Biološki lijekovi u liječenju vulgarne psorijaze

Omazić, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:913982

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marija Omazić

Biološki lijekovi u liječenju vulgarne psorijaze

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Romane Čeović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD 1
   1.1. Povijest 1
   1.2. Epidemiologija 1
   1.3. Etiopatogeneza 2
   1.4. Histologija 3
   1.5. Klinička slika 3
   1.6. Osobitosti nekih lokalizacija psorijaze 5
   1.7. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza 5
   1.8. Liječenje 6
2. PROBIR BOLESNIKA ZA LIJEČENJE BIOLOŠKIM LIJEKOVIMA 8
3. BIOLOŠKI LIJEKOVI 10
   3.1. Antagonisti TNF-α 11
      3.1.1. Adalimumab 11
      3.1.2. Infliksimab 15
      3.1.3. Etanercept 21
   3.2. Antagonist IL12/23 27
      3.2.1. Ustekinumab 27
4. ZAKLJUČAK 32
5. ZAHVALE 33
6. LITERATURA: 34
7. ŽIVOTOPIS 37

SAŽETAK

Naslov rada: Biološki lijekovi u liječenju vulgarne psorijaze

Studentica: Marija Omazić

Vulgarna psorijaza je najčešći oblik psorijaze, kronične bolesti kože koja zahvaća 1-3% svjetske populacije. Psorijaza značajno utječe na kvalitetu života oboljelih. Uz lokalne pripravke u liječenju psorijaze primjenjuju se fototerapija i sustavna terapija. U liječenju srednje teških do teških oblika psorijaze danas se primjenjuje konvencionalna sustavna i biološka terapija. Liječenje se uvijek počinje konvencionalnom sustavnom terapijom koja prema sadašnjim smjernicama za liječenje psorijaze uključuje fotokemoterapiju, retinoide, metotreksat i ciklosporin. Kod bolesnika kod kojih konvencionalna sustavna terapija ne pokazuje zadovoljavajući terapijski učinak ili je kontraindicirana, može se primijeniti biološka terapija. Biološki lijekovi su lijekovi sintetizirani rekombinantnom DNA tehnologijom, a djeluju na specifične molekularne ciljeve. Biološki lijekovi su relativno novi lijekovi u liječenju psorijaze sa desetogodišnjim iskustvom primjene. Razumijevanje djelovanja bioloških lijekova i njihovih nuspojava od velike je važnosti za liječnike te se stoga probir pacijenata kod kojih se planira uvesti ova terapija mora provesti oprezno i u skladu sa smjernicama. U trenutku pisanja ovog rada u Republici Hrvatskoj za liječenje vulgarne psorijaze registrirane su dvije skupine bioloških lijekova - antagonisti TNF-α (adalimumab, infliksimab i etanercept) te antagonist IL12/23 (ustekinumab). Pri njihovoj primjeni obvezan je redoviti nadzor dermatologa, praćenje laboratorijskih nalaza i stupnja eventualnog poboljšanja kožnih lezija pomoću PASI zbroja i indeksa kvalitete života. U tijeku su brojna istraživanja u liječenju vulgarne psorijaze biološkim lijekovima.

Ključne riječi: vulgarna psorijaza, biološki lijekovi, adalimumab, infliksimab, etanercept, ustekinumab

SUMMARY

Title: Biological agents in the treatment of vulgar psoriasis

Student: Marija Omazić

Vulgar psoriasis is the most common type of psoriasis, chronic skin disease which affects 1-3% of the world population. Psoriasis significantly affects the quality of life of a patient. Besides local preparations, in treatment of psoriasis phototherapy and systemic therapy are used. In treatment of moderate-to-severe psoriasis, conventional systemic therapy and biologic therapy are used today. Treatment always starts with conventional systemic therapy which, according to current guidelines for the treatment of psoriasis, includes photochemotherapy, retinoids, methotrexate and cyclosporine. In patients that do not achieve satisfying therapeutic effect with conventional systemic treatment, or they have a contraindication, biological therapy may be used. Biological agents are drugs synthesized by recombinant DNA technology and they act on specific molecular targets. Biological agents are relatively new drugs, with 10-year experience of use. Understanding the mechanisms of action of biological agents and their adverse events is very important for medical doctors and because of that screening of the patients that are considered to undergo biological therapy must be done with caution and in accordance with the guidelines. At the time of writing this thesis, two categories of biological agents are registered for the treatment of vulgar psoriasis in Croatia - TNF-α antagonists (adalimumab, infliximab and etanercept) and IL12/23 antagonists (ustekinumab). When these are used, regular supervision of dermatologist, laboratory tests and assessment of level of possible skin improvements by PASI index and Quality of Life index must be done. Numerous trials in progress are studying the treatment of vulgar psoriasis by biological agents.

Key words: vulgar psoriasis, biological agents, adalimumab, infliximab, etanercept, ustekinumab

1. UVOD

Psorijaza je kronična, upalna, recidivirajuća bolest kože koja često narušava kvalitetu života oboljelih. Klinički se očituje eritematoznim, ljuskavim lezijama na koži, a može biti povezana i s artritisom i/ili zahvaćati nokte. Najčešći oblik je vulgarna psorijaza (stacionarna, plak psorijaza) – *psoriasis vulgaris*. Ostali oblici su kapljičasta (*guttata*), pustulozna, eritrodermijska i inverzna psorijaza (Weigle & McBane, 2013).

Psorijaza se razvija na temelju nasljedne sklonosti. Obilježje psorijaze je keratinocitna hiperproliferacija i infiltracija epidermisa, odnosno dermisa upalnim stanicama uključivši T-stanice i neutrofile (Pašić, 2008).

1.1. Povijest

Naziv psorijaza dolazi od grčke riječi *psora*, što je označavalo promjene na koži praćene svrbežom. Budući da su kožne promjene kod psorijaze podsjećale na one izazvane leprom, te dvije bolesti su se često mijenjale što je u povijesti dovodilo do nepotrebne socijalne stigmatizacije i izolacije oboljelih od psorijaze. Bečki dermatolog Ferdinand von Hebra 1841. godine prvi je psorijazu opisao kao jedinstveni klinički entitet.

Malobrojni podaci o terapiji psorijaze postoje već iz antičkih vremena. O pravim iskustvima u liječenju psorijaze može se govoriti tek otkada je počela podjela i proučavanje psorijaze, to jest početkom devetnaestog stoljeća. Prvi lijek koji se koristio za liječenje psorijaze bio je arsen. Sredinom devetnaestog stoljeća u liječenju psorijaze najviše su se koristile živine otopine (Seiden, 2013).

1.2. Epidemiologija

Učestalost psorijaze iznosi oko 1-3% svjetske populacije. U skandinavskim zemljama je učestalost nešto veća, primjerice u Švedskoj iznosi 2,8%, dok je kod Eskima i američkih Indijanaca gotovo nema. U Hrvatskoj je učestalost psorijaze 1,2% do 1,5% (Pašić, 2008).

U Sjedinjenim Američkim Državama prevalencija psorijaze među odraslima iznosi 3,2%. Najveća je kod bijele rase (3,6%), slijede afroamerička (1,9%), hispanska (1,6%) te ostale (1,4%) (Rachakonda i sur., 2014).

Bolest jednako pogađa muškarce i žene te je primijećena bimodalna distribucija pojave bolesti - između 15 i 30 godina te između 50 i 60 godina (Balato i sur., 2012).

1.3. Etiopatogeneza

Uzrok i patogeneza psorijaze nisu u potpunosti razjašnjeni, te se bolest smatra posljedicom više faktora – genetskih, imunoloških i okolišnih. Psorijaza je upalna bolest posredovana T-stanicama, koja također ima za posljedicu neke druge sistemske poremećaje – povišen kardiovaskularni rizik te dijabetes. Ključnu ulogu igraju poremećaj urođene i stečene imunosti te defekt keratinocita (abnormalna proliferacija i diferencijacija) što dovodi do proizvodnje proupalnih medijatora te na koncu do karakterističnih promjena psorijatične kože (Batycka-Baran i sur., 2014).

Poznato je da neki čimbenici okoliša mogu pogoršati promjene na koži. Najčešći provocirajući čimbenici su infekcije, stres te neki lijekovi (litij, beta blokatori, antimalarici). Psorijatični artritis je upalna bolest koja zahvaća ligamente, tetive, fascije i zglobove. Od psorijatičnog artritisa boluje 8-30 % bolesnika sa psorijazom. Rana pojava artritisa često znači lošiju prognozu. Nasljedni čimbenici imaju važnu ulogu u nastanku bolesti. Kod jednojajčanih blizanaca podudarnost za psorijazu je 90%, dok je kod dvojajčanih blizanaca 30%. Ako jedan roditelj boluje od psorijaze vjerojatnost da oboli dijete je 10-20%, a ako boluju oba roditelja, vjerojatnost raste na 50%. Prihvaćeno je da se kod psorijaze radi o multifaktorskom odnosno poligenskom načinu nasljeđivanja. Za nastanak bolesti bitni su geni kao i čimbenici iz okoliša. Neki od tih gena su geni unutar HLA sustava tkivne kompatibilnosti. Primjerice, uočeno je da se HLA-B13 i HLA-B17 haplotipovi značajno učestalije nalaze kod bolesnika sa psorijazom. Na temelju dobi pojave psorijaze kao i povezanosti s HLA, danas su definirana dva tipa nepustulozne psorijaze: tip I (obilježen ranom pojavom bolesti, prije četrdesete godine života) i tip II (psorijaza počinje kasnije, nakon četrdesete godine života). Tip I je udružen s HLA-Cw6, HLA-B13, HLA-DR7. Oko dvije trećine bolesnika boluje od psorijaze tipa I, a znakovita je obiteljska učestalost psorijaze. Kod tipa II je udruženost s HLA slabo izražena, a obiteljska pojava bolesti je rijetka (Pašić, 2008).

Pokretač psorijatičnog procesa su limfociti T čiji infiltrat prethodi hiperproliferaciji epidermalnih keratinocita. Ubrzana proliferacija epidermisa je posljedica imunoreakcije na još nedovoljno definiran epidermalni, dermalni ili cirkulirajući antigen. Aktivirani limfociti T luče citokine tipa 1, interleukin 2 (IL-2), interferon-γ (IFN-γ) i čimbenik tumorske nekroze-α (TNF-α). U psorijazi

imunoreakcija ne prestaje nakon uklanjanja antigena, nego se trajno nastavlja unutar određenih područja kože. Antigeni koji potiču nastanak psorijaze nisu još u potpunosti definirani. Dokazano je da psorijatični proces mogu potaknuti superantigen β-hemolitičkog streptokoka i neki keratini (Pašić, 2008).

1.4. Histologija

Kod vulgarne psorijaze se tipične promjene nalaze u epidermisu, papilarnom sloju i u gornjem dermisu. Akantotični epidermis je zadebljan četiri do pet puta. Na vrhovima papila epidermis je sveden tek na nekoliko slojeva stanica. Odsutan je zrnati sloj zbog poremećene diferencijacije. Parakeratoza je izražena što se očituje prisutnošću jezgri u proširenom rožnatom sloju. Unutar parakeratotičnog epidermisa vidljivi su Munroovi mikroapscesi. U izduženim papilama često se vidi perivaskularni upalni infiltrat kojega čine histiociti, limfociti i polimorfonukleari. Kapilare su proširene. U dermisu se također nalazi upalni infiltrat kojega čine histiociti, limfociti i mastociti (Pašić, 2008).

Geni koji su normalno izraženi samo u bazalnom sloju, integrini, kod psorijatične kože su izraženi u zadebljalom spinoznom sloju. Keratinociti u psorijatičnoj leziji proizvode proteine koji privlače leukocite te mitogene endotelnih stanica (VEGF, PDGF) koji dovode do angiogeneze (Roberson & Bowcock, 2010).

1.5. Klinička slika

Pustulozna i plak psorijaza (vulgarna) su dva oblika bolesti koja razlikujemo temeljem kliničke slike. 80% bolesnika boluje od vulgarne psorijaze, od toga 80% boluje od blage do srednje teške bolesti, dok je 20% onih sa srednje teškim i teškim oblicima bolesti. Vulgarna psorijaza se može podijeliti na kroničnu stacionarnu bolest i akutnu eruptivnu (Kaštelan i sur., 2013).

Temeljna promjena u psorijazi je oštro ocrtana papula ili plak sa srebrnasto-bjeličastim, lako lomljivim ljuskama na površini. Ako se ljuske pokušaju skinuti, primjerice drvenim štapićem, doima se kao da se skidaju slojevi s voštane svijeće, pa se tako ta pojava naziva "fenomen voštane svijeće". Daljnjim skidanjem ljuski uklanja se posljednji sloj epidermisa te se može vidjeti sitno točkasto krvarenje koje je porijeklom iz kapilara u vrhovima papila. Pojava se naziva Auspitzov fenomen. Mitotička aktivnost keratinocita bazalnog sloja epidermisa je povećana u psorijazi. Keratinocitima za prelazak iz bazalnog sloja u rožnati sloj treba samo tri do pet dana, za

razliku od normalne kože gdje taj proces traje 28 do 30 dana. Posljedica toga je poremećena diferencijacija keratinocita što je karakteristika psorijaze (Pašić, 2008).

Vulgarnu psorijazu karakteriziraju solitarni eritematoskvamozni plakovi na predilekcijskim mjestima koji mogu trajati mjesecima ili godinama. Nakon unutarnjeg ili vanjskog poticaja moguće je širenje i generalizacija kožnih lezija (Kaštelan i sur., 2013).

Eritematoskvamozna žarišta su veličine kovanog novca (*psoriasis nummularis*) i veća (*psoriasis in placibus*), koja mogu međusobno konfluirati te nastaju velika psorijatična žarišta koja su katkad nalik na zemljovid (*psoriasis geographica*). Predilekcijska mjesta tog oblika psorijaze su laktovi, koljena, vlasište, pogotovo retroaurikularna, periumbilikalna te lumbalna regija (Pašić, 2008).

Kapljičasta psorijaza (eruptivna, *psoriasis guttata*) se često javlja u mlađoj životnoj dobi, obično 1 ili 2 tjedna nakon tonzilitisa uzrokovanog β-hemolitičkim streptokokom te može vremenom prijeći u vulgarnu psorijazu. Kod ovog oblika se na trupu i proksimalnim dijelovima esktremiteta nalaze sitne lezije (do 1,5 cm promjera) (Kaštelan i sur., 2013).

Psoriasis erythrodermica je oblik psorijaze koji zahvaća cijelu kožu, uključivši i lice te dlanove, stopala i nokte. Često prevladava jak eritem i sitno pitirijaziformno ljuštenje. Ovaj oblik se može razviti naglo ili postupno iz vulgarne psorijaze. Često je prisutan jak svrbež. U bolesnika s eritrodermijskom psorijazom mogu se uočiti povećani limfni čvorovi kao izraz dermatopatske limfadenopatije. Prisutni su i opći poremećaji, uzrokovani gubitkom tekućine i bjelančevina zbog jakog ljuštenja te gubitkom topline zbog jake upale kože. Bolesnike s ovakvim oblikom psorijaze je potrebno zbog toga često bolnički zbrinuti (Pašić, 2008).

Kod pustulozne psorijaze (*psoriasis pustulosa*) su upalne promjene i sklonost eksudaciji jako izražene, te mikroskopski vidljivi mikroapscesi postaju makroskopski vidljive pustule (Pašić, 2008).

Karakterističan je nalaz sterilnih pustula čiju histološku podlogu čine Munroovi mikroapscesi. Nekoliko je oblika pustulozne psorijaze: generalizirana ili von Zumbusch tip (najteži oblik, naglo izbijanje pustula, visoka tjelesna temperatura, opća slabost), *psoriasis vulgaris cum pustulatione*, *psoriasis pustulosa palmoplantaris* (pustule na dlanovima i/ili stopalima) te *acrodermatitis continua suppurativa* (vrlo rijetka, brojne pustule akralne regije ponekad uz gubitak noktiju i oštećenje distalnih falangi) (Kaštelan i sur., 2013).

1.6. Osobitosti nekih lokalizacija psorijaze

Psorijaza vlasišta (*psoriasis capillitii*) očituje se oštro ocrtanim, često infiltriranim eritematoskvamoznim žarištima u predjelu vlasišta. U bolesnika s jako izraženom seborejom nije uvijek jednostavno razlikovati seboroični dermatitis od psorijaze vlasišta, osobito ako nema psorijatičnih promjena na drugim predjelima kože. Obično se ne nalazi opadanje vlasi, iako je ono moguće pri jakom ljuštenju vlasišta u eritrodermijskoj i pustuloznoj psorijazi (Pašić, 2008).

Intertriginozna psorijaza (*psoriasis inversa*) je, kao što samo ime kaže, oblik koji zahvaća intertriginozna područja (aksile, ingvinalna, submamarna, perianalna regija) gdje zbog vlažnosti i topline dolazi do gubitka ljuskica te su lezije oštro ograničene, eritematozne i infiltrirane (Kaštelan i sur., 2013).

Psorijaza genitalne regije najčešće se očituje promjenama u predjelu glansa penisa gdje se nalaze oštro ocrtana, eritematozna, blago infiltrirana žarišta s blago naznačenim ljuštenjem (Pašić, 2008).

Psorijaza dlanova i stopala se očituje hiperkeratozom i deskvamacijom te ragadama u predjelu dlanova i stopala (Pašić, 2008).

Nokti su često zahvaćeni psorijazom (30 do 50% bolesnika sa psorijazom te 70% bolesnika sa psorijatičnim artritisom). Promjene mogu zahvaćati maticu nokta, nokatnu ploču ili paronihijalni predio. Promjene u matici nokta najčešće se očituju punktiformnim udubinama na površini nokta (*psoriasis punctata unguinum*). Uzrok tome je psorijatični proces u matici nokta. Nokatna ploča često je zahvaćena subungualnim psorijatičnim promjenama promjera nekoliko milimetara, koje na površini uzrokuju žućkaste "uljne mrlje" (Pašić, 2008).

1.7. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Pri postavljanju dijagnoze psorijaze služimo se prije svega anamnestičkim podacima (od osobite važnosti je obiteljska anamneza psorijaze i/ili psorijatičnog artritisa) te kliničkom slikom. Auspitzov fenomen je pouzdan znak psorijaze. Za postavljanje dijagnoze psorijaze ključna je klinička slika, a potvrđuje se histološkim nalazom (Kaštelan i sur., 2013).

Diferencijalnodijagnostički, kod vulgarne psorijaze u obzir dolaze numularni egzem, dermatofitije te rani stadij neki kožnih limfoma (*mycosis fungoides*). U *guttata* psorijaze treba misliti na *pityriasis rosea, pityriasis lichenoides et varioliformis acuta,* sekundarni

psorijaziformni sifilis te dermatofitije. Eritrodermijsku psorijazu treba razlikovati od eritrodermija nastalih na temelju atopijskog dermatitisa, alergije na lijekove, generaliziranog kontaktnog alergijskog dermatitisa, eritrodermijskog oblika limfoma kože te Sézaryjeva sindroma. Psorijatične promjene u intertriginoznim predjelima treba razlikovati od intertriginozne kandidijaze te kontaktnog dermatitisa. Psorijatične promjene na noktima treba razlikovati od onihomikoza, u čemu može pomoći nativni mikološki preparat i mikološka kultura. Psorijatične promjene na licu i vlasištu treba razlikovati od seboroičnog dermatitisa. Tu je osobito važno kliničko razlikovanje, budući da histološko razlikovanje takvih dermatoza na vlasištu i licu u nekim slučajevima nije pouzdano. Kod psorijatičnih promjena u predjelu dlanova i stopala potrebno je isključiti dermatomikozu, kontaktni alergijski dermatitis te nasljedne palmo-plantarne keratodermije (Pašić, 2008).

1.8. Liječenje

Prije početka liječenja nužno je odrediti težinu bolesti, a to se učini primjenom zbroja PASI (Psoriasis Area Severity Index, procjenjuje površinu kože zahvaćenu lezijama te stupanj eritema, deskvamacije te infiltracije kožnih lezija), BSA (Body Surface Area, procjenjuje površinu tijela zahvaćenu lezijama prema zbroju površina dlana) i DLQI (Dermatological Quality of Life Index, pokazatelj je utjecaja bolesti na svakodnevni život bolesnika pomoću 10 pitanja) (Kaštelan i sur., 2013).

Bolest se svrstava u blagu (zahvaća manje od 2% tijela), srednje tešku (zahvaća od 2% do 10% površine tijela) te tešku psorijazu (više od 10% površine tijela, BSA više od 10%). Sustavna terapija se uvodi uobičajeno prema "pravilu desetke", tj. kada je PASI >10, BSA >10 ili DLQI >10 (Šitum i sur., 2011).

Budući da je tema ovog rada vulgarna psorijaza, u nastavku ću opisati samo liječenje vulgarne psorijaze.

Blaga psorijaza se liječi različitim lokalnim pripravcima – kortikosteroidi, vitamin D3, tazaroten, inhibitori kalcineurina, katrani. Srednje teška do teška bolest se liječi lokalnim pripravcima uz dodatak fototerapije te nekih oblika sustavne terapije – retinoidi, metotreksat i ciklosporin. Moguća je i primjena heliomarinoterapije, naftalanoterapije te psihosocijalne terapije. Prema važećim Smjernicama Hrvatskog dermatovenerološkog društva za dijagnostiku i liječenje vulgarne psorijaze (Kaštelan i sur., 2013), ukoliko bolesnik sa srednje teškom do teškom

psorijazom ne reagira i/ili ne podnosi i/ili ima kontraindikacije na najmanje dva ranije upotrijebljena lijeka sustavnog djelovanja (uključujući PUVA terapiju, retinoide, ciklosporin i metotreksat) u liječenje se uvode biološki lijekovi. Teška psorijaza se liječi uvijek sustavnom terapijom uz primjenu lokalnih pripravaka. Cilj liječenja je postići zadovoljavajuću vrijednost PASI zbroja i poboljšanje kvalitete života bolesnika. Učinkovitost liječenja se procjenjuje svakih 8 tjedana (Kaštelan i sur., 2013).

2. PROBIR BOLESNIKA ZA LIJEČENJE BIOLOŠKIM LIJEKOVIMA

Bolesnici kandidati za biološku terapiju najprije moraju obaviti klinički pregled, temeljitu anamnezu i pretrage navedene u tablici 1.

Tablica 1. Pretrage koje je potrebno učiniti prije početka liječenja psorijaze biološkim lijekovima.

Procjena težine bolesti (PASI, BSA, DLQI)
Dijagnosticiranje eventualnih 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 čimbenike za tuberkulozu; anamneza spolnih bolesti, anamneza uzimanja droge i transfuzija krvi; bilo koja kronična ili postojeća infekcija**
Maligne bolesti • **postojeće i preboljene maligne bolesti**
Procjena latentne tuberkuloze • **PPD test/ Quantiferon TB test**
Pretrage krvi • **KKS** • **kreatinin, ureja, elektroliti** • **jetreni enzimi** • **hepatitis B, C** • **HIV** • **autoantitijela (antinuklearna protutijela)**
Urin • **pregled urina** • **test na trudnoću**
Radiologija • **rendgen srca i pluća**

Prema: Čeović (2014), 6

Bolesnike je potrebno detaljno obavijestiti o nuspojavama bioloških lijekova. Određene skupine bolesnika nisu pogodne za liječenje biološkom terapijom. To su bolesnici koji su preosjetljivi na biološki lijek ili pomoćnu tvar u lijeku, bolesnici s aktivnom tuberkulozom (ako je prisutna

latentna infekcija potrebna je primjena antituberkulotskih lijekova), NYHA III i IV stadij kongestivne srčane bolesti, limfoproliferativne i druge maligne bolesti u posljednjih 5 godina (osim epidermalnih malignih tumora), aktivne infekcije, hepatitis B, C, HIV, demijelinizirajuća bolest, trudnice i dojilje (Čeović, 2014).

Još uvijek nije postignut konsenzus u vezi primjene nekih bioloških lijekova tijekom trudnoće i dojenja. Podaci koji se odnose na reprodukciju su vrlo ograničeni zato što – iz etičkih razloga – bolesnici koji planiraju imati djecu, trudnice te dojilje nisu uključeni u studije za izdavanje odobrenja lijeka. Prema najnovijim saznanjima biološki lijekovi prelaze placentu slično kao majčina protutijela. Liječenje trudnice u drugom tromjesečju može dovesti do porasta koncentracije lijeka u fetusu, a u trećem tromjesečju i do većih koncentracija nego u krvi majke, pogotovo ako je riječ o adalimumabu i infliksimabu. Imunoglobulini u novorođenčeta imaju duži poluživot, do 6 mjeseci (Grunewald & Jank, 2015).

3. BIOLOŠKI LIJEKOVI

Biološki lijekovi su protutijela i fuzijski proteini koji blokiraju specifične molekule, a dobiveni su primjenom rekombinantne DNA tehnologije.

Poznavanje uloge T-limfocita u patofiziologiji psorijaze je dovelo do razvoja bioloških lijekova koji ciljano djeluju na ključne korake patološkog procesa. Prva dva biološka lijeka za liječenje srednje teške do teške kronične plak psorijaze je 2003. godine odobrila američka *Agencija za hranu i lijekove* (*Food and Drug Administration* - FDA). Radilo se o alefaceptu (Amevive®) i efalizumabu (Raptiva®), koji su pokazali zadovoljavajući sigurnosni profil u kliničkim ispitivanjima i značajan pozitivan učinak na kvalitetu života bolesnika (Rich & Bello-Quintero, 2004). Međutim, nakon što je FDA zaprimila izvješća o pojavi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (inače rijetke, potencijalno fatalne demijelinizirajuće bolesti) kod pacijenata koji su primali efalizumab, u srpnju 2009. godine je spomenuti lijek povučen s tržišta Sjedinjenih Američkih Država (Kothary i sur., 2011). Etanercept (Enbrel®) je odobren za liječenje teških oblika psorijaze 2004. godine, a infliksimab (Remicade®) 2006. godine, nakon što su pokazali vrlo dobar terapijski učinak u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima. Uspjesi u liječenju psorijaze novootkrivenim lijekovima su potaknuli daljnja istraživanja koja su rezultirala odobrenjem adalimumaba (Humira®) 2008. godine te ustekinumaba (Stelara®) 2009. godine. Značajan je napredak ostvaren u svega desetak godina.

U tijeku su istraživanja brojnih novih lijekova za liječenje psorijaze. Primjerice, istražuju se sigurnosni profil i učinkovitost bioloških lijekova koji djeluju na IL-17 koji djeluje na keratinocite tako da potiče izlučivanje antimikrobnih peptida i kemokina koji privlače neutrofile i druge upalne stanice. Proupalne karakteristike IL-17 čine ga terapijskim ciljem za molekule koje bi mogle djelovati na imunološki poremećaj. Monoklonska protutijela koja se trenutno ispituju djeluju na IL-17RA (brodalumab) te na IL-17A (ixekizumab, secukinumab) (Gooderham i sur., 2015).

Danas su u Republici Hrvatskoj odobrena četiri biološka lijeka za liječenje psorijaze – antagonisti TNF-α (adalimumab, infliksimab i etanercept) i antagonist IL12/23 (ustekinumab) (Čeović, 2014).

3.1. Antagonisti TNF-α

3.1.1. Adalimumab

Adalimumab je rekombinantno monoklonsko protutijelo usmjereno protiv TNF-α (čimbenika nekroze tumora-α, engl. *tumor necrosis factor-α*). Veže se za topljive i transmembranske TNF-α molekule inhibirajući njihovu interakciju sa staničnim TNF-receptorima p55 i p75 te tako neutralizira djelovanje TNF-α (Čeović, 2014).

Radi se o humanom imunoglobulinu IgG1, a farmakoterapijski se ubraja u selektivne imunosupresivne lijekove. Osim što izravno blokira djelovanje TNF-α, adalimumab također djeluje na reakcije koje potiče i nadzire TNF-α pa posljedično dolazi do promjena u razinama adhezijskih molekula koje su odgovorne za migraciju leukocita (ELAM1, VCAM-1 i ICAM-1) (Kaštelan i sur., 2013).

Indikacije za primjenu adalimumaba su srednje teška do teška kronična plak psorijaza u odrasloj dobi koja ne reagira i/ili bolesnik ne podnosi i/ili ima kontraindikacije na najmanje dva različita ranije primijenjena sustavna lijeka te od nedermatoloških bolesti poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u dobi od 2 do 17 godina, Crohnova bolest u dobi od 6 do 17 godina te u odraslih, reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatični artritis, ulcerozni kolitis (Čeović, 2014; Uputa o lijeku: Humira® 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, 2013).

Način primjene je supkutani, i to 80 mg u nultom tjednu, zatim 40 mg u prvom tjednu te se nastavlja s 40 mg jednokratno svaka 2 tjedna. Ako nakon 16 tjedana nema kliničkog poboljšanja, potrebno je razmotriti korist daljnje primjene adalimumaba. Liječenje moraju provoditi liječnici s iskustvom u liječenju psorijaze. Prilikom primjene adalimumaba obavezna je prilagodba davanja drugih lijekova kao što su kortikosteroidi i/ili imunomodulirajući lijekovi. Liječnik educira bolesnika o tehnici samostalnog ubrizgavanja lijeka u potkožno tkivo (bedro, trbuh) (Kaštelan i sur., 2013; Čeović, 2014; Uputa o lijeku: Humira® 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, 2013).

Studija iz 2008. (van Lingen i sur., 2008) je pokazala da nakon 12 tjedana primjene adalimumab ima veći učinak nego metotreksat.

Rezultati komparativne studije (Saurat i sur., 2008) adalimumaba i metotreksata jasno ukazuju na bolji učinak adalimumaba. Studija je obuhvatila 281 bolesnika. 108 bolesnika su primali

adalimumab, a 110 metotreksat. Nakon 16 tjedana 79.6% bolesnika liječenih adalimumabom je postiglo ciljni PASI 75, što je bitno bolji učinak u usporedbi s 35.5% bolesnika liječenih metotreksatom. Statistički značajno više pacijenata liječenih adalimumabom (16.7%) nego onih liječenih metotreksatom (7.3%) postiglo je potpuno povlačenje bolesti. Odgovor je također bio brži kod adalimumaba, budući da je već u 4. tjednu došlo do 57%-tnog poboljšanja srednjeg PASI zbroja. Nuspojave su u obje grupe bile slične. Međutim, nuspojave koje su uzrokovale prekid studije su bile češće u grupi liječenih metotreksatom, primarno zbog štetnih učinaka istog na jetru.

Što se tiče kombinacijske terapije adalimumabom, nedavna komparativna studija (Takeshita i sur., 2014) pokazuje nešto bolju učinkovitost kombinacijskih terapija (uključujući kombinaciju adalimumaba i metotreksata) nego monoterapije metotreksatom u smanjivanju kožnih lezija, no ako je odgovor na terapiju definiran kvalitetom života, razlike među njima nema. Učinkovitost neke terapije u kliničkim ispitivanjima može ponekad biti precijenjena u odnosu na učinak koji se postiže u svakodnevnoj praksi.

Philipp et al. su retrospektivno istražili 39 slučajeva gdje je u liječenju primijenjena kombinacija adalimumaba s tradicionalnim sistemskim lijekovima za psorijazu, najčešće metotreksatom. 30 od 39 bolesnika su imali dobar ili odličan odgovor na terapiju te je zaključeno da navedena kombinacija lijekova nudi obećavajuće rezultate u liječenju teških oblika psorijaze (Philipp i sur., 2012).

Prema Bagelovoj studiji kombinacija adalimumaba i fototerapije kod nekih pacijenata sa srednje teškom do teškom psorijazom daje izvrsne rezultate. Istraživanje je obuhvatilo 20 pacijenata koji su tijekom 24 tjedna primali adalimumab, od toga su prvih 12 tjedana liječeni tri puta tjedno uskospektralnom UVB fototerapijom, a drugih 12 tjedana bez fototerapije. Polovica pacijenata su postigli PASI 75 nakon 4. tjedna, a 19 od 20 pacijenata su postigli_PASI 75 nakon 12. tjedna. Poboljšanja su bilježena sve do kraja praćenja, zaključno sa 24. tjednom, a ozbiljne nuspojave nisu zabilježene. Ovime je zaključio da je istodobna primjena adalimumaba i uskospektralne UVB fototerapije klinički učinkovita te se dobro podnosi u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom. (Bagel, 2011).

Postoji potencijalna uzročna povezanost između liječenja adalimumabom i pojave teških infekcija, neuroloških reakcija i zloćudnih bolesti. Kod 20% bolesnika u kliničkim ispitivanjima se pojavila reakcija na mjestu gdje je ubrizgan lijek. Takva lokalna reakcija je najčešće nuspojava

adalimumaba. Podložnost infekcija raste tijekom terapije adalimumabom. Najčešće su infekcije gornjeg dijela respiratornog trakta, bronhitis te urinarne infekcije, dok su od težih infekcija zabilježene najčešće septični artritis, pneumonija, erizipel, celulitis, postoperacijske infekcije, pijelonefritis te divertikulitis. Primjena adalimumaba se uglavnom nastavlja nakon saniranja infekcije. Pancitopenija, uključujući i aplastičnu anemiju, je rijetka nuspojava terapije antagonistima TNF-α. Što se tiče adalimumaba, rijetko se javljaju značajniji hematološki poremećaji kao što su npr. trombocitopenije i leukopenije. Rijetke su blaže alergijske reakcije, dok ozbiljne alergijske reakcije prilikom supkutane primjene nisu zabilježene. Ako ipak dođe do pojave teže alergijske reakcije ili anafilaktičke reakcije potrebno je odmah prestati s primjenom adalimumaba te primjereno zbrinuti pacijenta. Rijetko kad uslijed terapije antagonistima TNF-α može doći do pogoršanja demijelinizirajuće bolesti, primjerice multiple skleroze. Rizik za pojavu limfoma općenito je veći kod bolesnika koji boluju od dugotrajne upalne bolesti, tako da je otežana realna procjena rizika za zloćudne i limfoproliferativne bolesti u bolesnika koji su na terapiji antagonistima TNF-α. Infekcije ozbiljnijeg tijeka su češće kod starijih bolesnika, kao i sve druge nuspojave adalimumaba. Prekid terapije je potreban ako se razvije klinička slika koja upućuje na sindrom nalik lupusu s pozitivnim anti-dsDNA protutijelima, što je rijetka pojava (Kaštelan i sur., 2013).

Klinička istraživanja učinka adalimumaba na plodnost su vrlo ograničena. Postojeća saznanja ne ukazuju na negativan utjecaj lijeka na mušku niti na žensku plodnost. Adalimumab nije genotoksičan. Unatoč navedenom, zbog ograničenih podataka, savjetuje se korištenje kontracepcije tijekom terapije te tijekom 5 mjeseci od zadnje primjene lijeka (Grunewald & Jank, 2015).

Istraživanja primjene adalimumaba u trudnih žena nisu dokazala postojanje teratogenog učinka na plod tijekom prvog tromjesečja. Također nije zabilježena povišena učestalost pobačaja niti malformacija ploda. Tijekom drugog i trećeg tromjesečja adalimumab prelazi u fetalnu cirkulaciju, slično kao majčina IgG1 protutijela. U vremenskom razdoblju neposredno nakon poroda, izmjerene su više vrijednosti adalimumaba u krvi novorođenčadi nego odgovarajuće vrijednosti lijeka u krvi majki. Razlog tome je aktivni transport lijeka na stanicama trofoblasta. Djeca majki koje su primale adalimumab tijekom drugog i trećeg tromjesečja su imala veći rizik od infekcija. Djeci se ne daju živa cjepiva u razdoblju od 5 mjeseci od zadnje primjene

adalimumaba u trudnice. Djeca izložena adalimumabu in utero nisu pokazala nikakve kliničke abnormalnosti (Grunewald & Jank, 2015).

Centar za farmakovigilancu i savjetovanje u embrionalnoj toksikologiji iz Berlina ne preporuča nužno prekid primjene adalimumaba tijekom trudnoće kod žena koje žele začeti. Nakon 20. tjedna gestacije nužno je pažljivo razmotriti korist i rizike daljnje primjene adalimumaba, dok se nakon 29. tjedna gestacije preporuča prekid terapije adalimumabom. Razine adalimumaba u serumu djece padaju postnatalno, čak i ako majka doji dijete dok prima terapiju adalimumabom. Uzrok tome je niska oralna bioraspoloživost adalimumaba. Mišljenja su podvojena, pa tako određeni izvori savjetuju izbjegavanje laktacije tijekom 5 mjeseci od zadnje primjene lijeka dok drugi smatraju da je rizik za dijete dojeno tijekom terapije adalimumabom neznatan. Većinom se laktacija tijekom terapije smatra prihvatljivom ako su prethodno pažljivo razmotrene alternativne terapijske opcije (Grunewald & Jank, 2015).

Prilikom liječenja nuspojava treba imati na umu da izlučivanje adalimumaba iz organizma može trajati i do 5 mjeseci. Prilikom pojave ozbiljne infekcije ili neke druge ozbiljne nuspojave potrebni su prekid primjene lijeka i provođenje odgovarajuće terapije (Kaštelan i sur., 2013).

Prema Kaštelan i sur., apsolutne kontraindikacije za primjenu adalimumaba su sljedeće:

- Zatajenje srca NYHA stadij III-IV
- Tuberkuloza ili druge ozbiljne infekcije
- Trudnoća i dojenje.

Relativne kontraindikacije su:

- Teška jetrena bolest
- Demijelinizirajuće bolesti
- Malignomi (osim bazocelularnog karcinoma) i limfoproliferativne bolesti, dovoljna je i sama prisutnost u bolesnikovoj anamnezi
- Živa cjepiva (Kaštelan i sur., 2013).

Ne preporuča se istovremena primjena adalimumaba i anakinre (antagonist receptora za IL1) zbog mogućnosti pojave teških infekcija (Kaštelan i sur., 2013).

Prije uključenja adalimumaba u terapiju psorijaze potrebno je provesti sljedeće postupke: isključiti akutnu infekciju, tuberkulozu, infekciju virusima HIV-a i hepatitisa (ako postoji sumnja s obzirom na bolesnikovu povijest bolesti ili kliničke/laboratorijske nalaze), trudnoću u žena reproduktivne dobi (također preporučiti učinkovitu kontracepciju), informirati pacijente o

mogućnosti pojave teških infekcija i savjetovati da obavezno potraže liječničku pomoć ukoliko do toga dođe (Kaštelan i sur., 2013).

Od laboratorijskih nalaza potrebno je prije početka liječenja odrediti KKS, DKS, AST, ALT, γGT te testirati urin na trudnoću. Svi navedeni parametri osim testa na trudnoću se provjeravaju nakon 1, nakon 2 mjeseca i zatim svaka 2-3 mjeseca tijekom primjene lijeka (Kaštelan i sur., 2013).

Uporaba lijeka je jednostavna; injekciju može ubrizgati sam bolesnik ili član obitelji. Temperatura skladištenja je 2-8 °C (Kaštelan i sur., 2013).

Protutijela na adalimumab se mogu razviti u određenog dijela bolesnika (9%) te smanjiti učinak lijeka (Kaštelan i sur., 2013).

Zaključno, oko 71 – 80% bolesnika sa srednje teškom do teškom psorijazom postigne minimalno PASI 75 nakon 12 – 16 tjedana liječenja adalimumabom, što ovaj lijek čini jednim od najučinkovitijih lijekova za indukcijsku terapiju vulgarne psorijaze. Od velike je koristi kod bolesnika s pridruženim psorijatičnim artritisom. Zahvaljujući iskustvu u primjeni ovog lijeka, moguće nuspojave su poznate pa se bolesnici podvrgavaju strogom probiru i redovitom nadzoru. Stvaranje protutijela na adalimumab se može spriječiti kombinacijskom terapijom s metotreksatom (Kaštelan i sur., 2013).

3.1.2. Infliksimab

Infliksimab je kimerično monoklonsko protutijelo (75% humano i 25% mišje) usmjereno protiv TNF-α. Veza infliksimaba s topljivim TNF-α uzrokuje kočenje proupalnog učinka TNF-α, dok veza s membranskim TNF-α dovodi do uklanjanja ciljnih stanica aktivacijom komplementa i/ili stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima, odnosnom poticanjem procesa apoptoze u stanicama (Čeović, 2014).

Infliksimab je IgG1 imunoglobulin tako strukturiran da ga čine humani odsječci u stalnim regijama lakih i teških lanaca, a mišji odsječci u dopunjenim regijama. Spada u skupinu selektivnih imunosupresivnih lijekova. Vrijeme poluživota u serumu za infliksimab iznosi 8-9,5 dana, a vrijeme potpunog uklanjanja iz cirkulacije iznosi do 6 mjeseci (Kaštelan i sur., 2013).

U dermatologiji se primjenjuje za liječenje odraslih osoba s umjereno teškom do teškom kroničnom plak psorijazom koji ne reagiraju i/ili ne podnose i/ili imaju kontraindikacije na bar dva ranije primijenjena sustavna lijeka, uključivo terapiju PUVA, retinoidima, ciklosporinom i metotreksatom. Nedermatološke terapijske indikacije za infliksimab su teži oblici reumatoidnog

artritisa, Crohnova bolest težeg tijeka u odraslih bolesnika i u djece, teški ili vrlo teški oblik ulceroznog kolitisa, ankilozantni spondilitis (teški oblik), aktivni i progresivni psorijatični artritis (Čeović, 2014; Sažetak opisa svojstava lijeka: Remicade® prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, 2008).

Način primjene je intravenski, infuzijom tijekom 2 sata (moguće i u jednom satu ukoliko ne dođe do infuzijske reakcije). Kod liječenja vulgarne psorijaze lijek se daje u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine, i to u tjednima 0, 2, 6 i onda svakih osam tjedana (ako je interval između dvije infuzije duži od 8 tjedana, veća je mogućnost pojave protutijela na infliksimab). U slučaju pojave infuzijske reakcije, potrebno je imati spremnu opremu za hitno zbrinjavanje bolesnika (adrenalin, antihistaminici, kortikosteroidi i pribor za intubaciju). Bolesnicima (osobito onima koji su prethodno imali reakcije povezane s infuzijom) se može prije infuzije lijeka dati antihistaminik, hidrokortizon i/ili paracetamol ili se može smanjiti brzina primjene lijeka. Navedeni postupci mogu smanjiti rizik za pojavu reakcija vezanih uz infuziju. Nužan je nadzor tijekom primjene infuzije te 1 sat nakon njezinog završetka. Ako nakon 14 tjedana (odnosno nakon 4. doze lijeka) nema poboljšanja, potrebno je prekinuti primjenu infliksimaba. Liječenje infliksimabom mora nadzirati dermatolog s iskustvom u liječenju psorijaze. Infuziju lijeka moraju davati zdravstveni djelatnici koji su osposobljeni da prepoznaju komplikacije u vezi s davanjem infuzije. Bolesnici moraju dobiti adekvatne informacije o lijeku u pisanom obliku. Ako uz infliksimab bolesnik u isto vrijeme uzima neke druge lijekove, primjerice kortikosteroide i imunosupresive, tada njihova primjena mora biti prilagođena. Što se tiče ponovne primjene infliksimaba u terapiji psorijaze, iskustva su nedovoljna. No, davanje jedne doze lijeka nakon 20 tjedana pokazuje manju učinkovitost i veću učestalost blagih do umjereno jakih reakcija na infuziju nego na početku terapije (Kaštelan i sur., 2013; Čeović, 2014; Sažetak opisa svojstava lijeka: Remicade® prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, 2008).

Dvostruko-slijepa, multicentrična, placebo kontrolirana studija Gottlieba i suradnika je obuhvatila 249 pacijenata s teškom plak psorijazom koji su tijekom tjedana 0, 2 i 6 primali 3 ili 5 mg/kg infliksimaba, odnosno placebo. 72% pacijenata tretiranih infliksimabom u dozi od 3 mg/kg i 88% tretiranih dozom od 5 mg/kg je postiglo 75%-tno ili veće poboljšanje prema PASI zbroju dok je isto poboljšanje primijećeno u 6% pacijenata koji su primili placebo ($P<.001$). Već nakon 2 tjedna je primijećeno poboljšanje kod grupa tretiranih infliksimabom. Nuspojave (jednu ili više

njih) je prijavilo 63% pacijenata iz placebo grupe, 78% tretiranih dozom od 3 mg/kg i 79% tretiranih dozom infliksimaba od 5 mg/kg (Gottlieb i sur., 2004).

U randomiziranoj studiji Chaudarija i suradnika od 33 pacijenta sa srednje teškom do teškom psorijazom njih 11 je tretirano intravenski placebom, drugih 11 infliksimabom u dozi od 5 mg/kg i treća skupina od 11 pacijenata također infliksimabom u dozi od 10 mg/kg tijekom tjedana 0, 2 i 6. Procjena je izvršena nakon 10 tjedana. 9 od 11 pacijenata (82%) u grupi tretiranoj infliksimabom u dozi od 5 mg/kg je imalo dobar odgovor na terapiju za razliku od 2 od 11 pacijenata (18%) u placebo grupi i 10 od 11 (91%) u grupi tretiranoj infliksimabom u dozi od 10 mg/kg. Prosječno vrijeme odgovora u obje grupe tretirane infliksimabom je bilo 4 tjedna. Nije bilo ozbiljnih nuspojava te su pacijenti infliksimab dobro podnosili (Chaudhari i sur., 2001).

Faza III dvostruko slijepe studije IMPACT 2 Antonija i suradnika je podrobnije evaluirala učinak infliksimaba u liječenju bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom, što je uočeno u prethodnoj, manjoj studiji IMPACT. Dokazano je da infliksimab u dozi od 5 mg/kg tijekom 24 tjedna dovodi do značajnog poboljšanja aktivnog psorijatičnog artritisa, uključujući i daktilitis, entezopatiju te pridruženu psorijazu (Antoni i sur., 2005).

EXPRESS studija Reicha i suradnika je pokazala inicijalnu učinkovitost infliksimaba u liječenju psorijaze kože i noktiju. Autori su retrospektivnom analizom procijenili kako pacijenti s pozitivnim početnim odgovorom na infliksimab reagiraju na isti lijek nakon godinu dana kontinuirane primjene. Zaključak je da je jednogodišnja terapija infliksimabom dovela do održavanja poboljšanja u PASI, DLQI i NAPSI rezultatima (Reich i sur., 2010).

Postoje izvješća o periodičnom korištenju infliksimaba i ciklosporina. Naime, bolesnicima koji su imali slab odgovor na ciklosporin davan je infliksimab (2 infuzije u razmaku od 2 tjedna) a zatim je terapija nastavljena ciklosporinom. Nakon 2 tjedna liječenja došlo je do prosječnog poboljšanja PASI zbroja za 56%, nakon 6 tjedana (2 infuzije infliksimaba i 4 tjedna davanja ciklosporina) poboljšanje je u prosjeku iznosilo 82%, nakon 12 tjedana 75% te nakon 24 tjedna 63%. Vrijednost PASI 75 u ovakvom načinu kombinacijske terapije je nakon 12 tjedana iznosio oko 60%, što je niži rezultat nego kod kontinuirane primjene infliksimaba (Kaštelan i sur., 2013).

Nuspojave infliksimaba su brojne, a možemo ih podijeliti u infuzijske reakcije, infekcije, kardijalne učinke, demijelinizirajuće bolesti, hepatotoksične, hematološke promjene te sindrom sličan eritematoznom lupusu.

Najčešća nuspojava su akutne infuzijske reakcije koje se mogu manifestirati na razne načine, od blagih (tresavica, glavobolja, crvenilo, mučnina, otežano disanje, infiltracija na mjestu infuzije) do teških oblika (anafilaktičke reakcije). Kod bolesnika kod kojih su se razvila protutijela na infliksimab, vjerojatnost za pojavu ovakvih reakcija je veća. Reakcije se mogu pojaviti tijekom infuzije ili nekoliko sati kasnije. Tijekom 3 do 12 dana nakon infuzije može se javiti serumska bolest. Ako je prošao dugi vremenski period od zadnje infuzije, prilikom ponovne primjene infliksimaba može doći do pojave artralgija, mijalgija, Quinckeovog edema i drugih akutnih reakcija. Stvaranje protutijela na infliksimab se može smanjiti istovremenim davanjem niske doze metotreksata u dozi od 5 do 10 mg tjedno. U bolesnika liječenih infliksimabom zabilježene su mnoge ozbiljne infekcije, ali i one uzrokovane oportunističkim uzročnicima *Listeria monocytogenes, Cryptococcus neoformans, Hystoplasma capsulatum, Pneumocystis carinii*. Zabilježeni su, rijetko, slučajevi fatalne sepse. Liječenje infliksimabom se ne preporuča bolesnicima s klinički i laboratorijski potvrđenom tuberkulozom budući da tijekom liječenja može doći do reaktivacije i generalizacije latentne infekcije. Ako bolesnik s kroničnim ili ponavljajućim infekcijama ili istovremenim uzimanjem drugih imunosupresivnih lijekova tijekom liječenja infliksimabom razvije novu infekciju potrebno ga je pažljivo pratiti te dijagnostički i terapijski intervenirati. Dođe li do razvitka nove, ozbiljne infekcije ili sepse, potrebna je terapija antimikrobnim/antimikotičkim lijekovima sve do povlačenja infekcije. Nakon prestanka terapije, infliksimab se eliminira iz tijela i do 6 mjeseci pa je potrebno pratiti bolesnika tijekom tog vremena. Liječenje infliksimabom se ne preporuča kod bolesnika sa zatajenjem srca NYHA III i IV budući da dovodi do pogoršanja stanja. Multipla skleroza se može pogoršati tijekom primjene infliksimaba budući da se svi antagonisti TNF-α dovode u vezu s demijelinizirajućim promjenama središnjeg živčanog sustava. Potrebno je pažljivo odvagnuti potencijalnu korist i štetu za bolesnika s multiplom sklerozom kod kojeg želimo primijeniti infliksimab (Kaštelan i sur., 2013).

Oštećenje jetre je moguće tijekom terapije infliksimabom kod bolesnika s preboljenom infekcijom virusom hepatitisa B, a javilo se 2 tjedna do više od jedne godine nakon prve infuzije infliksimaba. Infliksimab se mora ukinuti ako dođe do značajnog porasta transaminaza ili ako se pojavi žutica. Infliksimab se ukida iz terapije ako dođe do većeg odstupanja u broju krvnih stanica, budući da su zabilježeni slučajevi leukopenije, neutropenije, trombocitopenije, pancitopenije, ali i fatalnih ishoda povezanih s primjenom infliksimaba. Opasnost od nastanka

malignoma nije veća u odnosu na kontrolnu skupinu, osim kad je riječ o limfomu čija je učestalost minimalno veća. Opisana je pojava antinuklearnih (ANA) i anti-dsDNA protutijela u serumu tijekom primjene infliksimaba te pojava sindroma sličnog eritematoznom lupusu. Simptomi potonjeg nestaju nakon prestanka primjene infliksimaba. Lupus eritematosus izazvan lijekom se javio u nekoliko bolesnika liječenih protutijelima na TNF-α, no za razliku od lupus eritematosusa izazvanog drugim lijekovima ovdje su uvijek prisutna anti-DNA protutijela. Bolest se obično u potpunosti povlači nakon ukidanja lijeka (Kaštelan i sur., 2013).

Primjena infliksimaba se ne preporuča kod žena koje su trudne ili doje budući da imunoglobulini prelaze placentalnu barijeru a mogu se izlučivati i laktacijom. Ženama fertilne dobi se savjetuje učinkovita kontracepcija (Kaštelan i sur., 2013).

Novija istraživanja na životinjama pak nisu pokazala embriotoksični učinak infliksimaba. Ejakulati muškaraca koji su liječeni infliksimabom su bili normalnih parametara. Opisan je manji broj slučajeva rođenja zdrave djece čiji su očevi bili liječeni infliksimabom u vrijeme začeća. Ženska plodnost također nije narušena infliksimabom. Međutim, istraživanja na miševima su pokazala da primjena analognog TNF-α inhibitora dovodi do smanjenog broja trudnih ženki. No, ostaje nejasno da li je to posljedica negativnog učinka lijeka na muške ili ženske jedinke (Grunewald & Jank, 2015).

Ukupno je zabilježeno oko 1000 trudnoća kod žena koje su primale infliksimab. Većina njih je lijek primala u prvom tromjesečju. Nakon 20. tjedna gestacije, počinje aktivni transport infliksimaba u fetalnu cirkulaciju preko receptora na stanicama trofoblasta te posljedično dolazi do porasta koncentracije lijeka u fetusu. Nakon 30. tjedna gestacije, razine infliksimaba su u fetalnoj cirkulaciji vrlo visoke. Kao svaki humani imunoglobulin, infliksimab se izlučuje u majčino mlijeko, no razine u mlijeku su znatno niže nego u majčinom serumu. Oralna bioraspoloživost infliksimaba kod novorođenčeta je niska. Unatoč navedenom, laktacija se ne preporuča u razdoblju od bar 6 mjeseci od zadnje primjene lijeka (Grunewald & Jank, 2015).

Kao što je već spomenuto, prilikom primjene lijeka mora biti dostupna oprema za hitno zbrinjavanje bolesnika. Kod pojave ozbiljne infekcije, treba uzeti u obzir eliminacijski period lijeka od 6 mjeseci te provesti adekvatnu antimikrobnu terapiju. Za smanjenje rizika od nastanka protutijela na infliksimab može se istovremeno primijeniti metotreksat (Kaštelan i sur., 2013).

Prema Kaštelan i sur., apsolutne kontraindikacije za primjenu infliksimaba su:

- Zatajenje srca NYHA stadiji III i IV

- Preosjetljivost na mišje proteine
- Ozbiljne infekcije ili tuberkuloza
- Trudnoća i dojenje.

Relativne kontraindikacije su:

- Malignomi (izuzev bazocelularnog karcinoma) i limfoproliferativne bolesti, prisutne ili navedene u anamnezi
- Živa cjepiva
- Autoimune bolesti
- Demijelinizirajući procesi živčanog sustava (Kaštelan i sur., 2013).

Što se tiče interakcija s drugim lijekovima, ne preporuča se jedino kombinacija infliksimaba s anakinrom nakon što je primijećena pojava ozbiljnih infekcija tijekom kombinacijske primjene etanercepta (također antagonist TNF-α) i anakinre (IL-1R antagonist) (Kaštelan i sur., 2013).

Postupci koje je potrebno provesti prije uključenja infliksimaba u terapiju su: isključenje akutne infekcije, tuberkuloze, HIV infekcije ili virusnog hepatitisa (ako postoji sumnja s obzirom na bolesnikovu anamnezu ili nalaze), isključenje trudnoće kod žena reproduktivne dobi (uz savjetovanje učinkovite kontracepcije), informiranje bolesnika o mogućnosti pojave ozbiljnih infekcija te savjetovanje da se jave liječniku po pojavi prvih simptoma infekcije (Kaštelan i sur., 2013).

Kao što je navedeno, zbog nuspojava primjena infliksimaba zahtijeva pažljiv nadzor nad bolesnikom. Zato tijekom terapije provodimo posebne mjere, a tu spadaju praćenje bolesnika do 1 h nakon infuzije te praćenje bolesnika s naglaskom na pojavu infekcija. Prije primjene lijeka provjeravaju se sljedeći laboratorijski parametri: KKS, DKS, AST, ALT, γGT te test urina na trudnoću. Prije svake sljedeće infuzije ponavljaju se svi navedeni testovi, osim testa na trudnoću (Kaštelan i sur., 2013).

Toksične učinke infliksimaba ne očekujemo prilikom primjene doze do 20 mg/kg/TT. Ako dođe do predoziranja, potrebno je primjereno liječiti simptome te pratiti bolesnika (Kaštelan i sur., 2013).

Osim u liječenju vulgarne psorijaze, infliksimab je dokazano učinkovit i u liječenju eritrodermijske i pustulozne psorijaze. Stvaranje protutijela na infliksimab, a samim time i veći rizik za razvijanje infuzijskih reakcija te manji učinak lijeka, očekuje se kod 10-30% liječenih bolesnika (Kaštelan i sur., 2013).

Infliksimab je lijek prikladan za indukcijsku i dugotrajnu terapiju vulgarne psorijaze, visoke je učinkovitosti, pomaže i kod psorijatičnog artritisa, psorijaze na noktima te nekih ozbiljnih i rijetkih oblika psorijaze. Kontrola kliničkih i laboratorijskih parametara je od velike važnosti uzme li se u obzir mogućnost ozbiljnih nuspojava i infuzijskih reakcija. Primjena mora biti kontinuirana, s razmakom od 8 tjedana između infuzija. Slično kao kod adalimumaba, istodobna primjena metotreksata može spriječiti stvaranje protutijela na infliksimab (Kaštelan i sur., 2013).

3.1.3. Etanercept

Etanercept je još jedan predstavnik iz skupine antagonista TNF-α. Kompetitivni je inhibitor vezanja TNF-α za receptore na membrani ciljne stanice što dovodi do inhibicije aktivnosti TNF-α, ključnog proupalnog citokina u patofiziologiji psorijaze i psorijatičnog artritisa. Tako etanercept prekida kaskadu stvaranja upalnih medijatora te njegovo djelovanje opisujemo kao protuupalno i imunosupresivno. Ovaj lijek se dobiva primjenom tehnologije rekombinantne DNA pomoću fibroblasta podrijetlom iz jajnika kineskog hrčka (Čeović, 2014).

Etanercept je dimer kimeričkog fuzijskog proteina, a čine ga Fc fragment humanog IgG1 i ekstracelularni dio p75 receptora humanog TNF-α. Sastoji se od 934 aminokiseline, a molekularna težina iznosi oko 150 kDa. Vrijeme poluživota iznosi 4 - 5 dana (Kaštelan i sur., 2013).

Indikacije za primjenu etanercepta u dermatologiji su: srednje teška do teška plak psorijaza kod bolesnika koji ne reagiraju i/ili ne podnose i/ili imaju kontraindikacije na liječenje sustavnom terapijom koja uključuje PUVA terapiju, retinoide, ciklosporin te metotreksat, zatim kronična teška plak psorijaza kod djece (u dobi od 8. godine života) i adolescenata koji ne reagiraju i/ili ne podnose drugu sustavnu terapiju, odnosno fototerapiju. Također je našao primjenu u liječenju umjerenog i teškog oblika reumatoidnog artritisa u odraslih, poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u djece starosti 4 do 17 godina, psorijatičnog artritisa te ankilozantnog spondilitisa u odraslih (Čeović, 2014; Uputa o lijeku: Enbrel® 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, 2013).

Etanercept je dostupan kao otopina za injekciju u šprici od 50 mg i, prikladno za pedijatrijsku uporabu, kao prašak i otapalo za otopinu za injekciju od 25 mg. U liječenju odraslih bolesnika s plak psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom lijek se primjenjuje supkutano u dozi od 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno. Ako je klinička slika teža ili je bolesnik prekomjerno

uhranjen može se primijeniti 50 mg dva puta tjedno do 12 tjedana, a zatim nastaviti liječenje dozom od 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno. Ukoliko je postignuta remisija, liječenje traje 24 tjedna. Ukoliko nakon 12 tjedana liječenja nema adekvatnog odgovora, doza se podiže na 50 mg dva puta tjedno do 24 tjedna. Alergijske reakcije su moguće tijekom primjene lijeka, a mogu se manifestirati u obliku angioedema, urtikarije, ali i ozbiljnih reakcija. U slučaju pojave alergijske ili anafilaktičke reakcije, potrebno je obustaviti primjenu lijeka i započeti odgovarajuću terapiju. Liječenje se mora provoditi pod nadzorom iskusnog dermatologa. Bolesnici moraju biti informirani o načinu primjene i nuspojavama lijeka (Kaštelan i sur., 2013; Čeović, 2014; Uputa o lijeku: Enbrel® 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, 2013).

Randomizirana, dvostruko-slijepa, placebo kontrolirana, multicentrična studija Gottlieba i suradnika je imala za cilj istražiti sigurnost i učinkovitost primjene etanercepta kao monoterapije u liječenju psorijaze. Od 57 bolesnika liječenih etanerceptom, nakon 12 tjedana liječenja, njih 17 (30%) su postigli PASI 75%, dok je od 55 bolesnika iz placebo grupe samo 1 (2%) postigao takav rezultat. Nakon 24 tjedna, 32 bolesnika (56%) iz grupe liječene etanerceptom i 3 (5%) iz placebo grupe su postigli ovaj stupanj (P<.001 u oba vremenska perioda). Nakon 24 tjedna, psorijaza se povukla ili su zaostale minimalne kožne lezije u preko 50% pacijenata tretiranih etanerceptom. Slab odgovor na etanercept je zabilježen u 23% pacijenata u tjednu 24. Nuspojave su bile slične između grupa liječenih etanerceptom i placebom. Ovime je dokazana značajna korist primjene etanercepta kod pacijenata sa psorijazom, uz malo nuspojava (Gottlieb i sur., 2003).

Savjetuje se primjena etanercepta s topičkim lijekovima kao što su kortikosteroidni pripravci, derivati vitamina D3, tazaroten, ditranol. U liječenju psorijatičnog artritisa standard je kombinacijska primjena metotreksata i etanercepta (Kaštelan i sur., 2013).

Zachariae i suradnici su dokazali bolju učinkovitost kombinacijske terapije metotreksatom i etanerceptom nego monoterapije pojedinim od navedenih lijekova u liječenju psorijaze. Dodatkom etanercepta metotreksatu postiže se značajno poboljšanje stanja kože kod psorijaze nakon 24 tjedna primjene (Zachariae i sur., 2008).

Gisondi i suradnici su objavili randomiziranu, kontroliranu studiju o kombinacijskoj terapiji srednje teške do teške kronične plak psorijaze etanerceptom i acitretinom. Tijekom 24 tjedna liječenja, 60 pacijenata su randomizirani u tri grupe od kojih je prva primala etanercept u dozi od 25 mg dva puta tjedno supkutano, druga oralno acitretin 0.4 mg/kg dnevno i treća etanercept 25

mg jednom tjedno uz istodobnu primjenu acitretina 0.4 mg/kg dnevno. Nakon 24 tjedna, poboljšanje u vidu PASI 75 je postiglo 45% pacijenata iz grupe liječene etanerceptom, 30% iz grupe liječene acitretinom i 44% iz grupe liječene kombinacijskom terapijom. Studija je dokazala da je primjena etanercepta u dozi od 25 mg jednom tjedno u kombinaciji s acitretinom u dnevnoj dozi jednako učinkovita kao primjena etanercepta u dozi od 25 mg dva puta tjedno te da je učinkovitija od monoterapije acitretinom. Ovakva kombinacijska terapija može imati prednosti kod određenih pacijenata s kroničnom plak psorijazom (Gisondi i sur., 2008).

Kombinacijskom terapijom etanerceptom i uskospektralnom UVB fototerapijom (nbUVB) u liječenju srednje teške do teške plak psorijaze bavi se studija Kircika i suradnika koji su utvrdili da je u 12. tjednu liječenja 26% pacijenata tretiranih ovakvim načinom postiglo PASI 100, 58.1% su postigli PASI 90 i 84.9% su postigli PASI 75. Srednje poboljšanje kvalitete života prema DLQI indeksu je iznosilo 84.4%. Nisu zabilježene neočekivane nuspojave i pacijenti su terapiju dobro podnosili (Kircik i sur., 2008).

Nuspojave etanercepta su zabilježene tijekom liječenja svih dobnih skupina s različitim indikacijama – kod bolesnika sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, teškim oblicima ankilozantnog spondilitisa, reumatoidnim artritisom, kao i kod djece i adolescenata s juvenilnim idiopatskim artritisom. Kod svih dobnih skupina su zabilježene infekcije, maligne bolesti, reakcije na mjestu injekcije, reakcije preosjetljivosti te stvaranje protutijela na etanercept (Kaštelan i sur., 2013).

Studije koje su obuhvaćale bolesnike oboljele od plak psorijaze liječene etanerceptom u trajanju do 15 mjeseci pokazale su pojavu ozbiljnih infekcija kao što su celulitis, gastroenteritis, pneumonija, kolecistitis, osteomijelitis i apscesi. Tijekom terapije etanerceptom zabilježeni su i slučajevi ozbiljnih infekcija sa sepsom i fatalnim ishodom. U placebo kontroliranim istraživanjima, učestalost infekcija gornjeg dijela dišnog sustava u grupi koja je primala placebo iznosila je 17%, a u grupi tretiranoj etanerceptom 22%. Kod 2711 bolesnika sa psorijazom liječenih etanerceptom tijekom perioda od 2,5 godine, zabilježeno je 30 slučajeva zloćudnih bolesti i 43 slučaja nemelanomskih kožnih karcinoma. U 5966 bolesnika liječenih etanerceptom poradi različitih indikacija (reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis, psorijaza) zabilježeno je ukupno 15 slučajeva limfoma. Međutim, sigurna uzročna povezanost između pojave limfoma i primjene etanercepta nije dokazana. Kod bolesnika s plak psorijazom kontrolirana ispitivanja su pokazala da je 14% liječenih etanerceptom razvilo lokalnu reakciju na

mjestu injekcije (bol, oticanje, pruritus, induracija/otvrdnuće, krvarenje, modrice, itritacije) za razliku od 6% onih koji su primili placebo tijekom prvih 12 tjedana terapije. Alergijske reakcije su također zabilježene, i to u obliku angioedema i urtikarije. Poznati su i slučajevi ozbiljnih anafilaktičkih reakcija. U oko 6% bolesnika tretiranih etanerceptom razviju se protutijela na etanercept, dok neke studije spominju brojku od 11% onih s prisutnim antinuklearnim protutijelima. No, čini se da pojava protutijela nema efekta na klinički odgovor (Kaštelan i sur., 2013).

Etanercept nema negativan učinak na plodnost muškaraca niti žena. Mnoge studije su dokazale nepromijenjene parametre spermiograma bolesnika koji uzimaju etanercept. Etanercept nije mutagen. Nema dokaza o teratogenosti etanercepta koji je primjenjivan tijekom preko 500 trudnoća. Većina izloženosti se dogodila tijekom prvog tromjesečja. Nije zabilježen porast malformacija niti pobačaja. Potencijalna povezanost sa složenim malformacijama (VACTERL) nije potvrđena. Unatoč tome, tijekom razdoblja organogeneze se preporuča pregled ultrazvukom visoke rezolucije. Iskustva s primjenom lijeka u drugom i trećem tromjesečju su oskudna. Postoji sumnja da uzrokuje povećani rizik od infekcija kod izložene djece (Grunewald & Jank, 2015). U Republici Hrvatskoj prema zadnjim uputama ne preporučuje se primjena Enbrela tijekom trudnoće.

Aktivni transport etanercepta u fetalnu cirkulaciju nije toliko izražen kao kod adalimumaba i infliksimaba. Unatoč tome, zabilježene su visoke koncentracije lijeka u krvi novorođenčeta. One s vremenom opadaju, čak i ako majka istovremeno doji dijete i prima terapiju. Primjena etanercepta tijekom laktacije je prihvatljiva uzevši u obzir neznatnu ekskreciju lijeka u majčino mlijeko i smanjenu bioraspoloživost u terminske novorođenčadi. Danas se savjetuje, prilikom donošenja odluke o primjeni etanercepta tijekom laktacije, da se uzme u obzir korist od laktacije za dijete i korist od terapije za majku (Grunewald & Jank, 2015).

Za prevenciju nuspojava, potrebno je prije liječenja isključiti tuberkulozu. Bolesnik mora biti informiran o ranim simptomima infekcije, budući da to spada među najčešće nuspojave. Potreban je oprez kod bolesnika koji u povijesti bolesti imaju hematološke poremećaje, demijelinizirajuće bolesti SŽS ili su nositelji hepatitis B virusa. Živa cjepiva se ne smiju davati kod bolesnika koji primaju etanercept (Kaštelan i sur., 2013).

S obzirom na mogućnost pojave navedenih nuspojava, prilikom uporabe etanercepta je potrebno provođenje mjera opreza. Oprez je potreban prilikom davanja lijeka bolesnicima s kroničnim

infekcijama ili onima s anamnezom opterećenom povratnim infekcijama. U slučaju pojave nove infekcije potrebno je bolesnika pažljivo kontrolirati. Ako se razvije ozbiljnija infekcija, primjena etanercepta se obustavlja do izlječenja infekcije. Ukoliko bolesnik ima aktivnu ili inaktivnu (latentnu) tuberkulozu, primjena etanercepta je kontraindicirana. Ako se radi o latentnom obliku, moguće je započeti liječenje antituberkuloticima prije primjene etanercepta, no neophodno je pomno vaganje koristi i rizika za bolesnikovo zdravlje. Prilikom liječenja etanerceptom moguće je pogoršanje hepatitisa C te reaktivacija virusa hepatitisa B kod kroničnih nositelja ovog virusa. Prije administracije lijeka potrebno je pregledati bolesnike pod rizikom za hepatitis B infekciju. Ako je bolesnik kojeg liječimo etanerceptom nositelj HBV, savjetuje se kontrola bolesnika obzirom na znakove i simptome aktivne infekcije. Što se tiče rizika za razvoj limfoma i drugih zloćudnih bolesti kod bolesnika liječenih etanerceptom, jedina učinkovita mjera opreza je redovito praćenje bolesnika. U slučaju pojave anafilaktičke ili druge ozbiljne alergijske reakcije, primjena etanercepta mora biti obustavljena, a bolesniku pružena adekvatna pomoć. Budući da su zabilježeni slučajevi pancitopenije i aplastične anemije tijekom primjene etanercepta, neophodno je praćenje bolesnika te u slučaju pojave hematoloških poremećaja etanercept treba isključiti iz terapije. Prije primjene etanercepta kod osoba koje već boluju od demijelinizirajuće bolesti SŽS, potrebno je odvagnuti odnos rizika i koristi te napraviti neurološku procjenu (Kaštelan i sur., 2013).

Posebnu populaciju bolesnika čine djeca i adolescenti u dobi <18 godina. Ozbiljne nuspojave etanercepta su zabilježene prilikom liječenja juvenilnog idiopatskog artritisa kod 69 bolesnika u dobi od 4 do 17 godina. Uključivale su vodene kozice praćene simptomima aseptičkog meningitisa, gastroenteritis, depresiju, poremećaj osobnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septički šok uzrokovan streptokokom grupe A, dijabetes tip I, infekcije mekih tkiva i postoperativne infekcije rana. Neke nuspojave su zabilježene češće nego kod odraslih bolesnika koji su primali etanercept poradi liječenja reumatoidnog artritisa, a to su glavobolja, mučnina, abdominalna bol te povraćanje (Kaštelan i sur., 2013).

Prema Kaštelan i sur., u apsolutne kontraindikacije za primjenu etanercepta ubrajaju se:

- Zatajenje srca NYHA stadiji III i IV
- Ozbiljne infekcije ili tuberkuloza
- Trudnoća i dojenje.

Relativne kontraindikacije su:

- Teška bolest jetre
- Demijelinizirajući procesi živčanog sustava
- Malignomi (osim bazocelularnog karcinoma) i limfoproliferativne bolesti, prisutne ili navedene u anamnezi
- Živa cjepiva (Kaštelan i sur., 2013).

Interakcije etanercepta i metotreksata su proučavane u kontroliranom kliničkom istraživanju bolesnika s reumatoidnim artritisom koje je pokazalo da je sigurnosni profil njihove kombinacijske primjene jednak onom u monoterapiji etanerceptom, odnosno metotreksatom. Ne preporuča se istodobna primjena etanercepta s anakinrom (IL-1 blokator) nakon što je zamijećena veća incidencija ozbiljnih infekcija i neutropenije prilikom kombinacijske terapije. Porast incidencije ozbiljnih infekcija zabilježen je i prilikom kombinacijske terapije etanerceptom i abataceptom pa se ni njihova kombinacija ne preporuča. Nisu primijećene interakcije etanercepta s glukokortikoidima, salicilatima (izuzev sulfasalazina), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID), analgeticima i metotreksatom. Istodobna primjena sulfasalazina i etanercepta dovodi do značajnog pada srednjih vrijednosti broja leukocita (Kaštelan i sur., 2013).

Prije uključenja etanercepta u terapiju psorijaze potrebno je učiniti sljedeće: isključiti akutnu infekciju, tuberkulozu, HIV infekciju i virusni hepatitis (ako se sumnja obzirom na bolesnikovu anamnezu ili nalaze), isključiti trudnoću kod žena reproduktivne dobi (savjetovati učinkovitu kontracepciju), informirati bolesnika o mogućnosti pojave ozbiljnih i atipičnih infekcija te o potrebi promptne reakcije u slučaju istih (Kaštelan i sur., 2013). U Republici Hrvatskoj prema zadnjim uputama žene u generativnoj dobi trebalo bi savjetovati da koriste odgovarajuću kontracepciju kako ne bi ostale trudne tijekom liječenja Enbrelom i tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Tijekom terapije etanerceptom potrebno je provesti mjere praćenja bolesnika na pojavu infekcija (kada bi liječenje trebalo privremeno obustaviti) (Kaštelan i sur., 2013).

Prije primjene etanercepta obavezna je provjera laboratorijskih nalaza – KKS, DKS, AST, ALT, γGT te test na trudnoću u urinu. Navedeni testovi se ponavljaju (osim testa na trudnoću) nakon 1, 3, 6 te 8 mjeseci liječenja (Kaštelan i sur., 2013).

Zaključno, etanercept je prikladan za terapiju srednje teške do teške vulgarne psorijaze odraslih te liječenje teške vulgarne psorijaze djece (>8 godina) i adolescenata. Doza lijeka za indukcijsku terapiju je 1 x 50 mg, 2 x 25 mg ili 2 x 50 mg tjedno. Učinci liječenja se očekuju nakon 6 do 12

tjedana, a maksimalna učinkovitost nakon 24 tjedna primjene. Kontrola kliničkih i laboratorijskih parametara je od velike važnosti tijekom primjene lijeka (Kaštelan i sur., 2013).

3.2. Antagonist IL12/23

3.2.1. Ustekinumab

Ustekinumab je humano IgG1κ monoklonsko protutijelo koje se veže za p40 proteinsku podjedinicu ljudskih citokina IL-12 i IL-23. Inhibira djelovanje IL-12 i IL-23 tako što sprječava njihovo vezanje s ciljnim receptorskim proteinom IL-12Rβ1 koji se nalazi na površini imunosnih stanica. Ako su IL-12 ili IL-23 već vezani za IL-12Rβ1 stanične receptore, u tom slučaju se ustekinumab ne može na njih vezati. IL-12 i IL-23 su heterodimerni citokini koje izlučuju aktivirane stanice koje prezentiraju antigen (npr. makrofagi i dendritičke stanice) te tako sudjeluju u imunosnoj reakciji potpomažući aktivaciju stanica prirodnih ubojica (NK) i diferencijaciju te aktivaciju CD4+ T-stanica. Poremećena regulacija ovih citokina je povezana s bolestima posredovanim imunošću u koje spada i psorijaza. Ustekinumab tako prekida unutarstaničnu signalizaciju i kaskadu citokina u patofiziološkom mehanizmu psorijaze (Čeović, 2014).

Indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu reagirali i/ili ne podnose i/ili imaju kontraindikacije na minimalno dva različita prethodno primijenjena sustavna lijeka (uključujući PUVA terapiju, retinoide, ciklosporin te metotreksat). Također je indiciran, samostalno ili u kombinaciji s metotreksatom, za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu odgovarajuće reagirali na prethodnu terapiju nebiološkim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (*disease-modifying anti-rheumatic drug,* DMARD) (Čeović, 2014; Sažetak opisa svojstava lijeka: Stelara® 45 mg otopina za injekciju, 2013).

Ustekinumab je dostupan kao otopina za injekciju u staklenoj bočici/štrcaljki od 45 mg / 0,5 ml ili 90 mg / 1,0 ml te se primjenjuje u dozi od 45 mg supkutano u tjednima 0, 4, a zatim svakih 12 tjedana; ako bolesnik ima tjelesnu težinu >100 kg primjenjuje se doza od 90 mg u tjednima 0, 4, te nakon toga svakih 12 tjedana. Kod bolesnika koji ne postignu adekvatan odgovor na terapiju ustekinumabom nakon 28 tjedana, mora se razmisliti o prekidu primjene lijeka. Primjenjuje se u područje abdomena ili bedra. Trebalo bi izbjegavati područja kože zahvaćena psorijazom kao

mjesta za primjenu injekcije (ako je to moguće). Liječenje se provodi pod nadzorom liječnika dermatologa s iskustvom u liječenju psorijaze odnosno psorijatičnog artritisa. Sigurnost i učinkovitost ovog lijeka još nisu ustanovljene kod bolesnika u dobi <18 godina. Bolesnik si može sam administrirati lijek nakon što je prošao obuku o tehnici primjene supkutane injekcije (Kaštelan i sur., 2013; Čeović, 2014; Sažetak opisa svojstava lijeka: Stelara® 45 mg otopina za injekciju, 2013).

PHOENIX 1 je naziv studije III. faze randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog istraživanja koja je istražila učinkovitost i sigurnost primjene ustekinumaba kod bolesnika sa psorijazom. 766 pacijenata sa srednje teškom do teškom psorijazom su primali ustekinumab u dozi od 45 mg (n=255), ili 90 mg (n=256) u tjednima 0 i 4 i zatim svakih 12 tjedana; ili su primali placebo (n=255) u tjednima 0 i 4 nakon čega je slijedio prelazak na ustekinumab u tjednu 12. 171 (67.1%) pacijent koji je primao dozu ustekinumaba od 45 mg, 170 (66.4%) pacijenata koji su primali dozu od 90 mg, i osam (3.1%) koji su primali placebo postigli su PASI 75 u tjednu 12. U tjednu 40, dugoročni odgovor je postignut kod 150 pacijenata u grupi koja je primala 45 mg te kod 172 pacijenta u grupi koja je primala 90 mg. Od njih su 162 pacijenta nadalje primala ustekinumab, a kod drugih 160 je lijek ukinut. Rezultat PASI 75 je bolje održavan u razdoblju od bar jedne godine u grupi koja je i dalje primala ustekinumab nego u grupi onih kojima je lijek ukinut u tjednu 40. Tijekom placebo-kontrolirane faze, nuspojave su zabilježene kod 278 (54.5%) od 510 pacijenata koji su primali ustekinumab te kod 123 (48.2%) od 255 pacijenata koji su primali placebo. Ozbiljne nuspojave su zabilježene kod šest (1.2%) od 510 pacijenata koji su primali ustekinumab te kod dva (0.8%) od 255 pacijenata koji su primali placebo. Studija je dokazala visoku učinkovitost ustekinumaba u liječenju srednje teške do teške psorijaze, osobito u većim dozama (90 mg) kod bolesnika sa tjelesnom težinom >100 kg, dok su kod bolesnika s tjelesnom težinom <100 kg obje doze postigle jednak efekt (Leonardi i sur., 2008).

Kombinacija ustekinumaba s topičkim antipsorijatičkim lijekovima se čini razumnim izborom, međutim ne postoje kontrolirana istraživanja kombinacijske terapije ustekinumabom (Kaštelan i sur., 2013).

Nuspojave ustekinumaba se mogu očitovati na raznim organskim sustavima. Neka kontrolirana ispitivanja su pokazala jednaku incidenciju infekcija ili ozbiljnih infekcija u bolesnika liječenih ustekinumabom i onih u placebo grupi. U kliničkim ispitivanjima je zabilježena incidencija infekcije od 1,24 po bolesniku/godini tijekom praćenja bolesnika liječenih ustakinumabom, a

incidencija ozbiljnih infekcija 0,01 po bolesniku/godini tijekom praćenja bolesnika liječenih ustakinumabom. Ozbiljne infekcije su uključivale celulitis, divertikulitis, osteomijelitis, virusne infekcije, upalu pluća, gastroenteritis, infekcije mokraćnog sustava. U kliničkim ispitivanjima tuberkuloza se nije pojavila kod bolesnika s latentnom tuberkulozom, istovremeno liječenih izoniazidom. Nije zabilježena veća incidencija malignih bolesti (isključujući nemelanomski rak kože) kod bolesnika liječenih ustekinumabom. Od reakcija preosjetljivosti, kod manje od 2% bolesnika su primijećeni pojedinačno osip i urtikarija. Protutijela na ustekinumab su se pojavila u oko 5% liječenih ustekinumabom i općenito su bila niskog titra. Nije primijećena povezanost pojave protutijela s reakcijama na mjestu primjene lijeka. Pozitivnost na protutijela ne isključuje klinički odgovor na ustekinumab (Kaštelan i sur., 2013).

Postoje samo studije na životinjama koje proučavaju učinak ustekinumaba na plodnost. Studije reproduktivne toksičnosti na majmunima nisu pokazale slabljenje plodnosti mužjaka. Upotreba analognog protutijela na IL-12/23 na miševima nije ukazala na nuspojave u vezi sa plodnošću ženki. Ipak, ženama koje žele začeti savjetuje se radije primjena podrobnije istraženog inhibitora TNF-α. Budući da je ustekinumab ljudski IgG1 kao adalimumab i infliksimab, vjerojatan je transplacentni prijenos aktivnim transportom. Ovo područje dosad nije istraženo na ljudima (Grunewald & Jank, 2015).

Prikazani su izolirani slučajevi u vezi primjene ustekinumaba tijekom trudnoće. Dvije žene su primale ustekinumab u vrijeme začeća i za vrijeme prvog mjeseca trudnoće, bez negativnog utjecaja na embrionalni i fetalni razvoj te su obje rodile zdravu djecu na termin. Bolesnica s teškom pustuloznom psorijazom je primala ustekinumab tijekom čitave trudnoće bez ikakvih zabilježenih nuspojava u vezi trudnoće i djetetovog zdravlja. Nasuprot tome, zabilježen je slučaj 35-godišnje bolesnice čije je neplanirano začeće tijekom terapije ustekinumabom završilo pobačajem u 12. tjednu trudnoće, unatoč prekidu primjene lijeka. Sve u svemu, nema dovoljno podataka o primjeni ustekinumaba u žena koje žele začeti te tijekom trudnoće. Zato, primjenu lijeka u trudnica treba izbjegavati ako je moguće. Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepcijsku metodu tijekom primjene lijeka te minimalno 15 tjedana od zadnje primjene lijeka (Grunewald & Jank, 2015).

Što se tiče upotrebe ustekinumaba tijekom laktacije, ni tu nema dovoljno kliničkog iskustva. Studije su pokazale da se ustekinumab izlučuje u ljudskom mlijeku u malim količinama. Nije poznato apsorbira li se sistemski kod novorođenčeta, no oralna bioraspoloživost je vjerojatno

niska. Zato se savjetuje pažljivo razmatranje koristi od laktacije za dijete i koristi od terapije za majku tijekom perioda od 15 tjedana od zadnje doze lijeka (Grunewald & Jank, 2015).

Za prevenciju nuspojava bitna je edukacija bolesnika o ranim simptomima infekcije. Prije liječenja je potrebno isključiti infekciju bacilom tuberkuloze. Liječenje se prekida 15 tjedana prije primjene živog cjepiva te se nastavlja za 2 tjedna. Tijekom četvrtog tjedna se preporuča učiniti KKS, DKS te hepatogram, a zatim svakih 8 do 12 tjedana (Kaštelan i sur., 2013).

Mjere opreza pri uporabi ustekinumaba su od velike važnosti za prevenciju komplikacija. Bolesnici koji ga primaju u opasnosti su od obolijevanja od ozbiljnih bakterijskih, gljivičnih i virusnih infekcija. Potrebno je uputiti bolesnike da se jave liječniku ako primijete znakove i simptome infekcije. U slučaju pojave ozbiljne infekcije, mora se prekinuti primjena lijeka sve dok se infekcija ne izliječi. Ustekinumab se ne daje bolesnicima s aktivnom tuberkulozom. Potrebno je provoditi stalan nadzor nad bolesnicima koji primaju ustekinumab radi znakova i simptoma aktivne tuberkulozne infekcije. Kod nekih bolesnika koji su dobivali ustekinumab pojavile su se kožne i ne-kožne maligne bolesti. Ne postoje istraživanja koja uključuju bolesnike s malignom anamnezom ili koja nastavljaju liječenje bolesnika kod kojih se pojavila maligna bolest tijekom liječenja ustekinumabom. U slučaju pojave reakcija preosjetljivosti, poput anafilaktičke ili druge ozbiljne alergijske reakcije, potrebno je prekinuti primjenu ustekinumaba i odmah započeti adekvatno liječenje. Preporučuje se da se živa virusna ili bakterijska cjepiva ne daju u isto vrijeme kad i ustekinumab. Tijekom primjene takvog cjepiva, kao što je već navedeno, potrebno je barem 15 tjedana unaprijed prekinuti terapiju ustekinumabom, a liječenje se nastavlja po isteku barem 2 tjedna od primjene cjepiva. Bolesnici koji primaju ustekinumab mogu primiti inaktivno ili neživo cjepivo. Nije procijenjena neškodljivost i učinkovitost primjene ustekinumaba s drugim imunosupresivnim lijekovima, uključujuću biološke lijekove ili fototerapiju. Oprez je potreban prilikom razmatranja istovremene primjene ustekinumaba s drugim imunosupresivima ili kod prijelaza s drugih imunosupresivnih bioloških lijekova (Kaštelan i sur., 2013).

Ne preporuča se primjena ustekinumaba kod populacije mlađe od 18 godina budući da sigurnost i učinkovitost nisu dovoljno ispitani. Nužan je oprez kod liječenja starijih bolesnika zbog već postojeće sklonosti infekcijama (Kaštelan i sur., 2013).

U kontraindikacije kod primjene ustekinumaba spadaju preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju pomoćnu tvar, malignomi (osim bazocelularnog karcinoma), limfoproliferativna bolest u anamnezi te cijepljenje živim cjepivom (Kaštelan i sur., 2013).

Prije uključenja lijeka u terapiju psorijaze, obavezno treba isključiti: akutnu infekciju, tuberkulozu, HIV infekciju ili virusni hepatitis (ako postoji sumnja s obzirom na bolesnikovu povijest bolesti ili nalaze), trudnoću kod žena reproduktivne dobi (preporučiti učinkovitu kontracepciju). Također je neophodno pružiti bolesniku informacije o mogućnosti nastanka ozbiljnih infekcija kao i da u tom slučaju mora odmah potražiti liječničku pomoć (Kaštelan i sur., 2013).

Od laboratorijskih vrijednosti, prije početka liječenja određuju se KKS, DKS, AST, ALT, γGT koji se također određuju prije svake slijedeće infuzije. Test na trudnoću u urinu se radi prije početka liječenja (Kaštelan i sur., 2013).

Ispitivanja interakcija s drugim lijekovima nisu provedena. Procijenjen je učinak istodobno primijenjenih lijekova koji su najčešće korišteni u bolesnika s psorijazom (npr. paracetamol, ibuprofen, atorvastatin, levotiroksin) na farmakokinetiku ustekinumaba, no nije bilo indicija interakcije s istraženim lijekovima (Kaštelan i sur., 2013).

Ustekinumab treba primjenjivati educirani liječnik, budući da je lijek skup, a intervali između davanja lijeka dugi. Ustekinumab je vrlo učinkovit u liječenju vulgarne psorijaze tijekom faze indukcije. Pogodan je za dugotrajnu terapiju. Maksimum učinka se kod nekih bolesnika postiže nakon 6 mjeseci primjene. Za sada nema dokaza koji bi ukazivali na povećan rizik infekcije, nemelanomskog raka kože ili drugih maligniteta, niti značajnih kardiovaskularnih događaja tijekom 4 godine praćenja (Kaštelan i sur., 2013).

4. ZAKLJUČAK

Pojava bioloških lijekova dovela je do značajnog napretka u liječenju psorijaze u proteklih desetak godina. Liječnici danas imaju na raspolaganju velik broj različitih terapijskih mogućnosti, od kojih su biologici nesumnjivo među najpotentnijima. Njihova primjena, međutim, traži povećan oprez i odgovornu primjenu, kako za bolesnika, tako i za liječnika dermatologa koji ih propisuje. Svaki bolesnik sa psorijazom je poseban i zahtijeva individualno prilagođenu terapiju. Uz težinu bolesti, opće stanje i komorbiditete, treba uzeti u obzir i visoke troškove terapije biološkim lijekovima. Glavni cilj kod liječenja psorijaze je potpuna regresija kožnih promjena, što posljedično dovodi do povećanja kvalitete života bolesnika. Biološkim lijekovima postiže se visoka učinkovitost u liječenju psorijaze u relativno kratkom vremenskom razdoblju. Cilj njihove primjene je postići dugoročan učinak. Razumijevanje patofiziološkog mehanizma psorijaze je neophodno za stvaranje novih lijekova koji djeluju ciljano na molekularnoj razini. Nedvojbeno je da je otkrićem bioloških lijekova liječenje psorijaze doživjelo novu eru.

5. ZAHVALE

Mojim roditeljima, braći i dečku, veliko hvala na ljubavi, potpori i razumijevanju.
Mojim kolegama i prijateljima, hvala što ste mi uljepšali i učinili nezaboravnim studiranje i život u Zagrebu.
Zahvaljujem svima koji su pomogli pri izradi ovog rada, a posebno mentorici doc.dr.sc. Romani Čeović na ukazanom strpljenju i ljubaznosti.

6. LITERATURA:

1. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Kavanaugh A (2005) Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* , 64:1150-7.
2. Bagel J (2011) Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol* , 10:366-71.
3. Balato N, Costanzo D, Ayala F, Balato A, Sanduzzi A, & Bocchino M (2012) Psoriatic disease and tuberculosis nowadays. *Clin Dev Immunol* doi:10.1155/2012/74720 (Clinical and Developmental Immunology Advance Access published May 8, 2012).
4. Batycka-Baran A, Maj J, Wolf R, & Szepietowski J (2014) The New Insight into the Role of Antimicrobial Proteins-Alarmins in the Immunopathogenesis of Psoriasis. *J Immunol Res*, doi:10.1155/2014/628289 (Journal of Immunology Research Advance Access published May 8, 2014).
5. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy L, Dooley L, Baker D, & Gottlieb A (2001) Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*, 357:1842-7.
6. Čeović, R (2014) Papulozne i papuloskvamozne dermatoze. U: Basta-Juzbašić A (Ur.), *Dermatovenerologija*. Zagreb, Hrvatska: Medicinska naklada, str. 210-212.
7. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, & Girolomoni G (2008) Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 158:1345-9.
8. Gooderham M, Posso-De Los Rios C, Rubio-Gomez G, & Papp K (2015) Interleukin-17 (IL-17) Inhibitors in the Treatment of Plaque Psoriasis: A Review. *Skin Therapy Lett* 20:1-5.
9. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A (2004) Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 51:534-42.
10. Gottlieb A, Matheson R, Lowe N, Krueger G, Kang S, Goffe B, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, Zitnik R (2003) A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 139:1627-32.

11. Grunewald S & Jank A (2015) New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 13:277–290.
12. Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čeović R, Jukić Z, Bulat V, Simonić E, Prpić Massari L, Brajac I, Krnjević Pezić G (2013) *Smjernice Hrvatskog dermatovenerološkog društva za dijagnostiku i liječenje vulgarne psorijaze.* FotoSoft d.o.o.
13. Kircik L, Bagel J, Korman N, Menter A, Elmets C, Koo J, Yang YC, Chiou CF, Dann F, Stevens SR (2008) Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol* 7:245-53.
14. Kothary N, Diak I, Brinker A, Bezabeh S, Avigan M, Dal Pan G (2011) Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with efalizumab use in psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol* 65:546-51.
15. Leonardi C, Kimball A, Papp K, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB (2008) Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 371:1665-74.
16. Pašić A (2008) Eritematoskvamozne i papulozne dermatoze. U: Lipozenčić J (Ur.), *Dermatovenerologija.* Zagreb, Hrvatska: Medicinska naklada, str. 217-237.
17. Philipp S, Wilsmann-Theis D, Weyergraf A, Rotterdam S, Frambach Y, Gerdes S, Mössner R (2012) Combination of adalimumab with traditional systemic antipsoriatic drugs - a report of 39 cases. *J Dtsch Dermatol Ges* 10:821-37.
18. Rachakonda T, Schupp C, Armstrong A (2014) Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol* 70:512-6.
19. Reich K, Ortonne J, Kerkmann U, Wang Y, Saurat J, Papp K, Langley R, Griffiths CE (2010) Skin and nail responses after 1 year of infliximab therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a retrospective analysis of the EXPRESS Trial. *Dermatology* 221:172-8.
20. Rich S & Bello-Quintero C (2004) Advancements in the treatment of psoriasis: role of biologic agents. *J Manag Care Pharm* 10:318-25.
21. Roberson E & Bowcock A (2010) Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends Genet* 26: 415–423.

22. Saurat J, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley R, Ortonne J, Unnebrink K, Kaul M, Camez A (2008) Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 158:558-66.
23. Sažetak opisa svojstava lijeka: Remicade® prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (2008) Hrvatska.
24. Sažetak opisa svojstava lijeka: Stelara® 45 mg otopina za injekciju (2013) Belgija.
25. Seiden E (2013) *National Psoriasis Foundation*. Preuzeto 25. Siječanj 2015. iz The History of Psoriasis: http://psoriasis.org/Page.aspx?pid=1999
26. Šitum M, Kaštelan M, Brajac I, Stanimirović A, Čeović R, Krnjević Pezić G, Jukić Z, Vurnek Živković M, Pašić A (2011) *Psorijaza: mali priručnik za bolesnike sa psorijazom*. Zagreb, Hrvatska.
27. Takeshita J, Wang S, Shin D, Callis Duffin K, Krueger G, Kalb R, Weisman JD, Sperber BR, Stierstorfer MB, Brod BA, Schleicher SM, Robertson AD, Linn KA, Shinohara RT, Troxel AB, Van Voorhees AS, Gelfand JM (2014) Comparative effectiveness of less commonly used systemic monotherapies and common combination therapies for moderate to severe psoriasis in the clinical setting. *J Am Acad Dermatol* 71:1167-75.
28. Uputa o lijeku: Enbrel® 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (2013) Hrvatska.
29. Uputa o lijeku: Humira® 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (2013) Hrvatska.
30. van Lingen R, de Jong E, Berends M, Seyger M, van Erp P, van de Kerkhof P (2008) Good clinical response to anti-psoriatic treatment with adalimumab and methotrexate does not inflict a direct effect on compartmentalization of T-cell subsets. *J Dermatolog Treat* 19:284-7.
31. Weigle, N & McBane S (2013) Psoriasis. *Am Fam Physician* 87:626-33.
32. Zachariae C, Mørk N, Reunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen S, Johannesson A, Claréus B, Skov L, Mørk G, Walker S, Qvitzau S (2008) The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 88:495-501.

7. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Marija Omazić

Datum rođenja: 24.09.1990.

Mjesto rođenja: Livno

OBRAZOVANJE:

2009. – 2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2005. – 2009. Opća Gimnazija Livno

1997. – 2005. Osnovna škola "Fra Lovro Karaula" u Livnu

STRANI JEZICI:

Aktivno napredno služenje engleskim jezikom, poznavanje osnova njemačkog jezika