npr. Bacillus Calmette-Guérin (BCG).
Značajna mogućnost nuspojava ili smrti od živih/oslabljenih vakcina kod dojenčadi koja su imunokompromitirana jer imaju terapijske razine biološkog lijeka koji njihova majka prima.
Razdoblja u kojima se dojenče ne smije vakcinisati; 6 mjeseci ili duže.

Nežive vakcine smatraju se sigurnima uz imunosupresive i biološke lijekove.

Vakcinu protiv pneumokoka treba dati 2 do 4 tjedna prije početka uzimanja biološkog lijeka jer odgovor nakon početka liječenja može biti slab.

Najčešća kontraindikacija bioloških lijekova je HIV infekcija i općenito imunosupresija.

PSORIJAZA U DJEČJOJ DOBI

Psorijaza se može pojaviti u svim dobnim skupinama, a u trećini slučajeva počinje u djetinjstvu.

Internacionalno, standardiziranih smjernica za liječenje psorijaze u djece nema, već se temelji na:

- iskustvu kliničara
- smjernicama za odrasle
- uspješnosti pojedinih lijekova

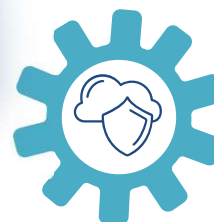


Povećana prevalencija za komorbiditete: pretilost, hipertenzija, dijabetes, alergijski rinitis, astma, artritis, upalne bolesti crijeva, depresija i anksioznost.



Nastanak i egzacerbaciju psorijaze mogu potaknuti brojni okidači:

- β -hemolitički streptokok
- pretilost
- emocionalni stres
- pasivno pušenje
- Kawasakijeva bolest



Plak (pločasta) psorijaza je najčešći oblik psorijaze u djece. Lice, anogenitalna regija i pregibi su češće lokalizacije psorijatičnih lezija u odnosu na odrasle.



Mogućnost da dijete dobije psorijazu ako:
jedan roditelj ima psorijazu je oko 25%, oba roditelja imaju psorijazu je 60 do70%.

Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čević R, et al. Smjernice za dijagnostiku i liječenje psorijaze. Liječnički Vjesnik. 2013;135:195–200.
Čević R, Vlašić V, Ledić Drvar D. Psorijaza u dječjoj dobi. Medix. 2020; 143:120-24.
Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. J Am Acad Dermatol. 2020;82(1):161-201.

**Neovisno o odabranoj terapiji,
potrebna je:
suradljivost djeteta, kontinuirano
liječenje i praćenje djeteta.**

PSORIJAZA U DJEČJOJ DOBI - liječenje

Djetinjstvo je posebno vulnerabilno razdoblje u kojem psorijaza negativno utječe na kvalitetu života i mentalno zdravlje.

LOKALNA TERAPIJA

Djeci mlađoj od dvije godine zabranjena je primjena salicilne kiseline, dok u starije djece dopuštena koncentracija lijeka i površina tijela na koju se smije primijeniti raste s dobi.

FOTOTERAPIJA FOTOKEMOTERAPIJA

Dobna granica za primjenu fototerapije nije u potpunosti definirana ali može se primijeniti od šeste godine života. Fotokemoterapija lokalno se primjenjuje u djece starije od 12 godina, a oralno se primjenjuje u djece starije od 18 godina.

SUSTAVNA TERAPIJA

Najčešće primjenjivani sustavni lijek u djece je metotreksat. Adolescente treba informirati o važnosti primjene kontracepcije zbog dokazane teratogenosti lijeka. Učinkovitost acitretina dokazana je već u dojenačkoj dobi.

BIOLOŠKA TERAPIJA

Odobreni lijekovi za pedijatrijsku psorijazu su: etanercept (> 6 godina) adalimumab (> 4 godine) ustekinumab (> 12 godina) Najčešće nuspojave su:

- reakcija na mjestu iniciranja lijeka
- infekcije
- glavobolja
- proljevi

VAKINISANJE

Tijekom liječenja metotreksatom kontraindicirano je vakcinisanje živim vakcinama. Tijekom liječenja biološkom terapijom ne preporučuje se vakcinisanje živim vakcinama.



Ulcerozni kolitis

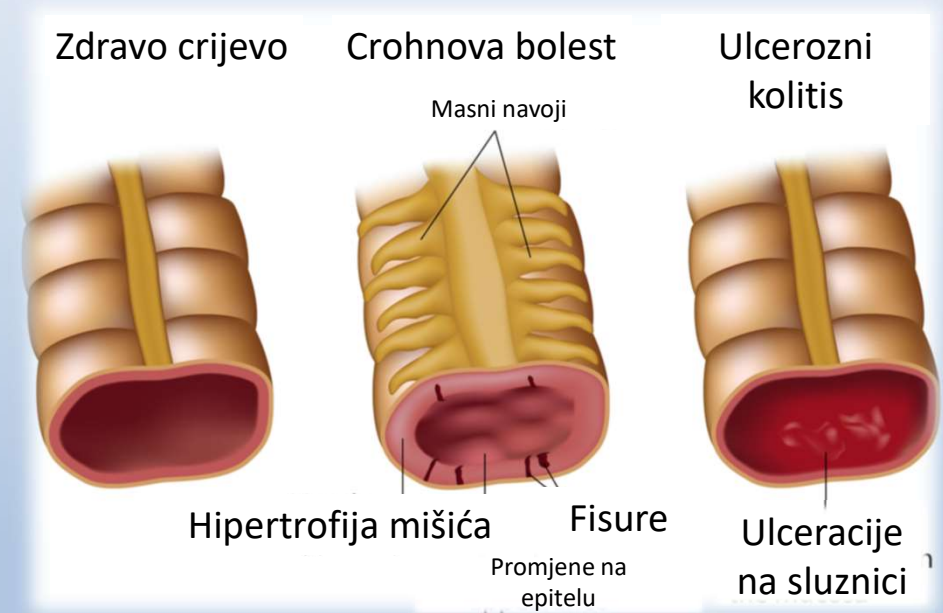
Ulcerozni kolitis - patogeneza

Ulcerozni kolitis (UC) je upalna bolest crijeva IBD (Inflammatory bowel disease) obilježena ponavljanim epizodama upale ograničene na sluznicu debelog crijeva. Gotovo uvijek uključuje završni dio debelog crijeva, rektum, a može se proširiti na ostale njegove dijelove.

Patofiziologija ulceroznog kolitisa uključuje defekte:

- epitelne barijere
- imunološkog odgovora
- funkcije leukocita i
- mikroflore debelog crijeva.

IBD uključuje Crohnovu bolest (CB) i UC i predstavljaju svjetski problem u zdravstvenoj skrbi sa stalnom tendencijom rasta.



Ulcerozni kolitis – patogeneza

Prema opsegu bolesti (nalazom endoskopije) razlikujemo:

Proktitis - bolest ograničena na zadnjih 12cm debelog crijeva.

Distalni kolitis ili proktosigmoiditis – upala zahvaća rektum i sigmoidni kolon

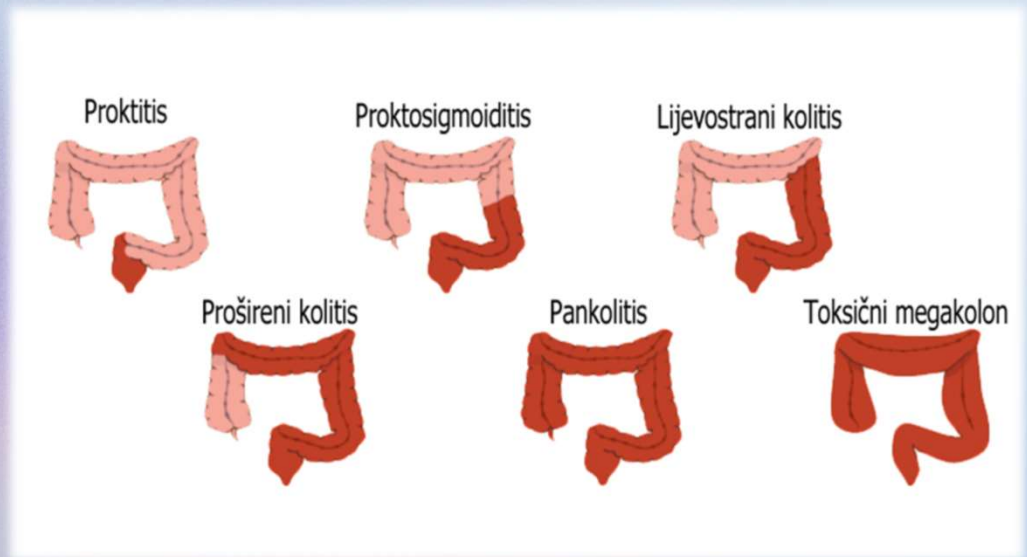
Lijevostrani kolitis - definira se kao bolest proširena na dio debelog crijeva najbliži slezeni.

Pankolitis - je naziv za proces koji se širi iza slezenskog zavoja, na cijelo debelo crijevo.

Kada se postavi dijagnoza ulceroznog kolitisa, vrši se klasifikacija prema nekom od usvojenih sustava.

Simptomi i sistemski nalazi određuju težinu bolesti (S).

Razlikujemo faze bolesti: S0 (remisija), S1 (blaga), S2 (umjerena) i S3 (teška).



Etiologija ulceroznog kolitisa

Ulcerozni kolitis je posljedica nenormalnog i trajnog imunološkog odgovora na mikroorganizme u crijevima, kataliziran genetskom osjetljivošću pojedinca.

Iako je etiologija IBD-a uglavnom nepoznata, ona uključuje složenu interakciju između:

Genetskih faktora

- veza između UC i regije kromosoma 3,7 i 12
- netko od bliže obitelji obolio od UC

Faktora okoliša

- stres
- industrijalizacija
- pušenje
- česta upotreba lijekova (ASK i NSAIL)
- upotreba antibiotika u prvoj godini života

Mikrobioloških faktora

- infekcije
- značajno smanjena bioraznolikost u fekalnom mikrobiomu

Imunološkog odgovora

- pojačana aktivnost T stanica (Th2)
- najznačajnija uloga u patogenezi IBD

Dijagnoza UC

Sustavi za procjenu težine bolesti

Truelov i Witts klasifikacija Ulceroznog kolitisa

	Blagi	Teški
Broj stolica/dan	≤4	≥6
Krv u stolici	nema ili malo	prisutna
Vrućica	-	+
Puls	<90/min	>90/min
Anemija (Hb)	nije ozbiljna	više od 75%
Sedimentacija eritrocita	<30	>30

Montrealaska klasifikacija za procjenu težine Ulceroznog kolitisa

	Blaga (S1)	Umjerena (S2)	Teška (S3)
Broj stolica/dan	≤4	5	≥6
Krv u stolici	±	+	+
Bol u stomaku	nema	umjerena	jaka
Sistemska toksičnost	nema	min	++*
Sedimentacija Eritrocita	<30	<30	≥30mm/sat
Anemija (Hb)	-	blaga	Hb<10,5g/dl

*vrućica ≥37,5 °C, puls ≥90/min, gubitak težine ±
Korištenjem ovih kriterija autori su došli do zaključka da čak 72% pacijenata ima blagi oblik bolesti, 27% umjereni, a samo 1% teški oblik UC

Mayo sustav bodovanja za procjenu težine UC

Bodovi	Broj stolica
0	Normalan broj stolica za pacijenta
1	1 do 2 stolice više od normalnog/dan
2	3 do 4 stolice više od normalnog/dan
3	≥5 stolica više od normalnog/dan
Rektalno krvarenje	
0	Bez krvarenja
1	Tragovi krvi u manje od pola stolica/dan
2	Vidljiva krv u većini stolica
3	Samostalna krv prisutna
Endoskopska analiza	
0	Normalna ili neaktivna bolest
1	Blaga bolest
2	Umjerena bolest
3	Teška bolest
Liječnička procjena	
0	Normalna
1	Blaga bolest
2	Umjerena bolest
3	Teška bolest

Razlikovanje fulminantnog kolitisa od teškog kolitisa bez fulminantnih značajki

Značajke	Teški kolitis	Fulminantni kolitis
Broj stolica	>6	>10
Krvave stolice	učestale	stalne
Temperatura (°C)	>37,5	>37,5
Puls (otk/min)	>90	>90
Hemoglobin	<75% od normalnog	potrebna transfuzija
Sedimentacija eritrocita (mm/hr)	>30	>30
Izgled kolona radiografski	Napuhanost, otečen zid kolona	Dilatacija
Klinički znakovi	Abdominalna napetost	Abdominalna distenzija i napetost

Dijagnostički kriteriji za toksični megakolon

Radiografski dokaz o proširenju kolona

Plus barem još tri od sljedećih	Temperatura >38°C
	Puls >120/min
	Neutrofili >10,5000
	Anemija
Plus barem jedan od sljedećih	Dehidracija
	Poremećen osjećaj
	Poremećaj elektrolita
	Hipotenzija

Dijagnoza UC

Endoskopska procjena stupnja bolesti

Endoskopski indeks ozbiljnosti ulceroznog kolitisa		
Opis jačine lezija	Likertova ljestvica bodovanja	Definicija
Vaskularni uzorak	Normalan(0) Mrljasti gubitak(1) Izbrisan (2)	Normalan vaskularni uzorak s jasno definiranom arborizacijom kapilara Mrljasti gubitak vaskularnog uzorka Potpuni gubitak vaskularnog uzorka
Krvarenje	Bez krvarenja(0) Sluz(1) Luminalno krvarenje(2) Luminalno krvarenje umjereno do ozbiljno(3)	Nema vidljive krvi Neke mrlje na površini sluznice od zgrušane krvi koje se mogu isprati Nešto krvi u lumenu Očita krv u lumenu ispred endoskopa ili vidljivo curenje iz sluznice nakon ispiranja intraluminalne krvi ili vidljivo curenje iz hemoragične sluznice
Erozije i ulceri	Nema (0) Erozije (1) Površan ulcer (2) Duboki ulceri(3)	Normalna sluz bez vidljivih erozija i ulcera Sitan (d<5mm) defekt na sluznici, bijele ili žute boje s ravnim rubom Veći (>5mm) defekt na sluznici koji su u usporedbi s erozijama diskretni ulceri prekriveni fibrinom, ali ostaju površinski Dublje ekskaviran defekt sluznice s blago uzdignutim rubom

Endoskopski pristup za procjenu UK

Tip	Sort	Značajke
Blagi		Gubitak normalnog vaskularnog protoka Eritem Blaga oštećenost
Umjereni		Granulomi Erozije Umjerena oštećenost Blaža kontaktna krvarenja
Teški		Veće eksudacije Vidljivi ulceri Spontana krvarenja



Blagi



Umjereni



Teški

Laboratorijska dijagnostika

Isključiti **zarazne bolesti**

(Salmonella, Shigella, Campylobacter, Aeromonas i Escherichia coli)

Određeni **lijekovi**

moгу izazvati slične simptome (nesteroidni antiupalni lijekovi (NSAIL), retinoidi, soli zlata)

Odrediti klasične parametre upale

(**broj leukocita, CRP, sedimentacija eritrocita**)

Fekalni upalni parametri

laktoferin i **kalprotektin** u izravnoj u korelaciji s aktivnim oštećenjem crijevne sluznice

Anemija uzrokovana nedostatkom željeza najčešća je izvancrijevna manifestacija kronične upalne bolesti crijeva (**kompletna krvna slika, feritin, zasićenje transferinom**)



Popratni primarni sklerozirajući kolangitis (PSC), ima velike implikacije na liječenje i prognozu, **koncentraciju bilirubina i parametre kolestaze** provjeravati jednom godišnje.

Ulcerozni kolitis vs Chronova bolest

Ulcerozni kolitis

- Zahvaća samo debelo crijevo
- Upalni proces se kontinuirano širi kroz sluznicu crijeva
- Zahvaća samo unutarnji sloj crijevnog zida (sluznicu)
- Krv u stolici (češće)

UC | CB

- Inflamatorna bolest probavnog sustava
- Etiologija (genetika, okolišni čimbenici, mikrobiom, imonologija)
- Javlja se kod mlađih odraslih osoba (15-40 god)
- Proljev, krv u stolici, bol, umor, gubitak na težini, opstipacije, tenezmi

Chronova bolest

- Zahvaća bilo koji dio probavnog sustava
- Diskontinuitet u zahvaćenosti sluznice upalom
- Zahvaća cijelu debljinu stijenke crijevnog zida, sve slojeve
- Neurološki ili psihijatrijski simptomi

Slučaj 29

U apoteku dolazi Marta (41) kojoj je prije 15-ak dana dijagnosticiran blagi oblik ulceroznog kolitisa te joj je uključena inicijalna terapija: lokani salicilati u kombinaciji s oralnim (mesalazin), do postizanja stanja remisije. Marta dolazi u apoteku zbog novih simptoma koje osjeća: tupa bol u abdomenu, glavobolja i kašalj koji se javlja najčešće noću. Ne osjeća se dobro, nije sigurna može li to biti povezano s uvođenjem ovih lijekova i traži Vas za savjet.

- A. To su česti prolazni simptomi na početku terapije salicilatima i potrebno je nastaviti s terapijom do prve kontrole
- B. Moguća je reakcija preosjetljivosti na salicilate
- C. Preporučamo Marti nešto protiv bolova i antitusik
- D. Bol u abdomenu vezana je za osnovnu dijagnozu, a kašalj vjerojatno nije povezan s terapijom

Algoritam liječenja

Umjereni do blagi UC → oralni (doza >2mg/dan) i/ili lokalni (>1mg dan) aminosalicilati

NICE smjernice daju prednost lokanim salicilatima u odnosu na oralne formulacije.

Ukoliko se nakon 4 tjedna od uvođenja aminosalicilata ne postigne nikakvo poboljšanje preporuka je uvođenje kortikosteroida i to lokalnih i oralnih samih ili u kombinaciji sa aminosalicilatima.

Remisija → oralni (doza >2mg/dan) i/ili lokalni (>1mg dan) aminosalicilati

Preosjetljivost na salicilate → kortikosteroidi (budesonid)

Budesonid prema istraživanjima uvodi jednako brzo i učinkovito u stanje remisije kao i mesalazin, a u odnosu na druge kortikosteroide (prednizolon, metil prednizolon) ima manje izražene nuspojave.

Kortikosteroidi se mogu kombinirati sa tiopurinima (azatioprin) ali nakon inicijalnog uvođenja kortikosteroida kao monoterapije.

Remisija → tiopurini (azatioprin) kao monoterapija

Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V i sur. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2022 Jan 28;16(1):2-17.

NICE, Ulcerative colitis: management, Clinical guideline, (NG130), May 2019, dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng130/resources/ulcerative-colitis-management-pdf-66141712632517> pristup: 20.06.2022.

Cochrane, Korištenje steroida budesonida kao sredstva za poticanje remisije Crohnove bolesti

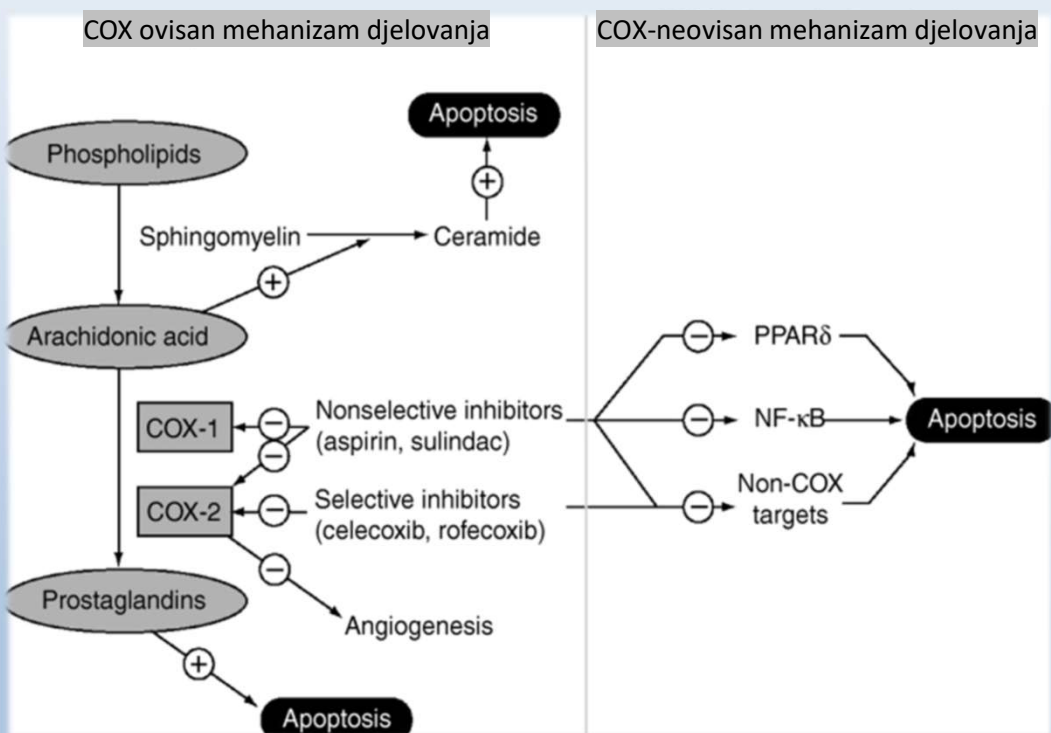
Dostupno na: https://www.cochrane.org/hr/CD000296/IBD_koristenje-steroida-budesonida-kao-sredstva-za-poticanje-remisije-crohnove-bolesti pristup: 18.06.2022.

Reakcije preosjetljivosti na salicilate



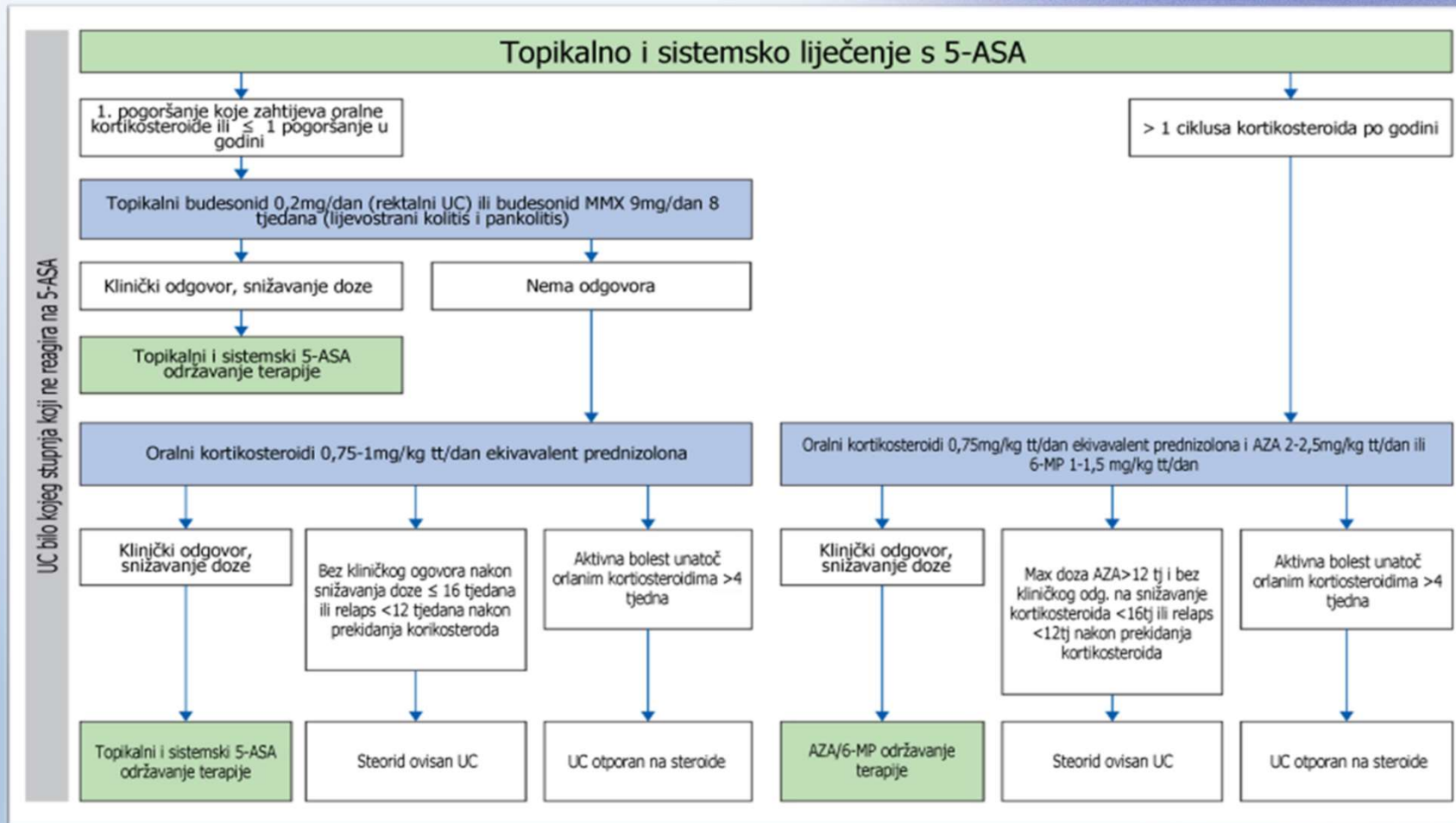
- 1 proljev, mučnina, bolovi u abdomenu, glavobolja, povraćanje, osip, fotoosjetljivost
- 2 srčani poremećaju (miokarditis, perikarditis)
- 3 poremećaji dišnog sustava (bronhospazam, kašalj, dispneja)
- 4 poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva (mijalgija i artralgijs)
- 5 Poremećaji rada jetre i žuči, poremećaj rada bubrega (nefritis, promjena boje mokraće)

Mehanizam djelovanja mesalazina



- mehanizam djelovanja mesalazina nije dovoljno razjašnjen, postoji COX-ovisan i COX-neovisan mehanizam djelovanja
- zbog vrlo slične molekularne strukture mesalazina i aspirina, njihova antiproliferativna i profilaktička svojstva su usporediva
- zbog mehanizma djelovanja koji uključuje COX ovisan dio mesalazin može izazvati reakcije preosjetljivosti na salicilate
- utjecaj mesalazina na pojačano stvaranje arahidonske kiseline te posljedično stvaranje leukotriena (bronhospazam) može dovesti do kašlja i teškoća s disanjem

Allgayer H. Review article: mechanisms of action of mesalazine in preventing colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Sep;18 Suppl 2:10-4.



Burri E, Maillard MH, Schoepfer AM, Seibold F, Van Assche G, Rivière i sur. Treatment Algorithm for Mild and Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: An Update Digestion. 2020;101 Suppl 1:2-15.

	Lijek	Doziranje
5-ASA	mesalazin	2-4,8g/dan (oralno) 1-2g/dan (rektalno)
Kortikosteroidi	Budezonid Budezonid MMX Prednizon Metilprednizon Hidrokortizon	0,2mg/dan (rektalno) 9mg/dan (oralno) 0,75-1mg/kg tt/dan 100mg i.v. 4xdan 125 mg i.v./dan
Imunosupresivi	AZA 6-MP Ciklosporin Takrolimus	2-2,5mg/kg tt/dan (max 3) 1-1,5 mg/kg tt/dan 2mg/kg tt/dan i.v. 0,1mg/kg tt/dan serumska koncentracija 10-15ng/ml
Biološki lijekovi	Adalimumab	Subkutano Tjedan 0 160mg Tjedan 2 80mg Tjedan 4 40mg Nakon toga svaka 2 tjedna 40mg Povećanje doze: 40mg tjedno
	Golimumab	Subkutano Tjedan 0 200mg Tjedan 2 100mg Tjedan 4 50mg Nakon toga svakih 4 tjedna 50mg (100mg ako je pacijent ima više od 80kg tt)
	Infliximab	Infuzija 30-90min Tjedna 0 5mg/kg Tjedna 2 5mg/kg Tjedna 6 5mg/kg Nakon toga svakih 8 tjedana 5mg/kg Povećanje doze: svakih 4 tjedna 5-10mg/kg
	Vedolizumab	Infuzija više od 30min Tjedan 0 300mg Tjedan 2 300mg Tjedan 6 300mg Nakon toga svakih 8 tjedana 300mg Povećanje doze: svakih 4 tjedna 300mg
Janus kinaza inhibitor	Tofacitinib	Oralne tablete 5-10mg Prvih 8 tjedana 2x10mg/dan Kod djelomičnog odgovora nastaviti 2x10mg/dan još 8 tjedana Nakon toga 2x5mg/dan

Trenutno odobreni lijekovi
u postizanju i održavanju remisije
kod UC



Burri E, Maillard MH, Schoepfer AM, Seibold F, Van Assche G, Rivière i sur. Treatment Algorithm for Mild and Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: An Update Digestion. 2020;101 Suppl 1:2-15.

Slučaj 30

Antea (44) u vašoj apoteci preuzima redovito svoju terapiju za hipertenziju i oralnu hormonsku kontracepciju (OHK), međutim propisane supozitorije mesalazina ne želi preuzeti. Na vaš upit zašto, ona odgovara da joj je to komplicirano za korištenje, nema vremena to stavljati svaki dan, a osim toga nema dulji period nikakvih simptoma UC. Pita je li moguće u fazi remisije pauzirati s terapijom mesalazina i treba li napraviti laboratorijske pretrage?

Vaš savjet je:

- A. Ukoliko su se simptomi povukli u vremenu duljem od 12 tjedana u redu je pauzirati s terapijom
- B. I u fazi remisije preporuča se korištenje 5-ASA
- C. Trebalo bi razmotriti ukidanje kontracepcije, jer njena primjena nosi veći rizik od relapsa
- D. Laboratorijske pretrage u fazi remisije neće dati značajne nalaze

Subjektivni doživljaj pacijenta, vrlo često nije potpuna remisija.

KLINIČKA REMISIJA

Stanje bez simptoma

LABORATORIJSKA REMISIJA

Postizanje referentnih vrijednosti biokemijskih parametara (CRP, fekalni kalprotektin, sedimentacija eritrocita, Hb itd.)

ENDOSKOPSKA REMISIJA

Nalazi kolonoskopije ukazuje na zacijeljivanje i/ili normalni izgled sluznice crijeva

HISTOLOŠKA REMISIJA

Mirkoskopski pregled biopsije sluznice ne pokazuje aktivnu bolest

Pod remisijom podrazumijevamo **istodobnu kliničku, laboratorijsku i endoskopsku remisiju odnosno mukozno cijeljenje.**

Prije bilo kakvog smanjenja ili isključivanja lijeka iz terapije potrebno je napraviti sve potrebne pretrage kako bi se ustanovila remisija.

Neka istraživanja pokazuju da čak 54% ispitanika ima endoskopsku upalu u kliničkoj remisiji.

Moss AC. Residual inflammation and ulcerative colitis in remission. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2014 Mar; 10(3): 181–183.

Odabir terapije

Oboljelima od proktitisa vjerojatno će biti dovoljna samo topička terapija dok će oni s lijevostranim ili proširenim Uc-om trebati oralnu terapiju.

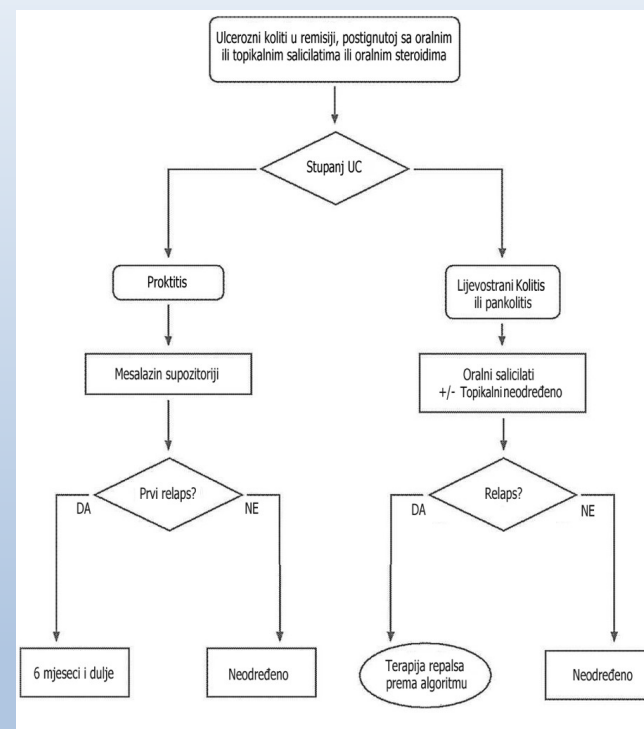
Oralni 5-ASA lijekovi su prvi izbor terapije održavanja ako bolesnici reagiraju na 5-ASA ili steroide (oralne ili rektalne). Rektalni 5-ASA je prvi izbor terapije održavanja za proktitis i može se koristiti za lijevostrani kolitis.

Oralni i rektalni 5-ASA u kombinaciji mogu se koristiti kao druga linija terapije održavanja.

Minimalna učinkovita doza održavanja za oralni 5-ASA je 1,2 g po danu. Nema razlike uzima li se 5-ASA jednom ili više puta dnevno, osim kod postizanja adherencije.

Iako se učinkovitost oralnih 5-ASA lijekova može usporediti sa sulfasalazinom, prednost se daje 5-ASA jer uzrokuju manje nuspojave. Nema čvrstog dokaza da je neki određeni 5-ASA bolji od drugih.

80% bolesnika preferira samo oralnu terapiju (UK anketa)



ECCO-EFCCA Smjernice za oboljele od ulceroznog kolitisa (UC), dostupno na https://hucuk.hr/brosura/ECCO-EFCCA_smjernice_za_oboljele_od_ulceroznog_kolitisa.pdf, pristup: 25.06.2022.

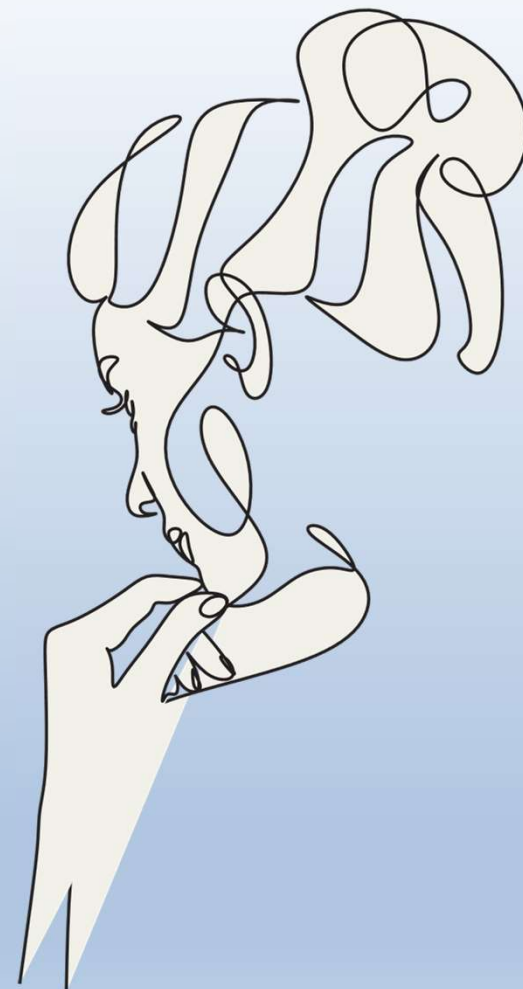
Elsevier, Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: A GRADE methodology based effort of GETECCU, dostupno na: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-linkresolver-therapeutic-guidelines-on-ulcerative-colitis-S021057051200307X>, pristup 10.07.2022.

Oralni kontraceptivi i IBD

Upotreba oralnih kontraceptiva (OHK) nije povezana s povećanim rizikom od upalne bolesti crijeva.

Dugotrajna upotreba oralnih kontraceptiva nije povezana s progresijom bolesti, stoga je dozvoljena i u relapsu kao i u fazi remisije bolesti.

Ovi podaci pružaju sigurnost u pogledu sigurnosti OHK, procijenjene njegovim učinkom na rizik od kirurškog zahvata i primjene steroida ili anti-TNF u žena s utvrđenim UC.



ECCO-EFCCA Smjernice za oboljele od ulceroznog kolitisa (UC), dostupno na https://hucuk.hr/brosura/ECCO-EFCCA_smjernice_za_oboljele_od_ulceroznog_kolitisa.pdf, pristupljeno 25.06.2022.

Khalili H, Neovius M, Ekbom A, Ludvigsson JF, Askling J, Chan AT, Olen O. Oral Contraceptive Use and Risk of Ulcerative Colitis Progression: A Nationwide Study. Am J Gastroenterol. 2016 Nov;111(11):1614-1620.



Adherencija

Procjenjuje se da bi se između 30 i 70% nuspojava lijekova potencijalno moglo spriječiti u procesima ljekarničke skrbi.

Veća je vjerojatnost da ozbiljnije, životno ugrožavajuće i fatalne, nuspojave budu spriječene.

Strategije prevencije trebaju biti usmjerene na propisivanje lijekova i praćenje pacijenata, kao i na poticanje njihove adherencije, gdje farmaceuti kao najdostupniji zdravstveni radnici imaju značajan utjecaj.

Kako se obraćamo svojim pacijentima, da li postavljamo **sugestivna pitanja**:

„Vi znate kako se koristi ova terapija?“ ili „Uzimate redovno sve lijekove?“

Pitanje „Jeste li propustili koju dozu lijeka?“ prema istraživanjima predstavlja jednu od najboljih metoda za procjenu adherencije bolesnika.

Izgledi da će navedeno pitanje postaviti liječnik obiteljske medicine, medicinska sestra ili liječnik specijalist 5 puta je veći nego ljekarnik

Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(1):73-77.

Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, i sur. Incidence and Preventability of Adverse Drug Events Among Older Persons in the Ambulatory Setting. *JAMA.* 2003;289(9):1107-1116.

Gongola A. Uloga interpersonalne komunikacije u interakciji bolesnika i pružatelja zdravstvene skrbi (disertacija). Osijek: Sveučilište Josipa Juraja Strossmayera u Osijeku; 2021. 152-158.

Clyne W, Mshelia C, McLachlan S, Jones P, de Geest S, Ruppert T, et al. A multinational cross-sectional survey of the management of patient medication adherence by European healthcare professionals. *BMJ Open.* 2016 Feb 1;6(2):e009610.

Slučaj 31

U apoteku ulazi majka djeteta kojem je potvrđen ulcerozni kolitis te je trenutno u iščekivanju drugih pretraga kako bi se potvrdio stupanj bolesti i odredio način liječenja. Majka je zabrinuta jer dijete ima učestale proljeve, želi mu olakšati tegobe prije nego liječnici odluče o konačnoj terapiji. Što ćete joj preporučiti:

- A. Otopinu elektrolita kako dijete ne bi doživjelo dehidraciju
- B. MVM pripravak da se izbjegne malnutricija
- C. Vitamin D, kalcij i probiotik
- D. Svi su odgovori točni

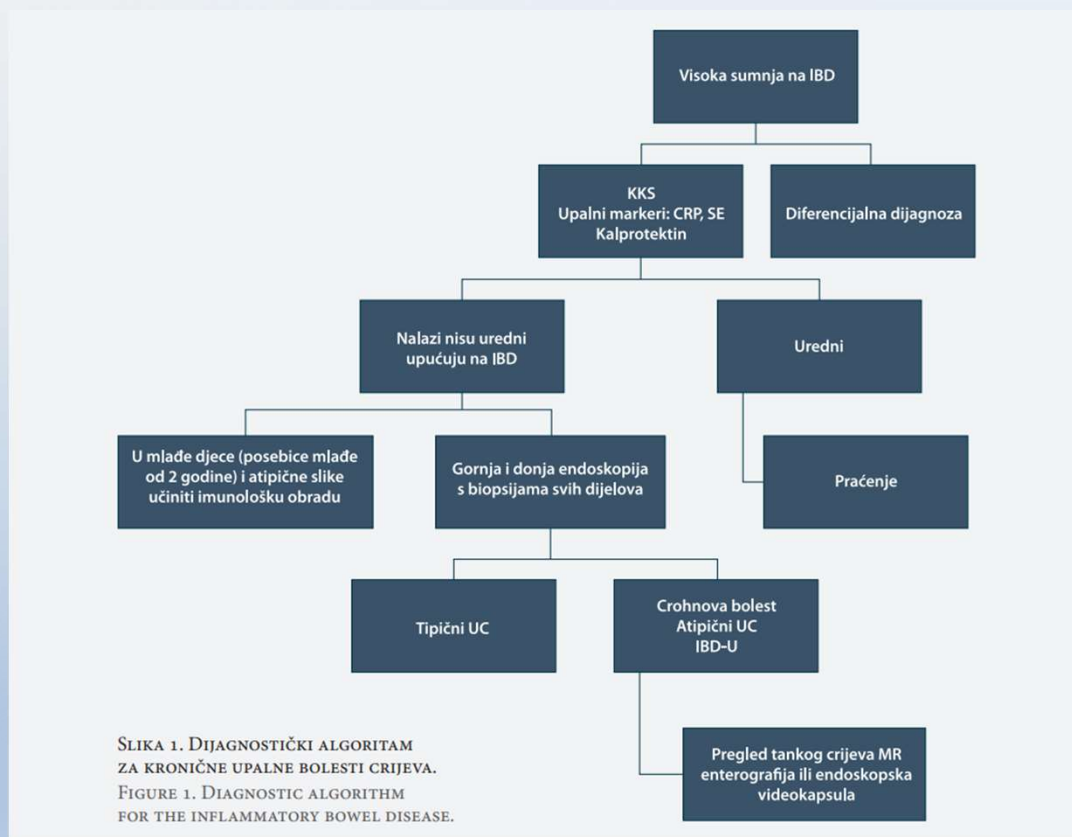
Dijagnoza

U 25% oboljelih od IBD dijagnoza se postavlja u dječjoj dobi (prije 18.god)

Dijagnoza → anamneza, fizikalni pregled s inspekcijom perianalne regije, **antropometrijske mjere**.

Konačna dijagnoza → endoskopski, patohistološki nalazi u korelaciji s anamnezom, kliničkom slikom i laboratorijskim nalazima.

Postavljanje dijagnoze IBD-a kod djece je vrlo komplicirano (isključiti infektivne bolesti, celijakiju i alergije). Nekada je, unatoč jasnim kriterijima, teško razlikovati o kojem se podtipu bolesti radi – CD, UC ili neklasificirana upalna bolest crijeva.



PUCAI (engl. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*)

Prilikom postavljanja dijagnoze i tijekom praćenja UC u pedijatrijskoj dobi rabi se indeks aktivnosti bolesti, validiran za dječju dob tzv. PUCAI.

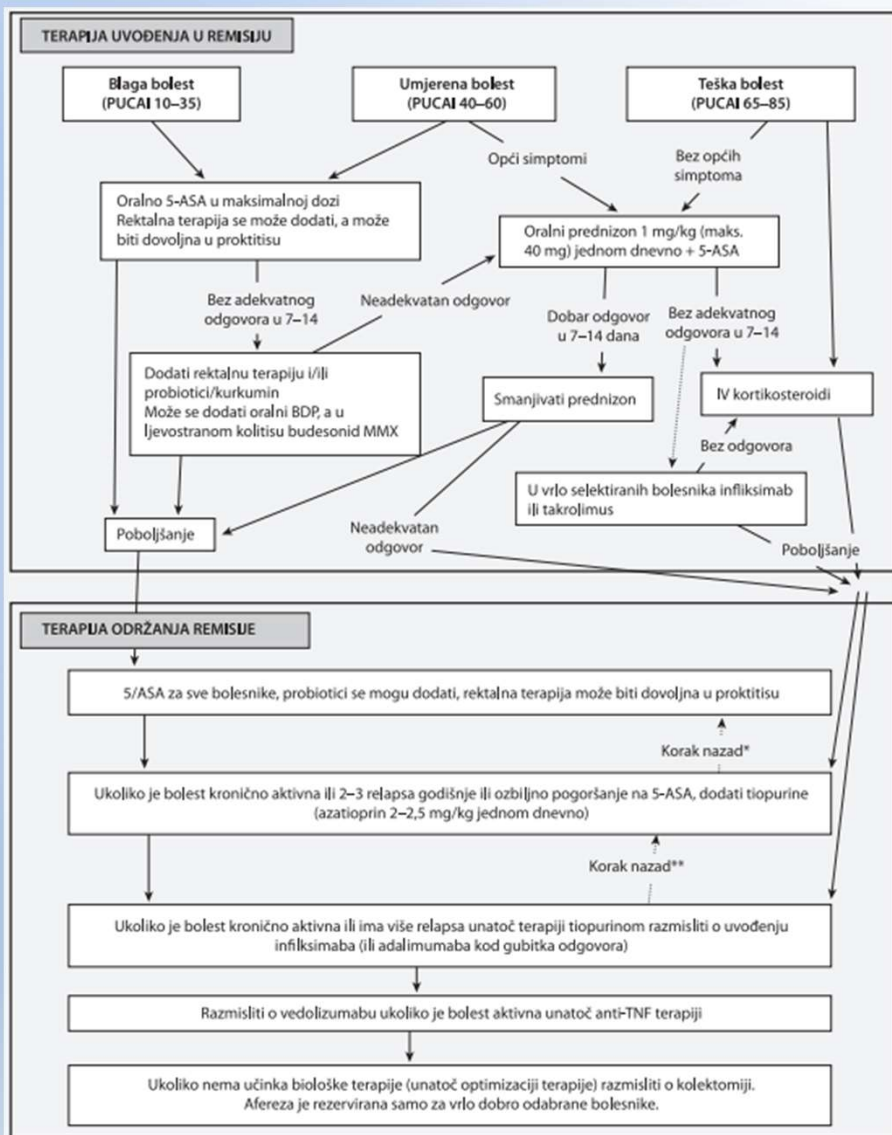
PUCAI upitnik je jednostavan, neinvazivan alat koji govori liječniku koliko su simptomi UC-a djeteta blagi ili teški, govori više o njihovoj reakciji na tretmane te praćenju bolesnika. Uključuje 6 pitanja koja se odnose na

1. Bolovi u trbuhu
2. Rektalno krvarenje
3. Konzistencija stolice
4. Učestalost stolice
5. Posjeti kupaonici koji ometaju san
6. Razina aktivnosti

Pedijatrijski indeks aktivnosti ulceroznog kolitisa (PUCAI)

Značajke	Bodovi
1. Abdominalna bol	
-nema boli	0
-bol se može zanemariti	5
-bol se ne može zanemariti	10
2. Rektalno krvarenje	
-nema	0
-vrlo malo, u <50% stolica	10
-vrlo malo u gotovo svim stolicama	20
-veća količina u >50% stolica	30
3. Konzistencija većine stolica	
-formirana	0
-djelomično formirana	5
-potpuno neformirana	10
4. Broj stolica u 24h	
-0-2	0
-3-5	5
-6-8	10
- >8	15
5. Noćne stolice	
-da	0
-ne	10
6. Ograničenost u aktivnostima	
-nema ograničenja	0
-povremena ograničenja	5
-potpuno ograničenje aktivnosti	10

Zbroj bodova PUCAI 0-85



Prva su linija - peroralni pripravci 5-ASA (aktivna bolest + remisija)

Intoleracija na salicilate ili kao druga linija liječenja - peroralna kortikosteroidna terapija

Umjereni/teški oblik UC - intravenska kortikosteroidna terapija

Kortikosteroidna terapija ne koristi se u održanju remisije

Azatioprin – održavanje remisije kao monoterapija, ne za postizanje remisije

Bez odgovora na konvencionalnu terapiju – anti TNF-alfa lijekovi, peroralni takrolimus te kao posljednja opcija kirurško liječenje

Cilj liječenja je ukloniti simptome, uvesti i održati bolest u remisiji, omogućiti normalan rast i razvoj, poboljšati kvalitetu života, ali i izbjeći nuspojave liječenja.

Hojsak I, Kolaček S, Mišak Z, Despot R, Jadrešin O, Konjik V i sur. Kronične upalne bolesti crijeva u djece – od dijagnoze do liječenja Smjernice Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora. Liječnički vjesnik.2022;144(1): 50-70.

Vitamin D



Nedostatak vitamina D vrlo je raširen u djece s upalnom bolesti crijeva (IBD). On može doprinijeti povećanom riziku od lošeg stanja kostiju i također može utjecati na tijek bolesti. Optimalna strategija liječenja vitaminom D u djece s IBD-om još nije utvrđena (doze 400-2000I.J.)

U studiji Karimi i sur. iz 2019 zaključeno je kako dnevna doza od 2000 IU vitamina D može povećati koncentraciju 25-OHD u serumu i kvalitetu života, dok smanjuje aktivnost bolesti u bolesnika s UC s nedostatkom vitamina D.

Preporuka je procjena statusa vitamina D u svih bolesnika s UC jer bi im terapija vitaminom D mogla koristiti.

Rigterink T, Appleton L, Day AS. Vitamin D therapy in children with inflammatory bowel disease: A systematic review. [World J Clin Pediatr.](#) 2019 Jan 22; 8(1): 1–14.

Karimi S, Tabataba-Vakili S, Yari Z, Alborzi F, Hedayati M, Ebrahimi-Daryani N, Hekmatdoost A. The effects of two vitamin D regimens on ulcerative colitis activity index, quality of life and oxidant/anti-oxidant status. [Nutr J.](#) 2019 Mar 11;18(1):16.

Kalcij

Djeca koja pate od upalnih bolesti crijeva imaju niske razine vitamina D i kalcija u organizmu.

Upalne bolesti crijeva mogu nepovoljno utjecati na mineralizaciju kostiju pa tako usporiti rast djeteta. Uz to i nedovoljan unos vitamina D i kalcija može naštetiti zdravlju kostiju, osobito ako je riječ o osobama koje već pate od spomenute bolesti.

Zbog važne uloge koje kalcij i vitamin D imaju u izgradnji kostiju, znanstvenici predlažu njihov povećan unos uz zdraviju prehranu i čestu konzumaciju probiotika povoljnih za crijevnu mikrobiotu.

Tako bi se smanjio rizik od nedostatka vitamina D i kalcija koji u konačnici dovodi do oštećenja kostiju kod djece s upalnim bolestima crijeva.



*Yang HR. Updates on bone health in children with gastrointestinal diseases. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2020 Mar; 25(1): 10–14.
Plivamed. Nedostatak vitamina D kod djece s upalnim bolestima crijeva. Dostupno na:
<https://www.plivamed.net/vijesti/clanak/13046/Nedostatak-vitamina-D-kod-djece-s-upalnim-bolestima-crijeva.html> pristup 20.06.2022.*

Probiotici



Postoje dokazi da određeni sojevi ili kombinacije probiotika (***Escherichia coli Nissle 1917*** ili mješavina 8 sojeva tzv **VSL#3**: *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve* i *Streptococcus thermophilus*) uspješno održavaju ulcerozni kolitis u remisiji zbog čega su uvršteni u ECCO smjernice za liječenje djece s blagim do umjerenim oblikom UC.



Probiotici

Do sada nije potvrđena učinkovitost primjene probiotika, prebiotika i sinbiotika u induciranju remisije.

Odabir specifičnog probiotika, tj. probiotičkog soja/sojeva treba se temeljiti na simptomima koji se javljaju kod pacijenta, kliničkoj indikaciji i dostupnim dokazima, pri čemu valja imati na umu da niti jedan probiotik ne pomaže kod cijelog raspona simptoma IBS-a.

Postoje dokazi o efikasnosti soja *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 te kvasca *S. boulardii*, a u praksi se vrlo često susrećemo s propisivanjem *S. boulardii* za ovu vrstu indikacija.

Plivamed. Prikaz smjernica za implementaciju probiotika u kliničkoj praksi. Dostupno na: <https://www.plivamed.net/aktualno/clanak/12949/Prikaz-smjernica-za-implementaciju-probiotika-u-klinickoj-praksi.html> pristup:20.06.2022.

Wang C, Li W, Wang H, Ma Y, Zhao X, Zhang X i sur. *Saccharomyces boulardii* alleviates ulcerative colitis carcinogenesis in mice by reducing TNF- α and IL-6 levels and functionally rebalancing intestinal microbiota. *BMC Microbiol.* 2019 Nov 6;19(1):246. PharmaExpert

Slučaj 32

Marko (48) uzima novu terapiju - mesalazin po preporuci liječnika specijalista. Inače je Marko vaš dugogodišnji pacijent i njegova redovna terapija je salmeterol+flutikazon inhaler (LABA+ICS), montelukast (antagonist leukotrijena), losartan. Nakon par dana Marko sada dolazi po salbutamol koji nije koristio već dulji period.

Vi procjenjujete:

- A. Privremeno pogoršanje simptoma astme koje je normalno i prolazno, izdajete salbutamol
- B. Sumnjate na „aspirinsku astmu“
- C. Salbutamol treba koristiti samo ako je vrijednost na Peak Flow Metru manja od 50% najboljeg dosadašnjeg rezultata
- D. Očekivano pogoršanje došlo je zbog moguće interakcije mesalazina i montelukasta

“

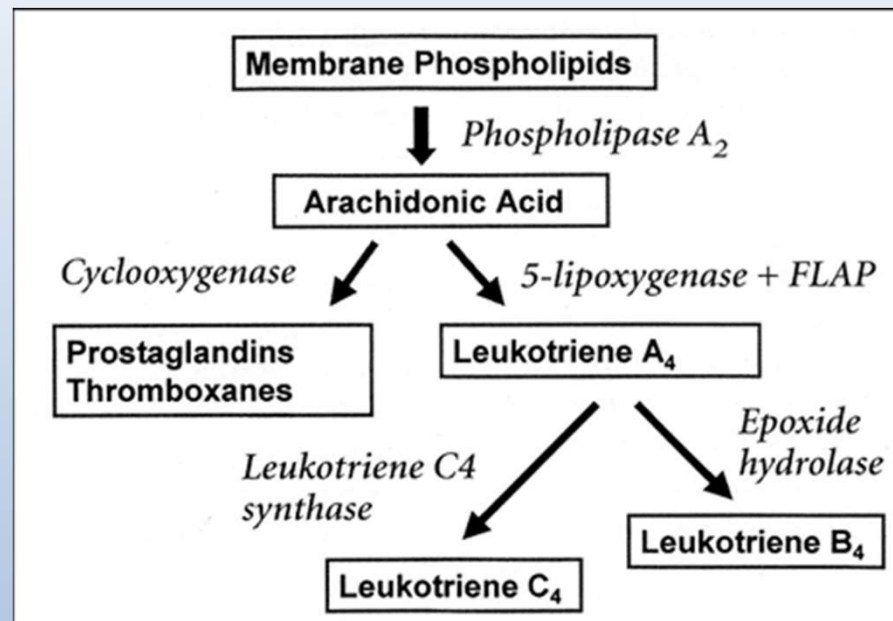
Aspirinska astma uzrokovana je učinkom aspirina i drugih COX inhibitora na metabolizam arahidonske kiseline.

Inhibicijom metabolizma pretvorbe arahidonske kiseline u upalne prostaglandine dolazi do pojačane aktivacije LTC-C4 sintetaze enzima odgovornog za stvaranje leukotriena.

Podaci pokazuju da je aspirinska astma prisutna čak u 21% osoba oboljelih od astme
Vrlo često je nedijagnosticirana, a dijagnoza se provodi provokacijskim testom s visokim dozama ASK.

Dijagnoza se postavlja na osnovu pojave navedenih simptoma odmah po unosu salicilata.

Leukotrijeni imaju snažno bronhokonstriksijsko djelovanje. Izlučuje ih veći broj upalnih stanica od kojih su najvažniji eozinofili, mastociti, bazofili, monociti i makrofagi. Njihovi učinci u astmi su brojni i posredovani su receptorima na ciljnim stanicama.



Mehanizam djelovanja acetilsalicilne kiseline

Schiappoli M, Gani F, Frati F, Marcucci F, Senna G. Asthma and aspirin. *Recenti Prog Med.* 2003 Feb;94(2):79-87.

Partners Asthma Center, dostupno na: <https://www.asthma.partners.org/newfiles/israelaspirinsensitiveasthma.html>, pristup 05.07.2022.

Vrbica Ž. Uloga antagonista leukotrijenskih receptora u liječenju astme. *Medicus* 2013;22(1):21-24



Mehanizam djelovanja mesalazina je dijelom COX ovisan te kao posljedica COX ovisnog metabolizma može doći do pojačanog stvaranja leukotriena, medijatora astmatičnog napadaja.

Pojačano stvaranje leukotriena izazvano metabolizmom mesalazina, djelovanjem montelukasta bi trebalo biti ublaženo. Stoga ova interakcija ne pridonosi pojavi simptoma aspirinske astme nego upravo suprotno doprinosi ublažavanju istih.

Peak Flow Meter – mjerac vršnog protoka. Vršni protok mjera je koja pokazuje koliko brzo pacijent može ispuhati zrak iz pluća kad snažno izdahne nakon punog udaha. Ta mjera zove se "vršni izdisajni protok" ili "PEF". Praćenje PEF vrijednosti jedan je način na koji možemo znati je li astma pod kontrolom ili se pogoršava.

Salbutamol odnosno brzodjelujući beta 2 agonist preporuča se ukoliko je vrijednost na Peak flow metru od 50 do 80% najboljeg dosadašnjeg rezultata.

Ukoliko je vrijednost manja od 50% od najboljeg rezultata onda je potrebno potražiti liječničku pomoć.

Mediatley baza lijekova, Montelukastnatrij, dostupno na <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Monalti-filmom-oblozene-tablete-SPC.pdf> pristup: 10.07.2022.

American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, Peak Flow Meter,

dostupno na: <https://www.aaaai.org/Tools-for-the-Public/Conditions-Library/Asthma/Peak-Flow-Meter> pristup: 10.07.2022.

Intolerancija na salicilate uključuje reakcije poput rinitisa, astme, nosnih polipa, kašlja, poteškoća s disanjem, ali opisani su i slučajevi upale crijevne sluznice i urtikarija.

Ako se radi o osobama koje boluju od astme, potreban je oprez.

simptomi

Nosni polipi
Bronhalna astma
Polipi i astma
Rinitis
Intestinalna inflamacija
Urtikarija/ekcemi

učestalost

5%-30%
10%
20%-30%
5%-10%
2%-7%
5%-10

5-ASA i Aspirinska astma

Zbog COX ovisnog metabolizma pretvorbe mesalazina moguće je pojačano stvaranje leukotriena te reakcija preosjetljivosti na salicilate

Međutim, iako imaju isti put pretvorbe ipak nema dovoljno dokaza da 5-ASA mogu kod svih osoba s astmom i osjetljivošću na ASK i NSAR izazvati reakcije preosjetljivosti.

Kod ove je grupe pacijenata potreban OPREZ.

Potrebno je napraviti test doza sa 5-ASA.



Mediatley baza lijekova, Montelukastnatrij, dostupno na <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Monalti-filmom-oblozene-tablete-SPC.pdf> pristup: 10.07.2022.

American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, Peak Flow Meter,

dostupno na: <https://www.aaaai.org/Tools-for-the-Public/Conditions-Library/Asthma/Peak-Flow-Meter> pristup: 10.07.2022.

Slučaj 33

Nakon dugogodišnjeg korištenja konvencionalne terapije za UK koja uključuje aminosalicilate, lokalne i oralne kortikosteroide, azatioprin i metotreksat te lošeg odgovora na istu, Lucija (37) je počela s biološkom terapijom na koju ima izvrstan odgovor. Lucija već godinu dana koristi infliksimab, trenutno je u fazi remisije i odlično se osjeća. Lucija se zaručila, razmišlja o trudnoći, ali je u strahu zbog terapije koja joj je uključena. Luciji ćete pojasniti:

- A. Infliksimab je jedan od bioloških lijekova čija upotreba u trudnoći i dojenju je dozvoljena
- B. Lucija će se prije trudnoće morati vratiti na konvencionalnu terapiju
- C. Trudnoća je moguća, ali isključivo nakon određenog perioda „wash outa“ od biološke terapije
- D. Kod ulceroznog kolitisa preporuka je odgoditi trudnoću dok god remisija ne potraje 24 mjeseca

Biološka terapija kod UC

Prema ECCO smjernicama, uključivanje biološke terapije tj. liječenje inhibitorima TNF- α (infliksimab, adalimumab i golimumab) preporuča se kod umjerenog do teškog oblika UC te ukoliko pacijent nije pokazao adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju.

Biološki lijekovi odobreni od FDA u terapiji UC

Biološki lijek	Mehanizam djelovanja	Struktura	Način primjene	Godina odobrenja
Infliximab	Anti-TNF α	25% mišji, 75% humani IgG1	Intravenozno	2005
Adalimumab	Anti-TNF α	Humani IgG1	Subkutano	2012
Golimumab	Anti-TNF α	Humani IgG1	Subkutano	2013
Vedolizumab	Anti- α 4 β 7 integrin	Humanizirani IgG1	Intravenozno	2014

Infliksimab se koristi u obliku i.v. infuzija 5mg/kg, drugu dozu dajemo za 2 tjedna nakon prve, sljedeća 8 tjedana od prve i i nakon toga svakih 8 tjedana.

Klinički odgovor se postiže najčešće 14 tjedana od prve doze.

Moguće nuspojave su infekcije (tuberkuloza, hepatitis B) do 44% pacijenata, zatim tumor (limfom), ekcemi na koži, reakcije preosjetljivosti na mjestu primjene, pogoršanje kongestivnog zatajenja srca. Ukoliko su pacijenti pozitivno odgovorili na anti TNF agense preporuka je njihovo korištenje i za održavanje remisije.

Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V i sur. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2022 Jan 28;16(1):2-17.

Arora Z, Shen B. Biological therapy for ulcerative colitis. Gastroenterol Rep (Oxf). 2015 May;3(2):103-9.

Prije začeća važno je postići kontrolu bolesti te održavanje remisije tijekom cijele trudnoće bez upotrebe kortikosteroida. Stoga je ženama u reproduktivnoj dobi bitno naglasiti važnost adherencije

Aktivna bolest doprinosi smanjenoj plodnosti kao i do lošijih ishoda trudnoće.

Sve lijekove za IBD osim talidomida i metotreksata treba nastaviti uzimati u mladih pacijentica koje planiraju trudnoći i onih koje su trudne.

Moguć je i individualan pristup bolesti, tj. prilagodba terapije sa što manjom izloženošću fetusa. Sve dobrobiti takvih prilagodbi još uvijek ostaju na teoretskoj razini i ne isključuju mogućnost pogoršanja bolesti.

Kategorizacija lijekova za IBD kod primjene u trudnoći

Kategorija	IBD lijek
A	—
B	Sulfasalazin Mesalamini (osim onih s odgođenim otpuštanjem mesalamini i olsalazin) Anti-tumor nekroza faktora α agensi (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab) Metronidazol
C	Mesalamin i Olsalazin s odgođenim otpuštanjem Anti-integrin (natalizumab) Kortikosteroidi Ciprofloxacilin, rifaximin
D	6-Mercaptopurin, azatioprin
X	Methotrexat Talidomid

Osim metotreksata i talidomida koji imaju kategoriju X, tijekom trudnoće mogu se koristiti imunomodulatori i biološki lijekovi za postizanje i održavanje kontrole bolesti.

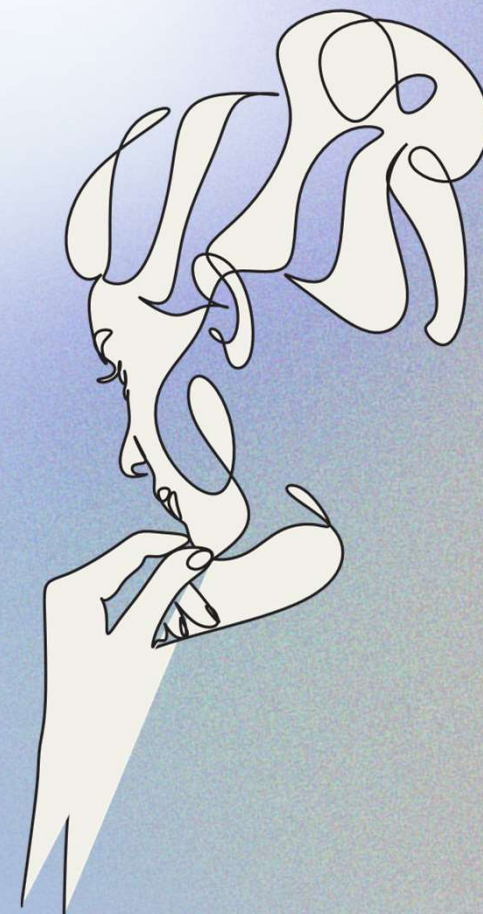
Primjena infliksimaba je dozvoljena za žene u trudnoći.

Prekid terapije može dovesti do relapsa, aktivacije bolesti i neželjenih ishoda za trudnoću.

Podaci za trudnice koje su bile izložene infliksimabu tijekom trudnoće pokazuju da su nepovoljni ishodi trudnoće usporedivi su s onima u općoj populaciji. Nepovoljni ishodi uključuju manju porođajnu težinu, prijevremeni porod, malformacije, pobačaj.

Za djecu koja su bila izložena tijekom trudnoće infliksimabu preporuča se odgoda primanja živog cjepiva (BCG cjepiva) 12 mjeseci od rođenja i sve dok majka koja doji prima infliksimab.

U analizama malog broja studija, prevalencija ranog gubitka trudnoće i prijevremenog poroda bila je veća u vedolizumaba u odnosu na korisnice anti-TNF lijekova.



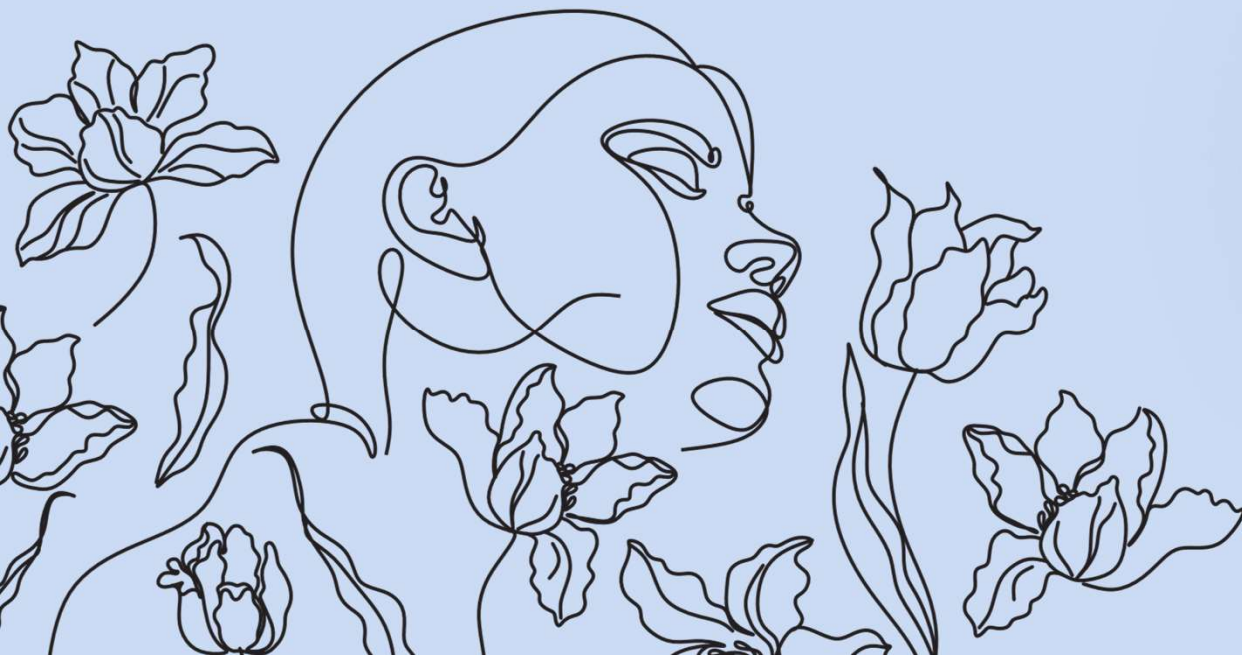
Up to date, Fertility, pregnancy, and nursing in inflammatory bowel disease, dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/fertility-pregnancy-and-nursing-in-inflammatory-bowel-disease?search=ulceros%20colitis%20and%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H692771764, pristup: 10.07.2022.

Lexicom baza podataka, Lexi-Drugs multinational / Infliximab

Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Jan;20(1):74-87.

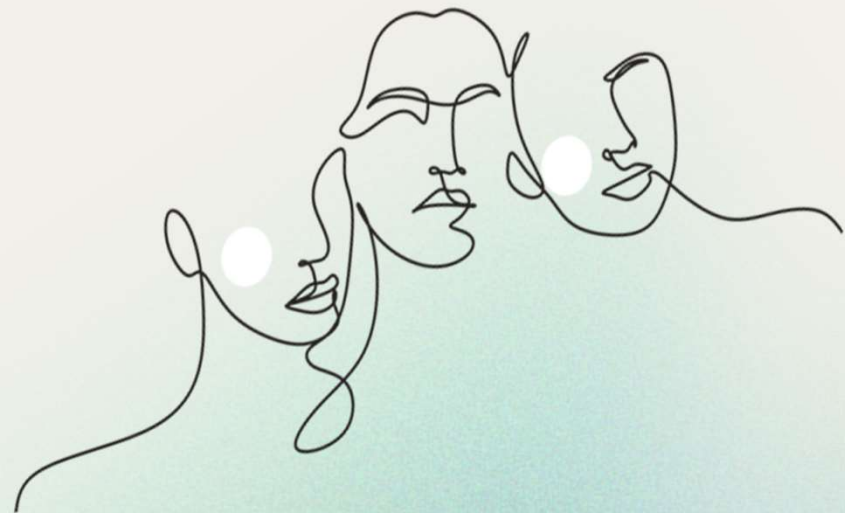
PharmaeXpert

Crohnova bolest



CROHNOVA BOLEST-patogeneza

Crohnova bolest je hronično, granulomatozno oboljenje nepoznate etiologije i nejasne patogeneze koje može da zahvati sve slojeve GIT-a najčešće diskontinuirano. CB karakteriše **transmuralna inflamacija** zahvaćenog segmenta. Pacijent sa CB može imati različite simptome koje zavise od lokalizacije bolesti.



Prema najznačajnijim teorijama uzrok CB predstavlja kombinaciju:

- genetskih faktora (mutacije NOD2/CARD15 gena)
- faktora sredine i
- imunološki- posredovanih reakcija.

* **CB = Crohnova bolest**

Zhang Y and Li Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. World J Gastroenterol. 2014;20(1): 91-99.

Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. Inflamm Bowel Dis. 2004;10:848-859.

RAZVOJ IMUNOLOŠKOG POREMEĆAJA - ULOGA CREVNIH BAKTERIJA

Disregulacija normalne homeostaze između crevnog mikrobioma i odbrambenog sastava organizma može dovesti do crevne upale.

Crevni mikrobiom promatramo kao biološku zajednicu koja se uporedno razvija sa domaćinom i time doprinosi:

- poboljšanju crevne funkcije (pomaže u metabolizmu nutrijenata)
- pojačava imunološki odgovor
- učestvuje u obrani organizma od patogena.

Pravilna interakcija između crevnog mikrobioma, imunološkog sistema i funkcije intestinalne barijere ključna je u patogenezi upalnih bolesti creva.

Bifidobakterije su najvažnije bakterije koje se nalaze u debelom crevu odraslih i dece. Broj bifidobakterija se smanjuje s godinama i u patološkim stanjima.

Populacija *Bifidobacterium bifidum* koja živi u ljudskom crevu može biti uništena brojnim faktorima koji se odnose na:

- način života
- individualno zdravstveno stanje i
- životnu sredinu

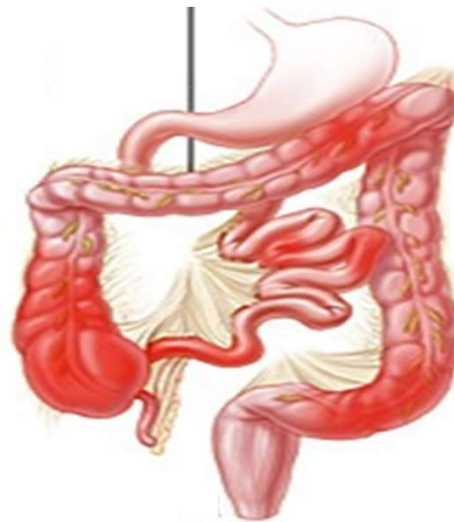
Casen C, Vebo HC, Sekelja M, Heffe FT, Karlsson MK, Ciemniejewska E, i sur. Deviations in human gut microbioma: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(1):71-83.

Zapaljenski proces u CB je **transmuralnog karaktera**, što znači da ceo zid creva može biti zahvaćen inflamacijom, a s tim u vezi, potencijalne komplikacije (fistule, strikture i apscesi) mogu biti brojne.



Primarna lokalizacija CB je:

- ileum u 30%
- kolon 5 % do 25%
- ileum i kolon u 41-55% pacijenata.



- Kod 1/3 pacijenata perianalna bolest (**prisustvo perianalnih fistula i fisura**) prisutna je u trenutku dijagnoze CB
- U 75% slučajeva povezana je sa koloničnom lokalizacijom bolesti.

Lokalizacija bolesti utiče na ispoljavanje kliničkih manifestacija!

Kaplan GG. The global burden of IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 Dec;12(12):720-7.

Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006 Jun;55(6):749-53.

Ochsenkühn T, D'Haens G. Current misunderstandings in the management of ulcerative colitis. Gut. 2011 Sep;60(9):1294-9

MONTREALSKA KLASIFIKACIJA

Montrealaska klasifikacija uključuje tri elementa:

- starost pacijenta u trenutku postavljanja dijagnoze
- lokalizaciju patoloških promena
- preodominantni fenotip bolesti: inflamatorni (luminalni), stenozirajući i penetrirajući (fistulirajući)

Starost u trenutku dijagnoze

A1: < 16

A2: 17-40

A3: ≥ 40

Lokalizacija bolesti

L1: ilealna

L2: kolonična

L3: ileokolonična

L4: izolovana proksimalna

Prezentacija bolesti

B1: inflamatorna

B2: strikturirajuća

B3: penetrantna

P: perianalna bolest

Abraham C and Cho J. Inflammatory bowel disease. N Engl Med. 2009;361:2066-278.

Zhang Y and Li Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. World J Gastroenterol. 2014;20(1): 91-995.

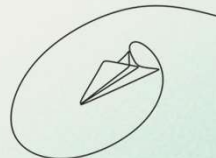
Loddo I, Romano C. Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis. 2015.

DIJAGNOSTIČKE METODE ZA OTKRIVANJE CROHNOVE BOLESTI

Kolonoskopija



- Zlatni standard dijagnoze CB
- Omogućava postavljanje dijagnoze i procenu ekstenzivnosti (raširenosti) i stepen aktivnosti (izraženost promena na sluzokoži) bolesti.
- Tokom endoskopije moguće je preduzeti terapijske procedure kao što su uklanjanje polipa i dilatacija stenoza na crevu
- Biopsija omogućava patohistološku potvrdu dijagnoze, procenu aktivnosti bolesti, ali i utvrđivanje postojanja promena na sluzokoži.
- Dovoljna za dijagnozu UK, dok je kod pacijenata sa CB potrebno uraditi i druge endoskopske procedure zavisno od lokalizacije bolesti (gastroskopija, enteroskopija, ileoskopija).



CT ili NMR

- Omogućavaju procenu promena celom debljinom zida digestivnog trakta
- Mogu determinisati inflamatorna od fibroznih suženja u digestivnom traktu što pomaže u planiranju liječenja.

CILJ TERAPIJE KOD CROHNOVE BOLESTI



- 1 Simptomatska remisija
- 2 Poboljšanje kvaliteta života
- 3 Sprečavanje relapsa

Gecse KB, et al. Gut. 2014;63:1381–92
Gionchetti P, et al. J Crohns Colitis. 2017;11:135–49.

TERAPIJA PACIJENTA SA CROHNOVOM BOLEŠĆU

- Zavisi od aktivnosti bolesti, lokalizacije i toka bolesti
- **Posebno važno - razgovor sa pacijentom.**

Na odgovarajući **izbor lekova** utiču različiti faktori:

- Ravnoteža između efikasnosti leka i potencijalnih neželjenih efekata
- Prethodni odgovor na tretman (posebno kada se uzima u obzir tretman relapsa, ili lečenje steroid-zavisnih ili steroid-refraktornih bolesti)
- Prisustvo ekstraintestinalnih manifestacija ili komplikacija.



Slučaj 34

Gospođa Ana (40) dolazi u apoteku. Objašnjava da već nedelju dana ima dijareju, sa svakodnevnim bolovima u stomaku i da se u poslednje vreme oseća prilično umorno. Vodi užurban način života, ima dva posla i nedavno je izgubila na težini što pripisuje stresu i lošoj ishrani. Takođe pominje da je jutros imala malo krvi u stolici. Ranije joj je dijagnostifikovana Crohnova bolest, bila je na terapiji mesalazinom, ali je bolest u remisiji poslednjih nekoliko godina bez potrebe za lekovima. Gospođa Ana trenutno ne uzima lekove, ali je redovan pušač.

Šta je prioritet za Anu?

- A. Prestanak pušenja
- B. Upotreba loperamida zbog izražene dijareje
- C. Primena probiotika i kontrolni pregled specijaliste što je pre moguće
- D. Nalaz KKS

KLINIČKA SLIKA CROHNOVE BOLESTI



Komplikacije

Ekstraintestinalne manifestacije

Friedman S and Blumberg R. Inflammatory bowel disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2008.

Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004.

LABORATORIJSKE ANALIZE

Potrebno je odrediti:

- vrednosti proteina akutne faze zapaljenja (CRP, kalprotektin, fekalni laktoferin)
- sedimentaciju
- KKS

U krvnoj slici se može registrovati:

- pad hemoglobina i hematokrita
- povišeni trombociti i leukociti
- snižene vrednosti serumskog gvožđa (željeza), feritina i transferina
- snižene vrednosti albumina

Pregled stolice kod pacijenata sa CB je neophodan u cilju isključivanja infekcije s *Clostridium difficile* ili drugih infektivnih uzročnika dijareje.

Masoodi et al. Ger Med Sci 2011.

Burri and Beglinger. Swiss Md Wkly 2012.

Dranga et al. Rev Med Chir Soc Nat Iasi 2012.

NEINVAZIVNI BIOMARKERI

C reaktivni protein (CRP)

- Nespecifični indikator inflamacije
- Nivo CRP >12 mg/L ukazuje na tešku, ekstenzivnu bolest

Kalprotektin

- Kalcijum vezujući protein
- Koncentracija u fecesu je direktno proporcionalna migraciji neutrofila
- Nivo kalprotektina >150µg/g ukazuje na mogući relaps CB

Fekalni laktoferin

- Protein koji vezuje gvožđe u crevnoj sluzokoži
- Dobra korelacija sa simptomima i aktivnom CB

Masoodi et al. Ger Med Sci 2011;9:1612-3174
Burri and Beglinger. Swiss Md Wkly 2012;142:w13557
Dranga et al. Rev Med Chir Soc Nat Iasi 2012;116:761-5

INDEKS AKTIVNOSTI CROHNOVE BOLESTI *Crohn's Disease Activity Index – CDAI*

Simptom ili laboratorijska analiza	Množi se sa faktorom
1. Broj mekših stolica za 7 dana	2
2. Bol u stomaku tokom 7 dana (na skali 0-3 svaki dan)	5
3. Opšte stanje tokom 7 dana (na skali od 0-4)	7
4. Vancrevni simptomi	20
5. Opijati kao terapija dijareje	30
6. Abdominalne mase (0- nema, 2- moguće, 5-prisutne)	10
7. Odstupanje hematokrita od vrednosti 0.47 za muškarce odnosno 0.42 za žene	6
8. Telesna masa (odstupanje od uobičajene telesne mase)	1

CDAI < 150 REMISIJA

CDAI 150-220 BLAGA BOLEST

CDAI 220-450 UMERENO AKTIVNA BOLEST

CDAI ≥ 450 AKTIVNA, TEŠKA BOLEST

Hanauer. New Engl J Med 2012.

REMISIJA
CDAI < 150 REMISIJA

Bez simptoma

BLAGA AKTIVNOST
CDAI 150-220

Ne ograničava dnevne
aktivnosti

UMERENA AKTIVNOST
CDAI 220-450

Izostajanje sa posla,
otkazivanje obaveza

TEŠKA AKTIVNOST
CDAI ≥ 450

Ozbiljno narušene dnevne
aktivnosti (pacijent na kućnoj
nezi ili hospitalizovan)

CDAI - kod Ane

Broj mekših stolica za 7 dana:

$$5 \times 7 \times 2 = 70$$

Bol u stomaku tokom 7 dana

(na skali 0-3 svaki dan):

$$2 \times 5 = 10$$

Opšte stanje tokom 7 dana

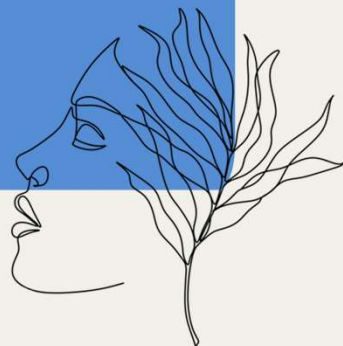
(na skali od 0-4):

$$2 \times 7 = 14$$

Odstupanje od uobičajene TM:

$$1 \times 1 = 1$$

$$\text{CDAI} = 95 = \text{REMISIJA}$$



Simptom ili laboratorijska analiza	Množi se sa faktorom
1. Broj mekših stolica za 7 dana	2
2. Bol u stomaku tokom 7 dana (na skali 0-3 svaki dan)	5
3. Opšte stanje tokom 7 dana (na skali od 0-4)	7
4. Vancrevni simptomi	20
5. Opijati kao terapija dijareje	30
6. Abdominalne mase (0- nema, 2- moguće, 5-prisutne)	10
7. Odstupanje hematokrita od vrednosti 0.47 za muškarce odnosno 0.42 za žene	6
8. Telesna masa (odstupanje od uobičajene telesne mase)	1

Duboka remisija podrazumeva kliničku, laboratorijsku i endoskopsku remisiju bolesti

KLINIČKA REMISIJA

Bez simptoma

LABORATORIJSKA REMISIJA

Normalizacija biohemijskih parametara i vrednosti biomarkera kao što su CRP i fekalni kalprotektin

ENDOSKOPSKA REMISIJA

Nalazi na sluznici tokom endoskopije ne ukazuju na promene

HISTOLOŠKA REMISIJA

Mikroskopski pregled biopsije sluznice ne ukazuje na aktivnu bolest

ADJUVANTNA TERAPIJA

BIFIDOBAKTERIJE	BUTERNA (maslačna) KISELINA	FRUKTOOLIGOSAHARIDI
<p>Najvažnije bakterije u debelom crevu</p> <p>Uloga:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sprečavaju kolonizaciju patogenih bakterija ➤ Proizvode sirćetnu (octenu) i mlečnu kiselinu (↓pH) ➤ Reguliraju rad creva 	<p>Fiziološka supstanca koja nastaje u debelom crevu kao rezultat fermentacije prehrambenih vlakana.</p> <p>Osnovni izvor energije za kolonocite (ćelije debelog creva)</p> <p>Uloga:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pomaže u ↓ crevnog PH ➤ Utiče na produkciju citokina ➤ Utiče na motilitet creva ➤ Utiče na upalu i oksidativan stres 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Složeni ugljeni hidrati ➤ Skoro potpuno nesvarljivi ➤ Hrana za žive bakterijske kulture

Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease A. Di sabatino, r. Morera*, r. Ciccocioppo*, p. Cazzola*, s. Gotti, f. P. Tinozzi, s. Tinozzi & g. R. Corazza First Department of Medicine and Department of Surgery, IRCCS Policlinico S. Matteo, University of Pavia, Pavia, Italy; Medical Department, Promefarm s.r.l., Milan, Italy, Accepted for publication 21 July 2005.*

Slučaj 35

Milan (32) , već 4 godine ima Crohnovu bolest. Održavana je u remisiji, izuzev 2 akutne egzacerbacije u toku poslednje 2 godine.

Njegova sadašnja terapija uključuje:

- mesalazin 400mg 3x dnevno
- prednizolon 5mg 1x

(dozu povećava u toku akutnog napada).

Na zadnjem pregledu konstatovano je povećanje krvnog pritiska, glikozurija, karakteristične promene na licu. Žali se na insomniju, što smatra da je posledica stresa na poslu. Zbog izraženih neželjenih efekata prednizolona lekar se odlučio za korekciju terapije.

Koji lek bi bio adekvatan terapijski izbor da bi se održala remisija?

- A. Azatiprin u dozi 2-2,5 mg/kg telesne težine
- B. Budesonid u dozi od 6mg/dan, oralno, jer ima manje neželjenih efekata od prednizolona
- C. Metotrexat 25mg i.m. 12 nedelja potom po 15 mg p.o. jednom nedeljno u kombinaciji sa folnom kiselinom
- D. Biološka terapija „*Top-down*” pristup

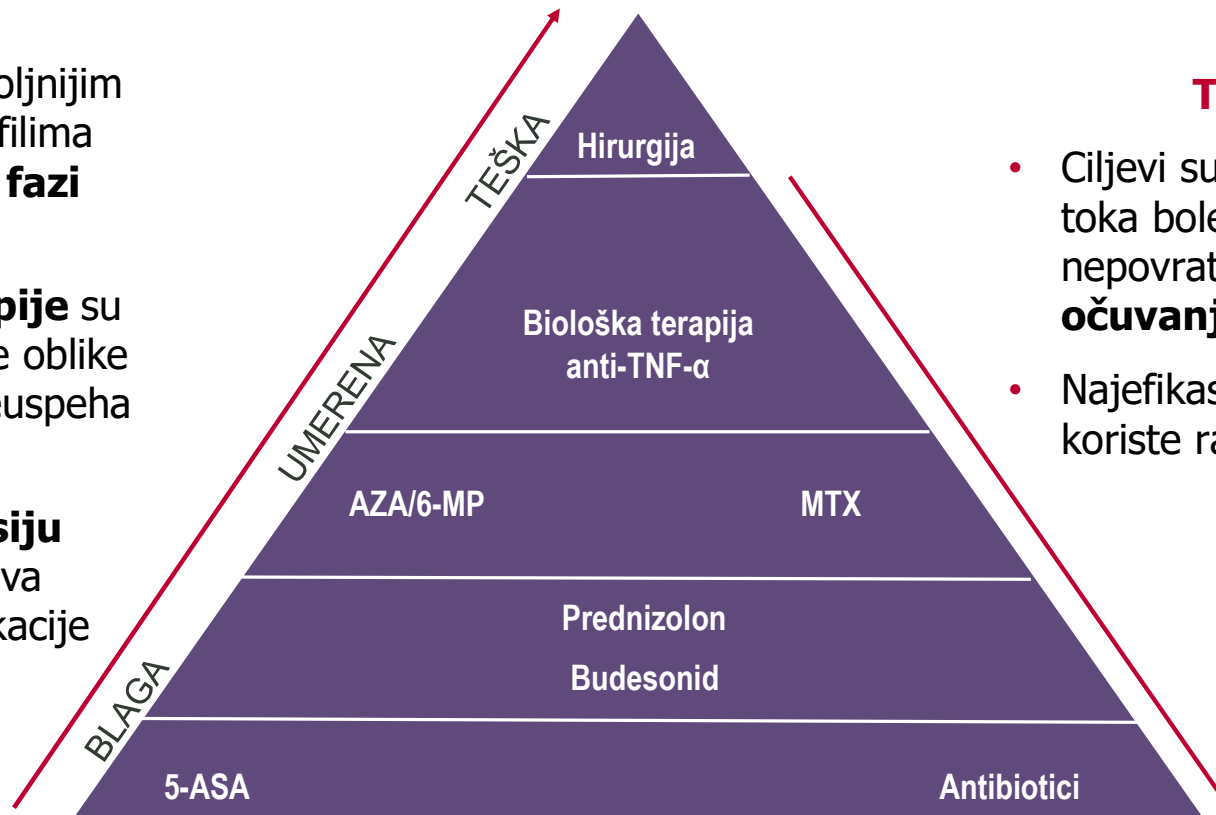
TERAPIJSKA STRATEGIJA LEČENJA CROHNOVE BOLESTI

Step-up

Terapije sa najpovoljnijim bezbednosnim profilima koriste se u **ranjoj fazi lečenja**

Agresivnije terapije su rezervisane za teže oblike bolesti ili nakon neuspeha terapije prve linije

Ne menja **progresiju bolesti** niti sprečava dugoročne komplikacije bolesti



Top-down

- Ciljevi su promena prirodnog toka bolesti, sprečavanje nepovratnih oštećenja i **očuvanje funkcije creva**
- Najefikasnije terapije se koriste ranije u lečenju

ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment 2019.

Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. 2015.

FARMAKOTERAPIJA UMERENO AKTIVNE CROHNOVE BOLESTI

Lekovi prvog izbora u terapiji CB su **kortikosteroidi**.

Indikacija:

- Ekstenzivna bolest umerene i teške aktivnosti u tankom crevu
- Aktivna bolest kolonične lokalizacije

Mehanizam delovanja:

- Moduliraju imunološki odgovor i inhibiraju produkciju inflamatornih citokin (TNF- α , IL-1) i hemokina (IL-8)

Prednizolon: 40-60mg p.o. ili 60-80mg i.v. (doza se shematski postepeno smanjuje u toku 8-12 nedelja)

Budesonid: 9 mg/dan-6 nedelja, 6mg/ 4 nedelje, 3mg/2 nedelje

*budesonid u pomenutoj dozi dovodi do remisije kod 50-60% pacijenata u toku 8 nedelja.

Steroide ne koristimo za održavanje remisije Crohnove bolesti jer:

- ne dovode do zaceljenje sluznice
- uzrokuju brojne **neželjene efekte:** (hiperglikemija, hipertenzija, osteoporoza, akne, retencija tečnosti, poremećaj elektrolita, miopatija, povećan apetit, psihoze, pad imuniteta i sklonost ka infekcijama).

Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. N Engl J Med. 2007.

Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. N Engl J Med. 2007.

McQuaid K. Drug sused in the treatment of gastrointestinal diseases. In: Katzung B, Masters S, Trevor A, eds. Basic & Clinical Pharmacology. 12th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2012, 1081-1110.

FARMAKOTERAPIJA **STEROID ZAVISNE** CROHNOVE BOLESTI

IMUNOSUPRESIVI su lekovi koji potiskuju delovanje imunološkog sistema i na taj način omogućavaju kontrolu nad nepoželjnom i nekontrolisanom uplom sluznice creva u IBD.

AZATIOPRIN (AZA)

Lek prvog izbora
(ako je remisija postignuta sistemskim steroidima)

- 2-2,5mg/kg potrebna doza za optimalan terapijski efekat

Merkaptopurin se uvodi kod pacijenata kod kojih je azatioprin uzrokovao pankreatitis ili citopeniju (smanjenje broja krvnih ćelija).

METOTREKSAT (MTX)

Alternativna terapija kod pacijenata koji ne podnose tiopurine.

- 25mg/nedeljno i.m. prvih 12-16 nedelja potom 15mg/nedeljno p.o. uz folnu kiselinu (10mg 48h nakon MTX)

Resekcija ileuma je alternativa za pacijente sa lokalizovanom bolešću, ako je bolest postala agresivna i teška.

Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. 2015.

Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease Database Syst Rev. 2012 Sep12.

McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2014.

AZATIOPRIN (AZA)

Lek iz grupe tiopurina za čiji terapijski efekat je potrebno 6 do 12 nedelja, te se zato može koristiti samo u terapiji održavanja remisije kod CB.

NEŽELJENA DEJSTVA: mijelosupresija, hepatotoksičnost, infekcije, i pojava limfoproliferativnih bolesti i pankreatitis (zabrana upotrebe leka je doživotna).

U cilju sprečavanja i pravovremenog prepoznavanja **neželjenih efekata** preporučuje se određivanje prisustva mutacije za **enzim tiopurinmetiltransferazu (TPMT)** i **prisustva IgG antitela na Epstein Bar virus** pre uvođenja AZA u terapiju

U cilju prepoznavanja mijelotoksičnih efekata preporučuje se u **toku prvog meseca terapije određivanje leukocita jednom nedeljno, jednom u 2 nedelje u toku drugog meseca, a potom jednom mesečno.**

Po isključenju AZA iz terapije broj pacijenata koji ostaju u remisiji opada tako da je 5 godina nakon isključenja leka iz terapije **u remisiji petina pacijenata** koji su imali odgovor na AZA.

KAKO LEČITI RELAPS BOLESTI?

Pacijentima na **azatioprinu** kod kojih dođe do relapsa na standardnim dozama za održavanje remisije, mogu se povećati doze sve dok:

- nalaz KKS ne pokaže da su se leukociti smanjili
- da su nivoi 6-TGN (metabolit tiopurina koji se može meriti u krvi) povećale do odgovarajućeg nivoa.

✓ Druga terapijska linija je:

metotreksat, anti-TNF terapija ili anti integrijski lek - vedolizumab.

RETKI
<1 godišnje

Nastavak dosadašnje
terapije

ČESTI
>2 godišnje

ASA → AZA
AZA → biološka terapija

RANI
3 meseca od početka terapije

ASA → KS + AZA
AZA → biološka terapija

Annahazi A, Molnar T. Optimal endpoint of therapy in IBD: An update on Factors determining successful drug withdrawal. Gastroenterol Res Pract 2015 article ID 832395. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/832395>

Takeda Pharmaceuticals International GmbH. Entyvio® (vedolizumab). Summary of Product Characteristics. June 2014. Last accessed June 2014.

Slučaj 36

Dijana (25) ima Crohnovu bolest već 3 godine. Na terapiji je sulfasalazinom, terapiju dobro podnosi i bolest je u remisiji. Ciklus joj kasni, pa je jutros radila test za trudnoću i rezultat je, na njeno veliko iznenadjenje, pozitivan. Trudnoća je neplanirana.

Zabrinuta je i u dilemi da li da nastavi održavanje trudnoće. Pita nas može li sulfasalazin imati negativan ishod na trudnoću i zdravlje bebe?

Šta ćemo savetovati Dijani?

- A. Nije potrebno prekidati terapiju pošto je bolest u remisiji, ali je trebamo upozoriti na čestu pojavu relapsa Crohnove bolesti
- B. Treba odmah prekinuti terapiju sulfasalazinom nakon saznanja o trudnoći zbog teratogenog efekta leka
- C. Za normalan ishod trudnoće opravdan je nastavak terapije sulfasalazinom uz dodatak folne kiseline 2mg
- D. Sulfasalazin treba prekinuti 3 meseca pre planiranja trudnoće

UTICAJ CROHNOVE BOLESTI NA ZAČEĆE



- Uticaj CB je važan i za muškarce i za žene u pogledu plodnosti i ishoda trudnoće.
- Svim parovima koji planiraju začće treba naglasiti važnost adekvatne kontrole bolesti.
- Kada je CB **u remisiji** šanse za začće i održavanje trudnoće su veće.
- Najbolje vreme da žena sa IBD zatrudni je kada je njena IBD **u remisiji** najmanje **3-6 meseci**.
- Kontrola aktivnosti bolesti je ključna, posebno u vreme začća, jer je uz neaktivnu bolest pri začću, rizik od pobačaja, prevremenog porođaja dostižu stope koje se očekuju u normalnoj populaciji trudnica.
- Ako je pacijentkinja u remisiji, CB ostaje u remisiji kod $\frac{3}{4}$ žena pri začću.
- Ne preporučuje se začće tokom relapsa bolesti. Veća je verovatnoća da će bolest ostati aktivna tokom cele trudnoće. Rizik od neželjenih ishoda trudnoće i za majku i za fetus je povećan.

*Bortoli A, Pedersen N, Duricova D et al - Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006.
Mountifield R, Bampton P, Prosser R, et al - Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions.
Inflamm Bowel Dis. 2009;15:720-725*

UTICAJ CROHNOVE BOLESTI NA TRUDNOĆU

Ishod trudnoće zavisi od kontrole bolesti.

Da bi se održalo stanje remisije i sprečilo pojavljivanje CB tokom trudnoće, važno je nastaviti sa uzimanjem propisanih lekova.

Da bi se proverio rast fetusa, potrebno je planirati dodatni ultrazvučni pregled u **28, 32 i 36 nedelji trudnoće** kod pacijentkinja sa CB.

Sve žene sa CB treba pratiti kao visokorizične pacijentkinje.

Rizik od **relapsa** tokom trudnoće kod žena sa CB iznosi približno 30%, što je slično kao kod pacijentkinja koje nisu trudne.

2/3 pacijentkinja sa aktivnom bolešću pri začeću imaće perzistentno aktivnu bolest tokom trudnoće.

Ima indicija da trudnoća smanjuje rizik od dugotrajnog relapsa bolesti.



*Bortoli A, Pedersen N, Duricova D et al - Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006.
Mountifield R, Bampton P, Prosser R, et al - Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions.
Inflamm Bowel Dis. 2009;15:720-725*

Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, et al - Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. J Crohns Colitis. 2012;6:811-823

FARMAKOTERAPIJA U TRUDNOĆI I DOJENJU U CROHNOVOJ BOLESTI

FARMAKO-TERAPIJA		PLODNOST	TRUDNOĆA	DOJENJE
AMINOSALICILATI				
	MESALAZIN	Kod muškaraca dovodi do reverzibilne oligospermije i azospermije.	Epidemiološke studije ne pokazuju povećanje stope kongenitalnih malformacija.	Mesalazin i acetilmesalazin se izlučuju u mleko.
	SULFASALAZIN	Kod muškaraca izaziva reverzibilnu abnormalnost sperme (oligospermiju, smanjenu pokretljivost, abnormalnu morfologiju).	Po dosadašnjim preporukama bezbedan. Inhibira resorpciju i metabolizam folata . Dodatak folne kiseline 2mg da bi se sprečila spina bifida i drugi urođeni defekti neuralne cevi.	Sulfasalazin i sulfapiridin se izlučuju u majčino mleko u malim koncentracijama.
IMUNOSUPRESIVI				
	AZATIOPRIN	Ne daje se bez pažljive procene rizika i koristi.	Hematološko praćenje neophodno. Leukopenija i/ili trombocitopenija uočeni kod novorođenčadi čije su majke bile na terapiji AZA.	6-merkaptopurin identifikovan u majčinom mleku.
	METOTREKSAT	Pre planiranja trudnoće potreban prekid terapije 1-3 meseca i kod žena i kod muškaraca (zbog normalizacije spermatogeneze).	Kontraindikovan. Teratogen. Može izazvati deformitet-rascep nepca, hidrocefalus.	Kontraindikovan. Izlučuje se u majčino mleko.

Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al - Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut*. 2011;60:198–203.
 Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. 20.
 Baumgart DC and Sandborn WJ. *Lancet*. 2007;369:1641-1657; Carter MJ et al. *Gut*. 2004;53(Suppl 5):V1-V16;

Slučaj 37

Marina (35), turistički vodič, ima Crohnovu bolest već 15 meseci, na konvencionalnoj je terapiji. Sve do nedavno bolest je održavala u remisiji, a sada su se javili učestali relapsi. Pored toga pacijentkinja se žali na bolne i otečene zglobove, što joj dodatno otežava svakodnevne aktivnosti. Posledično osnovnoj bolesti došlo je do razvoja perifernog artritisa, ekstraintestinalne manifestacije Crohnove bolesti.

Koji biološki lek je indikovano za lečenje perifernog artritisa kod pacijenata sa Crohnovom bolešću?

- A. Vedolizumab je selektivan za creva i indikovano kod aktivne Crohnove bolesti kod pacijenata kod kojih nije postignut odgovarajući terapijski odgovor konvencionalnom terapijom
- B. Infliksimab je indikovano kod pacijenata sa perifernim artritisom, smanjuje brzinu progresije oštećenja zglobova i poboljšava fizičku funkciju za 12 nedelja
- C. Adalimumab je indikovano kod pacijenata sa perifernim artritisom u dozi od 80 mg, 40 mg s.c. svake druge nedelje
- D. Golimumab je indikovano kod pacijenata sa perifernim artritisom u dozi 90 mg s.c. svake druge nedelje

EKSTRAINTESTINALNE (VANCREVNE) MANIFESTACIJE

EIM (vancrevne manifestacije):

- Najčešće izazvane aktivnom fazom bolesti, kao posledica malnutricije i malapsorpcije (deficiti mikroelemenata, vitamina i minerala)
- Javljaju se kod 40% pacijenata sa CB.

Patogeneza vancrevnih manifestacija:

- nije do kraja razjašnjena
- smatra se da oštećenje crevne mukozne barijere omogućava translokaciju bakterija iz lumena creva čime one dolaze u kontakt sa ćelijama domaćina
- **crevne bakterije i neka od perifernih tkiva čoveka imaju slične antigenske determinante za koje se vezuju antitela.**

Kontakt crevnih bakterija sa ćelijama imuniteta dovodi do toga da imuni sistem bolesnika nije u mogućnosti da napravi razliku između Ag bakterija i sopstvenih tkiva - **AUTOIMUNA REAKCIJA.**

* **EIM = Ekstraintestinalne manifestacije**

Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2015 Aug;21(8):1982-92.

Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. Am J Gastroenterol. 2011 Jan;106(1):110-9

EKSTRAINTENSTINALNE MANIFESTACIJE (EIM) u CROHNOVOJ BOLESTI

EKSTRAINTESTINALNE	MANIFESTACIJE	INCIDENCA
Muskuloskeletne manifestacije	<ul style="list-style-type: none"> •Periferni artritis/artralgija •Aksijalna artropatija (ankilozirajući spondilitis i sakroileitis) 	9-53% ² 5-20% ¹
Dermatološke manifestacije	<ul style="list-style-type: none"> •Erythema nodosum •Pyoderma gangrenosum •Sweetov sindrom 	2-34% ²
Hepatobilijarne manifestacije	<ul style="list-style-type: none"> •Primarni sklerozirajući holangitis (PSC) •Stenoza jetre •Holestaza 	13-34% ² 2-5% ¹
Okularne manifestacije	<ul style="list-style-type: none"> •Episkleritis (crveno oko) •Uveitis 	0.3-5% ²
Oralne manifestacije	<ul style="list-style-type: none"> •Aftozni stomatitis 	Nema dostupnih podataka ²

Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Aug;21(8):1982-92.

Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011 Jan;106(1):110-9

1

PERIFERNI ARTRITIS

2

Zahvata do **5 velikih zglobova**

(kolena, skočni zglob, lakat rame, kuk)

- Akutan, asimetričan i migratorni
- Najčešće je povezan sa aktivnosti CB
- Lečenje CB najčešće dovodi do smirivanja ove ekstraintestinalne manifestacije.

TERAPIJA U TIPU 1 artritisa:

- usmerena na terapiju CB.

- Zahvata **5 ili više malih zglobova** (najčešće zglobove šake)
- Simetričan - poliartikularni artritis/artralgija
- Nije povezan sa aktivnošću CB
- Može prethoditi više godina CB
- Povezan sa povećanim rizikom za pojavu uveitisa.

TERAPIJA U TIPU 2 artritisa:

- fizikalna terapija
- intraartikularna aplikacija kortikosteroida i
- terapija bola (selektivni COX-2 inhibitori).

Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2015 Aug;21(8):1982-92.

Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. Am J Gastroenterol. 2011 Jan;106(1):110-9

TOP DOWN – BIOLOŠKA TERAPIJA - TREAT TO TARGET

BIOLOŠKA TERAPIJA:

- Najveći napredak u terapiji CB nastao je upravo uvođenjem biološke terapije
- Lekovi koji smiruju upalnu reakciju i menjaju prirodni tok bolesti
- Moguće postići **dugotrajnu i duboku remisiju**, bez kortikosteroida, uz prevenciju oštećenja sluznice creva
- Dovodi do smanjenja potrebe za hirurgijom i hospitalizacijom, uz značajno poboljšanje kvaliteta života.

Odabir pacijenata koji su pogodni za biološku terapiju zavisi od:

- Prethodnog odgovora na druge farmakološke terapije
- Prisutnih komorbiditeta
- Lokalizacije i aktivnosti bolesti.

Indikacija:

- Umereno do teško aktivna luminalna i fistulozna forma CB



Rano uvođenje anti-TNF lekova, pogotovo kod mladih, kao i kod steroid-zavisnih ili refraktornih pacijenata pokazalo je značajnu korist u novom pristupu lečenja !

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Indikacije smjernice. Matušin M (ur.) [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje; 2019 [pristupljeno 24. 10. 2019.]. Dostupno na: <https://www.hzzp.hr/indikacije-smjernice>.

*Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kurcharik T, Gisbert J, Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel JF. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol* 2018;11:1558-70.*

BIOLOŠKA TERAPIJA U CROHNOVOJ BOLESTI

Anti TNF	Antiintegrijski lek	Anti IL-12/23
INFLIKSIMAB	VEDOLIZUMAB *	USTEKINUMAB
ADALIMUMAB	NATALIZUMAB	
CERTOLIZUMAB		

Infliksimab se ordinira u 0, 2 i 6 nedelji u dozi 5 mg/kg u intravenskoj infuziji, a potom u protokolu održavanja na 8 nedelja takodje u dozi 5 mg/kg.

Adalimumab se ordinira s.c. na svake 2 nedelje. Indukcioni protokol takođe ima 3 doze na 2 nedelje 160 mg/80 mg/40 mg, a potom se nastavlja terapija održavanja na svake 2 nedelje u dozi 40 mg s.c.

Vedolizumab se ordinira u 0,2 i 6, u intravenskoj infuziji u dozi od 300 mg, a terapija održavanja je svakih 8 nedelja.

Ustekinumab - Prva doza je intravenska i zavisi od telesne mase, a zatim se primenjuje svakih 8 ili 12 nedelja u dozi od 90 mg s.c.

Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel JF. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. Mucosal Immunol 2018;11:1558-70.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i Klinička farmakologija. U: McQuaid KR, ur. Lijekovi za liječenje probavnog sustava. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2011; str. 1087-1093.

Simon EG, Ghosh S, Iacucci M, Moran GW. Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease: Therap Adv Gastroenterol 2016;9:26-36.

TOP DOWN – BIOLOŠKA TERAPIJA - TREAT TO TARGET

Terapijski efekat biološkog leka procenjuje se nakon **indukcionog protokola u 14. nedelji terapije.**

Tada bi pored kliničkog i laboratorijskog odgovora pacijenta na terapiju trebalo proveriti i koncentracije leka i antitela na lek u krvi u cilju pravovremene korekcije doziranja leka ili zamene leka drugim lekom.

Neželjeni efekti biološke terapije:

- Alergijske reakcije (kožne na mestu primene injekcije, edem, osip)
- Infektivne komplikacije (tuberkuloza)
- Poremećaji probavnog sistema (mučnina, dijareja, konstipacija)
- Psihijatrijski poremećaji (vrtoglavica, parastezije, nesanica)
- Kardiovaskularni poremećaji (tahikardija, palpitacije)
- Poremećaji mišićno-koštanog sistema (artralgija, bol u leđjima)
- Maligne bolesti (limfom)



Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Indikacije smjernice. Matušin M (ur.) [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje; 2019 [pristupljeno 24. 10. 2019.]. Dostupno na: <https://www.hzzp.hr/indikacije-smjernice>.

*Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kurcharik T, Gisbert J, Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel JF. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol* 2018;11:1558-70.*

TREAT TO TARGET

TREAT TO TARGET (lečiti do postizanja cilja):

- Novi koncept lečenja koji postavlja mukozno zaceljenje tj. endoskopsku remisiju kao aktuelni terapijski cilj
- Sprečavanje i blokiranje progresije bolesti i oštećenja sluznice digestivnog trakta, a ne samo kontrola ataka

Savremeni terapijski cilj:

- Rana agresivna terapija pre nego što dođe do trajnog, ireverzibilnog oštećenja digestivnog trakta
- Uvođenje i održavanje remisije (**što je pre moguće**)
- Održavanje remisije bez kortikosteroida
- Postizanje mukoznog zalečenja
- Smanjenje potrebe za hirurgijom, operacijom

Uslovi:

- Pravi pacijent (rizik vs korist)
- Pravo vreme
- Pravi lek (dok se bolest nalazi još uvek u inflamatornoj fazi)
- Prava doza
- Pravi način aplikacije
- Stalni monitoring



Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Indikacije smjernice. Matušin M (ur.) [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje; 2019 [pristupljeno 24. 10. 2019.]. Dostupno na: <https://www.hzzp.hr/indikacije-smjernice>.

*Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kurcharik T, Gisbert J, Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel JF. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol* 2018;11:1558-70.*

Slučaj 38

Milošu je ordinirana parenteralna terapija prednizolona 60 mg i.v. 14 dana potom prednizolon 40 mg per os i azatioprin 2,5 mg/kg telesne težine.

Posle godinu dana na MR fistulografiji se registuju dva fistulozna otvora. U dogovoru sa abdominalnim hirurgom Miloš se premešta na kliniku za hirurgiju gde su obrađene perianalne fistule sa plasiranjem drenažnih setona. Od strane RFZO odobrena biološka terapija.

Koji lek bi bio najefikasniji u ovom slučaju?

- A. Infliksimab smanjuje potrebu za operacijom, ali je manje učinkovit u zatvaranju fistula
- B. Adalimumab smanjuje potrebu za operacijom, ali je učinkovitiji u zatvaranju fistula
- C. Infliksimab u dozi 5 mg/kg i.v.
- D. Adalimumab u dozi 80, potom 40 mg s.c.

KOMPLIKACIJE CROHNOVE BOLESTI

Tok CB uvek ima tendenciju da dovede do progresivnog oštećenja creva tokom vremena. Čak i tokom perioda **kliničke remisije**, creva nisu bez lezija.

Inflamacija često dovodi do:

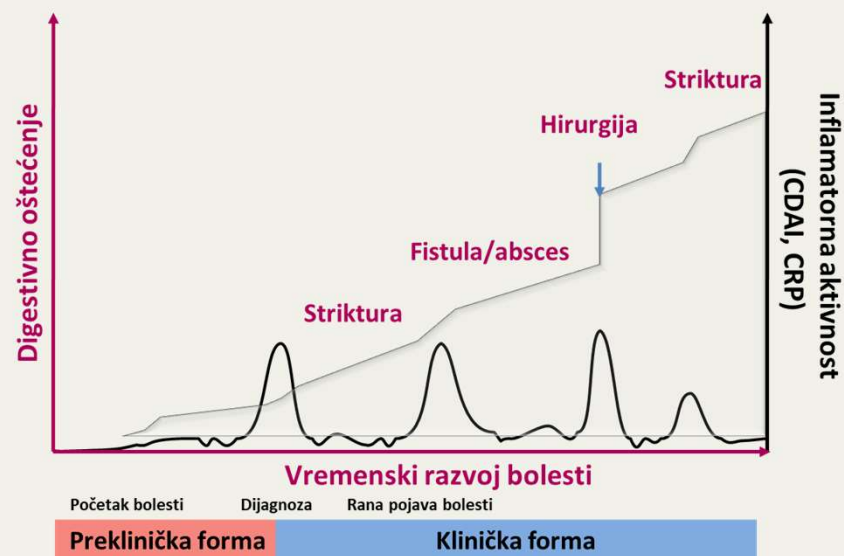
- Striktura (suženja)
- Prodornih lezija (fistula i apsces) creva.

To odražava progresivni, destruktivni tok bolesti u kasnijim fazama bolesti što rezultira strukturnim oštećenjem creva.

Kod većine pacijenata CB dovodi do:

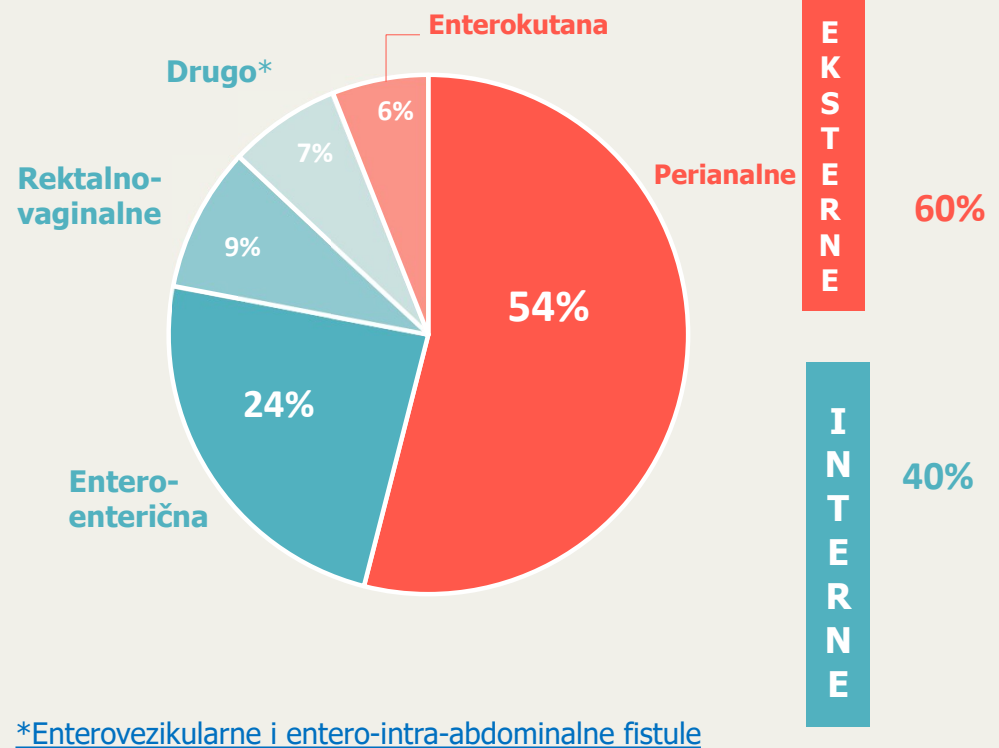
- Nepovratnih strukturnih oštećenja creva
- Hirurške resekcije creva sa gubitkom funkcije creva.

Hirurška resekcija creva je često potrebna za lečenje striktura, fistula ili apscesa, a nakon operacije, ovaj ciklus se često ponavlja, što dovodi do progresivnog gubitka crevne funkcije i invaliditeta!



FISTULE

- Fistule se mogu pojaviti u 17% - 50% bolesnika sa CB.
- Kod 10% bolesnika **perianalne fistule** su početna manifestacija CB.
- **Perianalne fistule** su najčešći tip fistula i javljaju se kod 54% - 65% bolesnika.
- Može prethoditi nastanku **luminalne CB** za nekoliko godina.



Schwartz DA, et al. Gastroenterology. 2002;122:875-880. 2. Hellers G, et al. Gut. 1980;21:525-527. 3. Bell SJ, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:1145-51. 4. Buchmann P, et al. Am J Surg. 1980;140:642-4.

FISTULE KOD AKTIVNE CROHNOVE BOLESTI

JEDNOSTAVNE PERIANALNE FISTULE

1

Jednostavne fistule (jednokanale) u analnom području, koje izazivaju simptome, moraju se lečiti. Prva opcija uključuje aplikaciju **setona** (svilenog ili lateks konca) zajedno s **antibioticima** (metronidazol i/ili ciprofloksacin). Ako se fistulirajuća bolest, koja uzrokuje jednostavne fistule, vrati i ne reaguje na antibiotike, **tiopurini ili anti-TNF lekovi** se mogu koristiti kao terapija druge linije.

KOMPLEKSNE PERIANALNE FISTULE

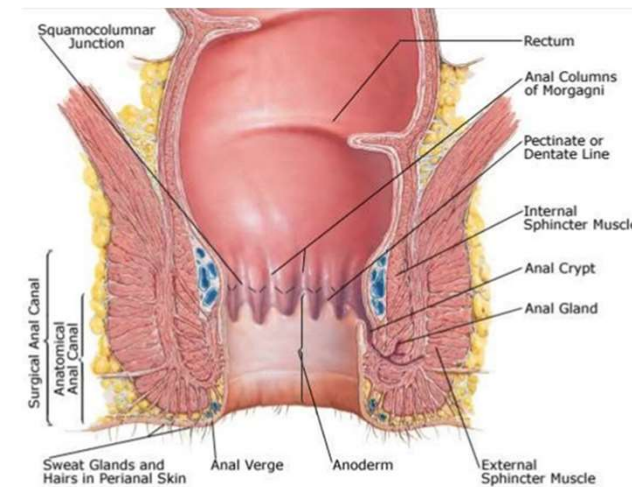
2

Ako fistulirajuća CB u analnom području uzrokuje kompleksne fistule (s više kanala), kao terapija prve linije mogu se koristiti **infliksimum ili adalimumab** nakon što je, prema indikaciji, učinjena hirurška drenaža fistula.

TERAPIJA ODRŽAVANJA KOD FISTULIRAJUĆE CB

3

Pokazalo se da samo terapija održavanja **infliksimumom** smanjuje učestalost hospitalizacija i operacija. Adalimumab je delotvoran u održavanju fistula zatvorenim, ali nije poznato smanjuje li hospitalizacije i operacije.



ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment 2019.

Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel JF. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. Mucosal Immunol 2018;11:1558-70.

BIOLOŠKA TERAPIJA U LEČENJU PERIANALNIH FISTULA

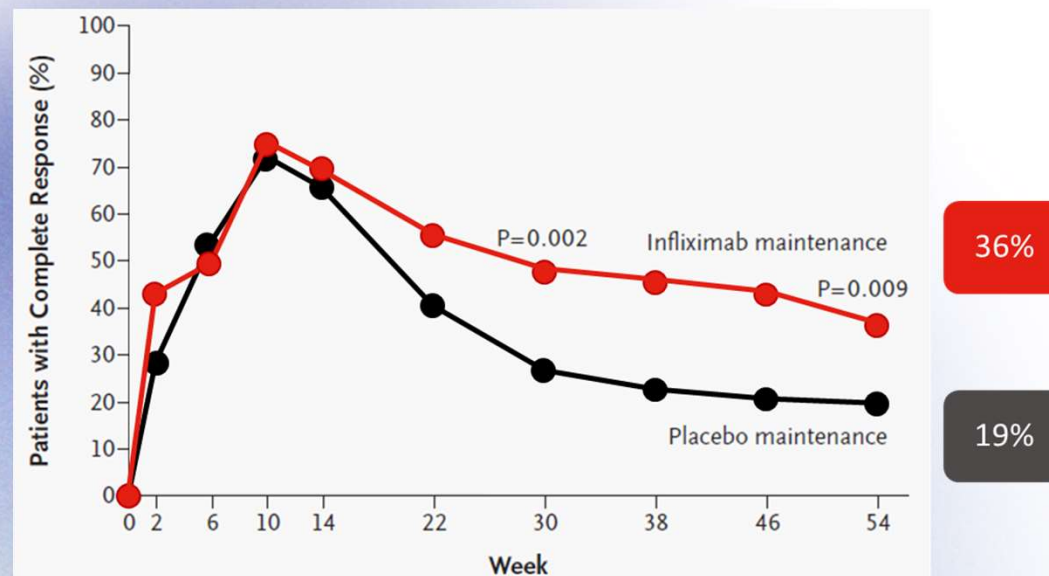
BIOLOŠKA TERAPIJA	DOZIRANJE	APLIKACIJA
INFLIKSIMAB	5 mg/kg u 0, 2 i 6 nedelji, zatim 5 mg/kg svake 8 nedelje (povećava se doza na 10 mg/kg ako je odgovor nezadovoljavajući)	IV infuzija u 250 mL 0,9% natrijum hlorida tokom ≥ 2 sata
ADALIMUMAB	80 mg indukciono 0, 40 mg 2 nedelja, pa 40 mg naizmenično na 2 nedelje	Subkutana injekcija

Novija istraživanja sugerišu kasnije uklanjanje setona nakon završetka indukcijske terapije infliksimabom ili nakon najmanje **pet infuzija**.

Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel JF. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. Mucosal Immunol 2018;11:1558-70.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i Klinička farmakologija. U: McQuaid KR, ur. Lijekovi za liječenje probavnog sustava. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2011; str. 1087-1093. Torres J et al. J Crohns Colitis. 2020;14:4–22. 2. Adamina M, et al. J Crohns Colitis. 2020. Sands. N Engl J Med 2004;350:876-85; 2. Panes J, et al. Lancet. 2016;388:1281-90

ACCENT II: Efikasnost infliximab-a kroz 54 nedelje



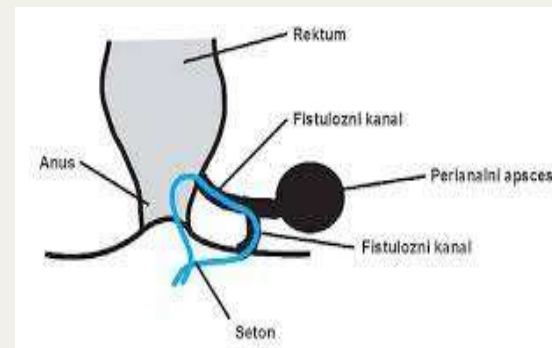
Visoke doze infliximaba su potrebne da indukuju "fistula healing" >10mg/kg

Sands. *N Engl J Med* 2004;350:876-85; 2. Panes J, et al. *Lancet*. 2016;388:1281-90

TERAPIJA ODRŽAVANJA KOD FISTULIRAJUĆE CB

Infliksimumab smanjuje učestalost hospitalizacija i operacija.

Adalimumab je delotvoran u održavanju fistula zatvorenim, ali nije poznato smanjuje li hospitalizacije i operacije.



U ranim studijama setoni su uklanjani nakon ili ubrzo nakon druge infuzije infliksimumaba.

Setone treba ukloniti kako bi se omogućilo potpuno zarastanje fistule!

Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel JF. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. Mucosal Immunol 2018;11:1558-70.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i Klinička farmakologija. U: McQuaid KR, ur. Lijekovi za liječenje probavnog sustava. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2011; str. 1087-1093.

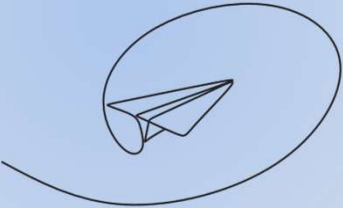
Torres J et al. J Crohns Colitis. 2020;14:4-22. 2. Adamina M, et al. J Crohns Colitis. 2020.

ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment 2019.

ZAKLJUČAK

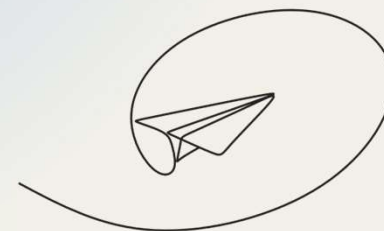
Za CB još uvek nema leka koji će dovesti do potpunog izlečenja.

„**Treat to target**“ - savremeni terapijski cilj podrazumeva:

- 
- nestanak simptoma bolesti
 - održavanje remisije
 - zaceljenje sluznice digestivnog trakta.

Najveći napredak u terapiji IBC nastao je uvođenjem **biološke terapije**, sa kojom je moguće postići **dugotrajnu remisiju** (bez kortikosteroida) uz:

- prevenciju progresivne destrukcije tkiva
- posledično smanjenje potrebe za hirurzijom i hospitalizacijom
- značajno poboljšanje kvaliteta života pacijenata.



Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Indikacije smjernice. Matušin M (ur.) [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje; 2019 [pristupljeno 24. 10. 2019.]. Dostupno na: <https://www.hzzp.hr/indikacije-smjernice>.

*Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert J, Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel JF. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol* 2018;11:1558-70.*

PharmaeXpert

Autoimune bolesti i farmakoterapija

Doc. Dr.sc. Arijana Meštrović, Mpharm, FFIP

