

Prof.dr.sc. Romana Čeović

Klinika za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Veliki napredak u razumijevanju imunopatogeneze psorijaze posljednjih desetljeća, kao i razvitak novih biotehnoloških metoda, omogućio je razvitak bioloških lijekova za liječenje psorijaze. Biološki lijekovi su protutijela i fuzijski proteini sintetizirani rekombinantnom DNK tehnologijom koji blokiraju specifične molekularne ciljeve. Predviđeni su za liječenje srednje teških do teških oblika kronične plak psorijaze kod bolesnika koji nisu reagirali (ili ne podnose ili imaju kontraindikaciju) na najmanje dva različita sustavna lijeka, uključujući PUVA terapiju, retinoide, ciklosporin i metotreksat. Prije liječenja biološkim lijekovima sa sigurnošću treba isključiti aktivnu i latentnu tuberkulozu (TBC), druge teške infektivne bolesti, demijelinizirajuću bolest, malignom, kongestivnu srčanu bolest i trudnoću.

Moderni biološki lijekovi najviše se primjenjuju kod imunski posredovanih bolesti u reumatologiji, gastroenterologiji, dermatologiji te u onkologiji. Budući da je psorijaza imunski posredovana kožna bolest čija je patogeneza dobro istražena, psorijaza je postala i prvi cilj primjene bioloških lijekova u dermatologiji. U terapiji psorijaze danas se primjenjuje više skupina bioloških lijekova: antagonisti TNF- α (adalimumab, etanercept i infliksimab), antagonist IL 12/23 (ustekinumab), antagonisti IL-17A (secukinumab, ixekizumab) te antagonist IL-23 (guselkumab, risankizumab; stranica 3).

INDIKACIJE ZA PRIMJENU BIOLOŠKIH LIJEKOVA U LIJEČENJU PSORIJAZE

Biološki lijekovi indicirani su u liječenju srednje teške do teške kronične plak psorijaze odraslih bolesnika, koji ne reagiraju ili ne podnose ili imaju kontraindikacije na najmanje dva različita ranije primijenjena sustavna lijeka uključujući PUVA terapiju, retinoide, ciklosporin i metotreksat. Srednje-teška do teška kronična plak psorijaza definirana je PASI (Psoriasis Area and Severity Index) vrijednošću 10 ili većom, ili BSA (Body Surface Area) vrijednošću 10% ili većom (ukoliko nije moguće odrediti PASI vrijednost) ili kvalitetom života iskazanom vrijednošću DLQI (Dermatological Quality of Life Index) većom od 10. Prije uvođenja bioloških lijekova u terapiju, potrebno je izračunati PASI i/ili BSA vrijednost te indeks kvalitete života DLQI. Kod svake sljedeće kontrole potrebno je ponovno izračunati PASI i/ili BSA vrijednosti te indeks kvalitete života DLQI kako bi se procijenila učinkovitost liječenja. Nakon prva tri mjeseca potrebno je postići najmanje 50% poboljšanje PASI vrijednosti, te poboljšanje DLQI vrijednosti veće od 5 bodova. Nakon šest mjeseci potrebno je postići najmanje 75% poboljšanje PASI vrijednosti, ili najmanje 50% poboljšanje PASI vrijednosti uz pad DLQI vrijednosti ispod 5. Ne postigne li se učinkovitost liječenja prema navedenim parametrima potrebno je ponovo razmotriti najprikladniji način liječenja dotičnog bolesnika.

Pri donošenju odluke o načinu liječenja valja uzeti u obzir i bolesnikovu dob, radnu sposobnost te opće stanje bolesnika. U bolesnika s udruženim psorijatičnim artritismom nužan je timski pristup i suradnja s reumatologom i fizijatrom te prema potrebi stručnjacima drugih specijalnosti.



PROBIR BOLESNIKA ZA LIJEČENJE BIOLOŠKOM TERAPIJOM

Svi bolesnici moraju obaviti klinički pregled uz detaljnu anamnezu i pretrage koje su navedene na stranici 3. Bolesnika treba informirati o mogućim nuspojavama lijeka.

Mjerila za isključenje su:

- preosjetljivost na biološki lijek ili na bilo koju od pomoćnih tvari
- aktivna tuberkuloza; bolesnik sa latentnom tuberkulozom mora primiti antituberkulostatsku terapiju prije početka liječenja biologicima
- NYHA (New York Heart Association grade) III/IV razred kongestivne bolesti srca
- anamneza limfoproliferativnih i drugih malignih bolesti u posljednjih 5 godina, isključujući epidermalne maligne tumore
- aktivne infekcije
- hepatitis B, C i HIV
- anamneza neke demijelinizirajuće bolesti
- trudnice i dojilje.

NUSPOJAVE LIJEČENJA BIOLOŠKIM LIJEKOVIMA

Kod liječenja psorijaze biološkim lijekovima mogu se razviti brojne nuspojave od kojih navodimo najvažnije. Biološki lijekovi mogu imati potencijal povećanja rizika infekcija i ponovnog aktiviranja latentnih infekcija. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su primali biološke lijekove primijećene su ozbiljne bakterijske, gljivične i virusne infekcije. Liječenje antagonistima IL-17A povezano je sa povećanom stopom gljivičnih infekcija. Potreban je oprez kod razmatranja primjene u bolesnika s kroničnom infekcijom ili kod anamneze povratne infekcije. Bolesnike treba uputiti da traže liječnički savjet ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na infekciju.

Kod bolesnika liječenih antagonistima TNF- α primijećeno je pogoršanje demijelinizirajućih bolesti centralnog nervnog sustava te razvitak autoprotutijela (ANA, anti-dsDNA) i u rijetkim slučajevima sindrom nalik lupusu.

Kod primjene infliksimaba postoji mogućnost pojave infuzijskih reakcija. Terapiju treba davati u kontinuitetu svakih 8 tjedana kako bi se spriječile infuzijske reakcije koje su moguće kod povremenih i nedosljednih davanja.

Kombinacija infliksimaba i metotreksata može spriječiti stvaranje antitijela na infliksimab.

Potreban je oprez kada se antagonisti IL-17A propisuju bolesnicima s upalnom bolešću crijeva, uključujući Chronovu bolest i ulcerozni kolitis; te se bolesnike treba pažljivo nadzirati.

Ako se pojavi anafilaktička ili druge ozbiljne alergijske reakcije, primjenu biološkog lijeka treba odmah prekinuti i započeti s odgovarajućim liječenjem.

Treba naglasiti da se koristi i rizici pojedinih bioloških lijekova međusobno donekle razlikuju pa od liječnika koji propisuje lijek treba doznati važne informacije o njegovu djelovanju i nuspojavama.

Bolje razumijevanje imunopatogeneze psorijaze omogućilo je razvoj biološki specifičnih lijekova koji učincima na citokine pružaju novi koncept liječenja psorijaze. Primjenom bioloških lijekova postiže se bolji terapijski odgovor i povećava kvaliteta života oboljelih u usporedbi sa konvencionalnom terapijom. U Republici Hrvatskoj za liječenje psorijaze registrirani su sljedeći biološki lijekovi: antagonisti TNF α : adalimumab, etanercept, infliksimab, antagonist IL12/23 ustekinumab, antagonisti IL-17A (secukinumab, ixekizumab) te antagonist IL-23 (guselkumab).

Uz biološke lijekove danas se u liječenju psorijaze i psorijatičnog artritisa primjenjuju i bioslični lijekovi koji su vrlo slične kopije originalnog biološkog lijeka za koje proizvođač dokaže visoko sličan učinak i profil nuspojava. Sve biološke i bioslične lijekove pacijenti primaju u injekcijama, najčešće potkožno, a neke i venski.

Uz navedene oblike liječenja u današnjoj suvremenoj terapiji psorijaze primjenjuju se i tzv. ciljane male molekule koje blokiraju signalne putove unutar upalnih stanica koji su važni za proizvodnju upalnih molekula. To je lijek apremilast koji se uzima u obliku tableta. Lijek apremilast registriran je u Republici Hrvatskoj za liječenje psorijaze i psorijatičnog artritisa.

ZAKLJUČAK

Djelotvornost bioloških lijekova potiče entuzijazam za njihovu primjenu. Istovremeno, zbog mogućih popratnih pojava i rizika njihove primjene te visoke cijene presudan je pažljiv odabir bolesnika kojima će se ovi lijekovi propisati. Hrvatsko dermatovenerološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora (HDD HLZ-a) donijelo je smjernice za dijagnostiku i liječenje bolesnika s plak-psorijazom sukladno europskim i svjetskim smjernicama, a s ciljem postizanja optimalne učinkovitosti i sigurnosti liječenja.

Kao i za ostale lijekove za pravu ocjenu koristi i rizika treba pričekati da se prikupe podaci za veći broj bolesnika koji ove lijekove koriste kroz duže vrijeme.



Javnozdravstvena kampanja Društva psorijatičara Hrvatske
"Mi možemo sve"
iz 2018.godine o važnosti adekvatne i pravovremene terapije.

BIOLOŠKI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE PSORIJAZE I PSORIJATIČNOG ARTRITISA

TNF α antagonisti



Adalimumab
Etanercept
Infliximab

Interleukin 12/23 antagonist



Ustekinumab

Interleukin 17- A antagonist



Secukinumab
Ixekizumab

Interleukin 23- antagonist



Guselkumab

PRETRAGE KOJE JE POTREBNO UČINITI PRIJE POČETKA LIJEČENJA PSORIJAZE BIOLOŠKIM LIJEKOVIMA

- Procjena težine bolesti (PASI zbroj, BSA, DLQI)
- Dijagnosticiranje event. kontraindikacija za primjenu biološke terapije kroz detaljnu anamnezu i klinički pregled te određivanje daljnje dijagnostike prema indikacijama
- Kardiovaskularni pregled prema potrebi
Ehokardiogram kod NYHA stupanj I i II
- Neurološki pregled prema potrebi
Isključiti demijelinizirajući proces
- Infekcije
Uzeti u obzir rizične faktore za tuberkulozu; anamneza spolnih bolesti, anamneza uzimanja droge i transfuzija krvi; bilo koja kronična ili postojeća infekcija
- Maligne bolesti
Postojeće i preboljele maligne bolesti
- Procjena latentne tuberkuloze
Quantiferon TB test
- Pretrage krvi
- KKS
- Kreatinin, urea, elektroliti
- Jetreni enzimi
- Hepatitis B,C
- HIV
- Autoantitijela (antinuklearna antitijela)
- Urin
pregled urina
test na trudnoću
- Radiologija
Rtg srca i pluća

Javnozdravstvena kampanja
Društva psorijatičara Hrvatske
"Mi možemo sve"
iz 2018.godine o važnosti
adekvatne i pravovremene
terapije.



UZ PODRŠKU
GRADA ZAGREBA



ŠTO JE PACIJENTU POTREBNO ZA SURADLJIVOST U LIJEČENJU?

Uspjeh svakog liječenja je u izravnoj povezanosti s pravilnim odabirom dokazano djelotvornog i sigurnog lijeka, ali isto tako i s kvalitetom pridržavanja bolesnika uputama liječnika ili ljekarnika o pravilnom uzimanju lijeka (suradnja).

Uz pojam suradljivosti ili suradnje bolesnika (engl. compliance), nadovezuju se još dva pojma: ustrajnost (engl. persistence) i pridržavanje (engl. adherence).

Suradnja bolesnika ovisi o pridržavanju, što znači da bolesnik svaki dan uzima lijek kako je preporučeno i ustrajnosti, što podrazumijeva da bolesnik redovito kroz dulji vremenski period uzima propisanu terapiju. Poseban su problem bolesnici od kroničnih bolesti koji moraju godinama ili čak doživotno uzimati veći broj lijekova.

Uzimanja lijeka pacijenti trebaju priopćiti svom liječniku, što se rijetko radi.

Samo 1/2 pacijenata uzima propisani lijek prema uputi.

Najčešći razlozi loše suradljivosti su:

*učestalo doziranje

*negiranje bolesti

*nedovoljno razumijevanje terapijske koristi

*cijena lijeka...

Postoji još niz razloga nesuradljivosti.

SURADLJIVOST U LIJEČENJU

Prije početka liječenja bolesnici bi trebali:

- dobiti jasnu i njima razumljivu informaciju od svog liječnika ili ljekarnika o razlogu za primjenu lijeka
- biti upoznati sa načinom njegova djelovanja
- biti upoznati sa načinom i trajanjem uzimanja
- mogućim nuspojavama, kontraindikacijama
- mogućim interakcijama s hranom, pićem ili drugim lijekovima koje bolesnik istovremeno uzima
- mogućnosti uzimanja lijeka za vrijeme upravljanja vozilima ili strojevima itd.

Također je posebno važno savjetovati specijalne skupine bolesnika (starije osobe, trudnice, dojilje) o koristima i eventualnim rizicima primjene lijeka.

Liječnik i ljekarnik trebaju bolesniku pružiti objašnjenja vezana uz djelovanje lijeka na bolesniku razumljiv način.

Potrebno je da bolesnik dobije jasnu informaciju i o mogućim nuspojavama.

Važna je i informacija o načinu kako bolesnik može sam utjecati na spriječavanje nastanka nuspojava ili na smanjenje njihova intenziteta i učestalosti, kao i o postupcima koje treba primijeniti ako do nuspojava dođe. Motiviranje bolesnika na ustrajnost u liječenju je od velikog značaja.

Primjena lijekove koji se koriste samo jedanput dnevno znatno pomaže boljoj suradnji bolesnika (pogotovo ako se koriste duže vrijeme ili doživotno).

Potrebno je periodičko provjeravanje suradnje češćim kontrolnim pregledima ili drugim načinima provjere.

Uključivanje članova obitelji u brigu za oboljelog također može biti korisno i pridonijeti boljoj suradnji bolesnika u procesu liječenja (posebno značajno za psihičke bolesnike).

IZVOR	RAZLOG
PACIJENT	Apatija Strah od lijekova (npr. nuspojave, ovisnost) Negiranje bolesti Financijski problemi Zaboravljivost Krivo shvaćanje preskripcije Nevjera u djelotvornost Fizičke smetnje (npr. gutanja, otvaranja bočica, podizanja recepta) Smanjenje, kolebanje ili nestanak simptoma
LIJEK	Nuspojave (stvarne ili umišljene) Složene sheme (npr. učestalo doziranje, puno lijekova) Restriktivna upozorenja (npr. izbjegavati alkohol ili sir) Sličan izgled lijekova Neugodan okus ili miris

Djeca pokazuju slabiju suradljivost od odraslih.

Roditelji nerijetko ne razumiju terapijske upute, a nakon 15 min zaborave oko 1/2 informacija koje im je pružio liječnik.

Terapijska je suradljivost najlošija u kroničnim stanjima koja zahtijevaju složeno i dugotrajno liječenje.



izvor:

<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/klinicka-farmakologija/temelji-farmakoterapije/terapijska-suradljivost>

<http://ordinacija.vecernji.hr/zdravlje/ohr-savjetnik/vaznost-suradnje-bolesnika-i-lijecnika/>