Nove terapijske mogućnosti u liječenju psorijaze

Šimić, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:421271

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Klara Šimić

Nove terapijske mogućnosti u liječenju psorijaze

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Petre Turčić.

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Petri Turčić na stručnim uputama u literaturu i materiju kojom sam se bavila tijekom pisanja ovoga rada. Hvala na strpljivosti, razumijevanju i mentorstvu općenito.

Najveće hvala dugujem svojim roditeljima, bratu i sestrama na svim molitvama i podršci tijekom cijelog studija. Hvala i mojim prijateljima koji su bili potpora u svim trenucima.

Posebno hvala mom Ivanu na svemu.

SADRŽAJ:

1. UVOD 5

1.1. DEFINICIJA I INCIDENCIJA PSORIJAZE 6
1.2. ZAHVAĆENA PODRUČJA 6
1.3. KOMORBIDITETNE BOLESTI 7
1.4. OGRANIČAVAJUĆA PRIRODA BOLESTI 8
1.5. ETIOLOGIJA BOLESTI 9
1.5.1. GENETSKA POZADINA 9
1.5.2. VANJSKI ČIMBENICI 9
1.5.3. NEPRAVILNOSTI RADA IMUNOSNOG SUSTAVA 10
1.6. PATOGENEZA BOLESTI 10
1.7. OBLICI PSORIJAZE 11
1.8. DIJAGNOSTIKA BOLESTI 14
1.9. ODREĐIVANJE TEŽINE BOLESTI 14
1.10. CILJEVI LIJEČENJA 15
1.11. TERAPIJA U PSORIJAZI 15
1.11.1. LOKALNA TERAPIJA 15
1.11.2. FOTOTERAPIJA I FOTOKEMOTERAPIJA (PUVA) 18
1.11.3. TRADICIONALNA SUSTAVNA TERAPIJA 18

2. OBRAZLOŽENJE TEME 22

3. MATERIJALI I METODE 24

4. REZULTATI I RASPRAVA 26

4.1. BIOLOŠKA TERAPIJA 27
4.1.1. INHIBITORI ČIMBENIKA TUMORSKE NEKROZE A 30
4.1.1.1. Adalimumab 30
4.1.1.2. Etanercept 32
4.1.1.3. Infliksimab 35
4.1.1.4. Certolizumab pegol 39
4.1.1.5. Golimumab 42
4.1.2. INHIBITORI INTERLEUKINA 12 (IL-12) I/ILI 23 (IL-23) 45
4.1.2.1. Ustekinumab 45
4.1.2.2. Briakinumab 48
4.1.2.3. Tildrakizumab 49
4.1.2.4. Guselkumab 50
4.1.2.5. BI 655066 52
4.1.3. INHIBITORI POVEZANI S INTERLEUKINOM 17 (IL-17) 52
4.1.3.1. Secukinumab 53
1.1.3.2. Ixekizumab 55
4.1.3.2. Brodalumab 57
4.1.3.3. RG7624 59
4.1.4. MODULATORI T STANICA 59
4.1.4.1. Abatacept 59
4.1.4.2. Alefacept 60

4.1.4.3. Efalizumab 62
4.1.4.4. Itolizumab 64
4.2. MALE MOLEKULE 64
4.2.2. INHIBITORI FOSFODIESTERAZE 4 (PDE-4) 65
4.2.2.1. Apremilast 65
4.2.3. INHIBITORI JANUS KINAZE (JAK) 67
4.2.3.1. Tofacitinib 68
4.2.3.2. Baricitinib 69
4.2.3.3. Peficitinib 71
4.2.3.4. Ruxolitinib 71
4.2.4. FUMARATI = ESTERI FUMARATNE KISELINE 72
4.2.5. INHIBITORI PROTEIN KINAZE C 73
4.2.5.1. Sotrastaurin 73
4.2.6. INHIBITORI PROTEIN KINAZE AKTIVIRANE MITOGENOM (MAPK) 74
4.2.6.1. BMS-582949 74
4.2.7. INHIBITORI TIROZIN KINAZE SYK 75
4.2.7.1. Fostamatinib 75
4.2.8. AGONISTI SFINGOZIN-1-FOSFAT RECEPTORA 75
4.2.8.1. Ponesimod 75
4.2.9. AGONISTI A_3 ADENOZINSKIH RECEPTORA 76
4.2.9.1. CF101 76
4.2.9. INHIBITORI OSTALIH TIROZIN KINAZA 77
4.2.9.1. Masitinib mesilat 77
4.2.9.2. CT327 77
4.3. ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU PSORIJAZE 78

5. ZAKLJUČCI 79

6. LITERATURA 82

7. SAŽETAK/SUMMARY 96

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

1. UVOD

1.1. Definicija i incidencija psorijaze

Psorijaza je nezarazna kronična upalna bolest kože složene patofiziologije. Bolest ima genetsku pozadinu, ali bez vanjskih okidača odnosno čimbenika iz okoline te nepravilnosti u imunosnom sustavu neće doći do manifestacije (www.medscape.com). Naziv bolesti dolazi od grčke riječi *psora* što znači *ljuska*, a upravo je ljuskavost kože bitno obilježje psorijaze (Turčić, 2016.). Prvi jasan opis bolesti datira iz 1808. godine (Bowcock i sur., 2004.). Psorijaza je jedna od najčešćih kroničnih bolesti kože što pokazuju podaci da 1 – 3% svjetske (u brojkama iznosi oko 125 000 000 ljudi) i čak 1,2 – 1,5% hrvatske populacije (u brojkama iznosi oko 68 000) boluje od te bolesti (www.medscape.com). Incidencija u Hrvatskoj je jednaka kao u razvijenim zemljama, na primjer Švicarskoj, Austriji i Njemačkoj (www.hfd.com). Češće obolijevaju osobe koje žive u hladnijim krajevima (sjeverna Europa i Skandinavski poluotok), rjeđe Azijati, dok Indijanci vrlo. Analizirajući pojavnost psorijaze zaključilo se da je najčešća u bijelaca, a rijetka u Afroamerikanaca (www.skincaredrs.com). Ne postoje dokazi da jedan spol češće obolijeva od drugog i može se javiti u bilo kojem životnom razdoblju (Turčić, 2016.). Ipak, znakovi psorijaze se u 75% slučajeva pojavljuju do 40. godine, a čak polovica oboljelih uoči znakove do 25. godine (Turčić, 2016.; www.skincaredrs.com). Istraživanje koje je provela Američka akademija za dermatologiju 2015. godine pokazalo je da jedno od desetero ljudi razvije psorijazu tijekom (ranog) djetinjstva, a što se bolest ranije pojavi, to je vjerojatnije da će se ona raširiti po tijelu i imati češće recidivirajuće epizode (www.skincaredrs.com). Muški bolesnici s teškom psorijazom umiru 3,5 godine ranije, a žene čak 4,5 godine ranije nego bolesnici s blagom psorijazom, odnosno zdrava populacija (Kaštelan i sur., 2013.).

1.2. Zahvaćena područja

Područja kože koja su najčešće zahvaćena se nalaze na laktovima, koljenima, vlasištu, donjem dijelu leđa te na interglutealnom rascjepu (www.medscape.com). Osim na koži, promjene se mogu dogoditi i na noktu, a pogoršanjem bolesti mogu stradati i zglobovi. U 20-30% psorijatičara se javlja artritis, nazvan psorijatični artritis, u kojem dolazi do upale zglobova (www.skincaredrs.com). Psorijatični artritis najčešće zahvaća distalne zglobove prstiju na rukama i nogama koji postanu bolni, ukočeni i otečeni, a u najgorem slučaju dolazi do njihove potpune destrukcije (www.psoriasis.org).

1.3. Komorbiditetne bolesti

Tijekom prošlog desetljeća više istraživanja pokazalo je da psorijaza nije povezana samo s artritisom već i s brojnim drugim, tako zvanim, komorbiditetnim bolestima. Čak se u stručnoj literaturi za tu povezanost može pronaći izraz *psorijatični marš* (Turčić, 2016.). Osim psorijatičnog artritisa, česte komorbiditetne bolesti su:

- **kardiovaskularne bolesti** – pacijenti s teškim oblikom psorijaze imaju čak 58% veću vjerojatnost dobivanja srčanog i 43% moždanog udara, ali ako se bolest pravilno liječi ta vjerojatnost pada (www.psoriasis.org)
- **šećerna bolest tipa 2** – studija pod vodstvom dermatologa dr. Joela Gelfanda (Pennysilvania) provedena 2012. godine usporedila je vjerojatnost dobivanja šećerne bolesti tipa 2 na 108000 psorijatičara i 430000 zdravih ljudi; rezultati pokazuju da je 46% veća vjerojatnost da će osoba oboljela od psorijaze dobiti šećernu bolest tipa 2; uz to, tada je otkriveno da lijek za šećernu bolest - peptid sličan glukagonu 1 (*GLP-1*) također može pomoći liječenju psorijaze (www.psoriasis.org)
- **pretilost** – Sjeverozapadno medicinsko sveučilište u Americi 2012. godine provelo je studiju koja je povezala ove dvije bolesti na više načina: djeca oboljela od psorijaze imaju veću vjerojatnost biti pretili, pretili psorijatičari imaju veći rizik razvijanja psorijatičnog artritisa, gubitak na težini može poboljšati simptome i pomoći kvalitetnijem liječenju (www.psoriasis.org)
- **metabolički sindrom** koji uključuje bolesti srca, trbušnu pretilost i povišen krvni tlak – studija rađena 2011. godine na 6500 psorijatičara pokazala je da čak 40% oboljelih ima metabolički sindrom (radi usporedbe - 23% opće populacije boluje od metaboličkog sindroma) i da je češći u žena oboljelih od psorijaze, ali i da je situacija još nepovoljnija u psorijatičnom artritisu jer 44% oboljelih ima ovaj sindrom; također se zaključilo da osobe oboljele od psorijaze imaju čak 15% veću mogućnost razviti trbušnu pretilost od zdravih ljudi (www.psoriasis.org)
- **upalna bolest crijeva** – u istraživanju bostonskog dermatologa dr. Abrara A. Qureshija provedenom na 174000 žena s psorijazom, njih 10% razvilo je Crohnovu bolest ili ulcerozni kolitis, a ukoliko su žene bolovale od psorijaze i psorijatičnog artritisa, veća je vjerojatnost da će dobiti Crohnovu bolest nego ulcerozni kolitis (www.psoriasis.org)
- **karcinom** – američka studija iz 2015. godine pokazuje da je stopa pojavnosti limfoma i nemelanomskog karcinoma kože oboljelih od psorijaze 115,5, a u općoj populaciji 96; utjecaj terapije za psorijazu na razvoj karcinoma se posebno promatrao u spomenutoj

studiji i pokazalo se da nikakva terapija ne povećava rizik za karcinom (www.psoriasis.org)

- **osteoporoza** – Sveučilište u Rimu 2015. godine provelo je manju studiju na 43 oboljelih od psorijaze; pokazalo se da 60% oboljelih ima osteopeniju koja je u 18% slučajeva napredovala do osteoporoze i da je incidencija veća u muškaraca (www.psoriasis.org)
- **uveitis** – skupina doktora Oregonskog sveučilišta svojom studijom je potvrdila da će oko 7% ljudi oboljelih od psorijaze i psorijatičnog artritisa razviti uveitis, upalu srednje ovojnice oka – uveje; sistemska terapija psorijaze može pomoći smanjivanju simptoma uveitisa, ali u pravilu on zahtijeva posebnu terapiju (www.psoriasis.org)
- **nealkoholna masna bolest jetre** – prema studiji objavljenoj 2016. godine koja je uključila 250 većinom pretilih, muških ispitanika srednjih godina sa psorijazom, pojavnost ove bolesti u bolesnika sa psorijazom iznosi 45,2%; bolesti se mogu pojaviti simultano, a ukoliko se psorijaza pojavi ranije, treba imati na umu da rana dijagnostika nealkoholne masne bolesti jetre ima važnu uloga u ublažavanju progresije iste (Mantovani i sur., 2016.)
- **depresija i anksioznost** – Sveučilište u Torontu provelo je istraživanje na oboljelima od psorijaze i psorijatičnog artritisa i pokazalo se da oboljeli od psorijatičnog artritisa imaju veću sklonost nekoj vrsti depresivnog raspoloženja (36,6%), od psorijatičara (22,2%); veći postotak psorijatičara obolijeva od anksioznosti (24.4%) nego od depresije (9,6%) (www.psoriasis.org)

1.4. Ograničavajuća priroda bolesti

Oboljeli od psorijaze se suočavaju sa fizičkim i psihičkim tegobama. Psorijaza je bolest koja često smanjuje kvalitetu života oboljeloga. Pacijenti su često frustrirani radi nemogućnosti obavljanja nekih aktivnosti, ali i radi čestog izostajanja s posla. Pojavljuju se visoke stope bolovanja, gubitak posla i teškoće pri novom zapošljavanju, a sve zajedno dovodi do osjećaja nelagoda zbog fizičkog izgleda pa i anksioznosti i depresije. Eritopatoskvamozne ploče, ljuskice i ostale nepravilnosti na koži uzrokuju stigmatiziranje oboljelih od strane zdrave populacije (www.hfd.hr).

1.5. Etiologija bolesti

1.5.1. Genetska pozadina

Danas se psorijaza smatra imunosnom bolesti koju karakteriziraju hiperproliferacija keratinocita, abnormalna diferencijacija i infiltracija dermisa i epidermisa upalnim stanicama (Di Meglio i sur., 2014.). To je multifaktorijalna bolest sa genetskom pozadinom. U njezinu etiologiju uključeno je više gena koji se nalaze na različitim kromosomima (Turčić, 2016.). Ovo područje još uvijek nije dovoljno istraženo, ali ipak postoje neka saznanja. Analizom genoma potvrđeno je postojanje više od 10 različitih genskih lokusa na različitim kromosomima (1, 3, 6, 17, 20) kojih se povezuje sa psorijazom. Lokusi su nazvani *psoriasis susceptibility* ili PSORS, a označeni su brojevima od 1 pa na dalje (Bowcock i sur., 2004.). Smatra se da najveću odgovornost snosi PSORS1 lokus, odgovoran za 35 – 50% nasljedne sklonosti bolesnika. PSORS1 nalazi se u proksimalnoj regiji gena koji kodira glavni kompleks tkivne podudarnosti razreda I, odnosno na šestom kromosomu (Elder, 2009.). Postoje tri najvažnija gena na PSORS1 lokusu: HLA-Cw6 koji kodira MHCI proteine, CCHCR1 koji regulira proliferaciju keratinocita i CDSN koji kodira korneodezmozin (Bowcock i sur., 2004.).

1.5.2. Vanjski čimbenici

Postoji velik broj vanjskih okidača za pojavu ili pogoršanje stanja ove bolesti kože. Ipak, dolje navedeni čimbenici neće kod svih pacijenata uzrokovati pogoršanje stanja. Svaka osoba ima okidače koji utječu nepovoljno baš na nju i samo otkriće tih okidača dovodi do lakše kontrole (simptoma) bolesti. Najvažniji vanjski čimbenici su:

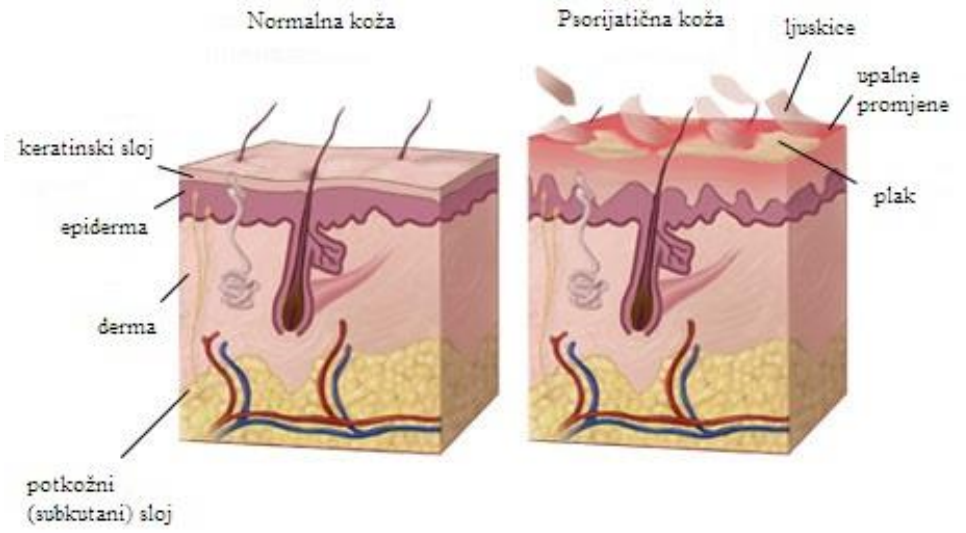
- stres
- infekcije – streptokokna upala grla, tonzilitis (kapljična psorijaza), HIV infekcija…
- ozljede kože – posjekotine, opekline, modrice, tetovaže, ugrizi životinja
- lijekovi – antimalarici, beta blokatori, litij, ACE inhibitori, indometacin, terbinafin…
- alkohol
- pušenje
- hladno i suho vrijeme (www.webmd.com)

1.5.3. Nepravilnosti rada imunosnog sustava

Koža je bitan imunosni organ zbog velike količine limfoidnog tkiva povezanog s kožom (*skin - associated lymphoid tissue*, SALT). U SALT-u se događaju najbitnije patogene promjene (Lowes i sur., 2015.). Osim promjena u SALT-u, bitno je naglasiti ulogu čimbenika tumorske nekroze α (TNF-α). TNF-α uzrokuje aktivaciju urođenog i stečenog imunosnog odgovora, što potiče kroničnu upalu, oštećenje tkiva i proliferaciju keratinocita (Turčić, 2016.). Upalne mijeloidne dendritične stanice oslobađaju IL-23 i IL-12 pri čemu IL-12 aktivira CD4 i NK-stanice („natural killer“) što potiče ekspresiju TNF-α, IL-2 i interferona γ, dok IL-23 stimulira proliferaciju T limfocita koji stvaraju IL-17 (T_H17 stanica). Proizvedeni proupalni citokini utječu na keratinocite koji proizvode još više citokina, kemokina i adhezijskih molekula što privlači neutrofile i T limfocite i time pogoršavaju upalu (Turčić, 2016.). Terapijske studije s anticitokinskim protutijelima ukazale su na važnost ključnih citokina: TNF-α, IL-17 i IL-23 (Lowes i sur., 2015.).

1.6. Patogeneza bolesti

Psorijaza nastaje kada imunosni sustav daje krive signale za pojačanim rastom stanica kože. Proces nastajanja, rasta, sazrijevanja i deskvamacije stanica na površini kože uobičajeno traje 28 do 30 dana. U psorijazi nove stanice kože nastaju i dospijevaju na površinu u roku od 3 do 4 dana i, umjesto da otpadnu, nagomilavaju se i stvaraju zadebljanja kože i psorijatične ljuske. Povećana mitotska aktivnost primjećuje se u bazalnom sloju epiderme zbog čega epiderma sadrži više slojeva što rezultira zadebljalim rožnatim slojem sklonom ljuštenju (Slika 1). Osim dijeljenja, u psorijazi je ubrzan put novih stanica od bazalnog sloja prema rožnatom sloju. Na tom putu stanice ne stignu sazrijeti i sklone su ljuštenju. U pozadini svih navedenih procesa je jaka upala (Kadunce i sur., 1995.).



Slika 1: Osnovne promjene u psorijatičnoj koži (preuzeto sa www.mayoclinic.org)

1.7. Oblici psorijaze

Postoji više različitih načina i oblika u kojima se psorijaza može pojaviti. Prema oblicima, učestalosti i mjestima pojave promjena na koži razlikuju se:

- plak psorijaza (*psoriasis vulgaris*) – crvena i upaljena koža sa srebrnobijelim ljuskama koje svrbe i žare, a najčešće se pojavljuju na laktovima, koljenima i donjem dijelu leđa; najčešći tip psorijaze (Slika 2)
- kapljična psorijaza – promjene na koži su veličine kapi, a najčešće se pojavljuju na nadlakticama i bedrima; pojavljuje se u dječjoj ili adolescentnoj dobi često kao posljedica tonzilitisa (Slika 3)
- inverzna psorijaza – svjetlocrvene, glatke i sjajne promjene na koži, ali bez ljusaka; najviše zahvaćena područja kože su ispod pazuha ili grudi, prepone i nabori kože oko genitalija i stražnjice (Slika 4)
- pustularna psorijaza – nezarazna, vrlo rijetka, uglavnom se pojavljuje kod odraslih, a karakterizirana je gnojnim pustulama okruženim crvenom i upaljenom kožom; može zahvatiti samo jedan dio tijela (ruke ili noge), a može biti i opća ili generalizirana; česti okidači su lijekovi za topičku i sistemsku primjenu, pogotovo steroidi (Slika 5)
- eritrodermična psorijaza – najrjeđi tip, ali vrlo opasan; pojavljuju se vrlo crvena područja koja peku, a koža izgleda kao da je spaljena (Slika 6)

- psorijaza nokta – karakteriziraju je crne točkice na noktu, promjena boje cijelog nokta, odvajanje nokta iz nokatnog ležišta i bol, a često se pojavljuje uz neki drugi tip psorijaze (www.webmd.com) (Slika 7)



Slika 2: Plak psorijaza (preuzeto sa www.keywordsuggest.org)



Slika 3: Kapljična psorijaza (preuzeto sa www.healthline.com)



Slika 4: Inverzna psorijaza (preuzeto sa www.psoriasismedication.org)



Slika 5: Pustularna psorijaza (preuzeto sa www.clinicalgate.com)



Slika 6: Eritrodermična psorijaza (preuzeto sa www.lapsoriasis.com)



Slika 7: Psorijaza nokta (preuzeto sa www.healthline.com)

1.8. Dijagnostika bolesti

Dijagnoza psorijaze se postavlja na osnovu tipične kliničke slike, anamnestičkih podataka, karakterističnih mjesta distribucije, oblika i veličina promjena na noktima ili na koži. U prilog postavljanju dijagnoze ide Auspitzov fenomen, odnosno točkasto krvarenje nakon struganja psorijatičnih ljusaka. U rijetkim slučajevima je potrebna biopsija (Kaštelan i sur., 2013.).

1.9. Određivanje težine bolesti

Kako bi se odredila i pratila terapija psorijaze, nužno je odrediti stadij bolesti u kojem se pacijent nalazi. Procjena težine bolesti se vrši pomoću tri skale:

1. BSA ili zahvaćenost područja tijela (*Body Surface Area*), poznata i kao „metoda dlana“, pokazuje postotak zahvaćenosti površine kože tijela psorijatičnim promjenama.
2. PASI ili indeks proširenosti i težine bolesti (*Psoriasis Severity Area Index*), pokazuje površinu kože zahvaćene psorijatičnim lezijama te stupanj eritema, infiltracije i ljuskanja psorijatičnih lezija.
3. DQLI ili indeks procjene kvalitete života (*Dermatological Quality of Life Index*) pokazuje utjecaj psorijaze na fizički, socijalni i psihički život bolesnika (Turčić, 2016.).

Tablica 1. Težina bolesti prema europskom konsenzusu (Kaštelan i sur., 2013.)

Težina bolesti	BSA	PASI	DLQI
Blaga psorijaza	≤10	≤10	≤10
Srednje teška i teška psorijaza	>10	>10	>10

Valja naglasiti da je srednje teška i teška psorijaza ako je DLQI u kombinaciji s BSA ili PASI u navedenim vrijednostima. Ukoliko su sva tri indeksa iznad 10, preporučuje se odmah krenuti sa sistemskom terapijom. Uz navedene vrijednosti, valja individualno procijeniti pacijenta. Ponekada lokalizacija psorijaze na mjestima koja ugrožavaju svakodnevni život pacijenta, ma koliko zahvaćeno područje bilo malo, zahtijeva sustavnu terapiju (Turčić, 2016.).

1.10. Ciljevi liječenja

Kao cilj liječenja psorijaze ne postavlja se kratkotrajno izlječenje. Uz dugotrajno, potpuno i učinkovito izlječenje, pacijenti žele brzo i vidljivo poboljšanje simptoma, dugotrajnu remisiju uz što rjeđe odlaske liječniku. U psorijazi se primjenjuje kaskadno liječenje jer velik broj pacijenata dobro reagira na blažu terapiju pa nema potrebe za jačom terapijom koja, uz to, često donosi nuspojave (www.hfd.hr). Učinkovitost liječenja pomoću skala procjenjuje se nakon 10 - 16 tjedana terapije. Liječenje se smatra učinkovitim ako je PASI minimalno 50 (poželjno 75), odnosno 50%-tno poboljšanje početnog PASI zbroja te DLQI manji od 5 (poželjno 0 ili 1). Ukoliko nisu postignute navedene vrijednosti, potrebno je povisiti dozu lijeka, smanjiti vremenski interval doziranja, uvoditi novi lijek uz postojeću terapiju ili prijeći na drugi lijek. Ako PASI vrijednost iznosi između 50 i 75, odluka o daljnjem liječenju donosi se na temelju DLQI vrijednosti: DLQI manji od 5 donosi nastavak liječenja dosadašnjom terapijom, a veći od 5 vodi k promjeni liječenja, isto kao i PASI manji od 50. Za kvalitetno praćenje bolesnika potrebno je svakih 8 tjedana procjenjivati učinkovitost liječenja (Kaštelan i sur., 2013.).

1.11. Terapija u psorijazi

1.11.1. Lokalna terapija

Pacijenti čija zahvaćenost psorijatičnim promjenama ne iznosi više od 5% liječe se lokalnom terapijom koja se, uz to, često koristi kao dodatna terapija fototerapiji, sustavnoj terapiji i biološkim lijekovima. Uz dolje navedene lijekove, u lokalnu terapiju spadaju čak i neutralne, emolijentne kreme, masti, vazelin, parafin i ostale kreme s masnom podlogom jer je koža u psorijazi suha. Emolijensi nisu opasni i mogu se kombinirati sa lijekovima u svim oblicima psorijaze, a najučinkovitiji su ako se koriste 2 puta dnevno i poslije kupanja (www.msd-prirucnici.placebo.hr).

Salicilna kiselina u koncentracijama od 3 do 10% djeluje kao jak keratinolitik, stoga omekšava ljuske, olakšava njihovo odstranjivanje i povećava apsorpciju drugih sredstava. Sastavni je dio temeljnih postupaka liječenja oboljelih od psorijaze, uz **ureu**. Preporučuje se izbjegavanje u dječjoj dobi, kod trudnica i dojilja (Kaštelan i sur., 2013.).

Lokalni glukokortikoidi su najčešće primjenjivani lokalni preparati za tretiranje psorijaze zahvaljujući svom brzo protuupalnom djelovanju. Uz liječnički nadzor, sigurni su i jednostavni za primjenu, a čak se mogu i injicirati u male ili otporne promjene na koži (www.msd-prirucnici.placebo.hr). Postoje četiri skupine lokalnih kortikosteroida koji se međusobno razlikuju po jačini djelovanja i nuspojava (lokalna atrofija, stvaranje strija i teleangiektazije) nakon dulje primjene (Turčić, 2016.). Preporuča se u početku terapije uvesti glukokortikoide jačeg djelovanja, a nakon 7 – 10 dana početi sa slabijim glukokortikoidima. Lokalno se nanose 1 do 2 puta dnevno, a najučinkovitiji su ako se nanesu prije spavanja i prekriju flasterom ili zavojem (www.msd-prirucnici.placebo.hr). Ovakva vrsta terapije najčešće traje 5 tjedana uz postupno smanjivanje doze glukokortikoida kako koža ne bi postala otporna na djelovanje spomenutog lijeka (www.hfd.hr). Dugotrajna primjena lokalnih glukokortikoida na velikim površinama tijela može izazvati sistemske učinke i pogoršanje psorijaze (www.msd-prirucnici.placebo.hr). Ovaj oblik terapije se može kombinirati sa drugom lokalnom terapijom (derivati vitamina D), sustavnom terapijom ili UVB-fototerapijom (Kaštelan i sur., 2013.).

Analozi vitamina D, kao što su **kalcipotriol** (sintetski analog vitamina D_3) i **takalcitol**, primjenjuju se u lokalnom liječenju blage do srednje teške psorijaze. Kalcipotriol djeluje protuupalno i antiproliferacijski zbog čega regulira proliferaciju keratinocita. Primjenjuje se u dozi do 100 grama tjedno, odnosno 1 do 2 puta dnevno, za razliku od takalcitola koji se primjenjuje 1 puta dnevno (Turčić, 2016.). Tijekom prvog tjedna primjene kombiniraju se s lokalnim glukokortikoidima ili fototerapijom radi jačeg učinka (Kaštelan i sur., 2013.). Poboljšanje nastupa najčešće poslije drugog tjedna liječenja, a cijelo liječenje obično traje 6 - 8 tjedana. Od nuspojava može se pojaviti lokalna iritacija kože što se rješava kratkotrajnim pauziranjem liječenja (Turčić, 2016.).

Tazaroten je retinoid koji se koristi u obliku kreme ili gela za lokalno liječenje blage do umjereno teške psorijaze. Ima protuupalno i antiproliferacijsko djelovanje, a uz to regulira diferencijaciju stanica. Sve navedeno rezultira smanjenim crvenilom i manjom ljuskavošću. Primjenjuje se navečer u tankom sloju, a nuspojave (iritacija kože) se mogu spriječiti

kombinacijom s lokalnim glukokortikoidima (Tručić, 2016.). Osobe alergične na retinoide, trudnice i dojilje ne smiju koristiti ovaj lijek (www.emedicinehealth.com).

Usprkos njegovom antiflogističnom djelovanju, djelotvornost **katrana** nije dokazana ni kao monoterapija ni u kombinacijama. Uz to, njegova primjena se ne preporuča zbog potencijalne karcinogenosti (Kaštelan i sur., 2013.).

Cignolin (u Europi poznat kao **ditranol**, a u SAD-u kao **antralin**) je ambifilna molekula koja ima sposobnost autooksidacije. Njezina ambifilnost koristi ugradnji u fosfolipidni dvosloj stanične membrane u kojoj djeluje inhibirajući različite enzime, na primjer enzim koji daje energiju za proliferaciju keratinocita u psorijazi (Mustakallio, 1988.). Poznato je i njegovo lokalno citostatsko djelovanje jer se veže na nukleinske kiseline epidermalnih stanica čime usporava rast DNA. Danas se koristi u obliku terapije kratkotrajnog kontakta, počevši s koncentracijom od 1% koja se kasnije povisuje ovisno o podnošljivosti (Kaštelan i sur., 2013.). Terapija se sastoji u premazivanju psorijatičnih žarišta cignolinom, koji na žarištu ostaje 20 minuta do jedan sat. Zatim se cignolinska pasta skida uljem nakon čega se pacijent obasjava rastućim dozama UVB-svjetla (liječenje po Ingramu). Cignolin može djelovati nadražujuće i ostavljati mrlje na koži i odjeći što se može spriječiti njegovim ispiranjem 20 - 30 minuta nakon nanošenja (www.msd.com). Primjena može dovesti do iritacije kože. Kombinira se s UVB-fototerapijom, a ne preporuča se u dječjoj dobi (Kaštelan i sur., 2013.).

Inhibitori kalcineurina (**takrolimus** i **pimekrolimus**) koriste se za lokalno liječenje psorijaze lica, kože pregiba i anogenitalne regije. Primjenjuju su 1 do 2 puta dnevno, ali nema preporuke o duljini liječenja. U djece mlađe od 2 godine preporučuje se upotreba masti takrolimusa koncentracije 0,03%. Preporučuje se izbjegavati upotrebu na drugim područjima, kao i upotrebu tijekom trudnoće i dojenja (Kaštelan i sur., 2013.). Na molekularnoj razini, učinak takrolimusa je posredovan vezanjem na protein u citosolu (FKBP12), koji je odgovoran za intracelularno nakupljanje tvari. Kompleks FKBP12-takrolimus specifično i kompetitivno se veže na kalcineurin i inhibira ga, što dovodi do kalcij ovisne inhibicije puteva transdukcije signala T-stanica, uslijed čega se onemogućava transkripcija pojedinih gena za limfokine (IL-2, IL-3, INF-γ). Pimekrolimus je lipofilni protuupalni derivat makrolaktama i selektivni inhibitor stvaranja i oslobađanja proupalnih citokina iz stanice. Pimekrolimus se s visokim afinitetom veže na protein makrofilin-12 i inhibira kalcineurin fosfatazu ovisnu o kalciju što posljedično blokira sintezu upalnih citokina u T-stanicama (www.halmed.hr).

1.11.2. Fototerapija i fotokemoterapija (PUVA)

Srednje teška do teška psorijaza liječi se foto(kemo)terapijom ili sustavnom farmakoterapijom uz koje se mogu kombinirati i lokalni pripravci.

Fototerapija je oblik liječenja u kojem se koristi umjetno uskospektralno UVB-svjetlo valne duljine 311±1 nm (Kaštelan i sur., 2013.). Razlog ovako uskome spektru je štetnost valne duljine 295 - 300 nm koja se očituje pojavom eritema. Primjenjuje se u liječenju kapljičaste i plak psorijaze koja zahvaća do 30% kožne površine. Pozitivne strane ovakve vrste terapije su uspješni rezultati kod većine pacijenata i mogućnost primjene u dječjoj dobi, dok su s druge strane potrebna 2 do 3 tretmana tjedno kroz 4 do 6 tjedana što je često mukotrpno za pacijente. Može se kombinirati s lokalnim i sustavnim lijekovima čime se često postiže veća i brža djelotvornost.

Fotokemoterapija ili **PUVA** terapija podrazumijeva upotrebu fotosenzibilizirajućih tvari, odnosno psoralena (P), i UVA-svjetlosti (UVA). Koristi se u liječenju pacijenata oboljelih od plak psorijaze čija zahvaćenost kože prelazi 30%. Osnova ovakvog liječenja jesu ponavljane kontrolirane fototoksične reakcije psoralena i UVA-svjetlosti koje dovode do remisije simptoma. Psoraleni (8-metoksipsoralen, 5-metoksipsoralen) se primjenjuju oralno ili u obliku kupki (Kaštelan i sur., 2013.). Oralna primjena je kontraindicirana kod jetrenih i bubrežnih bolesnika jer se 8-metoksipsoralen metabolizira u jetri, a njegovi produkti izlučuju putem bubrega. Od nuspojava, pojavljuju se mučnina i povraćanje u ranoj fazi, a povećana pigmentacija, veća učestalost malignih tumora kože i keratoza u kasnoj fazi liječenja. PUVA se može kombinirati s lokalnim i sustavnim lijekovima (Kaštelan i sur., 2013.).

1.11.3. Tradicionalna sustavna terapija

Ovakva vrsta terapije koja se koristi za liječenje srednje teške do teške psorijaze je dobre učinkovitosti, ali sa sobom nosi i negativne strane, kao na primjer mnoge kontraindikacije, dugotrajne toksične učinke i rezistenciju pacijenta na terapiju. U tradicionalnu sustavnu terapiju se ubrajaju metotreksat, ciklosporin i retinoidi (acitretin) (Turčić, 2016.).

Metotreksat (MTX), antagonist folne kiseline, često se koristi kod psorijatičara koji kao komorbiditetnu bolest imaju psorijatični artritis i u pustularnoj, odnosno eritrodermijskoj psorijazi. Pri uvođenju ovog lijeka potrebno je obratiti pozornost na jetrenu i bubrežnu funkciju

bolesnika radi metabolizma i eliminacije lijeka i njegovih razgradnih produkata. Metotreksat se daje jednom tjedno u obliku tableta (7,5 - 15 mg) ili intramuskularnih injekcija (15 - 20 mg). Moguća je dugotrajna primjena, ali i primjena u dječjoj dobi kod teško oboljelih psorijatičara (Kaštelan i sur., 2013.). Nakon 16 tjedana liječenja, 60% bolesnika postigne PASI 75. Moguće nuspojave su supresija koštane srži, fibroza i ciroza jetre, pneumonija i alveolitis. Kontraindiciran je u trudnoći pa se tijekom i 3 mjeseca nakon primjene treba koristiti kontracepcija, bilo za žene ili muškarce (Kaštelan i sur., 2013.).

Ciklosporin (poznat i kao **ciklosporin A**) je ciklički peptid od 11 aminokiselina jakog imunosupresivnog djelovanja zahvaljujući kojem se koristi u transplantacijskoj medicini dugo vremena. Osim u transplantacijskoj medicine koristi se u liječenju srednje teške do teške psorijaze. Na staničnoj razini, ciklosporin blokira proizvodnju i otpuštanje limfokina, uključujući IL-2. Istraživanja pokazuju da ciklosporin blokira limfocite u mirovanju u fazama G0 ili G1 staničnog ciklusa te inhibira antigenom potaknuto otpuštanje limfokina iz aktiviranih T stanica (www.halmed.hr). Za postizanje remisije početna doza je 2,5 - 3 mg/kg/dan podijeljeno u dvije oralne doze (ujutro i navečer). Ukoliko se ne postigne poboljšanje, doza se može povisiti za 0,5 mg/kg/dan svaki drugi tjedan dok se ne postigne kontrola bolesti ili do maksimalnih 5 mg/kg/dan. Nakon poboljšanja dozu je potrebno postupno smanjivati (Kaštelan i sur., 2013.). Nakon 12 tjedana liječenja u dozi od 3 mg/kg/dan, 50 - 70% bolesnika postiže PASI 75 (Turčić, 2016.). Nuspojave su prilično teške (nefrotoksičnost, hipertenzija) pa se zbog njih ne preporučuje primjena u dječjoj dobi osim u najtežim rezistentnim oblicima bolesti. Zbog nuspojava i brzog vraćanja simptoma bolesti nakon prestanka primjene terapije ovaj lijek se vrlo rijetko koristi u Hrvatskoj (www.hfd.hr). Kontraindikacije su preosjetljivost na ciklosporin, neregulirana hipertenzija, oštećenje bubrežne funkcije, prethodno liječenje PUVA terapijom, infekcije i maligne bolesti u anamnezi (osim epidermalnih karcinoma) (Kaštelan i sur., 2013.). Ciklosporin je inhibitor CYP3A4, P-glikoproteina, efluksnog transportera za protok lijekova i organskih anionskih prijenosnih proteina (OATP) zbog čega može povećati razine u plazmi istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati ovog enzima i/ili transportera. Zbog svojih posebnih svojstava, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni ciklosporina s drugim lijekovima ili čak izbjegavanje istodobne primjene. U Tablici 2. dan je primjer takvih lijekova (www.halmed.hr).

Tablica 2. Lijekovi u interakciji s ciklosporinom (www.halmed.hr)

LIJEK	VRSTA INTERAKCIJE	OBJAŠNJENJE INTERAKCIJE	POSLJEDICE	RJEŠENJE
Inhibitori HMG-CoA reduktaze (atorvastatin, lovastatin, simvastatin)	Farmakokineti-čka interakcija - metabolizam	Ciklosporin inhibira CYP3A4 preko kojeg se statini metaboliziraju	Povećana izloženost organizma statinima	Smanjiti dozu statina ili izbjegavati istodobnu primjenu
Lerkanidipin	Farmakokineti-čka interakcija - metabolizam	Obostrano povećavanje koncentracije u plazmi	Povećan AUC lerkanidipina 3x, a ciklosporina za 21%	Izbjegavati istodobnu primjenu ili ciklosporin primijeniti 3 h iza lerkanidipina (tada konc. lerkanidipina ostaje nepromijenjena, a AUC ciklosporina se poveća za 27%)
Hiperforin (*Hypericum perforatum*), barbiturati, fenitoin, okskarbazepin, bosentan	Farmakokineti-čka interakcija - metabolizam	Induktori CAP3A4	Smanjena konc. i učinak ciklosporina	Izbjegavati istodobnu primjenu
Terbinafin, bosentan	Farmakokineti-čka interakcija - metabolizam	Induciraju P-glikoprotein	Smanjena konc. i učinak ciklosporina	Izbjegavati istodobnu primjenu
Rifampicin	Farmakokineti-čka interakcija - metabolizam	Inducira metabolizam ciklosporina u jetri i crijevima	Smanjen učinak ciklosporina	Izbjegavati istodobnu primjenu ili 3-5x povećati dozu ciklosporina
Oktreotid	Farmakokineti-čka interakcija - apsorpcija	Smanjuje apsorpciju peroralnog ciklosporina	Smanjena konc. i učinak ciklosporina	Povećati dozu ciklosporina za 50% ili ga primijeniti intravenozno
Nikardipin, metoklopra-mid, oralni kontraceptivi, alopurinol, imatinib, danazol	Farmakokineti-čka interakcija - metabolizam	Inhibitori CYP3A4	Povećana koncentracija i učinak ciklosporina	Smanjiti dozu ciklosporina ili izbjegavati istodobnu primjenu
Amiodaron	Farmakokineti-čka interakcija - metabolizam	Inhibitor CYP3A4	Povećana koncentracija ciklosporina i povećan	Izbjegavati istodobnu primjenu

			serumski kreatinin	
Aliskiren	Farmakokinetička interakcija - metabolizam	Aliskiren je supstrat P-glikoproteina	c_{max} aliskirena povećava se za 2,5x, a AUC za 5x	Izbjegavati istodobnu primjenu
Dabigatranete ksilat	Farmakokinetička interakcija - metabolizam	Dabigatraneteksilat je supstrat P-glikoproteina	Povećan učinak dabigatranetek silata	Izbjegavati istodobnu primjenu

Retinoidi, prirodni ili sintetski derivati vitamina A, koriste se za liječenje srednje teške do teške plak psorijaze, pustularne i eritrodermijske psorijaze. Početna doza **acitretina**, retinoida koji se zapravo koristi u navedenim indikacijama, je od 0,3 do 0,5 mg/kg tijekom 3 do 4 tjedna. Doza se može postupno povećavati, ali ne smije prelaziti 1 mg/kg. Ovakva vrsta terapije se može koristiti dulje vrijeme, ali se ne preporučuje. Kao kod i ciklosporina, dozu acitretina je potrebno postupno smanjivati pri prestanku s terapijom (Kaštelan i sur., 2013.). Primjena u psorijazi temelji se na protuupalnom i antiproliferativnom djelovanju. Kontraindikacije kod primjene acitretina su teška oštećenja jetre i bubrega, tetraciklini radi povišenja intrakranijalnog tlaka te trudnoća, dojenje i planiranje trudnoće. Zbog njegove teratogenosti, potrebno je piti kontracepciju prije, tijekom i do dvije godine nakon terapije acitretinom (Kaštelan i sur., 2013.). Djeluje sporije i slabije od metotreksata i ciklosporina što pokazuje činjenica da nakon 4 - 8 tjedana terapije 25 - 75% bolesnika postiže PASI 75.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Psorijaza je jedna od najčešćih kroničnih bolesti kože. Osim velikog zdravstvenog problema, psorijaza postaje i društveni problem. Ljuskavost, suhoća i promjena boje kože su svojstveni znakovi psorijaze. Upravo zbog toga pacijenti koji boluju od ove kronične bolesti bivaju zamijećeni u masi što negativno utječe na njihovo samopouzdanje i psihološko stanje. Pacijenti postaju nezadovoljni sami sobom, počinju osjećati averziju prema svome tijelu, izbjegavati druženja, povlačiti se u sebe i često padati u depresiju. Depresivno raspoloženje negativno utječe na psihičko, ali i na fizičko stanje pacijenta. Fizičko stanje pacijenta pogoršanjem može rezultirati pojavom komorbiditetnih bolesti. Velik broj ostalih, odnosno komorbiditetnih bolesti (*psorijatični marš*) ukazuje na značaj psorijaze za bolesnike i zajednicu. Kako bi se smanjila i/ili prorijedila pojava komorbiditetnih bolesti, potrebno je razvijati nove lijekove za ovu kroničnu bolest. Uz već objašnjenju konvencionalnu terapiju psorijaze, u ovome radu bit će objašnjene nove terapijske mogućnosti u liječenju psorijaze koje predstavljaju veliki znanstveni i zdravstveni izazov.

3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog diplomskog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura koja uključuje udžbenike iz farmakologije, patofiziologije, dermatologije i ostale relevantne priručnike i knjige iz područja farmacije i medicine. Osim knjiga, tijekom izrade rada pregledano je nekoliko desetaka znanstvenih radova objavljenih u bibliografskim bazama, kao što su PubMed, Medscape, ScienceDirect. Pregled se vršio prema ključnim riječima (*pathophysiology of psoriasis, psoriasis genetics, psoriasis and comorbid disease, immunology of psoriasis, cytokine and psoriasis, systemic therapy in psoriasis, local therapy in psoriasis, biologic agents in psoriasis, biosimilar, small molecules*…). U popisu literature navedene su mrežne stranice koje su se koristile pri izradi rada među kojima valja spomenuti Bazu lijekova koja je dala relevantne informacije o primjeni, nuspojavama, doziranju i mehanizmima djelovanja spomenutih lijekova. Za izradu rada koristio se program Microsoft Office Word 2013 (Microsoft, Seattle, WA, SAD).

4. REZULTATI I RASPRAVA

Uspješan terapijski odgovor na konvencionalni način liječenja psorijaze postiže se kod otprilike 70% pacijenata. S obzirom na to znanstvenici rade na otkrivanju novih lijekova za ovu kožnu bolest. Pod novim terapijskim mogućnostima u liječenju psorijaze ponajviše se misli na biološke lijekove. Lijekovi (barem većina njih) čija se indiciranost u psorijazi studijama nije dokazala, ali po mehanizmu djelovanja opravdano se svrstavaju u liječenje ove bolesti su male molekule. O njihovom mehanizmu djelovanja i razini dokaza, kao i o farmakodinamici, farmakokinetici, interakcijama, nuspojavama, indikacijama i kontraindikacijama bioloških lijekova, bit će govora u daljnjem tekstu.

4.1. BIOLOŠKA TERAPIJA

Prema podacima liječnika specijalista, u Hrvatskoj je statistika *blaže* i *teže* oboljelih drugačija nego u većini država. Viši postotak pacijenata (80%) boluje od blagog oblika psorijaze i liječi se lokalno ili foto(kemo)terapijom. Preostalih 20% pacijenata boluje od umjereno teške do teške psorijaze i primaju sustavnu terapiju. Od tog manjeg postotka, 1% pacijenata su kandidati za biološku terapiju što u brojkama iznosi oko 500 bolesnika. Obzirom da u Hrvatskoj ima otprilike 68 000 psorijatičnih bolesnika, postotak pacijenata liječenih biološkom terapijom iznosi približno 0,735%. Razlozi malog broja su strogi kriteriji indiciranosti biološke terapije. Prema hrvatskim smjernicama sastavljenim od strane Hrvatskog dermatološkog društva (prema smjernicama Europskog dermatološkog društva), pacijent je dobar kandidat za biološku terapiju ako je BSA>10 i/ili PASI>10 i/ili DLQI>10 uz uvjet da je prije toga primijenio barem dvije sustavne terapije (retinoidi, MTX, ciklosporin, foto(kemo)terapija). Razlog lošeg odgovora na spomenute vrste liječenja mogu biti kondraindiciranost ili nemogućnost podnošenja iste. Međutim, prema HZZO-u u praksi biološku terapiju dobivaju bolesnici čiji je BSA>15 i/ili PASI>15 i/ili DLQI>15 (www.hfd.hr). Jedini lijek za čiju indiciranost u Hrvatskoj nisu potrebna dva prethodna neuspjeha sustavnom terapijom je secukinumab. Valja napomenuti da biološku terapiju u Hrvatskoj neće dobiti bolesnici čije lice, vlasište, genitalije, nokti, dlanovi ili stopala ne pokazuju psorijatične promjene. Nasuprot tome, ukoliko je neko od navedenih područja zahvaćeno, a BSA manji od 15%, u Hrvatskoj se može dobiti biološki lijek (www.hfd.hr).

Uz navedene uvjete, postoji još kriterija koje pacijent treba zadovoljiti da bi dobio biološki lijek. U probiru pacijenata veliku ulogu ima procjena njegove adherentnosti, životnih navika i namjera (na primjer planira li pacijent negdje putovati jer uz biološku terapiju ne smije primati

živa atenuirana cjepiva ili žena planira trudnoću koja je kontraindicirana pa je potrebna obavezna kontracepcija) (www.hfd.hr).

Tablica 3. Kontraindikacije bioloških lijekova (Kaštelan i sur., 2013.)

APSOLUTNE KONTRAINDIKACIJE	RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE
Zatajenje srca (NYHA III - IV stadij)	Teška jetrena bolest
Tuberkuloza i druge teške infekcije	Demijelinizirajuće bolesti
Trudnoća	Malignomi (osim bazocelularnog karcinoma)
Dojenje	Limfoproliferativne bolesti

Procjenu učinkovitosti biološke terapije treba napraviti dva puta. Prva procjena se vrši između 12. i 16. tjedna od početka liječenja (ovisno i kojem se lijeku radi), a druga 28 tjedana nakon početka liječenja. Prema indikacijskoj smjernici HZZO-a u prvoj procjeni očekuje se poboljšanje PASI vrijednosti za 50% i DLQI veće od 5 bodova (Turčić, 2016.).

Zajedničke nuspojave bioloških lijekova su povećan rizik od infekcija i malignitet. Razlog povećanog rizika leži u imunosupresivnom djelovanju bioloških lijekova. Povećana incidencija limfoma je zabilježena kod starijih bioloških lijekova. U oba slučaja potrebno je pratiti simptome i obavijestiti liječnika na vrijeme (www.hfd.hr)

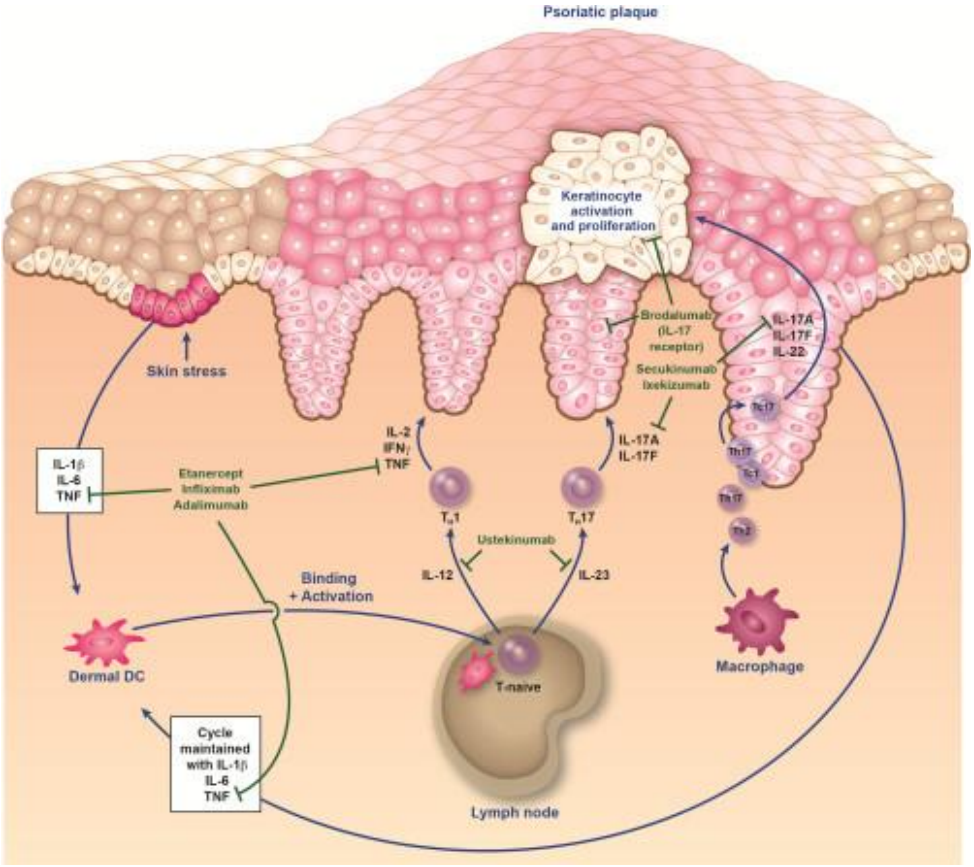
Prema smjernicama britanskog NICE-a biološku terapiju treba započeti i nadzirati samo liječnik specijalist s iskustvom u liječenju i dijagnosticiranju psorijaze. Ukoliko bolesnik ima i psorijatični artritis, početak i upravljanje biološkom terapijom potrebno je napraviti u dogovoru s reumatologom. Pri evaluaciji DLQI, britanski NICE preporučuje uzeti u obzir bilo koju fizičku, osjetilnu, komunikacijsku i kognitivnu teškoću (www.nice.org.uk).

O prijelazu sa primarnog na alternativni biološki lijek također govore NICE smjernice. Situacije u kojima se navedeno preporučuje su: neadekvatan odgovor na primarni biološki lijek (za infliksimab on se procjenjuje 10 tjedana, za etanercept 12 tjedana, za adalimumab i ustekinumab 16 tjedana nakon početka liječenja), gubitak zadovoljavajućeg odgovora na terapiju, intolerancija ili kontraindikacija primarnog biološkog lijeka (www.nice.org.uk).

Biološki lijekovi smanjuju upalu koja dovodi do razvoja bolesti prepoznajući specifične proteine bitne u imunosnom odgovoru organizma. Djelujući direktno na citokine, ovi lijekovi sprječavaju da uopće dođe do kožnih promjena što je najveća prednost u očima pacijenta. U Hrvatskoj je registrirano pet bioloških lijekova: inhibitori TNF-α, odnosno adalimumab, etanercept i infliksimab, antagonist interleukina 12/23 ustekinumab i antagonist interleukina 17

secukinumab. Od navedenih lijekova jedino se infliksimab primjenjuje intravenski. Ostali lijekovi put primjene nalaze u supkutanim injekcijama što je velika prednost jer pacijenti mogu samostalno aplicirati lijek kod kuće (www.hfd.hr).

Biološki lijekovi djeluju na različite proupalne citokine i njihove receptore (Slika 8). Iako je patogeneza psorijaze još uvijek predmet istraživanja, pretpostavljeni mehanizam nastanka plak psorijaze povezuje urođeni i stečeni imunosni sustav.



Slika 8: Mehanizam nastanka plak psorijaze i djelovanja bioloških lijekova (preuzeto iz Gaspari i sur., 2015.)

Početni okidači koji uzrokuju daljnju kaskadu događaja mogu biti vanjske ozljede, infekcije, stres itd. Okidači uzrokuju aktivaciju urođenih imunosnih stanica (plazmacitoidne dendritične stanice i stanice ubojice) u genetički predisponiranih ljudi. Te aktivirane stanice luče citokine INF-α, TNF-α, IL-1β i IL-6 koji aktiviraju mijeloidne dendritične stanice (DC). Mijeloidne DC potom ulaze u obližnji limfni čvor i potiču aktivaciju naivnih pomoćnih T-stanica (T_HN), nakon čega slijedi njihova diferencijacija u pomoćne T-stanice 1 (T_H1) i pomoćne T-stanice 17 (T_H17). Diferencijaciju u T_H1 potiču IL-12 i IFN-γ, a u T_H17 TGF-β, IL-1, IL-6 i IL-23. Za mehanizam

djelovanja bioloških lijekova od spomenutih citokina najbitniji su IL-12 i IL-23 zbog čega su samo oni označeni na Slici 8. Efektorske T-stanice (T_H1 i T_H17) prelaze u tkivo kože gdje T_H1 luči IL-2, IFN-γ i TNF-α, a T_H17 luči IL-17A, IL-17F, IL-21 i IL-22. Izlučeni proupalni citokini stimuliraju aktivaciju i proliferaciju keratinocita što dovodi do stvaranja plaka i privlačenja makrofaga i neutrofila. Aktivirani keratinociti proizvode antimikrobne peptide, proupalne citokine (IL-1β, TNF-α i IL-6) i kemokine koji potiču plazmacitoidne DC i tako zatvaraju začarani upalni krug mehanizma psorijaze (Gaspari i sur., 2015.).

4.1.1. INHIBITORI ČIMBENIKA TUMORSKE NEKROZE α

TNF-α je potentan proupalni citokin značajnog utjecaja na ostale citokine u psorijazi. Smatra se da je on u pozadini reguliranja IL-23, T_H17 stanica i gena povezanih sa T_H1 stanicama (Pinto-Almeida i sur., 2014.). Lijekovi kojima je psorijaza odobrena kao indikacija, a spadaju u TNF-α inhibitore su adalimumab, infliksimab i etanercept. Golimumab i certolizumab pegol su također TNF-α inhibitori, ali još uvijek nisu odobreni za psorijazu već za psorijatični artritis (www.ema.europa.eu).

4.1.1.1. Adalimumab

Adalimumab (*Humira, Trudexa*) je rekombinantno monoklonsko protutijelo (imunoglobulin G1, IgG1) odobreno za indukcijsko liječenje srednje teške do teške plak psorijaze te aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa. Prema odobrenju Europske agencije za lijekove *Humira* je indicirana za psorijazu i psorijatični artritis, dok je *Trudexa* samo za psorijatični artritis (www.ema.europa.eu). Primjenjuje se supkutano obično u inicijalnoj dozi od 80 mg. Iduća primjena slijedi tjedan dana iza toga i obično iznosi 40 mg, a nakon toga aplikacija se ponavlja svaka dva tjedna. Doza i učestalost ovise o stanju kože, a kod djece se prilagođavaju njihovoj tjelesnoj težini i visini (www.ema.europa.eu). Prema smjernicama britanskog NICE-a, terapiju adalimumabom treba prekinuti ako unutar 16 tjedana od prve primjene nije postignut adekvatan odgovor na terapiju, odnosno ako nije postignut PASI 75 ili 50 uz poboljšanje DLQI za barem 5 bodova (www.nice.org.uk). U 71% bolesnika liječenje je učinkovito. Ovaj visoki postotak i mogućnost dugotrajne primjene su prednosti adalimumaba (Kaštelan i sur., 2013.).

Farmakodinamički gledano, adalimumab veže i neutralizira topljivi i membranski vezan TNF-α čime blokira njegovo vezanje na p55 i p75 receptore (TNFR1 i TNFR2) na površini stanica. Adalimumab inducira apoptozu mononuklearnih stanica koje na svojoj površini imaju receptore za TNF-α, usporava sedimentaciju eritrocita i smanjuje razinu C-reaktivnog proteina. U

patogenezi psorijaze i psorijatičnog artritisa, adalimumab ima važnu ulogu zbog blokiranja otpuštanja serumskih citokina (IL-6), inhibicije matriksnih metaloproteina i ekspresije adhezijskih molekula (ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1) odgovornih za migraciju leukocita. Sve navedeno sprječava hiperproliferaciju epidermalnih stanica (Lebwohl i sur., 2016.).

Poslije supkutane primjene 40 mg adalimumaba, apsorpcija i raspodjela su prilično spore, a maksimalna serumska koncentracija pojavljuje se petog dana nakon primjene. Analizirajući podatke triju studija o farmakokinetici adalimumaba, dolazi se do zaključka da je prosječna apsolutna bioraspoloživost nakon 40 mg supkutane primjene 64%. Koncentracija adalimumaba u sinovijalnoj tekućini je manja nego u serumu, a studije pokazuju da iznosi 31 - 96% serumske koncentracije. Poluvrijeme života iznosi 2 tjedna, a prividni klirens je veći u pacijenata veće tjelesne težine. Nakon prilagodbe doze prema tjelesnoj težini, dob i spol imaju minimalan učinak na klirens. Adalimumab nije ispitivan na jetrenim i bubrežnim bolesnicima (www.ema.europa.eu).

Liječenje adalimumabom može rezultirati stvaranjem autoprotutijela. Studije pokazuju da se u 45 - 49% psorijatičnih bolesnika liječenih adalimumabom stvaraju autoprotutijela što uzrokuje smanjenu koncentraciju adalimumaba u krvi, slabiji ili čak nikakav odgovor na liječenje (Nast i sur., 2015.).

Adalimumab može uzrokovati pad imunosnog sustava što povećava rizik od ozbiljnih infekcija i karcinoma krvi (www.ema.europa.eu). Nuspojave su češće u starijih bolesnika, dok u bolesnika sa bubrežnim oštećenjem nisu zabilježene značajne promjene (Nast i sur., 2015.). Popis čestih (1:10 bolesnika) i rijetkih (između 1:1000 i 1:10000 bolesnika) nuspojava dan je u Tablici 4. Kontraindikacije su aktivna tuberkuloza, druge teške infekcije i zatajenje srca (NYHA III - IV) (www.ema.europa.eu).

Tablica 4. Nuspojave adalimumaba (www.ema.europa.eu)

ČESTE	RIJETKE
Infekcije gornjeg dišnog sustava (nosa, grla, sinusa)	Manja proizvodnja krvnih stanica zbog djelovanja na koštanu srž
Reakcije na mjestu primjene (crvenilo, bol, svrbež, oteklina, blago krvarenje)	Poremećaj živaca
Glavobolja	Lupus i sindrom nalik lupusu
Kostobolja	Stevens - Johnson sindrom
Bol u mišićima	

Od 2002. do 2016. godine ukupno 7 trudnica bilo je izloženo adalimumabu, infliksimabu ili ustekinumabu tijekom jedne ili više trudnoća. Toksični učinci na majku i plod nisu dokazani stoga se ne može govoriti o teratogenosti navedenih lijekova. Tijekom dojenja, također, nisu dokazani štetni učinci (Lund i sur., 2017.). Zna se da adalimumab prolazi posteljicu pa se pacijenticama ipak preporučuje kontracepcija za vrijeme i 5 mjeseci nakon liječenja. Novorođenčad majki koje se liječe adalimumabom ne smiju primiti živa cjepiva minimalno 5 mjeseci nakon zadnje majčine primjene adalimumaba (Nast i sur., 2015.).

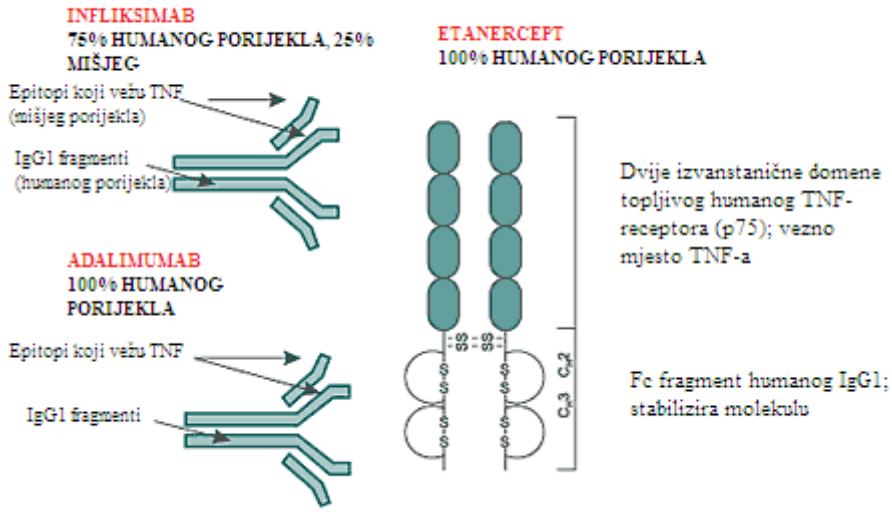
Adalimumab ulazi u interakcije s živim atenuiranim cjepivima pa se istodobna primjena treba izbjegavati. Kod odraslih pacijenata liječenje treba prekinuti 6 tjedana prije imunizacije, a može se nastaviti 2 do 3 tjedna poslije iste. Istodobna primjena sa imunosupresivnim lijekovima (ciklosporin) se ne preporuča zbog porasta imunosupresije. Ukoliko se istodobno primjenjuje PUVA terapija, povećan je rizik od karcinoma kože (Nast i sur., 2015.). Istodobna primjena malih doza MTX-a (7,5 - 10 mg/tjedan) i adalimumaba može spriječiti stvaranje autoantitijela na adalimumab, kao i istodobna primjena infliksimaba i MTX-a (Kaštelan i sur., 2013.).

Biosličnи lijekovi ili biosimilari su biološki lijekovi koji imaju dokazan vrlo visok stupanj sličnosti s drugim biološkim lijekom koji se već redovito koristi. Biosimilar mora biti dokazano sličan izvornom lijeku u smislu kvalitete, sigurnosti i djelotvornosti (Kofoed i sur., 2015.). Postoje brojni biosimilari koji su još uvijek u fazama kliničkog istraživanja (LBAL, FKB327, BI 695501…) (Wynne i sur., 2016.; Puri i sur., 2017.; Park i sur., 2017.). Početkom 2017. godine, Odbor za lijekove za ljudsku uporabu (CHMP) donio je pozitivno mišljenje, uz preporuku za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, o dva biosličnа lijeka: *Amgevita* i *Solymbic*. Oba lijeka su biosimilari adalimumaba i, između ostalog, indicirani su za liječenje psorijaze i psorijatičnog artritisa (www.ema.europa.eu).

4.1.1.2. Etanercept

Etanercept (*Enbrel, Lifmior*) je dimerni fuzijski protein građen od konstantne regije IgG1 i TNF receptora p75 (Slika 9) (www.ema.europa.eu). Lijek se preporučuje za indukcijsko liječenje srednje teške do teške vulgarne psorijaze. Može se koristiti i u liječenju kronične teške plak psorijaze u dobi iznad 8 godina te aktivnog progresivnog psorijatičnog artritisa. Područje primjene su nadlaktice, natkoljenice ili trbuh, a način primjene je supkutano. Početna doza iznosi 25 mg 2x tjedno ili 50 mg 1x tjedno. Ovisno o tjelesnoj težini i težini kliničke slike bolesti, početna doza se može udvostručiti (50 mg 2x tjedno) i kao takva se primjenjuje 12 tjedana nakon čega se smanjuje na 25 mg 2x tjedno ili 50 mg 1x tjedno. Liječenje se treba prekinuti ako nije postignut adekvatan odgovor do 12. tjedna liječenja (Kaštelan i sur., 2013.).

Adekvatan odgovor na terapiju podrazumijeva postignut PASI 75 ili 50 uz poboljšanje DLQI za barem 5 bodova, a postiže se u 34 - 49% bolesnika (www.nice.org.uk).



Slika 9: Građa inhibitora TNF-α odobrenih u RH (preuzeto i prilagođeno iz Cole i sur., 2004.)

Etanercept kompetitivno veže TNF čime onemogućuje početak proupalne kaskade. Kao topljivi oblik p75 receptora veže TNF-α, ali u manjoj mjeri i TNF-β čime blokira njihovo vezanje za TNF receptore na staničnoj površini. Etanercept nema građu monoklonskog protutijela za razliku od adalimumaba i infliksimaba. Upravo ta dimerna struktura omogućuje etanerceptu 50 do 1000 puta jače vezanje TNF-α i TNF-β od njihovih prirodnih receptora (Lebwohl i sur., 2016.).

Farmakokinetički gledano, etanercept ima najkraće poluvrijeme života (4,3 dana) od svih inhibitora TNF-α što uzrokuje manji opseg nuspojava. Vršna koncentracija postiže se 48 do 60 sati nakon primjene, a bioraspoloživost iznosi 58% (Lebwohl i sur., 2016.). Središnji volumen raspodjele (Vd) je 7,6 L, a Vd u dinamičkoj ravnoteži 10,4 L. Na metabolizam etanercepta ne utječu burežna niti jetrena funkcija stoga nije potrebna prilagodba doze kod bubrežnih i jetrenih bolesnika (www.mediately.co). Također, prilagodba doze nije potrebna niti u istovremenom korištenju MTX-a, digoksina ili varfarina (Lebwohl i sur., 2016.).

U otprilike 18% psorijatičara nastaju autoprotutijela IgM izotipa koja nestaju nakon prekida terapije (Nast i sur., 2015.).

Etanercept, kao i ostali inhibitori TNF-α, može uzrokovati pogoršanje postojećeg srčanog zatajenja pa je njegova primjena kod takvih bolesnika kontraindicirana. Treba se izbjegavati u bolesnika koji su u stanju septikemije ili imaju povećan rizik od dobivanja iste. Kao i ostalim biološkim lijekovima, primjena u stanju aktivne lokalizirane ili kronične infekcije je također

kontraindicirana (www.ema.europa.eu). Ukoliko se planira operativni zahvat, etanercept je potrebno ukinuti najmanje 2 tjedna prije zahvata. Poseban oprez je potreban kod planiranja ugradnje osteoartikularnog implantata (Nast i sur., 2015.).

Ženama reproduktivne dobi preporuča se uporaba kontracepcije za vrijeme i 3 tjedna nakon prestanka primjene etanercepta. Etanercept prolazi posteljicu pa se može naći u serumu dojenčadi žena koje su bile liječene njime tijekom trudnoće. Takva dojenčad mogu imati povećan rizik od infekcija i ne smiju primati živa atenuirana cjepiva 16 tjedana nakon posljednje majčine primjene etanercepta (www.mediately.co). Nakon supkutane primjene etanercept se izlučuje u majčino mlijeko. Studije su pokazale da za vrijeme laktacije u ženki štakora nakon supkutane primjene, etanercept se izlučio u mlijeku te je otkriven u serumu sisajuće mladunčadi. Budući da se imunoglobulini, zajedno s mnogim lijekovima, mogu izlučivati u majčino mlijeko u ljudi, što prije se treba donijeti odluka treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu (www.ema.europa.eu).

U Tablici 5. naveden je opsežan profil nuspojava etanercepta prema europskim smjernicama iz 2015. godine.

Tablica 5. Nuspojave etanercepta (Nast i sur., 2015.)

VRLO ČESTE (≥1:10)	Infekcije gornjeg dišnog sustava (nosa, grla, sinusa), infekcije kože, cistitis, reakcije na mjestu primjene (crvenilo, bol, svrbež, oteklina, blago krvarenje)
ČESTE (1:10 - 1:100)	Alergijske reakcije, pruritis, vrućica
MANJE ČESTE (1:100 - 1:1000)	Ozbiljne infekcije, nemelanomski karcinom kože, trombocitopenija, vaskulitis, uveitis, angioedem, urtikarija, psorijaza (pogoršanje ili nastanak nove lezije, najčešće na dlanovima i tabanima)
RIJETKE (1:1000 - 1:10000)	Tuberkuloza, oportunističke infekcije, limfomi, melanomi, anemija, leukopenija, neutropenija, ozbiljne alergijske reakcije ili anafilaktičke reakcije, demijelinizacija i pogoršanje multiple skleroze, pogoršanje srčanog zatajenja, povišenje jetrenih enzima, kutani vaskulitis, Stevens - Johnson sindrom, sindrom nalik lupusu
VRLO RIJETKE (<1:10000)	Aplastična anemija, demijelinizirajuća polineuropatija (uključujući Guillain - Barré sindrom), toksična epidermalna nekroliza

Studije su pokazale da etanercept, kao i adalimumab pa čak i infliksimab, može dovesti do pogoršanja stanja kože ili čak pojave psorijaze. Zabilježene su novonastale psorijatične lezije kada se ovaj lijek koristio kao terapija psorijatičnog artritisa i Crohnove bolesti. Znanstvenici još uvijek nisu našli razlog pojave paradoksalne psorijaze ovih lijekova (Iborra i sur., 2011.; Bogaards i sur., 2016.).

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije prilikom primjene etanercepta s glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfasalazina), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), analgeticima, metotreksatom, varfarinom i digoksinom (www.ema.europa.eu). U Tablici 6. dan je prikaz najznačajnijih interakcija etanercepta s ostalim lijekovima.

Tablica 6. Najznačajnije interakcije etanercepta (preuzeto i prilagođeno iz Nast i sur., 2015.)

LIJEK	POSLJEDICA INTERAKCIJE
Anakinra	Neutropenija i ozbiljne infekcije
Abatacept	Povećana incidencija ozbiljnih štetnih događaja
Imunosupresivi (ciklosporin, drugi biološki ljekovi)	Povećana imunosupresija
PUVA terapija	Povećan rizik od karcinoma kože
Sulfasalazin	Značajno smanjenje broja leukocita

Odobren biosličan lijek koji se koristi i u psorijazi i psorijatičnom artritisu je *Benepali* (www.ema.europa.eu). Agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je 30. kolovoza 2016. godine *Erelzi*, biosimilar etanercepta, između ostalog, za psorijazu i psorijatični artritis. *Erelzi* se, za razliku od originalnog lijeka, smije koristiti za umjerenu i srednje tešku plak psorijazu u bolesnika iznad 18 godina (www.fda.gov). Postoje i drugi biosimilari etanercepta koji su u fazama kliničkih ispitivanja (GP2015, SB4…) (Strand i sur., 2017.; Cho i sur., 2016.).

4.1.1.3. Infliksimab

Infliksimab (*Remicade*) je kimerično monoklonsko protutijelo (IgG1) čija je konstantna regija humanog, a varijabilna regija, stoga i epitopi, mišjeg porijekla (Slika 9). Preporučuje se za indukcijsko liječenje vulgarne psorijaze te aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa koji ne daje dobar odgovor na primarne antireumatike. Učinkovit je i u liječenju eritrodermijske i

pustulozne psorijaze te promjena na noktima (Kaštelan i sur., 2013.). Jedini je inhibitor TNF-a koji se primjenjuje intravenski i to u trajanju od 2 sata. U različitim indikacijama je različito doziranje ovog lijeka pa je tako optimalna doza za odrasle iznad 18 godina oboljele od psorijaze 5 mg/kg tjelesne težine. Liječenje se nastavlja drugi i šesti tjedan nakon prve primjene te svakih 8 tjedana nakon toga (www.mediately.co). Hrvatske smjernice kažu da se liječenje ne treba nastaviti ukoliko ne postoji dobar terapijski odgovor nakon 14 tjedana liječenja. S druge strane, britanski NICE kaže da se adekvatan terapijski odgovor treba postići već unutar 10 tjedana. Dobar terapijski odgovor podrazumijeva postignut PASI 75 ili 50 uz poboljšanje DLQI za barem 5 bodova (www.nice.org.uk). Studije pokazuju da čak 80% bolesnika postiže PASI 75, a 50% PASI 90 u terapiji plak psorijaze nakon 10 tjedana terapije što svrstava ovaj lijek u kategoriju vrlo učinkovitih lijekova. Infliksimab se može koristiti kroz duži vremenski period, ali postoje naznake da se njegova učinkovitost vremenom smanjuje (kod pacijenata koji su na terapiji ≥24 mjeseca) (Kaštelan i sur., 2013.).

Infliksimab ima visok afinitet vezanja TNF-α te formira stabilne komplekse s topljivim i transmembranskim oblikom tog citokina. Vezanje transmembranskog TNF-α uzrokuje propadanje stanica koje ga produciraju, napose monocita i makrofaga. Visoke razine TNF-α su prisutne u kožnim lezijama i plazmi oboljelih od plak psorijaze. Smatra se da TNF-α ima učinak na faktor rasta vaskularnog endotela (VEGF), inducira proliferaciju keratinocita, stimulira migraciju limfocita i povećava ekspresiju proupalnih citokina. Sve navedeno infliksimab inhibira zahvaljujući svom specifičnom i visokoafinitetnom vezanju TNF-α (Lebwohl i sur., 2016.).

Pri jednokratnim dozama od 3, 5 odnosno 10 mg/kg, medijan vršne koncentracije iznosi 77, 118 odnosno 277 μg/mL. Medijan poluvremena života pri ovim se dozama kreće u rasponu od 8 do 9,5 dana. U većini se slučajeva infliksimab može pronaći u serumu još najmanje 8 tjedana nakon jednokratne primjene preporučene doze od 5 mg/kg. Putevi eliminacije infliksimaba nisu opisani. U mokraći nije pronađen nepromijenjeni infliksimab. Nisu opažene veće razlike u klirensu i volumenu distribucije s obzirom na dob i tjelesnu težinu bolesnika s reumatoidnim artritisom. Nema pouzdanih podataka o farmakokinetici infliksimaba kod bubrežnih i jetrenih bolesnika, a ni kod starije populacije. Primijećena je blaga akumulacija infliksimaba u serumu nakon druge doze što nije klinički značajno. U pedijatrijskih bolesnika (6 – 17 godina), nakon primjene infliksimaba u dozi od 5 mg/kg svakih 8 tjedana, predviđena izloženost u stanju dinamičke ravnoteže bila je približno 20% niža nego predviđena izloženost u stanju dinamičke ravnoteže u odraslih. Pretpostavlja se da je u djece za približno 40% niži medijan AUCss

(područje pod krivuljom koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže) nego u odraslih, iako je broj bolesnika na kojemu se temelji ta procjena malen (www.ema.europa.eu).

U liječenju infliksimabom mogu se razviti antinuklearna protutijela (ANA) i protutijela na dvostruku uzvojnicu DNA (anti-dsDNA). Podaci iz studije rađene na bolesnicima s reumatoidnim artritisom pokazali su da su se ANA razvila u 62%, a anti-dsDNA u 15% ispitanika liječenih infliksimabom. Radi usporedbe, 27% ispitanika liječenih placebom je razvilo ANA, a 0% anti-dsDNA (Troskot i sur., 2013.). Kombinirano liječenje s MTX-om može spriječiti stvaranje autoprotutijela (Kaštelan i sur., 2013.).

Nuspojave infliksimaba su slične nuspojavama adalimumaba i etanercepta, a njihov popis je dan u Tablici 7. Odnos između infliksimaba i pojave teškog srčanog zatajenja ili malignih bolesti je nejasan pa se svakako preporučuje povećan oprez uz primjenu ovog lijeka (Nast i sur., 2015.).

Tablica 7. Nuspojave infliksimaba (preuzeto i prilagođeno iz Nast i sur., 2015.)

VRLO ČESTE (≥1:10)	Reakcije na mjestu primjene (crvenilo, bol, svrbež, oteklina, blago krvarenje), virusne infekcije (Influenza, Herpes virus), glavobolja
ČESTE (1:10 - 1:100)	Bakterijske infekcije (sepsa, celulitis), crvenilo, pruritus, urtikarija, povišena tjelesna temperatura, povišena razina jetrenih transaminaza, vrtoglavica, hipotenzija, hipertenzija
MANJE ČESTE (1:100 - 1:1000)	Sindrom nalik lupusu, ozbiljne infekcije, tuberkuloza, anafilaktička reakcija, zatajenje srca
RIJETKE (1:1000 - 1:10000)	Oportunističke infekcije, pancitopenija, vaskulitis, demijelinizacijske bolesti, limfom, Non - Hodgkin limfom, leukemija, melanom
VRLO RIJETKE (<1:10000)	Nema

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti kontracepciju za vrijeme i 6 mjeseci nakon zadnje primjene infliksimaba. Prospektivno prikupljeni podaci na približno 450 trudnica izloženih infliksimabu nisu pokazali neočekivane učinke na ishod trudnoće. U istraživanju provedenom na miševima pomoću analognog protutijela koje selektivno inhibira mišji TNF-α, nije bilo znakova toksičnosti za majku, embriotoksičnosti niti teratogenosti. Iako je zabilježen slučaj u kojem je majka gotovo cijelu trudnoću primala infliksimab i rodila zdravo dijete bez posljedica za oboje, kliničko iskustvo je premalo za isključivanje rizika pa se stoga ne preporučuje primjena infliksimaba u trudnoći (www.mediately.co; Adachi i sur., 2016.). Ukoliko majka

tijekom trudnoće uzima infliksimab, dijete treba izbjegavati primjenu živih atenuiranih cjepiva 6 mjeseci nakon rođenja. Nema dokaza da infliksimab prolazi u majčino mlijeko i sustavno se apsorbra u dijete, ali se svejedno njegova primjena u dojenju ne preporuča (www.mediately.co). Radi manjka kliničkih dokaza o utjecaju infliksimaba na reproduktivnost, znanost nema konkretan stav prema tome (www.mediately.co). U Tablici 8. dan je popis kontraindikacija infliksimaba.

Tablica 8. Kontraindikacije infliksimaba (preuzeto i prilagođeno iz Nast i sur., 2015.)

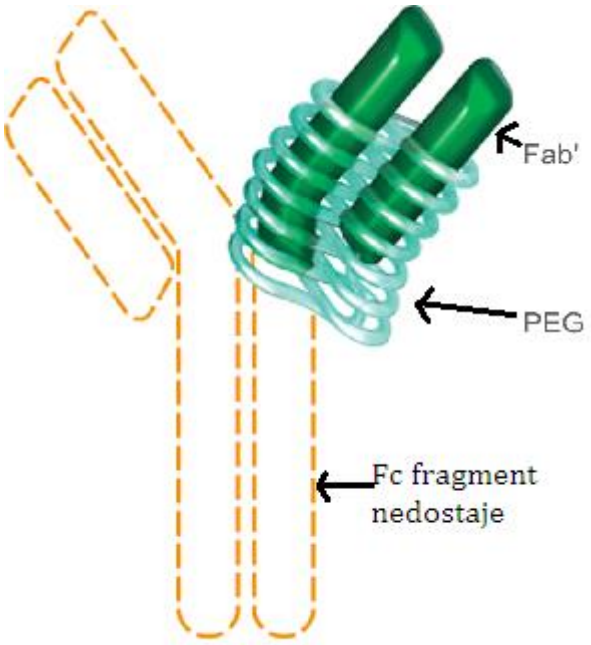
APSOLUTNE	RELATIVNE
Tuberkuloza i druge aktivne infekcije	Demijelinizacijske bolesti
Aktivni kronični hepatitis B	Atenuirana cjepiva
Zatajenje srca (NYHA III - IV stadij)	PUVA (>200 tretmana)
Preosjetljivost na lijek, mišje proteine i ostale sastojke formulacije lijeka	Malignomi i limfoproliferativne bolesti
Trudnoća i dojenje	Hepatitis C i hepatobilijarne bolesti

Kombinacija infliksimaba i MTX-a u niskoj dozi (7,5 – 10 mg 1x tjedno) često se koristi u psorijatičnom artritisu radi bolje dugoročne učinkovitosti lijeka. Kombinacija s PUVA terapijom može povećati rizik od razvoja karcinoma kože, a s ostalim biološkim lijekovima od infekcija stoga se njihova istovremena primjena ne preporuča (Nast i sur., 2015.).

Čak su tri bioslična lijeka infliksimabu odobrena u Europi, a to su: *Remsima* (CT-P13), *Inflectra* (CT-P13) i *Flixabi* (SB2) (McKeage, 2014.; Hong i sur., 2017.). Sva tri lijeka su, između ostalog, odobrena za liječenje psorijatičnog artritisa i psorijaze (www.ema.europa.eu). *Renflexis* (SB2) je još jedan biosimilar, ali nije odobren u Europi već u Koreji i tamo se može koristiti u liječenju psorijatičnog artritisa i psorijaze (www.biopharma-reporter.com). Radi redukcije troškova u zdravstvu, radi se na istraživanju i odobravanju novih biosimilara infliksimaba.

4.1.1.4. Certolizumab pegol

Certolizumab pegol (*Cimzia*) je inhibitor TNF-α koji je konjugiran s polietilenglikolom (PEG), odnosno pegiliran (Kofoed i sur., 2015.). Za razliku od monoklonskih protutijela koji također inhibiraju TNF-α, nema konstantnu Fc regiju (Kofoed i sur., 2015.) (Slika 10). FDA i EMA su odobrili ovaj lijek za liječenje reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa i aksijalnog spondiloartritisa (www.ema.europa.eu). Primjenjuje se supkutano u udarnoj dozi od 400 mg (2 injekcije od 200 mg). Udarna doza se ponavlja u drugom i četvrtom tjednu od početne primjene, a nakon toga se svaka dva tjedna primjenjuje 200 mg kao doza održavanja. Ukoliko je moguće, u reumatoidnom i psorijatičnom artritisu bi se trebao uzimati i MTX (www.mediately.co). Klinički odgovor se treba postići unutar 12 tjedana, a podaci pokazuju da je postignut PASI 75 u 83% bolesnika već nakon 10 tjedana liječenja (www.mediately.co). Ukoliko se ne postigne adekvatan terapijski odgovor nakon 12 tjedana, odluku o nastavku liječenja treba pažljivo razmotriti (www.mediately.co).



Slika 10: Građa certolizumab pegola (preuzeto i prilagođeno sa www.cimziahcp.com)

Obzirom da mu nedostaje Fc fragment, certolizumab pegol ne dovodi do citotoksičnosti ovisne o protutijelu, aktivacije komplementa niti do apoptoze T-stanica i makrofaga (Kofoed i sur., 2015.). Veže topljivi i membranski vezan TNF-α (Kofoed i sur., 2015.). Pegilacija uzrokuje promjene kemijskih i fizikalnih svojstava ove molekule: povećava bioraspoloživost molekule,

produžuje poluvrijeme života Fab' regije, povećava stabilnost lijeka i produžuje retencijsko vrijeme čime smanjuje učestalost doziranja lijeka (www.cimziahcp.com).

Nakon supkutane primjene vršne koncentracije certolizumab pegola u plazmi postižu se između 54 i 171 sati nakon injiciranja. Bioraspoloživost certolizumab pegola nakon supkutane primjene je oko 80% (raspon od 76% do 88%). Studije pokazuju da je prividni volumen distribucije u bolesnika s reumatoidnim artritisom 8,01 L. Pegilacija, odnosno kovalentno vezanje PEG polimera za peptide, odgađa eliminaciju pa poluvrijeme života certolizumab pegola iznosi oko 14 dana. U farmakokinetičkoj analizi populacije s reumatoidnim artritisom klirens nakon supkutane primjene procijenjen je na 21,0 mL/h. Klirens se smanjuje smanjenjem tjelesne težine. Radi manjka informacija o primjeni certolizumab pegola u bubrežnih i jetrenih bolesnika, nema podataka o potrebi prilagodbe doze u ovim posebnim stanjima (www.mediately.co).

Manje često se mogu stvoriti autoprotutijela na certolizumab pegol što smanjuje njegovu učinkovitost, a povećava klirens približno tri puta (www.ema.europa.eu).

Vrlo česte nuspojave na ovaj lijek nisu zabilježene, a od čestih valja istaknuti bakterijske (apsces) i virusne (Influenza, Herpes, HPV) infekcije, reakciju na mjestu primjene, eozinofilne poremećaje, leukopeniju, glavobolju, poremećaj osjeta, hipertenziju, hepatitis (uz povećane razine jetrenih enzima), osip, bol i pruritis. Manje česte nuspojave su ozljede na koži, usporeno zacjeljivanje, produženo vrijeme koagulacije, poremećaji menstrualnog ciklusa, poremećaji dojki i mišića, krvarenje iz maternice, krv u mokraći, alopecija, nova pojava ili pogoršanje psorijaze (uključujući pustularnu psorijazu dlanova i stopala), dermatitis, ekcem, poremećaj žlijezda znojnica, fotoosjetljivost, akne, promjene boje kože, suha koža, poremećaji noktiju i ležišta nokta, dispepsija, suha usta i ždrijelo, astma, kašalj, kongestija dišnih puteva, sinkopa, edem, vrtoglavica itd. Rijetko dolazi do melanoma, gastrointestinalnih tumora, eritrocitoze, splenomegalije, sarkoidoze, serumske bolesti, hemosideroze, poremećaja u radu štitnjače, konvulzija, upala kranijalnog živca, duševnih poremećaja i depresivnih epizoda, perikarditisa, poremećaja ravnoteže, cerebrovaskularnog inzulta, arterioskleroze, Raynaudovog fenomena, teleangiektazije itd. (www.ema.europa.eu).

Ispitivanja na životinjama nisu dokazala smanjenu plodnost ni štetan učinak na plod. Međutim, radi različitosti organizama, ti podaci se ne smatraju relevantnima za ljude pa se ne preporuča primjena u trudnoći. Potrebno je koristiti kontracepciju za vrijeme i najmanje 5 mjeseci poslije liječenja certolizumab pegolom. Ukoliko trudnica koristi ovaj lijek, dijete se ne smije cijepiti živim cjepivima najmanje 5 mjeseci nakon posljednje majčine primjene lijeka. Nema dovoljno informacija o izlučivanju certolizumab pegola u majčino mlijeko u ljudi ili životinja. Obzirom

da se imunoglobulini izlučuju u majčino mlijeko u ljudi, ne može se isključiti rizik za dojenče pa se primjena tijekom dojenja ne preporuča. U mužjaka glodavaca uočeni su učinci na pokretljivost spermija i trend smanjivanja broja spermija, ali bez utjecaja na plodnost. Nisu provedene studije na ljudima koje bi dale više informacija o utjecajima na plodnost (www.ema.europa.eu).

Kao i kod ostalih inhibitora TNF-α, zabilježena je pojava paradoksalne psorijaze. Zabilježen je slučaj pojave psorijatičnih lezija na dlanovima i tabanima nakon liječenja certolizumab pegolom pacijentice s Crohnovom bolešću. Pacijentica nije reagirala na ostale lijekove te joj je apliciran certolizumab pegol. Nakon devete injekcije pojavile su se promjene kao na Slici 11a. Biopsijom lezija bilo je potvrđeno da se radi o psorijazi koja je vjerojatno bila izazvana ovim lijekom. Promjene su izliječene ciklosporinom i acitretnom (Slika 11b) (Mocciaro i sur., 2009.). Zabilježena je pojava paradoksalne psorijaze i kod pacijenata s reumatoidnim artritisom koji su koristili ovaj lijek (Koizumi i sur., 2016.).



Slika 11: Psorijatične promjene nakon primjene certolizumab pegola u Crohnovoj bolesti i liječenje istih (preuzeto iz Mocciaro i sur., 2009.)

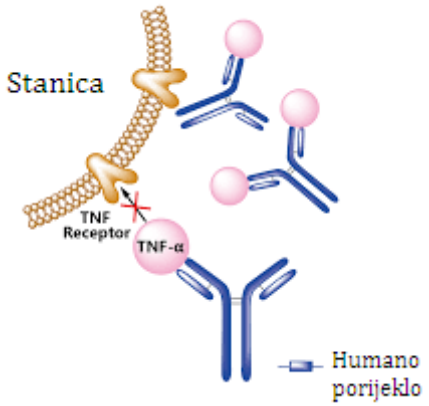
Kontraindikacije primjene certolizumab pegola uključuju aktivnu tuberkulozu ili druge teške infekcije te umjereno do teško zatajenje srca (NYHA III/IV) (www.ema.europa.eu).

Istovremena primjena certolizumab pegola i anakinre ili abatacepta se ne preporuča. Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza potvrđeno je da istodobna primjena s MTX-om, NSAIL-om i kortikosteroidima nema nikakav utjecaj na farmakokinetiku certolizumab pegola (www.ema.europa.eu).

PF688 je visokoistraživani biosimilar certolizumab pegola. Trenutno se nalazi u pretkliničkim ispitivanjima, a u kliničkim ispitivanjima se planira ispitati za liječenje reumatoidnog artritisa i Crohnove bolesti (www.pfenex.com).

4.1.1.5. Golimumab

Golimumab (*Simponi*) je monoklonsko protutijelo humanog porijekla (Igγ1) koje veže TNF-α na svoj Fc fragment (Slika 12). Odobren je za liječenje reumatoidnog artritisa (RA), psorijatičnog artritisa (PsA), aksijalnog spondiloartritisa (AS), juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) i ulceroznog kolitisa (UK). Dostupan je u obliku 50 mg i 100 mg otopine za injekciju. U liječenju RA-a, PsA-a, JIA-a i AS-a lijek se daje supkutano jednom mjesečno u dozi od 50 mg, i to svaki mjesec istog dana. Klinički odgovor obično nastupa nakon 12 – 14 tjedana liječenja, odnosno nakon 3 – 4 doze. Bolesnicima koji teže preko 100 kg i ne postižu adekvatan klinički odgovor, može se udvostručiti doza lijeka. Pacijenti s UK-om dobivaju inicijalnu dozu od 200 mg iza koje nakon 2 tjedna slijedi doza od 100 mg, a nakon toga doza od 50 mg (100 mg za pacijente koji teže preko 80 kg) svaka 4 tjedna (www.ema.europa.eu). Studija rađenoj na bolesnicima s PsA-om pokazala je da 74% bolesnika postiglo PASI 75 u 14. tjednu liječenja (Kavanaugh i sur., 2010.).



Slika 12: Mehanizam djelovanja golimumaba (preuzeto i prilagođeno iz www.pharmacodia.com)

Golimumab veže topljivi i membranski vezan humani TNF-α i na taj način inhibira njegovo vezanje za receptore. Inhibicija TNF-α neutralizira ekspresiju adhezijskih molekula: E-selektina, adhezijskih molekula krvožilnih stanica (VCAM-1) i međustaničnih adhezijskih molekula (ICAM-1). *In vitro* ispitivanja su pokazala da golimumab sprječava TNF-om potaknuto izlučivanje IL-6, IL-8 i faktora stimulacije kolonije granulocita i makrofaga (GM-CSF) iz endotelnih stanica. Također, smanjuje razinu CRP-a, matriksne metaloproteinaze 3 i vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) (www.ema.europa.eu).

Maksimalna serumska koncentracija u bolesnika s RA-om nakon jednokratne supkutane primjene golimumaba postignuta je nakon 2 – 6 dana. Nakon jednokratne supkutane injekcije u dozi od 100 mg, procijenjena prosječna apsolutna bioraspoloživost iznosi 51%. Budući da golimumab nakon primjene pokazuje farmakokinetiku proporcionalnu dozi, prosječna apsolutna bioraspoloživost je slična i u drugim dozama (50 mg, 200 mg). Volumen distribucije iznosi 115 ± 19 mL/kg. Sistemski klirens golimumaba se procjenjuje na 6,9 ± 2,0 mL/dan/kg, a poluvrijeme života na 12 ± 3 dana. Nisu provedene studije o eliminaciji golimumaba kod jetrenih i bubrežnih bolesnika. Sigurnost i djelotvornost golimumaba u djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena, osim za pedijatrijski JIA (www.ema.europa.eu).

Primijećeno je da su bolesnici s golimumabom u terapiji često pozitivni na autoprotutijela što smanjuje učinkovitost samog lijeka (www.ema.europa.eu).

Iako nije odobren, golimumab je uključen u klinička ispitivanja liječenja psorijaze. Primijećen je pozitivan ishod liječenja eritrodermične psorijaze golimumabom već nakon jedne supkutane injekcije od 50 mg (Slika 13). Daljnjom primjenom lijeka postotak zahvaćenosti tijela bolešću se smanjivao i ostao postojan nakon primjene lijeka. Značajne nuspojave nisu zabilježene, a svrbež i peckanje su nestali (Lee i sur., 2015.).



Slika 13: Rezultat liječenja eritrodermične psorijaze golimumabom (preuzeto iz Lee i sur., 2015.)

U kontroliranom razdoblju ispitivanja u bolesnika s RA, PsA, AS, i UC, infekcija gornjih dišnih puteva bila je najčešće prijavljena nuspojava, a pojavila se u 12,6% bolesnika liječenih golimumabom u odnosu na 11,0% bolesnika u kontrolnim skupinama. Ozbiljne nuspojave golimumaba koje su najčešće prijavljene bile su ozbiljne infekcije (uključujući sepsu, pneumoniju, tuberkulozu, invazivne gljivične i oportunističke infekcije), demijelinizirajući poremećaji, reaktivacija virusa hepatitisa B, kongestivno zatajenje srca, autoimunosni procesi (sindrom nalik lupusu), hematološke reakcije, ozbiljna sistemska preosjetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju), vaskulitis, limfom i leukemija (www.ema.europa.eu).

Radi nedostatka podataka o sigurnosti primjene golimumaba tijekom trudnoće, njegova primjena se treba izbjegavati u trudnoći. Ženama reproduktivne dobi se preporuča uporaba kontracepcije za vrijeme i barem 6 mjeseci nakon primjene golimumaba. Potrebno je izbjegavati primjenu živih cjepiva novorođenčetu, koje je *in utero* bilo izloženo lijeku, barem 6 mjeseci nakon zadnje majčine primjene golimumaba. Nije poznato izlučuje li se golimumab

u majčino mlijeko, ali budući da se inače imunoglobulini izlučuju u mlijeko, žena ne smije dojiti za vrijeme i barem 6 mjeseci nakon primjene golimumaba. Poznato je da se golimumab izlučuje u mlijeko majmuna. Istraživanja utjecaja na plodnost u miševa pomoću analognog antitijela koje selektivno inhibira mišji TNF-α pokazala su da nema važnih učinaka na plodnost (www.ema.europa.eu).

Kontraindikacije golimumaba su jednake kao kontraindikacije certolizumab pegola (www.ema.europa.eu).

Ne preporuča se istodobna primjena golimumaba s ostalim biološkim lijekovima niti s živim atenuiranim cjepivima. Istodobno s golimumabom ne smiju se davati terapijski infektivni agensi. Primjena zajedno s MTX-om rezultira povećanom koncentracijom golimumaba u stanju dinamičke ravnoteže, ali nisu poznati podaci o potrebama prilagodbe doze ovih lijekova pri istodobnoj primjeni (www.ema.europa.eu).

Biosličan lijek golimumabu, BOW100, trenutno se nalazi u pretkliničkim fazama istraživanja za liječenje autoimunosnih bolesti (bciq.biocentury.com).

4.1.2. INHIBITORI INTERLEUKINA 12 (IL-12) I/ILI 23 (IL-23)

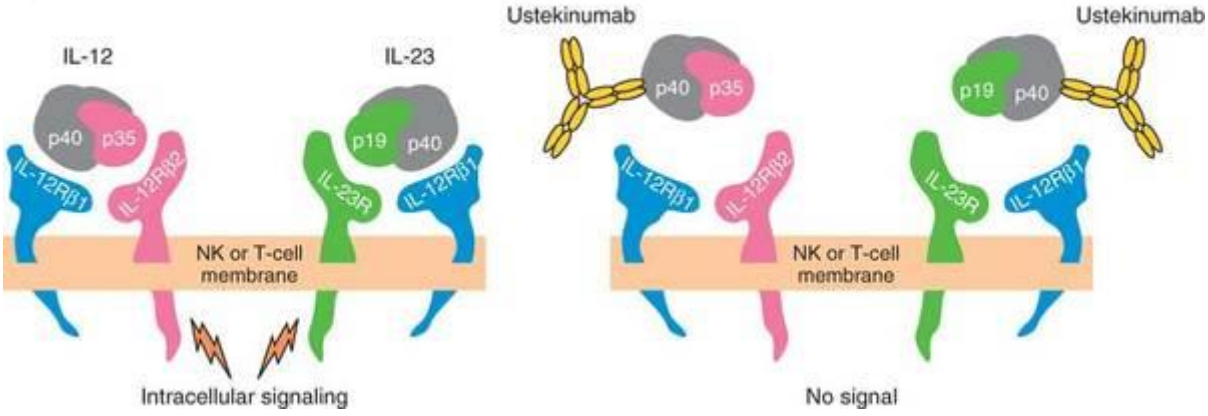
IL-12 i IL-23 su heterodimerni citokini sastavljeni od dviju podjedinica. Podjedinica veličine 40 kilodaltona (kDa), odnosno p40, je zajednička u oba navedena citokina. Uz p40, IL-12 ima podjedinicu od 35 kDA (p35), a IL-23 od 19 kDa (p19). IL-12 proizvode makrofagi i B-stanice, a pokazalo se da ima višestruke učinke na T-stanice i NK-stanice. IL-23 je neophodan za nastanak T_H17 limfocita (Kofoed i sur., 2015.). Istraživanja pokazuju da je razina p40 i p19 u psorijazi povišena što nije slučaj za p35. Imunohistokemijske analize pokazuju ekspresiju p40 i p19 proteina u dermalnim dendritičnim stanicama i keratinocitima unutar psorijatične lezije (Gaspari i sur., 2015.). Iz navedenog se zaključuje da inhibicija IL-23 može dovesti do većeg utjecaja na T-stanice nego inhibicija IL-12. Jedini lijek u ovoj skupini koji je odobren za liječenje psorijaze je ustekinumab.

4.1.2.1. Ustekinumab

Ustekinumab (*Stelara*) je potpuno humano IgGκ monoklonsko protutijelo koje inhibira IL-12 i IL-23 (Lebwohl i sur., 2016.). Koristi se u indukcijskoj terapiji srednje teške do teške vulgarne psorijaze, aktivnom psorijatičnom artritisu odraslih i umjereno jako i jako aktivnoj Crohnovoj bolesti (www.ema.europa.eu). Liječenje psorijaze započinje dozom od 45 mg nakon čega se četvrti tjedan ponovo aplicira 45 mg, a nakon toga svakih 12 tjedana jednaka doza. Bolesnicima

koji teže više od 100 kg aplicira se dupla doza. Način primjene je supkutano, a područje primjene je trbuh ili bedro izbjegavajući pri tome aplikaciju na mjestu bogatom psorijatičnim promjenama. Ustekinumab je pogodan za dugotrajnu primjenu (Kaštelan i sur., 2013.). Nasumične usporedne studije pokazuju veću učinkovitost ustekinumaba od etanercepta. Ispitanici su u različitim skupinama primili različite doze lijeka: 45 mg ustekinumaba (0, 4, svakih 12 tjedana), 90 mg ustekinumaba (0, 4, svakih 12 tjedana) i 50 mg etanercepta (2x tjedno). Nakon 12 tjedana PASI 75 je postiglo 67,5% bolesnika koji su primali 45 mg ustekinumaba, 73,8% bolesnika s 90 mg ustekinumaba i 56,8% bolesnika na etanerceptu (Campa i sur., 2016.). Ukoliko nakon 16 tjedana nije postignuto adekvatno liječenje ustekinumabom, liječenje treba prekinuti. Adekvatno liječenje podrazumijeva postignut PASI 75 ili 50 uz poboljšanje DLQI za barem 5 bodova (www.nice.org.uk).

Ustekinumab visokim afinitetom i specifičnošću veže p40 proteinsku podjedinicu citokina IL-12 i IL-23. On sprječava vezanje p40 podjedinice i IL-12Rβ1 podjedinice interleukinskog receptora (Slika 14). Ustekinumab ne djeluje na IL-12 i IL-23 koji je već vezan na IL-12Rβ1 (www.ema.europa.eu). Inhibicija IL-12 dovodi do inhibicije JAK-STAT signalnog puta, a time i do sprječavanja diferencijacije u T_H1 stanice i otpuštanja IL-2, TNF-α i IFN-γ. S druge strane, inhibicija IL-23 dovodi do inhibiranja diferencijacije u T_H17 i otpuštanja IL-17A, IL-17F, IL-21 i IL-22 (Lebwohl i sur., 2016.).



Slika 14: Mehanizam djelovanja ustekinumaba (preuzeto iz Benson i sur., 2011.)

Medijan vršne koncentracije ustekinumaba u serumu uočen je 1 h nakon infuzije. Medijan volumena distribucije tijekom terminalne faze nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika s psorijazom kretao se od 57 do 83 mL/kg. Još uvijek nije poznat točan metabolički put ustekinumaba. Poluvrijeme života je približno 3 tjedna (15 - 32 dana). Nisu provedena

ispitivanja ustekinumaba na jetrenim i bubrežnim bolesnicima, niti na starijoj ili pedijatrijskoj populaciji. Učinci IL-12 ili IL-23 na regulaciju enzima CYP450 procijenjeni su u *in vitro* ispitivanju humanih hepatocita. Pokazalo se da IL-12 i/ili IL-23 u koncentraciji od 10 ng/mL ne utječu na promjenu aktivnosti humanih enzima CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4) (www.ema.europa.eu).

Faza III kliničkih studija pokazala je da je incidencija pojave autoprotutijela na ustekinumab 5,1% (Nast i sur., 2015.).

Tablični prikaz najbitnijih nuspojava dan je u Tablici 9.

Tablica 9. Nuspojave ustekinumaba (Nast i sur., 2015.)

UČESTALOST	NUSPOJAVE
Često (1:10 - 1:100)	Dentalne infekcije, infekcije gornjeg respiratornog trakta, nazofaringitis, reakcije na mjestu primjene (crvenilo, bol), vrtoglavica, glavobolja, proljev, mučnina, bol u leđima, mijalgija, artralgija, pruritis, umor
Manje često (1:10 - 1:100)	Celulitis, herpes zoster infekcije, depresija, pustularna psorijaza, paraliza lica
Rijetko (1:1000 - 1:10000)	Osip, urtikarija, ozbiljne hipersenzitivne reakcije (uključujući anafilaksiju, angioedem), reakcije na mjestu primjene (oteklina), dermatitis

U slučaju većih zahvata s visokim rizikom komplikacija preporuča se prekinuti liječenje ustekinumabom barem 15 tjedana prije zahvata. Iako ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetan učinak lijeka na embrionalni razvoj, kao mjera predostrožnosti se preporuča upotreba kontracepcija za vrijeme i barem 15 tjedana iza liječenja ustekinumabom. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se ustekinumab u malim količinama luči u majčino mlijeko, ali još uvijek nisu provedena istraživanja na ljudima (Nast i sur., 2015.). Zbog navedenog se primjena lijeka u dojenju ne preporuča, osim ako nije korist liječenja majke veća od rizika pojave nuspojava u dojenčeta. Nema podataka utječe li ustekinumab na plodnost (www.ema.europa.eu).

Apsolutne kontraindikacije uključuju preosjetljivost na lijek i aktivne infekcije uključujući i latentnu tuberkulozu. Relativne kontraindikacije su bolovanje od malignih i limfoproliferativnih bolesti i trudnoća (Nast i sur., 2015.).

Ne preporuča se istovremena primjena ustekinumaba i živih cjepiva. U populacijskim farmakokinetičkim analizama ispitivanja faze III, procijenjen je učinak istodobno primijenjenih

lijekova koji su najčešće korišteni kod bolesnika s psorijazom (paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilna kiselina, metformin, atorvastatin, levotiroksin) na farmakokinetiku ustekinumaba. Nije bilo pokazatelja interakcije s istovremeno primijenjenim lijekovima. Istodobna primjena MTX, NSAIL, 6-merkaptopurina, azatioprina, oralnih kortikosteroida niti prethodna izloženost inhibitorima TNF-α, nije imala utjecaj na farmakokinetiku ustekinumaba kod bolesnika s psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti (www.ema.europa.eu). Ipak, stručnjaci preporučuju izbjegavanje istodobne primjene ustekinumaba i adalimumaba, etanercepta, infliksimaba, ciklosporina radi povećanog rizika od imunosupresije (Nast i sur., 2015.).

BOW090 i ONS-3040 su bioslični lijekovi ustekinumabu koji se trenutno nalaze u pretkliničkim ispitivanjima za autoimunosne bolesti, psorijazu i PsA (bciq.biocentury.com). DMB-3115 je biosimilar koji uskoro ulazi u pretklinička ispitivanja u Koreji (en.donga-st.com).

4.1.2.2. Briakinumab

Briakinumab (*Ozespa*) je potpuno humano monoklonsko protutijelo (IgG1) koje inhibira IL-12 i IL-23. Predložena indikacija ovog lijeka je bila umjereno teška do teška plak psorijaza kod odraslih koji ne odgovaraju na konvencionalnu terapiju plak psorijaze. Predloženo doziranje bilo je 200 mg u nultom i četvrtom tjednu liječenja nakon čega slijedi 100 mg svaki četvrti tjedan od posljednje primjene. Lijek se primjenjivao supkutano (Campa i sur., 2016.).

Farmakodinamički gledano, briakinumab ima jednak mehanizam djelovanja kao ustekinumab (www.ema.europa.eu).

2011. godine nakon faze III kliničkih ispitivanja povučen je zahtjev za odobrenjem briakinumaba kao lijeka za psorijazu. Razlog tomu je bio povećan rizik od kardiovaskularnih smrti, u prvom redu infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta. Tada su prekinuta klinička ispitivanja ovog lijeka u SAD-u i Europi (Kofoed i sur., 2015.).

Prije prekida kliničkih ispitivanja, briakinumab je dao obećavajuće rezultate. Provedena je nasumična, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija u kojoj su bolesnici primali briakinumab (200 mg u 0. i 4. tjednu, 100 mg u 8. tjednu), etanercept (50 mg 2x tjedno) ili placebo lijek. Postotak bolesnika koji je nakon 12 tjedana postigao PASI 75 iznosio je 80,6 - 81,9% liječenih briakinumabom, 39,6 - 56,0% liječenih etanerceptom i 6,9 - 7,4% „liječenih" placebom. Drugom nasumičnom, placebo kontroliranom studijom, usporedila se učinkovitost briakinumaba i MTX-a. U odnosu na MTX, briakinumab je postigao bržu učinkovitost. Postotak bolesnika na terapiji briakinumabom, koji su postigli PASI 75 nakon 12 tjedana liječenja, bio je dvostruko veći od bolesnika na MTX-u (Campa i sur., 2016.). Studija kojom se

usporedila učestalost ozbiljnih događaja bolesnika na briakinumabu u odnosu na bolesnike s placebo lijekom dala je zabrinjavajuće rezultate (Tablica 10.).

Tablica 10. Pojavnost ozbiljnih događaja u bolesnika liječenih briakinumabom u odnosu na bolesnike s placebo lijekom (preuzeto i prilagođeno iz Campa i sur., 2016.)

DOGAĐAJ	INCIDENCIJA (briakinumab:placebo)
Ozbiljne infekcije	5:1
Nemelanomski karcinom kože	10:0
Kardiovaskularni događaji	7:0

4.1.2.3. Tildrakizumab

Tildrakizumab je humano monoklonsko protutijelo (IgG1κ) koje inhibira IL-23 vežući se za njegovu p19 podjedinicu. Trenutno se nalazi u fazi III kliničkih ispitivanja bolesnika s umjereno teškom do teškom kroničnom plak psorijazom. Lijek se primjenjuje u nultom tjednu pa u četvrtom tjednu, a potom svakih 12 tjedana. Istraživanja su pokazala da je veća učinkovitost ukoliko se koristi 100 ili 200 mg nego 5 ili 25 mg (Kofoed i sur., 2015.). Nasumična dvostruko slijepa klinička istraživanja (faza IIb) daju podatke o učinkovitosti ovog lijeka. Bolesnici su primali lijek u 0. i 4. tjednu, a zatim svakih 12 tjedana. Učinkovitost liječenja prikazana je u Tablici 11.

Tablica 11. Postotak bolesnika koji je dosegao određenu PASI vrijednost u liječenju tildrakizumabom (preuzeto i prilagođeno iz Campa i sur., 2016.; www.mdedge.com)

	5 mg	25 mg	100 mg	200 mg	Placebo
PASI 75 u 12. tjednu			63%	65%	
PASI 75 u 16. tjednu	33,3 %	64,4%	66,3%	74,4%	4,4%
PASI 75 u 28. tjednu			77%	78%	
PASI 90 u 28. tjednu				60%	
PASI 100 u 28. tjednu			24%	30%	

Ispitanici su zadnju dozu lijeka primili 40. tjedan liječenja, ali su promatrani sve do 72. tjedna. Od svih bolesnika koji su u 52. tjednu postigli PASI 75, 3,6% njih je povratilo psorijatične promjene do 72. tjedna (Campa i sur., 2016.). Znanstvenici vjeruju da visokoafinitetna i specifična inhibicija p19 podjedinice može dovesti do dugotrajne remisije simptoma u psorijazi (Puig, 2017.). Stručnjaci kazuju kako, prema posljednjim standardima, tildrakizumab ima relativno skromnu učinkovitost. Nju pripisuju manje intenzivnom režimu doziranja. S druge strane, upravo ovakav režim doziranja može biti prikladan za manje adherentne i starije pacijente (Yiu i sur., 2017.).

Postoje potencijalne prednosti selektivne blokade IL-23 putem p19 podjedinice u odnosu na blokadu IL-17A ili njegov receptor. Djelujući uzvodno u citokinskom IL-23/IL-17A putu, inhibitori IL-23 će smanjiti ekspresiju višestrukih proupalnih citokina. Inhibicija vezanja IL-23 i njegovim receptorom dovodi do blokiranja unutarstanične signalizacije, diferenciranja u T_H17 stanice i u konačnici otpuštanja IL-17A, IL-17F, IL-21 i IL-22 (Puig, 2017.).

Poluvrijeme života tildrakizumaba procjenjuje se između 20,2 i 28,2 dana (Yiu i sur., 2017.).

Istraživanja pokazuju da su najčešće nuspojave nazofaringitis, glavobolja, hipertenzija i proljev. Od ozbiljnih nuspojava za koje se smatra da eventualno mogu biti povezane s tildrakizumabom valja istaknuti bakterijski artritis, epiglotitis, melanom, moždani udar i limfoedem. Nejasno je postoji li odnos između doze tildrakizumaba i incidencije nuspojava (Gaspari i sur., 2015.).

4.1.2.4. Guselkumab

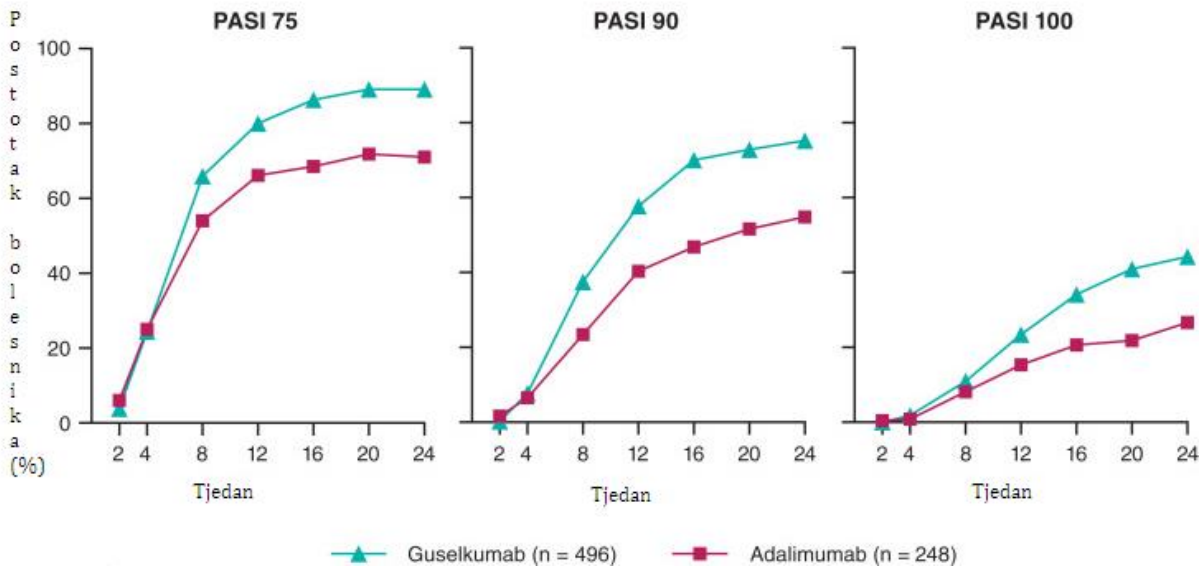
Guselkumab (CNTO 1959) je potpuno humano IgG1λ monoklonsko protutijelo koje, kao i tildrakizumab, inhibira jedino IL-23 vežući se za p19 podjedinicu. Vezanjem IL-23 blokira se njegova komunikacija s receptorom i daljnja stanična signalizacija. Lijek se planira koristiti za liječenje umjerene do teške plak psorijaze i aktivnog psorijatičnog artritisa. Primjenjuje se supkutano u dozi od 100 mg koja se daje u 0. i 4. tjednu, a nakon toga svakih 8 tjedana. Relativno rijetko doziranje moglo bi rezultirati većom adherencijom pacijenata (Reich i sur., 2017.).

Guselkumab je pokazao izvanredne rezultate u kliničkim studijama. Trenutno se nalazi u fazi III kliničkog ispitivanja za plak psorijazu, dok se za liječenje psorijatičnog artritisa tek planira faza III. Ove godine u ožujku objavljeni su prvi rezultati ispitivanja ovog lijeka u liječenju plak psorijaze iz faze III (Tablica 12.). Ispitivanja su bila placebo kontrolirana, nasumična, dvostruko slijepa i lijekovi su se dozirali uobičajenim režimom za svakog.

Tablica 12. Učinkovitost guselkumaba (preuzeto i prilagođeno iz Reich i sur., 2017.)

	PLACEBO	GUSELKUMAB	ADALIMUMAB
PASI 90 u 16. tjednu	2,4 %	70 %	46,8 %
PASI 90 u 24. tjednu		75,2 %	54,8 %
PASI 100 u 16. tjednu		34,1 %	
PASI 100 u 24. tjednu		44,2 %	22,6 %

Slikovit prikaz navedenih vrijednosti dan je na Slici 15.



Slika 15: Grafički prikaz odnosa učinkovitosti guselkumaba i adalimumaba u liječenju plak psorijaze (preuzeto i prilagođeno iz Reich i sur., 2017.)

Također, provedena je studija o učinkovitosti guselkumaba nad ustekinumabom. Bolesnici čiji je odgovor na liječenje ustekinumabom bio neadekvatan prebačeni su na terapiju guselkumabom. Guselkumab je pokazao značajno veće poboljšanje izgleda kože u usporedbi s pacijentima koji su nastavili primati ustekinumab (www.janssen.com).

Osim učinkovitosti, kliničkim studijama se procjenjivala sigurnost primjene guselkumaba. Kroz 16 tjedana 44,8% bolesnika koji su primali placebo lijek, 47,6% na guselkumabu i 48,4% na adalimumabu razvilo je barem jednu nuspojavu. Ozbiljne nuspojave bile su zabilježene u 1,2% ispitanika koji su primali placebo lijek, 1,6% ispitanika koji su primali guselkumab i 2,4%

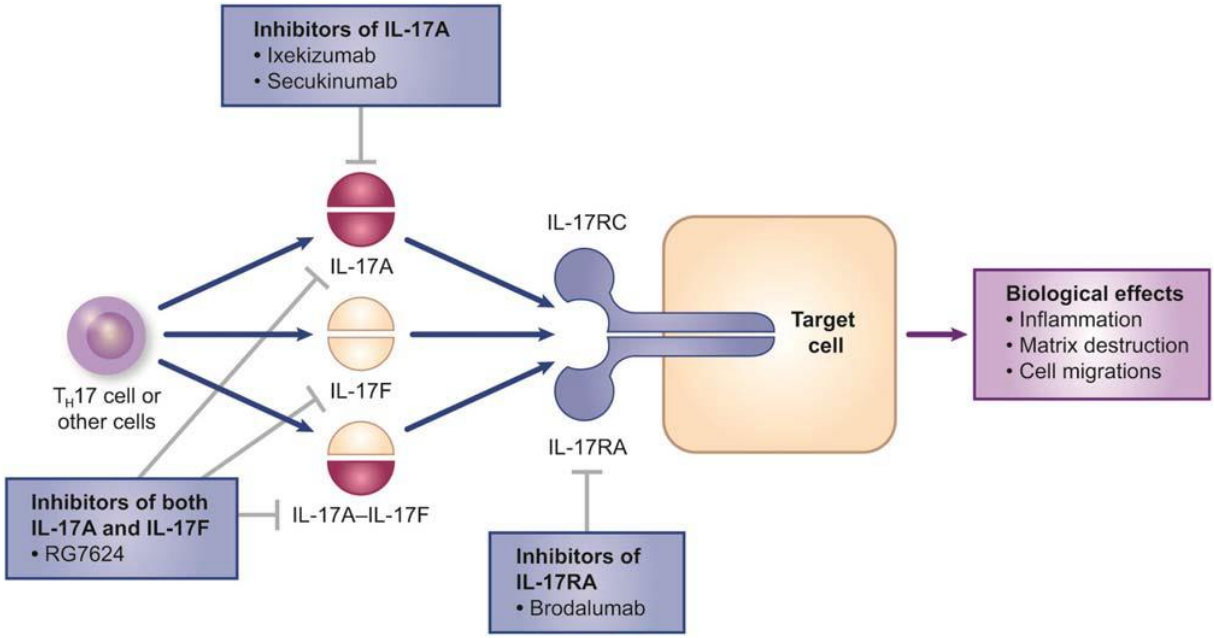
pacijenata koji su primali adalimumab. Neki tip ozbiljnih infekcija javio se u jednog pacijenta na placebo lijeku, u jednog pacijenta na guselkumabu i u dva pacijenta koja su primala adalimumab. Nije zabilježen slučaj maligniteta, a jedan kardiovaskularni, ali ne po život koban, događaj zabilježen je u pacijenta koji je primao adalimumab (www.janssen.com).
Iako se još uvijek nalazi pod procjenama stručnih (američkih i europskih) zdravstvenih organizacija, odobrenje ovog lijeka se očekuje u 2018. godini (Blauvelt i sur., 2017.).

4.1.2.5. BI 655066

Ovo humano IgG1 monoklonsko protutijelo selektivno inhibira IL-23A, izoformu interleukina 23. Visokim afinitetom se veže na p19 podjedinicu i sprječava aktivaciju signalizacijskih putova u stanici. Trenutno se nalazi u fazi II kliničkih istraživanja za umjerenu do tešku kroničnu plak psorijazu, Crohnovu bolest i ostale indikacije.
U fazi I, učinkovitost ovog lijeka bila je uspoređena sa učinkovitošću placebo lijeka. BI 655066 se davao u različitim dozama intravenski (0,01, 0,05, 0,25, 1, 3 ili 5 mg/kg) ili supkutano (0,25 ili 1 mg/kg). U 12. tjednu ispitivanja 87% bolesnika koji su primali bilo koju dozu BI-a 655066 postiglo je PASI 75.
Tijekom 24 tjedna kliničkog ispitivanja, 65% bolesnika koji su primali bilo koju dozu BI-a 655066 razvilo je nekakvu vrstu nuspojave. Najčešće zabilježene nuspojave su: nazofaringitis (13%), glavobolja (10%) te infekcije gornjih dišnih putova (10%). Ozbiljne nuspojave su zabilježene u 13% bolesnika liječenih ovim lijekom. Od ozbiljnih nuspojava značajne su: alkoholni pankreatitis, prolazni ishemijski napad i polimiozitis. Osobe koje su provodile istraživanja tvrde da navedene nuspojave nisu nužno povezane s liječenjem navedenim lijekom. Tijekom faze I nije zabilježen niti jedan smrtni ishod (Gaspari i sur., 2015.).

4.1.3. INHIBITORI POVEZANI S INTERLEUKINOM 17 (IL-17)

Kada se govori o IL-17, valja imati na umu da je to cijela porodica interleukina: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (naziva se još i IL-25) i IL-17F. Navedeni citokini imaju sličnu proteinsku strukturu sa 4 vrlo konzervirana cisteinska ostatka. Lijekovi s mehanizmom djelovanja na IL-17 odobreni u Hrvatskoj su secukinumab i ixekizumab, dok se RG7624 nalazi u kliničkim ispitivanjima (www.halmed.hr). Brodalumab je odobren od strane FDA, a očekuje se skoro odobrenje i od EMA-e (www.ema.europa.eu). Slikoviti prikaz mehanizma djelovanja i meta lijekova u ovoj grupi dan je na Slici 16.



Slika 16: Ciljne molekule lijekova povezanih s IL-17 (preuzeto iz Gaspari i sur., 2015.)

4.1.3.1. Secukinumab

Secukinumab (*Cosentyx*) je potpuno humano monoklonsko protutijelo, IgGκ koje se selektivno veže na IL-17A čime inhibira njegovo djelovanje (Gaspari i sur., 2015.). Indiciran je za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih osoba, psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa (www.halmed.hr). Jedini je biološki lijek koji smiju koristiti bolesnici iako prethodno nisu bili liječeni konvencionalnom sustavnom terapijom. Primjenjuje se supkutano u dozi od 300 mg koja se ostvari injiciranjem dviju injekcija od 150 mg. Bolesnici s plak psorijazom lijek primaju nulti, prvi, drugi i treći tjedan nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja počevši od četvrtog tjedna (www.mediately.co). U usporedbi s placebo kontroliranom skupinom, secukinumab je postigao veću uspješnost. PASI 75 u 12. tjednu liječenja secukinumabom postiglo je 82% bolesnika, a placebo lijekom 9% bolesnika. PASI 90 u 12. tjednu liječenja secukinumabom postiglo je 52% bolesnika, a placebo lijekom 5%. U trećoj fazi kliničkih istraživanja provodila su se ispitivanja učinkovitosti liječenja secukinumaba u usporedbi s etanerceptom i ustekinumabom (Tablica 13.). Prije ovih ispitivanja, ustekinumab se smatrao najučinkovitijim lijekom. Secukinumab je čak u 52. tjednu liječenja pokazao dobre rezultate – PASI 90 postigao se u 65% bolesnika (Kofoed i sur., 2015.). Najdulja studija koja je ispitivala dugoročnu učinkovitost secukinumaba trajala je 4 godine i rezultati su bili pozitivni, odnosno secukinumab je i nakon 4 godine primjene pokazao kliničku učinkovitost (www.hfd.hr).

Tablica 13. Učinkovitost secukinumaba (preuzeto i prilagođeno iz Kofoed i sur., 2015.)

	Secukinumab	Etanercept	Ustekinumab
PASI 90 u 12. tjednu	54 %	21 %	
PASI 90 u 16. tjednu	72 %		57,6 %
PASI 100 u 12. tjednu	24 %	4 %	
PASI 100 u 16. tjednu	44,3 %		28,4 %

Secukinumab selektivno veže IL-17A i inhibira njegovo prianjanje na receptor. Receptor za citokine iz porodice IL-17 se sastoji od dviju podjedinica, IL-17RC i IL-17RA. IL-17R je eksprimiran na raznim stanicama, uključujući keratinocite, dendritične stanice, dermalne fibroblaste i endotelne stanice (Gaspari i sur., 2015.). IL-17A je ključni citokin u patogenezi psorijaze zbog sposobnosti aktivacije keratinocita koja vodi do njihove hiperproliferacije. Osim hiperproliferacije, IL-17A potiče nastanak antimikrobnih peptida te ostalih citokina i kemokina koji aktiviraju druge imunosne stanice što rezultira amplifikacijom upale u psorijazi (Kofoed i sur., 2015.). Inhibicijom IL-17A se blokiraju navedeni procesi što rezultira smanjenjem lokalnih upalnih markera (visoka razina IL-17A detektirana je u psorijatičnim lezijama), smanjenjem eritema, zadebljanja kože i ljuštenja (www.mediately.co).

Nakon jedne supkutane primjene lijeka od 300 mg, maksimalna koncentracija u serumu zdravih dobrovoljaca bila je postignuta između 2. i 14. dana nakon primjene. Populacijska farmakokinetička analiza pokazuje da se stanje dinamičke ravnoteže postiže nakon 20 tjedana uz mjesečne režime doziranja. Prosječna apsolutna bioraspoloživost secukinumaba iznosi 73%. Srednji volumen distribucije nakon jednokratne intravenske primjene je u rasponu 7,1 – 8,6 L u bolesnika sa plak psorijazom. Srednji sistemski klirens je 0,19 L/dan, a analize pokazuju da spol i dob ne utječe na klirens. Srednje poluvrijeme života je 27 dana. Lijek se biotransformira intracelularnim katabolizmom pa se pretpostavlja da bolesti jetre ne utječu na lijek. Mali dio nemetaboliziranog lijeka izlučuje se bubregom pa bubrežni bolesnici nemaju problem s primjenom ovog lijeka (www.mediately.co).

Tijekom kliničkih ispitivanja vrlo često prijavljivane nuspojave su infekcije gornjeg dišnog sustava, rinitis i nazofaringitis. Proljev i oralni herpes su bili često zabilježeni, a urtikarija, konjunktivitis, neutropenija, oralna kandidijaza, tinea pedis i upala vanjskog uha manje često. Rijetko je došlo do anafilaktičkih reakcija (www.mediately.co).

Ženama reproduktivne dobi preporuča se upotreba kontraceptiva tijekom i barem 20 tjedana nakon liječenja secukinumabom. Nisu provedena ispitivanja o sigurnosti primjene ovog lijeka tijekom trudnoće i dojenja pa se kao mjera predostrožnosti preporuča njegovo izbjegavanje. Nema podataka o utjecaju secukinumaba na plodnost (www.mediately.co).

Istodobna primjena secukinumaba i živih cjepiva se ne preporuča. Nisu provedena ispitivanja interakcija u ljudi. Općenito, povišene razine citokina tijekom kronične upale potiskuju stvaranje nekih CYP450 enzima. Analogno tome, protuupalna terapija (inhibitori IL-17) može dovesti do normalizacije razina CYP450 enzima čime bi se smanjila izloženost lijekova koji se metaboliziraju preko tih enzima. Zbog toga se istodobna primjena sa lijekovima koji se metaboliziraju preko CYP450, a imaju uzak terapijski indeks (npr. varfarin), treba redovito pratiti. Nisu opažene interakcije s MTX-om ni kortikosteroidima (www.mediately.co).

1.1.3.2. Ixekizumab

Ixekizumab (*Taltz*) je humanizirano monoklonsko protutijelo (IgG4) koje veže IL-17A i tako ga neutralizira. Iako studije pokazuju da je ixekizumab učinkovit i u liječenju psorijatičnog artritisa, jedina njegova odobrena indikacija jest umjerena do teška plak psorijaza (www.ema.europa.eu). Preporučeni režim doziranja započinje sa supkutanom injekcijom od 160 mg lijeka, nastavlja se s 80 mg lijeka svaki drugi tjedan sve do 12. tjedna nakon čega slijedi doza održavanja od 80 mg svaki 4. tjedan (Lebwohl i sur., 2016.). Provedene su nasumične, dvostruko slijepe studije u kojima se usporedila učinkovitost ixekizumaba (160 mg u inicijalnoj dozi, a nakon nje 80 mg svaka 2 ili 4 tjedna), placebo lijeka i etanercepta u 12. tjednu liječenja. Njihovi rezultati prikazani su u Tablici 14.

Tablica 14. Učinkovitost ixekizumaba u 12. tjednu liječenja (preuzeto i prilagođeno iz www.ema.europa.eu)

	Placebo lijek	Ixekizumab (80 mg svaka 4 tjedna)	Ixekizumab (80 mg svaka 2 tjedna)	Etanercept (50 mg 2x tjedno)
PASI 75	2,4 %	77,5 %	89,7 %	41,6 %
PASI 90	0,6 %	59,7 %	70,7 %	18,7 %
PASI 100	0,6 %	30,8 %	40,5 %	5,3 %

T_H17 stanice, NK stanice, mastociti i neutrofili produciraju IL-17A i IL-17F. IL-17A se ne veže kao takav na receptor (IL-17R) već u obliku homodimera (nastaje kada se povežu 2 molekule IL-17) ili heterodimera (nastaje kada se IL-17A veže sa IL-17F). Vezanje homodimera i heterodimera za IL-17R na staničnoj površini pokreće proupalnu kaskadu koja kulminira psorijatičnim lezijama. Od svih izoformi interleukina 17, ixekizumab se specifično veže i inhibira IL-17A. Za razliku od secukinuma i brodalumaba, ixekizumab je humanizirano, a ne potpuno humano monoklonsko protutijelo (mAb). Potpuno humana mAb su manje imunogenična, odnosno nose manji rizik od smanjenja imunosnog sustava bolesnika (Lebwohl i sur., 2016.).

Nakon supkutane primjene 160 mg ixekizumana u bolesnika s plak psorijazom, srednja vrijednost vršne koncentracije (19,9 μg/mL) postignuta je 4 – 7 dana nakon primjene. Prosječna bioraspoloživost ixekizumaba nakon supkutane primjene varira od 54% do 90%. Srednja vrijednost ukupnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 7,11 L. Budući da je ixekizumab monoklonsko protutijelo, pretpostavlja se da će se kataboličkim putovima razgraditi na male peptide i aminokiseline (kao i endogeni imunoglobulini). Srednja vrijednost serumskog klirensa iznosi 0,0161 L/h i ne ovisi o dozi. Poluvrijeme života ixekizumaba je 13 dana. Budući da se biotransformira intracelularnim katabolizmom, pretpostavlja se da bolesti jetre ne utječu na lijek. Mali dio nemetaboliziranog lijeka izlučuje se bubregom pa bubrežni bolesnici nemaju problem s primjenom ovog lijeka (www.ema.europa.eu).

Tablični popis nuspojava ixekizumaba dan je u Tablici 15.

Tablica 15. Nuspojave ixekizumaba (preuzeto i prilagođeno iz www.ema.europa.eu)

Vrlo često (1:10)	Infekcije gornjih dišnih putova (nazofaringitis), reakcije na mjestu injiciranja
Često (1:10 - 1:100)	Mučnina, orofaringealna bol, *tinea* infekcija
Manje često (1:10 - 1:100)	Urtikarija, neutropenija, trombocitopenija, gripa, rinitis, oralna kandidijaza, konjunktivitis, celulitis

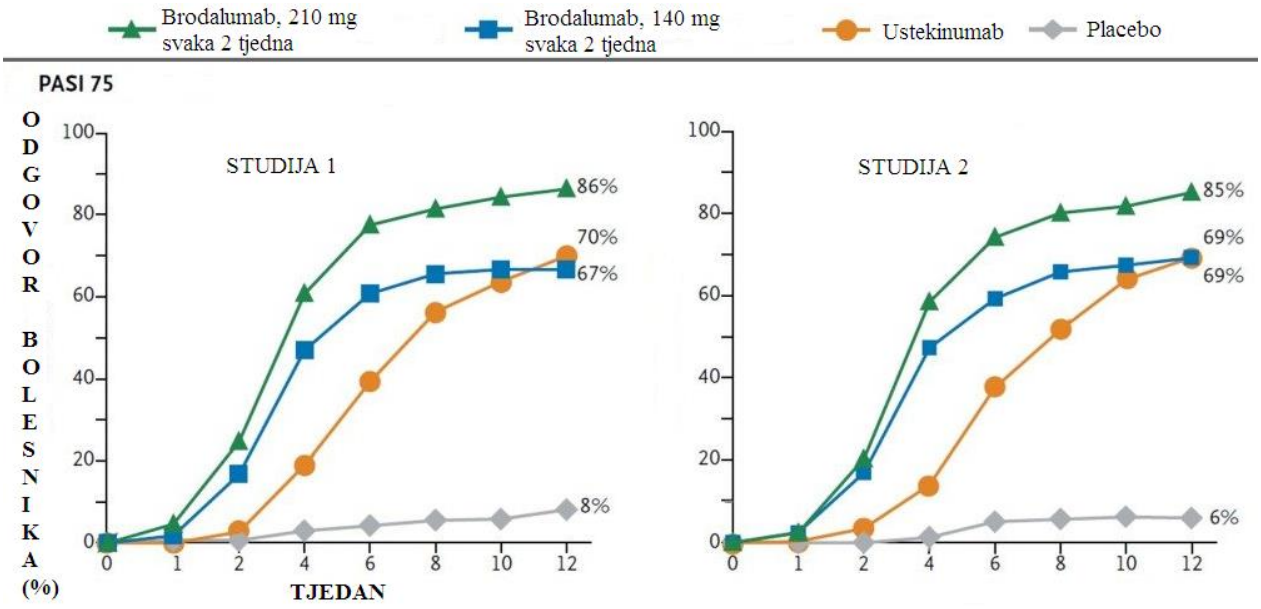
Ženama reproduktivne dobi preporuča se upotreba kontraceptiva tijekom i barem 10 tjedana nakon liječenja ixekizumabom. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/ploda, okot ni postnatalni razvoj. Kao mjera opreza, preporuča se izbjegavati primjenu lijeka tijekom trudnoće. Nema istraživanja na ljudima koja bi pokazala utjecaj lijeka na dojenče, ali je dokazano da se lijek izlučuje u mlijeko majmuna. Stoga se kao

mjera opreza preporuča prekinuti liječenje ixekizumabom tijekom dojenja. Nema podataka o utjecaju ixekizumaba na plodnost ljudi, a ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakav štetan utjecaj u tom smislu (www.ema.europa.eu)

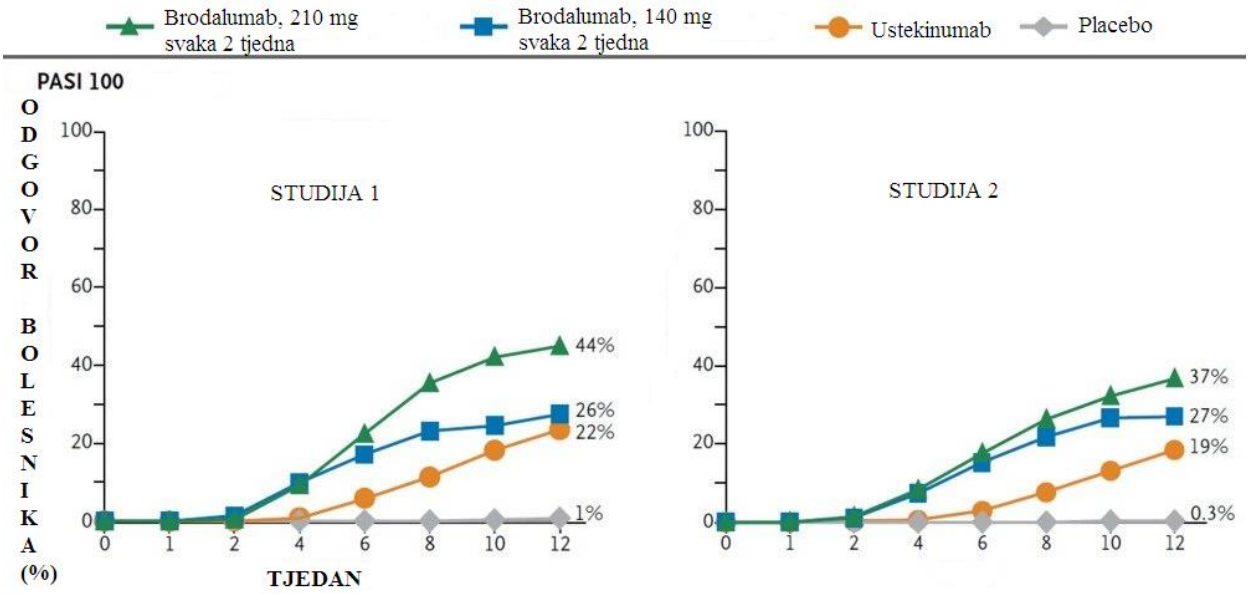
Kontraindicirana je istovremena upotreba ixekizumaba i živih cjepiva (www.medscape.com). Ne preporuča se istodobna primjena s ostalim biološkim lijekovima, leflunomidom, teriflunomidom, fingolimodom, tofacitinibom (www.drugs.com). Na CYP450 enzime može djelovati kao i secukinumab (www.ema.europa.eu).

4.1.3.2. Brodalumab

Brodalumab (*Siliq*) je humano monoklonsko protutijelo (IgG2) koje djeluje antagonistički na receptor za homodimere IL-17A i heterodimere IL-17A/F (Kofoed i sur., 2015.). FDA je odobrila brodalumab za liječenje umjerene do teške psorijaze u odraslih. Lijek se primjenjuje supkutano u dozi od 210 mg u 0., 1. i 2. tjednu, a nakon toga svaki 2. tjedan. Rezultati dviju kliničkih studija, koji govore o učinkovitosti brodalumaba u usporedbi s ustekinumabom i placebo lijekom, slikovito su prikazani na Slici 17 i Slici 18. Brodalumab pokazuje dugotrajniju učinkovitost u usporedbi s ustekinumabom. PASI 100 u 52. tjednu liječenja postiglo je 51% bolesnika liječenih brodalumabom, a 28,1% bolesnika liječenih ustekinumabom (www.fda.gov).



Slika 17: Učinkovitost brodalumaba iz dviju kliničkih studija (preuzeto i prilagođeno iz www.slipups.ru)



Slika 18: Učinkovitost brodalumaba iz dviju kliničkih studija 2 (preuzeto i prilagođeno iz www.slipups.ru)

Brodalumab se veže na IL-17RA podjedinicu receptora i tako blokira vezanje već spomenutih homodimera i heterodimera. Ukoliko se citokini ne vežu za svoje receptore, nema proupalnih kaskadnih reakcija. Zbog opisanog, brodalumab smanjuje nastajanje psorijatičnih lezija, blokira njihovo pogoršanje i sprječava daljnju upalu (Papp i sur., 2012.).

Na temelju populacijskih studija kreiran je farmakokinetički profil brodalumaba. Srednja vrijednost klirensa iznosi 0,226 L/dan. Volumen distribucije je 3,89 L. Bioraspoloživost brodalumaba nakon supkutane primjene procijenjena je na 57,6% (Endres i sur., 2014.).

Autoprotutijela se javljaju u 5 – 10% bolesnika koji primaju brodalumab (Gaspari i sur., 2015.). Pojavnost nuspojava u bolesnika koji su primali 210 mg brodalumaba bila je 82%, dok je u bolesnika koji su primali 140 mg brodalumaba bila 73%. Najčešće nuspojave brodalumaba su nazofaringitis i infekcije gornjih dišnih puteva, zatim artralgija, eritem od injiciranja lijeka, bol u ekstremitetima i mučnina. Rijetko se pojavaljuju bubrežne kolike i neutropenija (Gaspari i sur., 2015.). U bolesnika liječenih sa brodalumabom zabilježeni su suicidalni slučajevi i depresivno raspoloženje. Bolesnici koji su i ranije bili skloni suicidalnim mislima, nakon terapije ovim lijekom su povećali učestalost suicidalnih ideja i ishoda. Uzrok ove povezanosti nije utvrđen, ali posljedica nje jest tzv. *Siliq REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) Program.* Ovaj program zahtijeva posebne mjere prilikom propisivanja brodalumaba, a neke od njih su: savjetovanje pacijenta i upozorenje na moguće nuspojave, isplaniran program cijelog

liječenja, obavezno upućivanje liječniku specijalistu za mentalno zdravlje ukoliko bude potrebno, potpisivanje pacijentovog pristanka na liječenje, ljekarnici trebaju biti upoznati s programom i izdati lijek samo pacijentu koji je ovlašten primati brodalumab (www.fda.gov).
Nisu provedena istraživanja na trudnicama niti dojiljama pa nema podataka o sigurnosti primjene brodalumaba tijekom trudnoće ili dojenja. Kao mjera prevencije preporuča se izbjegavati liječenje tijekom jednog od navedenih stanja. Istraživanja na majmunima nisu pokazala štetne učinke na plod tijekom organogeneze, ali su pokazala prijelaz lijeka s majke na potomke putem mlijeka (www.accessdata.fda.gov).
Treba izbjegavati istodobnu primjenu brodalumaba i živih cjepiva. Na CYP450 enzime može utjecati kao i secukinumab i ixekizumab (www.accessdata.fda.gov).

4.1.3.3. RG7624

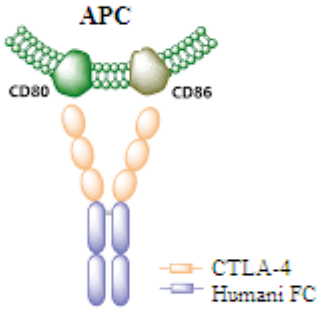
RG7624 je potpuno humano monoklonsko protutijelo (IgG1) koje veže IL-17A i IL-17F (Kofoed i sur., 2015.). Optimalan režim doziranja se još uvijek ispituje, a primjenjuje se supkutano. Trenutno se nalazi u fazi II kliničkog istraživanja. Ispituje se njegovo protuupalno djelovanje i korist u autoimunosnim bolestima (www.ablynx.com). Iako nema konkretnih podataka o učinkovitosti u psorijazi, pretpostavlja se da će zbog svog mehanizma djelovanja biti od velike koristi (Kofoed i sur., 2015.).

4.1.4. MODULATORI T STANICA

Drugi pristup liječenju psorijaze je inhibicija T stanica putem vezanja antigena 3 povezanog s funkcijom limfocita (LFA-3), CD2 ili drugih molekula povezanih s adhezijom stanica. U ovu grupu spadaju abatacept, alefacept, efalizumab i itolizumab. Nijedan lijek nije odobren u Europi za liječenje psorijaze, a efalizumab je povučen zbog ozbiljnih nuspojava (Kofoed i sur., 2015.). U ovom poglavlju svaki od nabrojanih lijekova bit će detaljnije obrađen.

4.1.4.1. Abatacept

Abatacept (*Orencia*) je fuzijski protein koji se sastoji od izvanstanične domene antigena 4 povezanog s ljudskim citotoksičnim T-limfocitom (CTLA-4) vezane na modificirani dio Fc ljudskog imunoglobulina G1 (IgG1) (Slika 19). Proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNK u stanicama jajnika kineskog hrčka. Odobren je za liječenje umjerenog do teškog reumatoidnog artritisa i aktivnog idiopatskog juvenilnog artritisa (www.ema.europa.eu). Budući da nije odobren za liječenje psorijaze, ovaj lijek neće biti detaljno obrađen u radu.

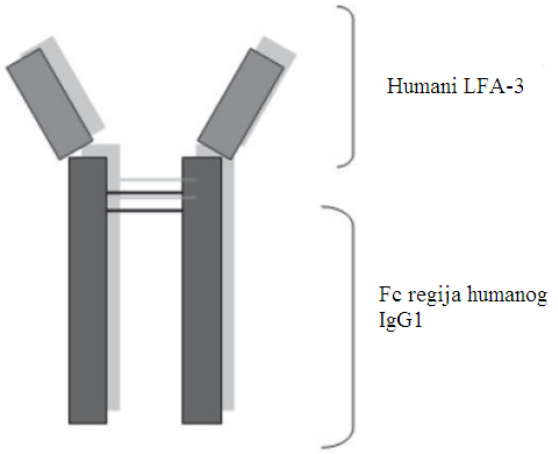


Slika 19: Građa abatacepta (preuzeto i prilagođeno iz www.pharmacodia.com)

Da bi se T stanice koje eksprimiraju CD28 aktivirale, trebaju dobiti kostimulatorne signale putem CD80 i CD86 molekula eksprimiranih na površini stanice koja prezentira antigen (APC). Abatacept selektivno inhibira taj put kostimulacije tako što se specifično veže za CD80 i CD86. Posljedica tog vezanja je izostanak aktivacije T stanica, smanjenje proliferacije stanica i broja citokina (www.ema.europa.eu).

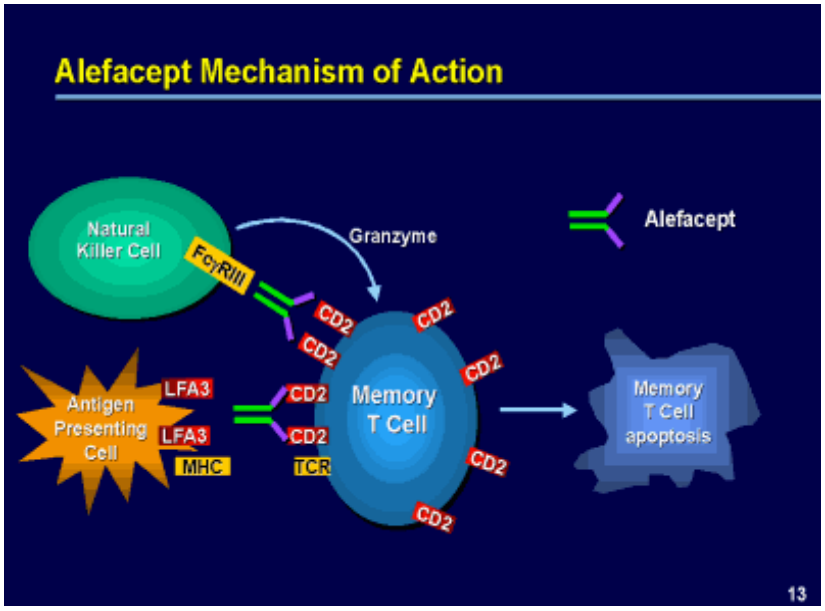
4.1.4.2. Alefacept

Alefacept (*Amevive*) je dimerni fuzijski protein koji se sastoji od CD2 vezujućeg dijela LFA-3 i Fc regije humanog IgG1 koji djeluje kao modulator T stanica (Slika 20). FDA je 2003. godine odobrila ovaj lijek za liječenje umjerene do teške kronične plak psorijaze (Elyoussfi i sur., 2016.). Alefacept se primjenjuje intravenskom ili intramuskularnom injekcijom pod nadzorom liječnika što je manje prihvatljivo za pacijente. Oba puta primjene su jednako učinkovita. Intramuskularnom injekcijom se daje 15 mg lijeka, a intravenskom 7,5 mg u obliku bolusa. Lijek se primjenjuje 1x tjedno 12 uzastopnih tjedana nakon čega slijedi period promatranja od 12 tjedana. Poslije perioda promatranja novi ciklus liječenja može započeti kada liječnik procijeni da je potrebno. Tijekom liječenja je potrebno pratiti razinu T stanica u bolesnika (Ngan i sur., 2003.). Dvostruko slijepa, placebo kontrolirana nasumična studija daje podatke o učinkovitosti iz faze III kliničkih ispitivanja. PASI 50 nakon 12 tjedana liječenja postiglo je 56% bolesnika, a nakon još jednog ciklusa liječenja postotak se podigao na 71%. PASI 75 nakon 1. ciklusa liječenja (12 tjedana) postiglo je 28% bolesnika, a nakon 2. ciklusa 53% (Jenneck i sur., 2007.). Alefacept pokazuje nešto slabiju učinkovitost od drugih bioloških lijekova (Menter i sur., 2011.).



Slika 20: Građa alefacepta (preuzeto i prilagođeno prema Jenneck i sur., 2007.)

Postoje dva glavna signala za aktivaciju i proliferaciju T stanica te njihovo otpuštanje citokina: predstavljanje antigena na APC u sklopu molekula glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (MHC) receptorima na T stanicama (TCR) i kostimulatorni signali između APC i T stanice (npr. LFA-3 na APC i CD2 na T stanici). Alefacept se LFA-3-dijelom kompetitivno veže za CD2 na površini T stanica i time ometa prirodni kostimulacijski put aktivacije T stanica. Svojim Fc dijelom, alefacept se veže za FcγRIII receptore na površini NK stanica uzrokujući apoptozu memorijskih T stanica. Budući da je CD2 više eksprimiran na memorijskim nego na naivnim T stanicama, alefacept djeluje prvenstveno na memorijske T stanice. Dakle, s jedne strane alefacpet blokira aktivaciju i proliferaciju T stanica, a s druge strane oštećuje pamćenje antigena od strane T stanica (Jenneck i sur., 2007.). Mehanizam djelovanja alefacepta slikovito je prikazan na Slici 21.



Slika 21: Mehanizam djelovanja alefacepta (preuzeto sa www.fda.gov)

Vršna koncentracija nakon intramuskularne primjene alefacepta postiže se nakon 24 -192 sata. Poluvrijeme života iznosi 12 dana. Nema podataka o učinku oštećenja bubrega na farmakokinetiku alefacepta (Jenneck i sur., 2007.). Relativna bioraspoloživost nakon intramuskularne primjene iznosi 60% (Vaishnaw i sur., 2002.).

Najčešće zabilježene nuspojave su glavobolja, infekcije gornjih dišnih puteva (nazofaringitis), svrbež, simptomi nalik gripi, vrtoglavica i mučnina. Zabilježeni su slučajevi maligniteta tijekom liječenja, ali nije dokazana njihova povezanost s alefaceptom (Jenneck i sur., 2007.).

Nisu provedana istraživanja alefacepta na trudnicama i dojiljama stoga nema konkretnih dokaza i savjeta. Ipak, istraživanja na životinjama nisu pokazala štetnost alefacepta za plod. Prema podacima iz FDA, alefacept ima kategoriju B u trudnoći i, ukoliko postoji jasna potreba za liječenjem u trudnoći, treba se dati lijek (www.drugs.com).

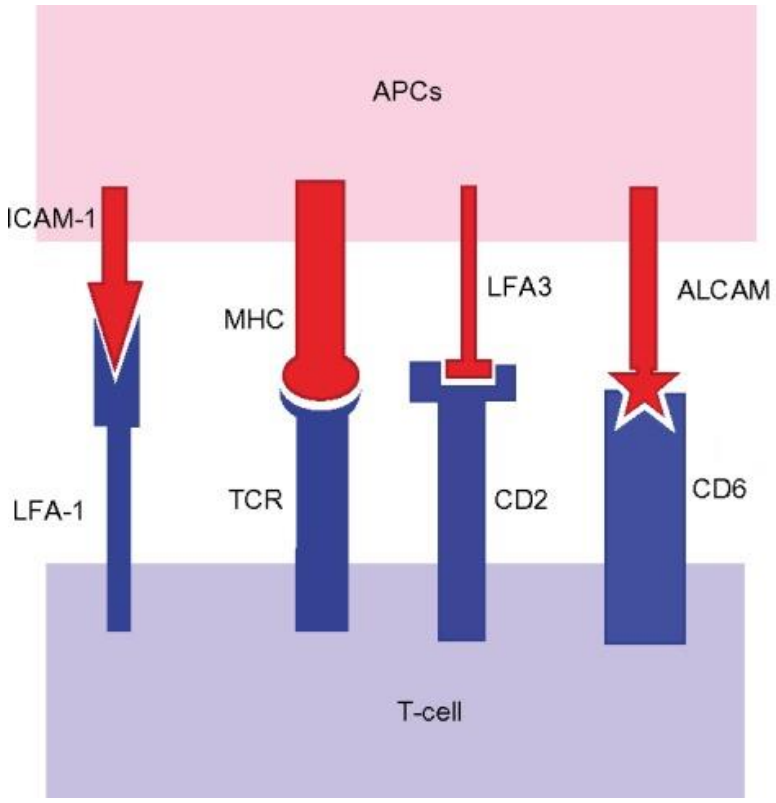
Alefacept se ne smije koristiti istodobno s živim cjepivima, teriflunomidom, leflunomidom, fingolimodom, tofacitinibom i ostalim biološkim lijekovima (www.drugs.com).

4.1.4.3. Efalizumab

Efalizumab (*Raptiva*) je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo (IgG1). U Europi je efalizumab bio odobren 2003. godine za liječenje umjerene do teške psorijaze. Već je 2009. godine efalizumab povučen s europskog i američkog tržišta zbog dokazanog rizika od ozbiljnih nuspojava, u prvom redu od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) (Kofoed i sur., 2015.). Efalizumab se primjenjivao supkutano u početnoj dozi od 0,7 mg/kg, a

zatim 1x tjedno idućih 11 tjedana u dozi od 1,0 mg/kg. Najviša pojedinačna dopuštena doza je 200 mg. Ukoliko bi pacijent dobro reagirao na terapiju, po preporuci dermatologa liječenje se moglo nastaviti i duže od 12 tjedana (www.ema.europa.eu). Iako je efalizumab pokazivao manju učinkovitost od drugih bioloških lijekova, učinci liječenja bili su prilično dugotrajni. Nakon 36 mjeseci PASI 75 je postignut u 53% bolesnika (Descamps, 2006.).

Efalizumab se veže za CD11a podjedinicu LFA-1 na površini T stanica. LFA-1 se veže za unutarstaničnu adhezijsku molekulu 1 (ICAM-1) na keratinocitima, APC ili endotelnim stanicama (Slika 22). Vezanje LFA-1 i ICAM-1 je jedan od kostimulatornih signala za aktivaciju T stanica (Descamps, 2006.).



Slika 22: Najznačajniji kostimulatorni signali za aktivaciju T stanica (preuzeto i prilagođeno iz Menon i sur., 2015.)

Manje česte nuspojave koje su bile prijavljene tijekom liječenja efalizumabom su: reakcije preosjetljivosti, pogoršanje artralgija, simptomi slični gripi, pojava paradoksalne psorijaze, reverzibilne promjene laboratorijskih vrijednosti (hiperlimfocitoza, povišene transaminaze i alkalne fosfataze). Zabilježeni su i rijetki slučajevi trombocitopenije (Descamps, 2006.).

Nema podataka o utjecaju efalizumaba na trudnoću kod žena. Na temelju istraživanja na životinjama, FDA je efalizumab svrstala u kategoriju C rizika u trudnoći. Budući da protutijela

prelaze putem majčinog mlijeka na dojenče, trebala se izbjeći upotreba efalizumaba tijekom dojenja (www.drugs.com).
U interakcije ulazi s jednakim lijekovima kao i alefacept (www.drugs.com).

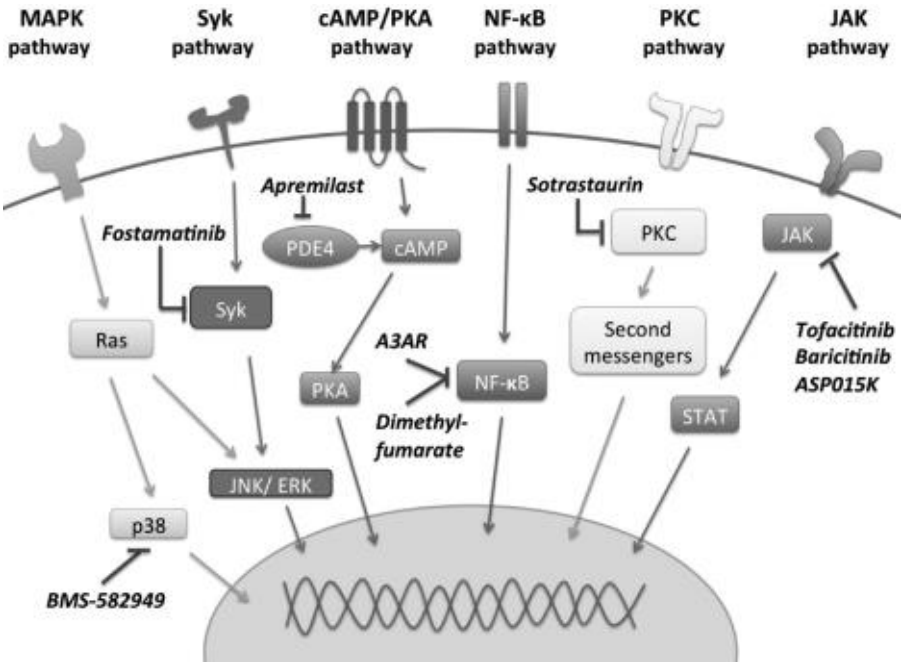
4.1.4.4. Itolizumab

Itolizumab (*Alzumab*) je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo (IgG1) molekulske težine 148 kDa. Lijek je registriran za liječenje umjerene do teške plak psorijaze samo u Indiji. Itolizumab se primjenjuje intravenozno, 1x u dva tjedna u dozi od 1,6 mg/kg prvih 12 tjedana liječenja, a kasnije 1x u četiri tjedna u jednakoj dozi idućih 12 tjedana. U 12. tjednu liječenja PASI 75 postiglo je 45% bolesnika. Budući da nema naznaka da će uskoro itolizumab biti odobren u Europi (ni u Americi), u ovom radu bit će ukratko opisan samo mehanizam djelovanja lijeka.
Itolizumab selektivno veže SRCR-D1 podjedinicu CD6 molekule izražene na površini T stanica (Slika 21). Vezanjem za CD6 itolizumab blokira kostimulatorne signale za aktivaciju i proliferaciju T stanica. Pretklinička istraživanja su također pokazala da itolizumab inhibira unutarstanične fosfoproteine, MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) i STAT-3 (*signal transducer and activator of transcriptor 3*), uključene u unutarstanični signalizacijski put nakon kostimulacije T stanica. STAT-3 je bitan i u razvoju T_H17 stanica te u reguliranju transkripcije gena koji kodiraju adhezijske molekule i proupalne citokine. Zbog navedenog dolazi do smanjenja razine IFN-γ, TNF-α i IL-6 što smanjuje infiltraciju T stanica u mjesto upale (Menon i sur., 2015.).

4.2. MALE MOLEKULE

Istraživanja patogeneze psorijaze dovela su do detaljnijeg poznavanja signalnih puteva koji se odvijaju tijekom nastanka ove bolesti. Ciljne molekule malih molekula su enzimi i modulatori koji pokreću proupalnu kaskadu u signalnom putu, a to su fosfodiesteraza 4 (PDE-4), janus kinaza (JAK), protein kinaza C (PKC), protein kinaza aktivirana mitogenom (MAPK), jezgrin transkripcijski faktor NF-κB, tirozin kinaza SYK. Osim lijekova koji djeluju na nabrojane molekule, u skupinu malih molekula ubrajamo i agoniste adenozinskih A_3 receptora (Torres i sur., 2015.). Male molekule su manje učinkovite od bioloških lijekova, a liječenje je jednako skupo. No, one imaju i prednosti nad biološkom terapijom, na primjer tijekom liječenja nije potrebno redovito praćenje krvne slike i mogu prodrijeti kroz kožu, odnosno koristiti se

topikalno (Ainsworth, 2015.). Sistematičan popis malih molekula i njihovih ciljnih molekula prikazan je na Slici 23.



Slika 23: Male molekule i njihove mete (preuzeto iz Torres i sur., 2015.)

4.2.2. INHIBITORI FOSFODIESTERAZE 4 (PDE-4)

U novije vrijeme liječenje upalnih bolesti je usmjereno na modulaciju unutarstanične signalizacije kako bi se što ranije mogao prekinuti nastanak upalnog procesa. Inhibitori PDE-4 djeluju na raniji korak u procesu upale u usporedbi s biološkim lijekovima. Fosfodiesteraze su enzimi koji kataliziraju cijepanje cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) u adenozin monofosfat (AMP). PDE-4 je dominantno eksprimirana u upalnim stanicama kao što su makrofagi, dendritične stanice, T stanice, monociti, keratinociti i hondrociti. Inhibicijom PDE-4 se povećava razina unutarstaničnog cAMP-a koji reducira produkciju proupalnih TNF-α, IL-23 i IFN-γ, a povećava produkciju protuupalnog medijatora IL-10 (Torres i sur., 2015.).

4.2.2.1. Apremilast

Apremilast (*Otezla*) je inhibitor PDE-4 odobren u Hrvatskoj za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa i umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih koji nisu reagirali na standardnu sustavnu terapiju. Apremilast se primjenjuje oralno, a dostupne su filmom obložene tablete od 10 mg, 20 mg i 30 mg. Preporučeni režim doziranja jest 30 mg ujutro i 30 mg uvečer u razmaku od približno 12 h, neovisno o hrani. Potrebna je titracija doze prema posebnom režimu tako da

se prvi dan kreće s 10 mg 1x dnevno, a svaki idući dan se doza povećava do kad se ne dođe do ranije navedene doze. Poboljšanje je vidljivo unutar prvih 24 tjedana liječenja, a ukoliko se to ne dogodi, treba ponovo razmotriti opravdanost uzimanja terapije (www.mediately.co). Rezultati faze II kliničkih istraživanja govore da je PASI 75 u 16. tjednu liječenja postiglo 11% bolesnika liječenih s 10 mg apremilasta 2x dnevno, 29% s 20 mg 2x dnevno i 41% bolesnika s 30 mg 2x dnevno. U fazi III kliničkih ispitivanja PASI 75 u 16. tjednu postiglo je 33% ispitanika koji su primali 30 mg apremilasta 2x dnevno, u usporedbi s 5,3% ispitanika koji su primali placebo lijek (Gooderham, 2013.).

Apremilast se veže za katalitičko mjesto PDE-4 i djeluje unutar stanice tako što regulira produkciju proupalnih medijatora bitnih u patogenezi psorijaze. Apremilast ima protuupalno djelovanje u mononuklearnim stanicama, neutrofilima i keratinocitima. Osim toga, apremilast smanjuje debljinu epidermisa i proliferaciju stanica (Torres i sur., 2015.).

Apsolutna bioraspoloživost apremilasta nakon peroralne primjene je 73%, a vršna koncentracija se postiže 2,5 h nakon primjene. Kada se lijek primjenjuje 1x dnevno, akumulacija je minimalna, a kada se primjenjuje 2x dnevno, akumulacija u psorijatičara iznosi 68%. Apremilast se u visokom postotku veže za proteine plazme (68%). Srednji prividni volumen distribucije iznosi 87 L što pokazuje ekstravaskularnu distribuciju. Apremilast se metabolizira preko CYP3A4, ali nije njegov induktor ni inhibitor. Klirens u zdravih ispitanika iznosi oko 10 L/h, a terminalno poluvrijeme eliminacije je 9 h. U starijoj životnoj dobi bioraspoloživost apremilasta je veća za oko 13% pa se farmakokinetički podaci za tu skupinu bolesnika uzimaju s rezervom. U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebno smanjivati dozu, dok u bolesnika s teškim oštećenjem dozu treba prepoloviti. Oštećenje jetrene funkcije ne utječe na farmakokinetiku apremilasta (www.ema.europa.eu).

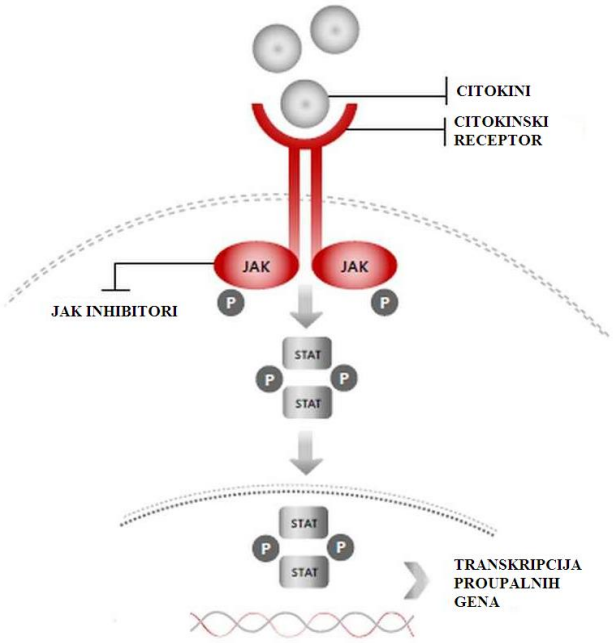
Najčešće prijavljene nuspojave su proljev i mučnina. Ove probavne tegobe se javljaju u prva 2 tjedna liječenja i najčešće nestaju unutar 4 tjedna od početka liječenja. Druge najčešće prijavljene nuspojave su glavobolja i infekcije gornjih dišnih putova. Uz navedeno, opažene su i reakcije preosjetljivosti, smanjenje tjelesne težine i gastrointestinalno krvarenje. U kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su manje česti slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja, dok je izvršeno samoubojstvo zabilježeno nakon stavljanja lijeka u promet. Bolesnike i njegovatelje potrebno je uputiti u ovaj profil nuspojava.

Iako nema podataka o štetnosti apremilasta na trudnice, zbog embriofetalnog gubitka u miševa i majmuna, ovaj lijek je kontraindiciran tijekom trudnoće. Apremilast je nađen u mlijeku ženki miševa tijekom laktacije pa se kao mjera predostrožnosti ne preporuča upotreba lijeka tijekom trudnoće (www.ema.europa.eu).

Ne preporuča se istovremena primjena jakih induktora CYP3A4 enzima (rifampicin, fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin, hipericin) s apremilastom radi smanjene razine apremilasta u plazmi. S druge strane, s jakim inhibitorom CYP3A4 enzima (ketokonazol) apremilast se smije primjenjivati. Nije opažena interakcija apremilasta s MTX-om niti s oralnim kontraceptivima koji sadrže etinilestradiol i norgestimat (www.ema.europa.eu).

4.2.3. INHIBITORI JANUS KINAZE (JAK)

Janus kinaza je citoplazmatski protein tirozin kinaznog receptora za citokine. Postoje 4 tipa JAK: JAK1, JAK2, JAK3 i tirozin kinaza 2 (TYK2). JAK se veže u parovima na citoplazmatsku stranu citokinskih receptora. Svaki par kinaza je aktiviran različitim citokinima i djeluje na različite STAT proteine. JAK fosforiliraju i aktiviraju signalne pretvornike i aktivatore transkripcije (STAT). Aktivirani STAT proteini dimeriziraju i iz citoplazme se premještaju u jezgru gdje induciraju transkripciju proupalnih gena koji utječu na rast T stanica i apoptozu različitih imunosnih stanica (Slika 24). JAK-STAT je glavni signalni put nizvodno od receptora za citokine, kemokine i faktore rasta. Zbog svoje velike sposobnosti moduliranja imunosnog odgovora, JAK inhibitori su od velikog interesa u autoimunosnim bolestima, uključujući psorijazu (Torres i sur., 2015.).



Slika 24: JAK-STAT signalni put (preuzeto i prilagođeno iz Torres i sur., 2015.)

4.2.3.1. Tofacitinib

Tofacitinib (*Xeljanz*) je inhibitor JAK1 i JAK3 s malim afinitetom i prema JAK2 (Torres i sur., 2015.). FDA i EMA su odobrile ovaj lijek za liječenje umjerenog do teškog reumatoidnog artritisa u odraslih (www.ema.europa.eu). Iako je tofacitinib pokazao obećavajuće rezultate u prve tri faze klinčkih ispitivanja, još uvijek nije odobren za liječenje psorijaze. Budući da lijek nigdje nije odobren za liječenje psorijaze, u daljnjem tekstu bit će prikazani samo rezultati kliničkih ispitivanja za psorijazu i mehanizam djelovanja tofacitiniba.

Tablica 16. Pokazatelj učinkovitosti tofacitiniba u liječenju psorijaze iz faze III kliničkih studija (preuzeto i prilagođeno iz Papp i sur., 2015.)

PASI 75 u 16. tjednu	5 mg 2x dnevno	10 mg 2x dnevno	Placebo lijek
Jedna studija	39,9 %	59,2 %	6,2 %
Druga studija	46,0 %	59,6 %	11,4 %

Tablica 17. Učinkovitost tofacitiniba u liječenju psorijaze u usporedbi s etanerceptom (preuzeto i prilagođeno iz Goldenberg i sur., 2016.)

PASI 75	Tofacitinib (10 mg 2x dnevno)	Etanercept (50 mg 2x dnevno)	Placebo lijek
4. tjedan	19,4 %	8,1 %	
8. tjedan	50,6 %	41,2 %	
12. tjedan	63,6 %	58,8 %	5,6 %

Tablica 18. Učinkovitost liječenja psorijaze nokta tofacitinibom (preuzeto i prilagođeno iz Merola i sur., 2017.)

16. tjedan liječenja	5 mg 2x dnevno	10 mg 2x dnevno	Placebo lijek
NAPSI* 50	32,8 %	44,2 %	12,0 %
NAPSI 75	16,9 %	28,1 %	6,8 %
NAPSI 100	10,3 %	18,2 %	5,1 %

* Nail Psoriasis Severity Index – mjera učinkovitosti liječenja psorijaze nokta

Oralno primijenjen tofacitinib postiže značajnu učinkovitost u usporedbi s placebo lijekom. Također ima bolje rezultate u liječenju psorijaze od etanercepta te je pokazao dugotrajnu učinkovitost u liječenju psorijaze (zadovoljavajuća uspješnost se pokazala i u 52. tjednu liječenja psorijaze nokta.).

Kao inhibitor JAK1 i JAK3, tofacitinib potiskuje unutarstanični signalni put koji je potaktnut s IL-2, IL-4, IL-9, IL-15 i IL-21. Navedeni citokini su neophodni za djelovanje limfocita. Potiskivanje navedenog puta ometa aktivaciju i proliferaciju pomoćnih i citotoksičnih T stanica. Stanice keratinocita s receptorima za IL-15 su otpornije na apoptozu što ih čini dobrim metama u liječenju psorijaze. Inhibicijom JAK1 i JAK2 tofacitinib blokira učinke IL-6, IL-12, IL-23 i IFN na sinovijalne fibroblaste zbog čega je indiciran za liječenje reumatoidnog artritisa. Zbog mehanizma djelovanja očekivane nuspojave tofacitiniba su anemija i neutropenija (Torres i sur., 2015.).

Pozitivni rezultati kliničkih istraživanja faze IIa za tofacitinib kao lokalni lijek kronične plak psorijaze opravdali su njegovo daljnje istraživanje u tom smjeru. Kao 2%-tna mast, tofacitinib se nanosi topikalno na psorijatične promjene i ima neznatnu sistemsku apsorpciju. Od nuspojava jedino je eritem bio prijavljen (Ports i sur., 2013.).

4.2.3.2. Baricitinib

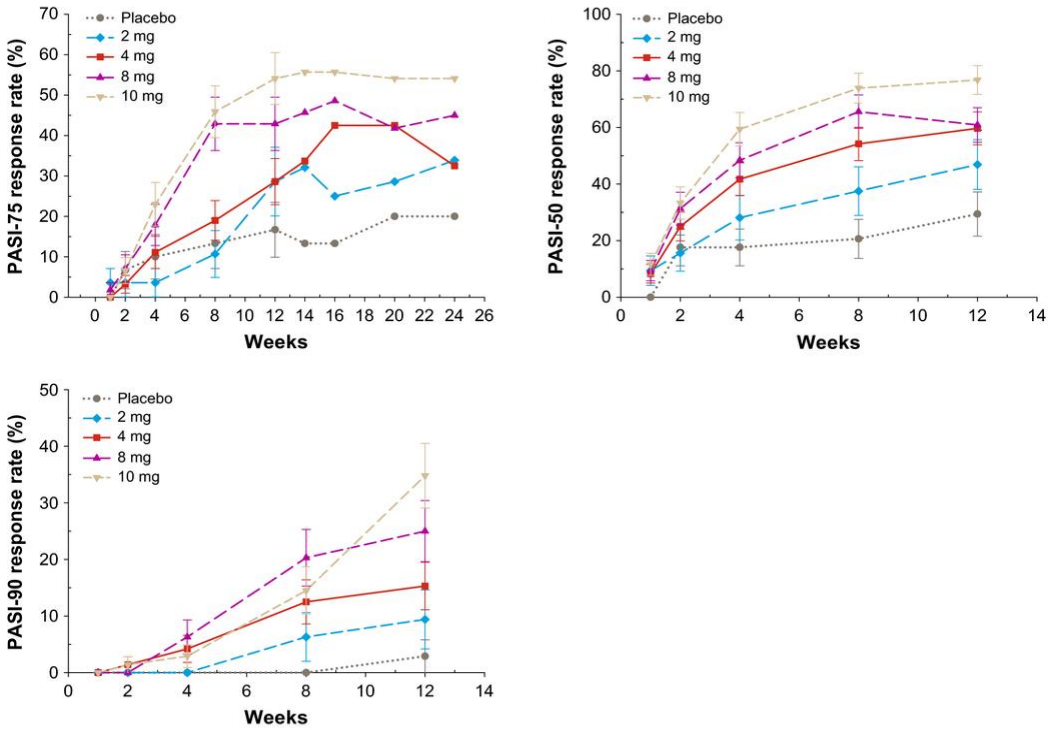
Baricitinib (*Olumiant*) je selektivni reverzibilni inhibitor JAK1 i JAK2. FDA i EMA su odobrile ovaj lijek za liječenje umjerenog do teškog reumatoidnog artritisa u odraslih (www.ema.europa.eu). Rezultati faze IIb kliničkih ispitivanja u psorijazi nisu previše optimistični zbog velike učestalosti nuspojava. Budući da lijek nije odobren za liječenje psorijaze, u daljnjem tekstu bit će prikazani samo rezultati kliničkih ispitivanja faze IIb za psorijazu i mehanizam djelovanja baricitiniba.

U fazi IIb kliničkih ispitivanja PASI 75 u 12. tjednu liječenja postiglo je 43% ispitanika koji su primali baricitinib u dozi od 8 mg 1x dnevno te 54% ispitanika koji su primili 10 mg lijeka 1x dnevno. U usporedbi s placebo kontroliranom skupinom u kojoj je 17% ispitanika postiglo PASI 75 u 12. tjednu liječenja, baricitinib je učinkovit. Nakon 24 tjedana ispitivanja, čak 82% ispitanika postiglo je PASI 75. Slikovit prikaz uspješnosti baricitiniba prikazan je na Slici 25. Međutim, zabilježeni su brojni slučajevi prekida ispitivanja zbog čestih nuspojava (Papp i sur., 2016.). Učestalost nuspojava prikazan je u Tablici 19.

Tablica 19. Pojavnost nuspojava u fazi IIb ispitivanja baricitiniba u kroničnoj psorijazi (preuzeto i prilagođeno iz Papp i sur., 2016.)

	2 mg baricitiniba	4 mg baricitiniba	8 mg baricitiniba	10 mg baricitiniba	Placebo lijek
Postotak ispitanika kod kojih su prijavljene nuspojave	50 %	49 %	63 %	64 %	50 %

Baricitinib je selektivni reverzibilni inhibitor JAK1 i JAK2. inhibicija JAK1 i JAK2 rezultira inhibicijom fosforilacije STAT3 proteina koji se inače aktivira interleukinom 6. Vršna vrijednost inhibicije opažena je 2 h nakon primjene lijeka, a na početnu razinu se vraća nakon 24 h. Baricitinib utječe na smanjenje serumskih razina imunoglobulina IgG, IgM i IgA čak do 104. tjedna od početka liječenja. U početku liječenja baricitinibom dolazi do prolaznog povećanja limfocita. Cijelo vrijeme tijekom liječenja primijećena je smanjena razina CRP-a (www.ema.europa.eu).



Slika 25: Učinkovitost baricitiniba u terapiji psorijaze (preuzeto i prilagođeno iz Papp i sur., 2016.)

4.2.3.3. Peficitinib

Peficitinib je inhibitor JAK3 koji je u kliničkim studijama pokazao učinkovitost za liječenje dermatitisa i reumatoidnog artritisa (Papp i sur., 2015.). Trenutno su dostupni rezultati faze IIa kliničkog ispitivanja u liječenju umjerene do teške plak psorijaze. Lijek se i dalje nalazi u kliničkim ispitivanjima radi sigurnosti, farmakokinetike i učinkovitosti. Budući da lijek nije odobren za liječenje psorijaze, u daljnjem tekstu bit će prikazani samo rezultati kliničkih ispitivanja faze IIa za psorijazu i mehanizam djelovanja peficitiniba.

Tablica 20. Postotak psorijatičnih bolesnika s PASI 50 nakon 6 tjedana liječenja peficitinibom (preuzeto i prilagođeno iz Goldenberg i sur., 2016.)

	50 mg 1x dnevno	10 mg 2x dnevno	25 mg 2x dnevno	60 mg 2x dnevno	100 mg 2x dnevno	Placebo lijek
% bolesnika	47,4	63,2	47,6	68,4	76,5	17,2

Na kraju liječenja PASI 75 je postiglo 14,3% bolesnika koji su primali peficitinib u dozi od 25 mg 2x dnevno, 58,8% u dozi od 100 mg 2x dnevno i 3,4% bolesnika koji su primali placebo lijek. Nije se pokazala značajna razlika u broju bolesnika koji su postigli PASI 75 u 7., 14. ili 21. danu od početka liječenja. 46,3% bolesnika je tijekom ispitivanja doživjelo neku vrstu nuspojava. U usporedbi s placebo kontroliranom skupinom u kojoj su se nuspojave pojavile u 37,9% slučajeva. Sve primijećene nuspojave su bile umjerene i blage, a najčešće su se pojavljivali nazofaringitis, proljev, akne, bol u leđima i kontaktni dermatitis (Papp i sur., 2015.). Kao inhibitor JAK3, peficitinib inhibira daljnji proupalni signalni put potaknut interleukinima 2, 4, 7, 9, 15 i 21. Za razliku od JAK1 i JAK2, JAK3 je pretežno eksprimiran u T stanicama i NK stanicama. Budući da je inhibicija JAK2 povezana s hematološkim nuspojavama, liječenje peficitinibom ne dovodi do njih.

4.2.3.4. Ruxolitinib

Ruxolitinib je inhibitor JAK1 i JAK2 koji se istražuje za liječenje blage do umjerene psorijaze. Dostupni su podaci iz faze II kliničkih ispitivanja. Lijek je u oralnom obliku odobren u Europi za liječenje splenomegalije u bolesnika s primarnom mijelofibrozom, mijelofibroze nakon policitemije vere, mijelofibroze nakon esencijalne trombocitemije i policitemije vere (www.ema.europa.eu). Budući da lijek nije odobren za liječenje psorijaze, u daljnjem tekstu bit

će prikazani samo rezultati kliničkih ispitivanja faze II za psorijazu i mehanizam djelovanja ruxolitiniba.

Ruxolitinib se ispituje za lokalno liječenje psorijaze u obliku masti. U kliničkim ispitivanjima učinkovitost ruxolitiniba kao masti se usporedila sa učinkovitošću lokalnih steroida i kalcipotriena. Rezultati faze II dani su u Tablici 21.

Tablica 21. Faza II kliničkih ispitivanja liječenja blage do umjerene psorijaze topikalnim ruxolitinibom (preuzeto i prilagođeno prema Hsu i sur., 2014.)

Ispitivanje	**Rezultati nakon 28 dana tretiranja**
0,5% ruxolitinib 1x dnevno vs. neutralni vehikl	Slična učinkovitost
1,0% ruxolitinib 1x dnevno vs. neutralni vehikl	Poboljšanje psorijatičnih lezija (crvenila i debljine) za 53% u tretiranju ruxolitinibom, za 32% u tretiranju vehiklom
1,5% ruxolitinib 2x dnevno vs. neutralni vehikl	Poboljšanje psorijatičnih lezija (crvenila i debljine) za 54% u tretiranju ruxolitinibom, za 32% u tretiranju vehiklom
1,5% ruxolitinib 2x dnevno vs. 0,005% kalcipotrien 2x dnevno	Slična učinkovitost i vrijeme početka djelovanja
1,5% ruxolitinib 2x dnevno vs. 0,05% betametazon-dipropionat 2x dnevno	Slična učinkovitost i vrijeme početka djelovanja

Studijama se pokazalo da je sustavna apsorpcija topikalno primjenjenog ruxolitiniba neznatna, a samim time i bez ozbiljnih nuspojava. Blage nuspojave, uključujući svrbež, iritaciju, bol, crvenilo i suhoću kože, bile su prijavljene kod 20% ispitanika tretiranih ruxolitinibom, 28% neutralnim vehiklom, 33% kalcipotrienom i 40% betametazon.dipropionatom (Hsu i sur., 2014.).

Inhibicijom JAK1 i JAK2 utječe na signalnu kaskadu nakon aktivacije imunosnih stanica citokinima. Inhibira fosforilaciju STAT3 proteina što u konačnici inhibira transkripciju proupalnih gena (www.ema.europa.eu).

4.2.4. FUMARATI = ESTERI FUMARATNE KISELINE

Oralno primjenjeni esteri fumaratne kiseline (*Fumaderm*) indicirani su za liječenje umjerene do teške psorijaze u Njemačkoj, ali su u *off-label* upotrebi i u drugim zemljama (Atwan i sur.,

2016.). U Americi i Europi **dimetilfumarat** (DMF) je odobren za liječenje multiple skleroze. Postoji režim doziranja ovog lijeka u kojem se doza postupno povećava do maksimalne (6 - 8 tableta dnevno). Nakon postizanja rezultata, doza lijeka se postupno smanjuje. Jačinu doze određuje liječnik specijalist (www.guysandstthomas.nhs.uk). Lijek je dostupan u obliku tableta u dozi od 30 ili 120 mg. Razlog zbog kojeg lijek nije odobren u drugim zemljama je velika pojavnost nuspojava: 76% ispitanika u kliničkim studijama koji su primali DMF su prijavili neku vrstu nuspojave, koje su se u placebo kontroliranoj skupini pojavile u 16% ispitanika. Najčešće prijavljene nuspojave bile su jaka bol u trbuhu i proljev. PASI 50 nakon 16 tjedana liječenja postiglo je 64% bolesnika liječenih DMF-om i 14% bolesnika koji su primali placebo lijek (Atwan i sur., 2016.). Uočena je veća učinkovitost kod bolesnika koji su primali 1 - 3 tablete dnevno nego u bolesnika s 4 - 6 tableta dnevno (Walker i sur., 2014.).

Od svih estera, DMF je najbitniji u liječenju psorijaze. DMF podiže stanične razine glutationa, potiče aktivaciju NFκB puta i inhibira ekspresiju IL-12 i IL-23 u makrofagima i dendritičnim stanicama (Torres i sur., 2015.). DMF ima citoprotektivni učinak na glija stanice i neurone (Walker i sur., 2014.).

Bolesnici koji se liječe esterima fumaratne kiseline ne smiju istovremeno koristiti MTX, retinoide, ciklosporin, imunosupresivne lijekove i citostatike (Naldi i sur., 2005.).

4.2.5. INHIBITORI PROTEIN KINAZE C

Inhibitori protein kinaze C (PKC) moduliraju proupalnu signalnu kaskadu i stečeni imunosni sustav, odnosno aktivaciju i proliferaciju T stanica, makrofaga i DC. Do sada je poznato 12 izoformi PKC svrstanih u 3 podskupine na osnovu strukture, djelovanja i regulacijskih mehanizama. PKC-α i PKC-θ su važne u signalizaciji T stanica, a PKC-β i PKC-δ B stanica. PKC-θ je jedina izoforma koja se premiješta na dodirnu površinu T stanice i APC odmah nakon interakcije tih dviju stanica. Sukladno tome, PKC-θ igra ključnu ulogu u produkciji IL-2 i proliferaciji T stanica. PKC-α je osnovni enzim u produkciji IFN-γ. Keratinociti eksprimiraju ove izoforme PKC: α, δ, ε, η i ζ. Smatra se da su PKC budući ciljevi terapije za liječenje autoimunosnih bolesti (Torres i sur., 2015.).

4.2.5.1. Sotrastaurin

Sotrastaurin je oralni imunosupresiv koji selektivno inhibira PKC-α, β i θ. Trenutno se nalazi u kliničkim ispitivanjima, a faza II je dala dobre rezultate (He i sur., 2014.). Budući da još uvijek

nije registriran ni u jednoj državi, u daljnjem tekstu bit će riječi o rezultatima faze II i njegovom mehanizmu djelovanja.

U kliničkim ispitivanjim primijećeno je poboljšanje jedino kod primjene lijeka u dozi od 300 mg 2x dnevno. PASI vrijednost se reducirala kod čak 69% bolesnika koji su primali 300 mg sotrastaurina 2x dnevno, dok u placebo kontroliranoj skupini postotak nije tako velik (5,3%). Iako su imunohistokemijske promjene vidljive već i kod 100 ili 200 mg 2x dnevno, značajan pomak se nije nazirao u tim dozama. Histokemijski nalaz je upućivao na poboljšanje psorijatičnih lezija nakon tjedan dana liječenja. Nakon 2 tjedna liječenja uočena je redukcija broja T limfocita, proliferacije keratinocita i debljine epiderme. Nuspojave su se pojavile u 45,8% bolesnika tretiranih sotrastaurinom i u 37,5% bolesnika placebo lijekom. Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave niti prekid liječenja radi nuspojava (Torres i sur., 2015.).

Zahvaljujući inhibiciji navedenih izoformi PKC-a, sotrastaurin inhibira aktivnost T stanica. Točnije, sotrastaurin inhibira aktivaciju T stanica uzrokovanu TCR/CD28 interakcijom. Bez aktivacije T stanica nema velike produkcije proupalnih citokina. Osim toga, sotrastaurin potpomaže regulatornu funkciju T_{reg} stanica. Foxp3 je protein uključen u regulaciju funkcije T_{reg} stanica. Kada T_{reg} izgubi Foxp3, počinje pojačano lučiti IL-17. Gubitak Foxp3 se često događa u psorijazi. Sotrastaurin potiče ekspresiju Foxp3 i time pomaže očuvati stabilan fenotip T_{reg} stanica (He i sur., 2014.).

4.2.6. INHIBITORI PROTEIN KINAZE AKTIVIRANE MITOGENOM (MAPK)

Inhibitori MAPK-a uključeni su u regulaciju staničih puteva i proizvodnju citokina. Posebno je važan p38 protein koji je dio stanične signalizacije u proizvodnji protuupalnog IL-10 u makrofagima i proupalnih IL-1β i TNF-α. U psorijazi je povećana aktivnost p38-MAPK (Torres i sur., 2015.).

4.2.6.1. BMS-582949

Mnogo je inhibitora MAPK-a koji su trenutno u prvoj ili drugoj fazi kliničkih istraživanja za različite bolesti (KOPB, reumatoidni artritis, karcinom, Crohnova bolest, bol, multipli mijelom…). BMS-582949 se trenutno nalazi u fazi II kliničkih ispitivanja za reumatoidni artritis, psorijazu i aterosklerozu (Simon i sur., 2013.). Iako je završila faza IIa istraživanja za umjerenu do tešku psorijazu, još uvijek nisu dostupni rezultati te nasumične, dvostruko slijepe, placebo kontrolirane studije (clinicaltrials.gov).

BMS-582949 selektivno inhibita p38-MAPK, a u stanici ima dvojako djelovanje – inhibira aktivaciju kinaze, ali i ukoliko dođe do aktivacije, smanjuje njezinu aktivnost (Torres i sur., 2015.). Inhibijom p38-MAPK dolazi do smanjene produkcije proupalnih citokina, naročito IL-1β i TNF-α.

4.2.7. INHIBITORI TIROZIN KINAZE SYK

SYK (*spleen protein kinase*) je obitelj citoplazmatskih protein kinaza bitnih u signaliziranju IgE i IgG receptora koji se većinom nalaze u mastocitima, bazofilima i makrofagima. Posljedica aktivnosti SYK-a je degranulacija stanica i otpuštanje proupalnih citokina (Torres i sur., 2015.).

4.2.7.1. Fostamatinib

Fostamatinib je prolijek aktivnog tamatiniba koji, kad se apsorbira, postaje snažni selektivni inhibitor SYK-a. Njegova učinkovitost je dokazana u reumatoidnom artritisu. Oralno primijenjen fostamatinib je u fazi II kliničkih ispitivanja za psorijazu (Torres i sur., 2015.).

4.2.8. AGONISTI SFINGOZIN-1-FOSFAT RECEPTORA

Aktivacijom receptora za sfingozin-1-fosfat (S1P) dolazi do internalizacije receptora što blokira migraciju limfocita iz limfoidnog tkiva. Blokiranje migracije limfocita se može iskoristiti u limfocitima posredovanim autoimunosnim bolestima (Torres i sur., 2015.). Registrirani lijek, agonist S1P receptora, je fingolimod. On se koristi u liječenju relapsno-remitentne multiple skleroze, a dostupan je u obliku tableta od 0,5 mg (www.ema.europa.eu). Ponesimod, drugi agonist S1P receptora, trenutno je u kliničkim istraživanjima za liječenje umjerene do teške kronične plak psorijaze (Torres i sur., 2015.). Budući da još nije registriran kao lijek, u daljnjem tekstu bit će objašnjen njegov mehanizam djelovanja i rezultati faze II.

4.2.8.1. Ponesimod

Ponesimod je oralno aktivan selektivan modulator S1P1-1 receptora ($S1P_1R$). $S1P_1R$ su rasprostranjeni u mnogim tkivima. Ekspresija $S1P_1R$ na limfocitima omogućuje kontrolu njihovog izlaska iz timusa i sekundarnih limfoidnih organa. Smanjenim izlaskom limfocita došlo bi do manje recirkulacije T limfocita. Budući da je psorijaza upalna bolest posredovana T limfocitima, smanjenje njihovog broja bilo bi od koristi. Osim za liječenje psorijaze, ponesimod se istražuje i za liječenje multiple skleroze (faza III). Za razliku od fingolimoda koji

ima dugo poluvrijeme života i sporu eliminaciju, ponesimod se eliminira u roku tjedan dana što uzrokuje reverzibilne i kratkotrajne neželjene efekte. Zbog toga se smatra da ponesimod ima veću sigurnost primjene i bolju toleranciju od fingolimoda (D'Ambrosio i sur., 2016.).

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom faze IIb su dispneja, vrtoglavica, bradikardija i povećane razine ALT i AST. Nuspojave su prijavljene u 1,5%, 4,0% i 3,8% bolesnika s placebo lijekom, 20 mg i 40 mg ponesimoda. Odustalo je 7,9% bolesnika koji su primali 20 mg lijeka, 10,5% bolesnika s 40 mg lijeka i 1,5% bolesnika koji su primali placebo lijek (D'Ambrosio i sur., 2016.).

Tablica 22. Učinkovitost ponesimoda u liječenju psorijaze (preuzeto i prilagođeno iz Torres i sur., 2015.)

PASI 75 u 16. tjednu	**20 mg**	**40 mg**	**Placebo lijek**
% bolesnika	46,0	48,1	13,0
PASI 75 u 28. tjednu			
% bolesnika	71	77	

4.2.9. AGONISTI A_3 ADENOZINSKIH RECEPTORA

A_3 adenozinski receptor (A_3AR) je G-spregnuti receptor povezan s mnogim unutarstaničnim signalnim putevima. Zahvaljujući svom utjecaju na inhibiciju proliferacije specifičnih autoreaktivnih T limfocita i blokiranje NF-κB signalnog puta, zanimljiva je meta u autoimunosnim bolestima (Torres i sur., 2015.). A_3AR su u visokoj mjeri zastupljeni u izoliranoj perifernoj krvi oboljelih od psorijaze.

Prirodni ligand A_3AR-a je adenozin. Vezanjem adenozina (ili sintetskih agonista) dolazi do blokiranja NF-κB signalnog puta, inhibicije proliferacije specifičnih autoreaktivnih T limfocita i apoptoze proupalnih stanica. Sve navedeno rezultira smanjenom produkcijom proupalnih citokina, a ponajviše IL-6, IL-12 i TNF-α (Kofoed i sur., 2015.).

4.2.9.1. CF101

CF101 je agonist A_3AR koji se nalazi u kliničkim ispitivanjima za liječenje umjerene do teške plak psorijaze. Faza II/III pokazuje da je lijek vrlo dobro podnošljiv i siguran. Tijekom istraživanja prijavljene su samo blage nuspojave – blage infekcije i gastrointestinalne smetnje.

Nije zabilježen kumulativni štetni učinak u razdoblju od 32 tjedana liječenja. U 12. tjednu liječenja nije zabilježen značajan odmak od placebo kontrolirane skupine. 8,5% bolesnika s 2 mg lijeka 2x dnevno postiglo je PASI 75 u 12. tjednu, dok je njih 6,9% s placebo lijekom postiglo isto učinak (David i sur., 2016.). Međutim, nakon puna 32 tjedna liječenja učinkovitost je porasla (Tablica 23.).

Tablica 23. Učinkovitost CF101 nakon 32 tjedna liječenja (preuzeto i prilagođeno iz David i sur., 2016.)

	PASI 50	PASI 75	PASI 90	PASI 100
% bolesnika	63,5	35,5	24,7	10,6

4.2.9. INHIBITORI OSTALIH TIROZIN KINAZA

4.2.9.1. Masitinib mesilat

Masitinib mesilat je potentni i selektivni tirozin kinazni inhibitor koji djeluje na KIT protein i time kontrolira preživljavanje, migraciju i degranulaciju mastocita. In vitro ispitivanja pokazuju da ima veći afinitet i selektivnost od ostalih TK inhibitora te da ne inhibira kinaze povezane s toksičnim učincima. Masitinib također inhibira PDGFR čija je intrizična tirozin kinazna aktivnost povećana u psorijatičnim plakovima. Ovaj lijek daje obećavajuće rezultate u kliničkim istraživanjima za liječenje Alzheimerove bolesti, RA, astme, mastocitoze i multiple skleroze. Nedavno je završena faza III istraživanja za liječenje umjerene do teške plak psorijaze, ali rezultati još nisu objavljeni (Weinberg i sur., 2014.).

4.2.9.2. CT327

CT327 je inhibitor TrkA (*tropomyosin - receptor kinase A*), proteina koji je povezan sa pruritisom u psorijatičnom plaku. Pruritis je važan simptom u psorijazi bez ciljane terapije. Primijenjen topikalno u fazi IIb kliničkog istraživanja, CT327 pokazao je klinički značajno smanjenje pruritisa u 108 od 160 ispitanika (Roblin i sur., 2015.).

4.3. ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU PSORIJAZE

U liječenju psorijaze, osim liječnika specijalista, važnu ulogu ima i ljekarnik. Najveći doprinos koji ljekarnik može dati u ovoj situaciji je ispravno savjetovanje i prepoznavanje početka, odnosno pogoršanja bolesti u pacijenta. Često je ljekarnik prva osoba kojoj će se bolesnici obratiti i tražiti savjet. Ukoliko se ne reagira na vrijeme, psorijaza postaje teža za liječenje i može ostaviti vidljive ožiljke. Bolesnici ponekad žele izbjeći učestale odlaske liječniku, ali ukoliko ih ljekarnik potakne u tome, popustit će i krenuti na vrijeme liječiti psorijazu. Ishod liječenja će (najčešće) tada biti uspješniji, a sve zahvaljujući brzoj ljekarničkoj intervenciji i savjetovanju pacijenta da potraži liječničku pomoć.

Osim prepoznavanja bolesti i ohrabrivanja bolesnika tijekom liječenja, ljekarnik ima važnu savjetodavnu ulogu. Budući da se radi o vidljivim promjenama na koži, pacijenti cijene i uvažavaju svaki dobar savjet. Ljekarnik treba objasniti bolesniku da psorijaza voli zdravo – zdravu prehranu, tjelovježbu, dovoljno sna, prestanak pušenja, prestanak uzimanja alkohola, droga, smanjenje stresa… Danas se više ne preporučuju ω-3 masne kiseline za liječenje psorijaze pa se bolesnicima treba objasniti da je njihova razina dokaza u liječenju psorijaze vrlo mala. Jednako tako neće pomoći, ali ni odmoći cink i selen (www.hfd.hr). Bolesnike treba uputiti da koriste emolijentnu terapiju (kozmetiku na bazi masne podloge), a može i samu svinjsku mast ili maslinovo ulje. Znajući sve navedeno, ljekarnik bi mogao pružiti vrlo korisne savjete i potporu liječenja psorijatičnom bolesniku.

5. ZAKLJUČCI

Psorijaza je kronična upalna bolest kože koja svoju pozadinu pronalazi u genetskom kodu i imunosnom sustavu bolesnika. Da bi se manifestirala, bolesnik treba imati genetsku predispoziciju (gene na lokusu PSORS1), nepravilnosti u imunosnom sustavu i vanjske okidače (infekcije, stres, alkohol, neke lijekove, ozlijede kože…). Budući da je nezarazna bolest, pacijentova okolina ne treba strahovati od psorijaze, nego biti potpora u liječenju.

Pojavnost ove bolesti na globalnoj razini je velika. 1-3% ljudi u svijetu boluje od psorijaze (u brojkama oko 125 000 000). Visoka incidencija psorijazu čini zanimljivom u terapijskom smislu. Zbog toga svakim mjesecom niču novi lijekovi, nova ispitivanja i nove mete za liječenje psorijaze.

Iako je tijek bolesti i pozadinskih procesa jasan, još uvijek nije otkriveno zašto imunosni sustav bolesnika šalje krive signale za pojačanim rastom stanica kože. Jasno je da dolazi do nepravilnosti rada u imunosnom sustavu, ali ne i zbog čega se iste javljaju. Kada stanice kože dobiju signal za pojačanim rastom, one rastu 7x brže nego u normalnoj koži i nagomilavaju se na površini kože što rezultira psorijatičnim plakom. Zbog brzog rasta i migriranja iz bazalnog u epidermalni sloj, stanice ne stignu sazrijeti i ljušte se.

Dijagnozu bolesti postavlja liječnik specijalist uz pomoć kliničke manifestaciije, osobne i obiteljske anamneze te Auspitzovog fenomena.

Konvencionalne metode liječenja danas su više zastupljene od novijih metoda zbog sigurnosti, navike i ekonomske isplativosti. Konvencionalni lokalni lijekovi koji se koriste su salicilna kiselina, glukokortikoidi, analozi vitamina D (kalcipotriol i takalcitol), tazaroten, cignolin i inhibitori kalcineurina (takrolimus i pimekrolimus). Standardne metode liječenja su i PUVA terapija (psoralen oralno ili u obliku kupki + UVA-svjetlost) te fototerapija (UVB-svjetlost) koje postižu veću učinkovitost ukoliko se kombiniraju sa lokalnim ili sustavnim lijekovima. Konvencionalna sustavna terapija podrazumijeva liječenje metotreksatom, ciklosporinom ili retinoidom acitretinom. Budući da je metotreksat citostatik, farmaceut bi trebao objasniti pacijentu razliku upotrebe ovog lijeka u onkološke i dermatološke svrhe.

Nove terapijske mogućnosti u liječenju psorijaze prestavljaju velik izazov. One uključuju biološke lijekove i male molekule koje (većinom) još nisu naišle na odobrenje za liječenje psorijaze. U biološke lijekove spadaju inhibitori čimbenika tumorske nekroze α (adalimumab, etanercept, infliksimab, certolizumab pegol, golimumab), inhibitori IL-12 i/ili IL-23 (ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, BI 655066), inhibitori povezani s IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab, RG7624) i modulatori T stanica (abatacept, alefacept, efalizumab, itolizumab). Prednosti bioloških lijekova nad konvencionalnom terapijom su veća učinkovitost i ranije djelovanje na mete u patogenezi bolesti. Nedostatak

biološke terapije jest njezin profil nuspojava. Imunosni sustav pacijenta je biološkom terapijom oslabljen pa je sklon infekcijama i malignitetu. Noviji biološki lijekovi, kao na primjer secukinumab, nema tako izražen malignitet kao nuspojavu u usporedbi s inhibitorima TNF-α. U male molekule koje su učinkovite, ali većinom ne i odobrene za liječenje psorijaze spadaju: inhibitori fosfodiesteraze 4 (apremilast), inhibitori janus kinaze (tofacitinib, baricitinib, peficitinib, ruxolitinib), fumarati (dimetilfumarat), inhibitori protein kinaze C (sotrastaurin), inhibitori protein kinaze aktivirane mitogenom (BMS-582949), inhibitori tirozin kinaze SYK (fostamatinib), agonisti sfingozin-1-fosfat receptora (ponesimod), agonisti A_3 adenozinskih receptora (CF101) i ostali inhibitori tirozin kinaza (masitinib mesilat i CT327). Prednost malih molekula je njihovo rano djelovanje jer djeluju još prije bioloških lijekova.

Iako ima još puno prostora za istraživanje metoda liječenja psorijaze, današnje terapijske mogućnosti su vrlo dobre. Upravo zbog toga, pacijente treba ohrabrivati i poticati na liječenje u čemu veliku ulogu imaju ljekarnici. Kao dio zdravstvenog tima, ljekarnici trebaju prepoznati psorijatične promjene, uputiti bolesnika liječniku i dati ispravne savjete. Promicanjem kulture liječenja psorijaze smanjit će se broj oboljelih, a povećati broj psorijatičara koji će biti zadovoljni svojim izgledom. Osim kulture liječenja, bitno je promicati i prihvaćanje oboljelih od psorijaze onakvima kakvi oni jesu jer se time može i treba uspostaviti jednakost svih ljudi bez obzira na izgled, zdravlje ili položaj u društvu.

6. LITERATURA

Ablynx Corporate Presentation, 2015., http://www.ablynx.com/uploads/home/b0e73fbe-b17d-4379-838a-d7ff3c8fd26d-ablynxcorporatepresentation_may2015.pdf, pristupljeno 10.4.2017.

Ainsworth C. Tailoring psoriasis treatments to patients. *Pharm J*, 2015, 295, 7882.

Adachi A, Komine M, Hirano T, Tsuda H, Karakawa M, Murata S. i sur. Case of generalized pustular psoriasis exacerbated during pregnancy, successfully treated with infliximab. *J Dermatol*, 2016, 43, 1439–1440.

American Academy of Dermatology, 2016., https://www.aad.org/public/diseases/scaly-skin/psoriasis, pristupljeno 12.1.2017.

Amgevita 20 mg solution for injection in pre-filled syringe, sažetak opisa svojstava lijeka, EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004212/WC500225278.pdf, pristupljeno 22.3.2017.

Atwan J, Ingram JR, Abbott R, Kelson MJ, Pickles T, Bauer A i sur. Oral fumaric acid esters for psoriasis: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*, 2016, 175, 873–881.

Benepali 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, sažetak opisa svojstava lijeka, BAZA LIJEKOVA, http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004007/WC500200378.pdf, pristupljeno 23.3.2017.

Benepali 50 mg solution for injection in pre-filled syringe, sažetak opisa svojstava lijeka, EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004007/WC500200378.pdf, pristupljeno 24.3.2017.

Benson JM, Sachs CW, Treacy G, Zhou H, Pendley CE, Brodmerkel CM i sur. Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab. *Nat Biotechnol*, 2011, 29, 615–624.

Biosimilar golimumab, 2015., http://bciq.biocentury.com/products/bow100, pristupljeno 30.3.2017.

Biosimilar ustekinumab, 2015., http://bciq.biocentury.com/products/bow090, pristupljeno 1.4.2017.

Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK I sur. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76, 405-417.

Bogaards NA, Rie MA. Psoriasiform Eruption and Worsening of Pustulosis Palmoplantaris After Treatment with Two Anti-TNF-α Inhibitors, Followed by Successful Treatment with Ustekinumab. *Dermatol Ther*, 2016, 6, 683–688.

Bowcock AM, Cookson WOCM. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet*, 2004, 13, 43-55.

Campa M, Mansouri B, Warren R, Menter A. A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther*, 2016, 6, 1–12.

Campanati A, Benfaremo D, Luchetti MM, Ganzetti G, Gabrielli A, Offidani A. Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 17, 387-394.

Chair M, Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM i sur. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65, 137-74.

Cho IH, Lee N, Song D, Jung SY, Bou-Assaf G, Sosic Z i sur. Evaluation of the structural, physicochemical, and biological characteristics of SB4, a biosimilar of etanercept. *MABS*, 2016, 8, 1136-55.

Ciklosporin Alkaloid 100 mg meke kapsule, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-02-60.pdf, pristupljeno 5.3.2017.

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, sažetak opisa svojstava lijeka, BAZA LIJEKOVA, http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf, pristupljeno 29.3.2017.

Cimzia 200 mg solution for injection in pre-filled syringe, sažetak opisa svojstava lijeka, EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf, pristupljeno 29.3.2017.

Cimzia like a drug, https://www.cimzia.com/assets/pdf/Prescribing_Information.pdf, pristupljeno 29.3.2017.

Clinical Trials in Psoriasis, 2017., https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00399906, pristupljeno 18.4.2017.

Cole P, Rabasseda X. The soluble tumor necrosis factor receptor etanercept: A new strategy for the treatment of autoimmune rheumatic disease. *Drugs Today*, 2004, 40, 281.

Comorbidities of psoriasis, 2001., https://www.psoriasis.org/about-psoriasis/related-conditions, pristupljeno 12.1.2017.

Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74, 851-61.

Cosentyx 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, sažetak opisa svojstava lijeka, BAZA LIJEKOVA, http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf, pristupljeno 7.4.2017.

D'Ambrosio D, Freedman MS, Prinz J. Ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator: a potential treatment for multiple sclerosis and other immune-mediated diseases. *Ther Adv Chronic Dis*, 2016, 7, 18–33.

David M, Gospodinov DK, Gheorghe N, Mateev GS, Rusinova MV, Hristakieva E i sur. Treatment of Plaque-Type Psoriasis With Oral CF101: Data from a Phase II/III Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *J Drugs Dermatol*, 2016, 15, 931-8.

Descamps V. Efalizumab, *Ann Dermatol Venereol*, 2006, 133, 666-78.

Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014, 4, 8.

Dijagnostika i simptomi psorijaze, 2005., http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/dermatologija/psorijaza-i-bolesti-pracene-ljuskanjem/psorijaza, pristupljeno 20.2.2017.

DONG-A ST Research and Development, 2016., http://en.donga-st.com/Pass.da?viewPath=/b03/researchClinicalChallenge, pristupljeno 1.4.2017.

Drugs interaction, 2017., https://www.drugs.com/drug-interactions/ixekizumab,taltz-index.html?filter=3&generic_only=, pristupljeno 8.4.2017.

Drugs safety, Alefacept, 2017., https://www.drugs.com/pregnancy/alefacept.html, pristupljeno 11.4.2017.

Egeberg A, Iversen L, Gniadecki R, Hvid L, Dam TN, Bryld LE i sur. Characteristics of patients receiving ustekinumab compared with secukinumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis - nationwide results from the DERMBIO registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, doi: 10.1111/jdv.14200

Elder JT. Genome-wide Association Scan Yields New Insights into the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Genes Immun*, 2009, 10, 201-209.

Elidel 10 mg/g krema, uputa o lijeku, HALMED, http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-02-63_.pdf, pristupljeno 27.2.2017.

Elyoussfi S, Thomas BJ, Ciurtin C. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. *Rheumatol Int*, 2016, 36, 603–612.

Endres CJ, Salinger DH, Köck K, Gastonguay MR, Martin DA, Klekotka P i sur. Population pharmacokinetics of brodalumab in healthy adults and adults with psoriasis from single and multiple dose studies. *Curr Clin Pharmacol*, 2014, 54, 1230–1238.

FDA Brodalumab injection, 2016., https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DermatologicandOphthalmicDrugsAdvisoryCommittee/UCM511360.pdf, pristupljeno 8.4.2017.

FDA News Release, 2017., https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm541981.htm, pristupljeno 8.4.2017.

Fumaderm in treatment for Psoriasis, 2014., https://www.guysandstthomas.nhs.uk/resources/patient-information/dermatology/fumaderm-to-treat-psoriasis.pdf, pristupljeno 17.4.2017.

Gaspari A, Tyring S. New and emerging biologic therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis: mechanistic rationales and recent clinical data for IL-17 and IL-23 inhibitors. *Dermatol Ther*, 2015, 28, 179–193.

Gooderham M. Small Molecules: An Overview of Emerging Therapeutic Options in the Treatment of Psoriasis. *Skin Therapy Lett*, 2013, 18, 7.

He X, Koenen HJPM, Smeets RL, Keijsers R, Rijssen E, Koerber A i sur. Targeting PKC in Human T Cells Using Sotrastaurin (AEB071) Preserves Regulatory T Cells and Prevents IL-17 Production. *J Invest Dermatol*, 2014, 134, 975-983.

Hong J, Lee Y, Eo S, Kim S, Park J, Seo D i sur. Physicochemical and biological characterization of SB2, a biosimilar of Remicade® (infliximab). *mAbs*, 2017, 9, 364-382.

Hsu L, Armstrong AW. JAK Inhibitors: Treatment Efficacy and Safety Profile in Patients with Psoriasis. *J Immunol Res*, 2014, 2014, 7.

Humira 40 mg/0.8 ml solution for injection for paediatric use, sažetak opisa svojstava lijeka, EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf, pristupljeno 22.3.2017.

Iborra M, Beltrán B, Bastida G, Aguas M, Nos P. Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: A paradoxical side effect. *J Crohns Colitis*, 2011, 5, 157-161.

Jancin B. Tildrakizumab for psoriasis scores high marks in phase III, *Dermatol News,* 2016.

Janssen, Guselkumab vs. Adalimumab, 2017., http://www.janssen.com/new-results-second-phase-3-study-show-significant-efficacy-guselkumab-and-superiority-versus-humira, pristupljeno 3.4.2017.

Jenneck C, Novak N. The safety and efficacy of alefacept in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manag*, 2007, 3, 411-20.

Kadunce DP, Krueger GG. Pathogenesis of Psoriasis. *Dermatol Clin*, 1995, 13, 723-737.

Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čeović R, Jukić Z, Bulat V, Simonić E, Prpić-Massari L, Brajac I, Krnjević Pezić G. Smjernice za dijagnostiku i liječenje vulgarne psorijaze. *Liječ Vjesn*, 2013, 135, 195.–200.

Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J i sur. Golimumab,
new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as
a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, 2010, 60, 976-86.

Kofoed K, Skov L, Zachariae C. New Drugs and Treatment Targets in Psoriasis. *Acta Derm Venereol*, 2015, 95, 133–139.

Koizumi H, Tokuriki A, Oyama N, Ido H, Sugiura K, Akiyama M i sur. Certolizumab pegol, a pegylated anti-TNF-α antagonist, caused de novo-onset palmoplantar pustulosis followed by generalized pustular psoriasis in a patient with rheumatoid arthritis, *J Dermatol*, 2016, doi: 10.1111/1346-8138.13530

Lebwohl MG, Weinberg JM. Advances in Psoriasis: A Multisystemic Guide. *Springer*, 2014, 18, 239.

Lebwohl MG, Feldman SR, Wu JJ. Therapy for Severe Psoriasis. Elsevier, 1.izdanje, 2016, str. 83., 97, 111., 153.

Lee WK, Kim GW, Cho HH, KIM WJ, Mun JH, Song M i sur. Psoriasis Treated with Golimumab: A Case Report. *Ann Dermatol*, 2015, 27, 446–449.

Local therapy for psoriatic skin, 2016., http://www.emedicinehealth.com/understanding_psoriasis_medications/page2_em.htm#topical_medications_for_psoriasis, pristupljeno 22.2.2017.

Local treatment for psoriasis, 2016., http://www.emedicinehealth.com/understanding_psoriasis_medications/page3_em.htm, pristupljeno 22.2.2017.

Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. *Annu Rev Immunol*, 2015, 32, 227-255.

Lund T, Thomsen SF. Use of TNF-inhibitors and ustekinumab for psoriasis during pregnancy: A patient series. *Dermatol Ther*, 2017, doi: 10.1111/dth.12454

Mantovani A, Gisondi P, Lonardo A, Targher G. Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis: A Novel Hepato-Dermal Axis?.*Int J Mol Sci*, 2016, 17, 217.

Keage KM. A review of CT-P13: an infliximab biosimilar. *BioDrugs*, 2014, 28, 313-21.

Medscape, Ixekizumab drug interaction, 2017., http://reference.medscape.com/drug/taltz-ixekizumab-1000058#3, pristupljeno 8.4.2017.

Menon R, David BG. Itolizumab – a humanized anti-CD6 monoclonal antibody with a better side effects profile for the treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015, 8, 215–222.

Merola JF, Elewski B, Tatulych S, Lan S, Tallman A, Kaur M. Efficacy of tofacitinib for the treatment of nail psoriasis: Two 52-week, randomized, controlled phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 1, 53-55

Mocciaro F, Renna S, Orlando A, Cottone M. Severe Cutaneous Psoriasis After Certolizumab Pegol Treatment: Report of a Case. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104, 2867–2868.

Mustakallio KK. Treatment of Psoriasis with Dithranol (Cignolin, Anthralin) and Other Hydroxyanthrones. *Dermatol five Cont*, 1988, 92.-95.

Naldi L, Griffiths CEM. Traditional Therapies in the Management of Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis: An Assessment of the Benefits and Risks. *Br J Dermatol*, 2005, 152, 597-615.

Nast i sur., European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, 2015.

Ngan V, Writer S. Alefacept. *DermNet NZ*, 2003, 132, 590-592.

NICE Clinical guideline, Psoriasis: assessment and management, 2012., https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/cg153-psoriasis-full-guideline3, pristupljeno 21.3.2017.

Olumiant 2 mg filmom obložene tablete, sažetak opisa svojstava lijeka, BAZA LIJEKOVA, http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf, pristupljeno 14.4.2017.

Ortiz-Ibáñez K, Alsina KK, Muñoz-Santos C. Tofacitinib and Other Kinase Inhibitors in the Treatment of Psoriasis. *ACTAS Dermo-Sifiliogr*, 2013, 104, 304-10.

Otezla 10 mg filmom obložene tablete, sažetak opisa svojstava lijeka, BAZA LIJEKOVA, http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003746/WC500182627.pdf, pristupljeno 12.4.2017.

Panchal MR, Coope H, McKenna DJ, Alexandroff AB. Long-term safety of biologics in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*, 2013, 2014, 1-9.

Park KR, Chung H, Yang SM, Lee S, Yoon SH, Cho JY i sur. A randomized, double-blind, single-dose, two-arm, parallel study comparing pharmacokinetics, immunogenicity and tolerability of branded adalimumab and its biosimilar LBAL in healthy male volunteers. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, doi: 10.1080/13543784.2017.1307339

Papp K, Pariser D, Catlin M, Wierz G, Ball G, Akinlade B i sur. A phase 2a randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential dose-escalation study to evaluate the efficacy and safety of ASP015K, a novel Janus kinase inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*, 2015, 173, 767–776.

Papp KA, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Krueger JG, Kricorian G i sur. Brodalumab, an Anti–Interleukin-17–Receptor Antibody for Psoriasis. *N Engl J Med*, 2012, 366, 1181-1189.

Papp KA, Menter A, Abe M, Elewski B, Feldman SR, Gottlieb AB i sur. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol*, 2015, 173, 949–961.

Papp KA, Menter A, Raman M, Disch D, Schlichting DE, Gaich C i sur. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*, 2016, 174, 1266-76.

Pfenex products, 2017., http://www.pfenex.com/news/pfenex-statement-on-fda-release-of-draft-interchangeability-guidance/, pristupljeno 29.3.2017.

Pharmaceutical companies of Johnson-Johnson, 2016., http://www.janssen.com/new-phase-3-data-show-significant-efficacy-versus-placebo-and-superiority-guselkumab-versus-humira, pristupljeno 3.4.2017.

Pinto-Almeida T, Torres T. Biologic therapy for psoriasis - still searching for the best target. *An Bras Dermatol*, 89, 365-7.

Ports WC, Khan S, Lan S, Lamba M, Bolduc C, Bissonnette R i sur. A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2013, 169, 137–145.

Prograf 0,5 mg tvrde kapsule, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-02-77.pdf, pristupljeno 27.2.2017.

Psorijaza u Hrvatskoj, 2016., http://www.farmaceut.org/novosti/iz-medija/obiljezen-svjetski-dan-psorijaze-suvremena-terapija-znacajno-poboljsava-stanje-pacijenata-i-kvalitetu-zivota, pristupljeno 13.1.2017.

Puig L. The role of IL 23 in the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13, 525-534.

Puri A, Niewiarowski A, Arai Y, Nomura H, Baird M, Dalrymple I i sur. Pharmacokinetics, safety, tolerability and immunogenicity of FKB327, a new biosimilar medicine of adalimumab/Humira, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, doi: 10.1111/bcp.13245

Sivamani RK, Correa G, Ono Y, Bowen MP, Raychaudhuri SP, Maverakis E. BIOLOGICAL THERAPY OF PSORIASIS. *Indian J Dermatol*, 2010, 55, 161-170.

Raptiva (100mg/mL) powder and solvent for solution for injection, EPAR summary for the public, EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000542/WC500057848.pdf, pristupljeno 11.4.2017.

Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B i sur. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76, 418-431.

Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C i sur. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol*, 2012, 167, 180-90.

Remicade 100 mg powder for concentrate for solution for infusion, sažetak opisa svojstava lijeka, EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf, pristupljeno 28.3.2017.

Roblin D, Yosipovitch G, Boyce B, Robinson J, Sandy J, Mainero V i sur. Topical TrkA Kinase Inhibitor CT327 is an Effective, Novel Therapy for the Treatment of Pruritus due to Psoriasis: Results from Experimental Studies, and Efficacy and Safety of CT327 in a Phase 2b Clinical Trial in Patients with Psoriasis. *Acta Derm Venereol*, 2015, 95, 542-8.

Samsung Bioepis, 2015., http://www.biopharma-reporter.com/Markets-Regulations/Samsung-Bioepis-infliximab-biosimilar-Renflexis-approved-in-Korea, pristupljeno 28.3.2017.

SILIQ™ (brodalumab) injection, for subcutaneous use, sažetak opisa svojstava lijeka, FDA, 2017., https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761032lbl.pdf, pristupljeno 8.4.2017.

Simon J, Arthur C, Ley SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13, 679–692.

Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled pen, sažetak opisa svojstava lijeka, EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf, pristupljeno 30.3.2017.

Simponi 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, sažetak opisa svojstava lijeka, BAZA LIJEKOVA, http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf, pristupljeno 30.3.2017.

Slipups, 2015., http://slipups.ru/5890, pristupljeno 8.4.2017.

Solymbic 20 mg solution for injection in pre-filled syringe, sažetak opisa svojstava lijeka, EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004373/WC500225364.pdf, pristupljeno 21.3.2017.

STELARA 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju, sažetak opisa svojstava lijeka, BAZA LIJEKOVA, http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf, pristupljeno 31.3.2017.

Strand V, Girolomoni G, Schiestl M, Mayer ER, Friccius-Quecke H, McCamish M. The totality-of-the-evidence approach to the development and assessment of GP2015, a proposed etanercept biosimilar. *Curr Med Res Opin*, 2017, 7, 1-11.

Strober BE, Bissonnette R, Fiorentino D, Kimball AB, Naldi L, Shear NH i sur. Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74, 851-61.

Symptoms of psoriasis, 2015., http://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/psoriasis/symptoms, pristupljeno 11.1.2017.

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, sažetak opisa svojstava lijeka, BAZA LIJEKOVA, http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf, pristupljeno 8.4.2017.

Taltz 80 mg solution for injection in pre-filled syringe, sažetak opisa svojstava lijeka, EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf, pristupljeno 8.4.2017.

Torres T, Filipe P. Small Molecules in the Treatment of Psoriasis. *Drug Dev Res*, 2015, 76, 215–227.

Troskot B, Šimunić M. Nuspojave i kontraindikacije za biološku terapiju u upalnim bolestima crijeva. *Acta Med Croatica*, 2013, 67, 131-143.

Trudexa 40 mg solution for injection, sažetak opisa svojstava lijeka, EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000482/WC500058950.pdf, pristupljeno 21.3.2017.

Turčić P. Terapijske mogućnosti u liječenju psorijaze, 2016.

Ustekinumab biosimilar – Oncobiologics, 2015., http://adisinsight.springer.com/drugs/800043543, pristupljeno 1.4.2017.

Vaishnaw AK, TenHoor CN. Pharmacokinetics, biologic activity, and tolerability of alefacept by intravenous and intramuscular administration. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2002, 29, 415-26.

Walker F, Adamczyk A, Kellerer C, Belge K, Brück J, Berner T i sur. Fumaderm® in daily practice for psoriasis: dosing, efficacy and quality of life. *Br J Dermatol*, 2014, 171, 1197–1205.

Wynne C, Altendorfer M, Sonderegger I, Gheyle L, Ellis-Pegler R, Buschke S i sur. Bioequivalence, safety and immunogenicity of BI 695501, an adalimumab biosimilar candidate, compared with the reference biologic in a randomized, double-blind, active comparator phase I clinical study (VOLTAIRE®-PK) in healthy subjects. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25, 1361-1370.

Yiu ZZ, Warren RB. The potential utility of tildrakizumab: an interleukin-23 inhibitor for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26, 243-249.

7. SAŽETAK/SUMMARY

SAŽETAK

Nove terapijske mogućnosti u liječenju psorijaze predstavalju velik napredak za znanost i društvo općenito. Budući da je to još uvijek nedovoljno istraženo područje, velik broj lijekova koji predstavljaju novitete u liječenju psorijaze još uvijek nije odobren niti dovoljno istražen. Zahvaljujući tome, puno je mjesta za unaprjeđenje i istraživanje lijekova u ovom smjeru. S obzirom da je psorijaza bolest u kojoj se odvijaju slični procesi kao u drugim autoimunosnim bolestima, otkrivanje i istraživanje novih terapijskih mogućnosti bilo bi korisno i za ostale bolesti slične etiologije. Razvojem novih lijekova mogle bi se ublažiti ili izbjeći nuspojave, pojednostaviti primjena i postići bolji rezultati liječenja. Od novih lijekova za liječenje psorijaze na hrvatskom tržištu trenutno se nalazi 5 lijekova. Prije nego postanu kandidati za primjenu novih lijekova, bolesnici trebaju proći selekcijski postupak. U Hrvatskoj otprilike 0,735% oboljelih od psorijaze prima biološku terapiju. Kako bi se taj postotak povisio, treba raditi na unaprjeđenju znanosti i podizanju svjesti građana. Farmaceut, kao dio zdravstvenog tima, može doprinijeti i unaprjeđenju znanosti i podizanju svjesti o psorijazi.

SUMMARY

New therapeutic possibilities in psoriasis treatment represent a huge progress in science af well as for the whole society. Since this area is still insufficirntly researched, huge number of novel medicines are not approved or even researched enought. Therefore, in this area exist a big room for improvement and for medicines research. Psoriasis is a disease that is followed by similar processes visible in other autoimmune diseases, therefore new treatment options would benefit to other diseases with similar etiology. Development of new drugs would enable mitigation or avoidance of side effects, simplification of medicine application and achieving better treatment results. On Croatian market, five new psoriasis medicines are available. Before becoming candidates for new medicines application, patients have to go trough a selection process. Biological therapy is given to approximately 0,735% psoriasis patients. In order to increase that percentage, it is needed to work on science improvement as well as raising peoples awareness. Pharmacist, as part of health care team, can contribute to that.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Nove terapijske mogućnosti u liječenju psorijaze

Klara Šimić

SAŽETAK

Nove terapijske mogućnosti u liječenju psorijaze predstavalju velik napredak za znanost i društvo općenito. Budući da je to još uvijek nedovoljno istraženo područje, velik broj lijekova koji predstavljaju novitete u liječenju psorijaze još uvijek nije odobren niti dovoljno istražen. Zahvaljujući tome, puno je mjesta za unaprjeđenje i istraživanje lijekova u ovom smjeru. S obzirom da je psorijaza bolest u kojoj se odvijaju slični procesi kao u drugim autoimunosnim bolestima, otkrivanje i istraživanje novih terapijskih mogućnosti bilo bi korisno i za ostale bolesti slične etiologije. Razvojem novih lijekova mogle bi se ublažiti ili izbjeći nuspojave, pojednostaviti primjena i postići bolji rezultati liječenja. Od novih lijekova za liječenje psorijaze na hrvatskom tržištu trenutno se nalazi 5 lijekova. Prije nego postanu kandidati za primjenu novih lijekova, bolesnici trebaju proći selekcijski postupak. U Hrvatskoj otprilike 0,735% oboljelih od psorijaze prima biološku terapiju. Kako bi se taj postotak povisio, treba raditi na unaprjeđenju znanosti i podizanju svjesti građana. Farmaceut, kao dio zdravstvenog tima, može doprinijeti i unaprjeđenju znanosti i podizanju svjesti o psorijazi.

Rad je pohranjen u Centralnoj knjižnici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Rad sadrži: 97 stranica, 25 slika, 23 tablice i 121 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku

Ključne riječi: psorijaza, konvencionalna terapija psorijaze, biološki lijekovi u psorijazi, male molekule, farmakodinamika lijekova u psorijazi, uloga farmaceuta

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

Dr. sc. Renata Jurišić Grubešić, *redoviti profesor, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

Dr. sc. Ivan Pepić, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

Rad prihvaćen: lipanj, 2017.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

NEW THERAPEUTIC POSSIBILITIES IN PSORIASIS TREATMENT

Klara Šimić

SUMMARY

New therapeutic possibilities in psoriasis treatment represent a huge progress in science af well as for the whole society. Since this area is still insufficirntly researched, huge number of novel medicines are not approved or even researched enought. Therefore, in this area exist a big room for improvement and for medicines research. Psoriasis is a disease that is followed by similar processes visible in other autoimmune diseases, therefore new treatment options would benefit to other diseases with similar etiology. Development of new drugs would enable mitigation or avoidance of side effects, simplification of medicine application and achieving better treatment results. On Croatian market, five new psoriasis medicines are available. Before becoming candidates for new medicines application, patients have to go trough a selection process. Biological therapy is given to approximately 0,735% psoriasis patients. In order to increase that percentage, it is needed to work on science improvement as well as raising people's awareness. Pharmacist, as part of health care team, can contribute to that.

The thesis is deposited in the Central Library of Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes:	97 pages, 25 figures, 23 tables and 121 references. Original is in Croatian language.
Keywords:	psoriasis, conventional therapy in psoriasis, biologic agents in psoriasis, small molecules, pharmacodynamics of psoriasis drugs, the role of pharmacist
Menthor:	Petra Turčić, Ph.D. *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*
Reviewers:	Petra Turčić, Ph.D. *Assistant Professor,University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry* Renata Jurišić Grubešić, Ph.D. *Full Professor,University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry* Ivan Pepić, Ph.D. *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

The thesis accepted: June, 2017.