# Farmakoekonomska prednost biološke terapije u liječenju psorijaze

**Kiršek, Elizabeta**

**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:163:733778

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

*Repository / Repozitorij:*

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

**Elizabeta Kiršek**

# Farmakoekonomska prednost biološke terapije u liječenju psorijaze

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

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

*Zahvaljujem se obitelji, koja je izvor moje snage, na svoj pruženoj potori, strpljenju i ljubavi tijekom studija.*

# SADRŽAJ:


**1. UVOD ..... 4**

**1.1 DEFINICIJA PSORIJAZE ..... 5**
**1.2 PODIJELA PSORIJAZE ..... 6**
**1.3. EPIDEMILOGIJA PSORIJAZE ..... 9**
**1.4. IMUNOPATOLOGIJA PSORIJAZE ..... 11**
**1.5 ETIOLOGIJA PSORIJAZE ..... 11**
**1.6 DIJAGNOSTIKA ..... 13**
**1.7 TERAPIJA PSORIJAZE ..... 15**
1.7.1 TOPIČKA TERAPIJA ..... 16
1.7.1.1 Topički kortikosteroidi ..... 16
1.7.1.2 Analozi vitamina D ..... 18
1.7.1.3 Antralin ..... 18
1.7.1.4 Inhibitori kalcineurina ..... 19
1.7.1.5 Topički retionoidi ..... 19
1.7.1.6 Katran ..... 20
1.7.1.7 Salicilna kiselina ..... 20
1.7.1.8 Emolijensi ..... 20
1.7.2. FOTOTERAPIJA ..... 21
1.7.3 SISTEMSKA TERAPIJA ..... 22
1.7.3.1 Metroreksat ..... 23
1.7.3.2 Ciklosporin ..... 24
1.7.3.3 Sistemski retinoidi ..... 25
1.7.4 BIOLOŠKI LIJEKOVI ..... 26
1.7.4.1Biološki lijekovi koji ciljaju T-stanice uključene u patogenezu psorijaze ..... 27
1.7.5 MALE MOLEKULE ..... 35

**2. OBRAZLOŽENJE TEME ..... 36**

**3. MATERIJALI I METODE ..... 39**

**4. REZULTATI I RASPRAVA ..... 41**

**4.1. FARMAKOEKONOMIKA-DEFINICIJA I VRSTE FARMAKOEKONOMSKIH ANALIZA ..... 42**
4.1.1 COST- MINIMIZATION - ANALYSIS (ANALIZA MINIMALIZACIJE TROŠKOVA) ..... 44
4.1.2 ANALIZA ODNOSA TROŠKOVA I DOBITI (COST-BENEFIT ANALYSIS) ..... 46
4.1.3 ANALIZA TROŠKA I UČINKOVITOSTI – COST- EFFECTIVENESS ANALYSIS ..... 46
4.1.3.1 Analiza troška i učinkovitosti secukinumaba – nove terapijske opcije ..... 48
4.1.4. ANALIZA ODNOSA TROŠKA I PROBITKA (COST-UTILITY ANALYSIS) ..... 49
**4.2. ANALIZA ODNOSA NOVE (BIOLOŠKE) TERAPIJE I KONVENCIONALNE TERAPIJE PSORIJAZE. ..... 53**

**5. ZAKLJUČCI ..... 60**

**6. LITERATURA ..... 63**

**7. SAŽETAK/SUMMARY ..... 79**

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD**

# 1. UVOD

## 1.1 Definicija psorijaze

Psorijaza je kronična, nezarazna, upalna, neizlječiva kožna bolest koju karakterizira hiperproliferacija i abnormalna diferencijacija keratinocita, infiltracija upalnih stanica i vaskularne promijene (angiogeneza). Psorijaza je najčešća kronična upalna kožna bolest, a uključuje lokalizirane ili generalizirane kožne lezije, uglavnom simetrične, oštrih granica, crvene papule i plakove, te obično prekrivene bijelim i srebrnim ljuskicama. Psorijaza je neizlječiva bolest te oboljeli su na terapiji cijeli život. Ime bolesti dolazi od grčke riječi ψωρίασις, koja se sastoji od riječi *psora* (svrbež) i sufiksa *-iasis* što znači stanje, akcija (Richtlin i sur., 2007).

Britanski liječnik Thomas Willan je prvi klasificirao psorijazu kao posebnu bolest razlikujući je od lepre u 18. st. kao psora leprosa, a njegov sunarodnjak dermatolog Thomas Baterman je prvi našao poveznicu između psorijaze i psorijatičnog artirtisa 1813 (Richtlin i sur., 2007).

Psorijaza u oboljelih može rezultirati smanjenom kvalitetom života, smanjenim psihološkim i društvenim zdravljem s posljedičnim smanjenim prihodom i zaposlenjem. Faktori koji ovome doprinose su prvenstveno simptomi vezani uz kožu (kronični svrbež, ljuštenje kože, krvarenje, stvranje ljuskica…), problemi vezani uz terapiju (nedovoljna reakcija na terapiju, nuspojave terapije, poglavito kod perzistentnih oblika) i učinci života s vidljivom, stigmatizirajućom kožnom bolesti. Nadalje, kod težih oblika psorijaze je pokazano da je očekivani životni vijek kraći za pet godina(Langley i sur., 2005).

Čak i u blažim oblicina psorijaza uvelike utječe na život pacijenta. Nekoliko studija je pokazalo da ljudi s psorijazom, poglavito težim oblicima imaju povećan rizik oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti, limfoma, nemelanomskih karcinoma kože. 7% pojedinaca s psorijazom razvije upalni artritis (psorijatični artritirs) koji urokuje deformaciju zglobova i invaliditet. Incidencija dijabetesa je čak za 27% veća u individualaca s psorijazom nego u neoboljelih (Krueger i sur., 2014)
Stope Chronove bolesti i ulceroznog kolitisa su veće u oboljelih nego u generaloj populaciji i to 3,8 puta za Chronovu bolest i 7,5 puta za ulcerozni kolitis(Menter i sur., 2008). Ljudi oboljeli od psorijaze imaju veći rizik od obolijevanja od celijakije(Menter i sur., 2008).

## 1.2 Podijela psorijaze

Postoje pet glavnih oblika psorijaze: plak psorijaza (psoriasis vulgaris), gutatna psorijaza, inverzna psorijaza, gnojna psorijaza i ertirodermična psorijaza (www.niams.nih.gov).

Plak psorijaza (psoriasis vulgaris) je najčešći tip psorijaze koji zahvaća oko 70-80% svih pacijenata oboljelih od psorijaze. Za plak psorijazu su karakteristični crveni, upaljeni, uzdignuti, suhi plakovi, oštrih rubova, različitih veličina te obično prekriveni srebrno-bijelim ljuskicama (Alshami, 2010). Ovaj tip psorijaze zahvaća tjeme, područje iza ušiju, podlaktice, nadlaktice, koljena, laktovi, trup, lice, dlanove, nokte i tabane nogu. Slika 1 zorno prikazuje plak psorijazu.



Slika 1. Izgled plak psorijaze na podlaktici (preuzeto s www.psoriasis.org )

Inverzna psorijaza zahvaća između 12 do 26% oboljelih. Karakterizitaju je duboki crveni ili bijeli ravni (neuzdignuti) plakovi oštrih rubova koji su za razliku od plakova kod psoriasis vulgaris, glatki, sjajni i najčešće bez bijelih ljuskica. Prvenstveno zahvaća pregibe prepona, lakta, pazuha, nabore kože. Slika 2. prikazuje kliničku sliku inverzne psorijaze



Slika 2. Inverzna psorijaza na pazuhu pacijenta (preuzeto s www.psoriasis.org )

Gutatna ili kapljična psorijaza je jedan od rijeđih oblika, te zahvaća oko 0,6% do 20% bolesnika. Najčešće zahvaća djecu i adolescente, a ostali oblici psorijaze su puno rijeđi u ovoj dobnoj skupini. Jedan od okidača se smatra infekcija gornjih dišnih puteva beta hemolitičkim streptokokom serlološke skupine A (BHSA) (Weigle i McBane, 2013). Uglavnom je locirana na trupu, nogama i rukama. Karakteriziraju je crevene papule poput kapljica. Slika 3 prikazuje kliničku sliku gutatne psorijaze.



Slika 3. Kapljična psorijaza na torzu (preuzeto s www.psoriasis.org )

Pustularna ili gnojna psorijaza zahvaća 1,1% do 12% oboljelih, a karakteriziraju je koalescirajuće pustule ispunjene neinfektivnim gnojem. Zahvaća male površine tijela poput dlanova, jagodica prstiju, nokte i tabane nogu. Može zahvatiti i cijelo tijelo (www.who.int). Slika 4. pokazuje pustularnu psorijazu.



Slika 4. Pustularna psorijaza na podlaktici (preuzeto s www.psoriasis.org )

Eritrodermična psorijaza je najrjeđi i najopasniji oblik psorijaze koji obuhvaća od 0,4% do 7% oboljelih. Karakterizira je eksfolijacija velike površine kože i jako upalno crvenilo. Pacijenti trpe jako veliku bol i znatno im je smanjena kvaliteta života. Ovaj je oblik psorijaze potencijalno letalan jer može dovesti do hipoalbuminemije, hipotermije i zatajivanje srca pri visokom udarnom volumenu (www.who.int). Slika 5 pokazuje kliničku sliku eritrodermične psorijaze.



Slika 5. Klinička slika eritrodermične psorijaze (preuzeto s www.psoriasis.org )

## 1.3. Epidemilogija psorijaze

Većina studija o prevalenciji psorijaze je provedena u Ujedinjenom Kraljevstvu ili SAD-u. Procjenjuje se da psorijaza pogađa oko 2-4% populacije zapadnjačkih zemalja (www.who.int; Gelfand i sur., 2010)

Važni faktori prevalencije su dob, spol, etnička pripadnost (pripadnici bijele rase su skloniji psorijazi s obzirom na ostale rase), genetski faktori, okolišni uvjeti te geografski smještaj (ljudi koji žive u zemljama dalje od ekvatora su skloniji psorijazi).

Studije koje su istraživale prevalenciju psorijaze u dječjoj populaciji (djeca mlađa od 18 godina) u Europi i Aziji, došli su do prevalencije od 0,71% u dječjoj populaciji u Europi (Augustin i sur., 2010), a psorijaza je bila gotovo odsutna u djece u Aziji (Chen i sur., 2008).

Njemačka studia koja je istraživala prevalenciju psorijaze u dječjoj populaciji mlađoj od 18 godina došla je do zaključka da je prevalencija psorijaze niska u djece (0,71% (95% CI-confidence interval (interval pouzdanosti): 0,68–0,74)) a prevalncija se povećavala s godinama (prevalencija od 0,37% za 0–9 godina i 1,01% prevalencija zar 10–18 godina) (www.who.int; Augustin i sur., 2008.). Povećana prevalencija psorijaze u djece je pronađena u Italiji i iznosi 2,1%, dok u Taivanu je iznosila 0%.

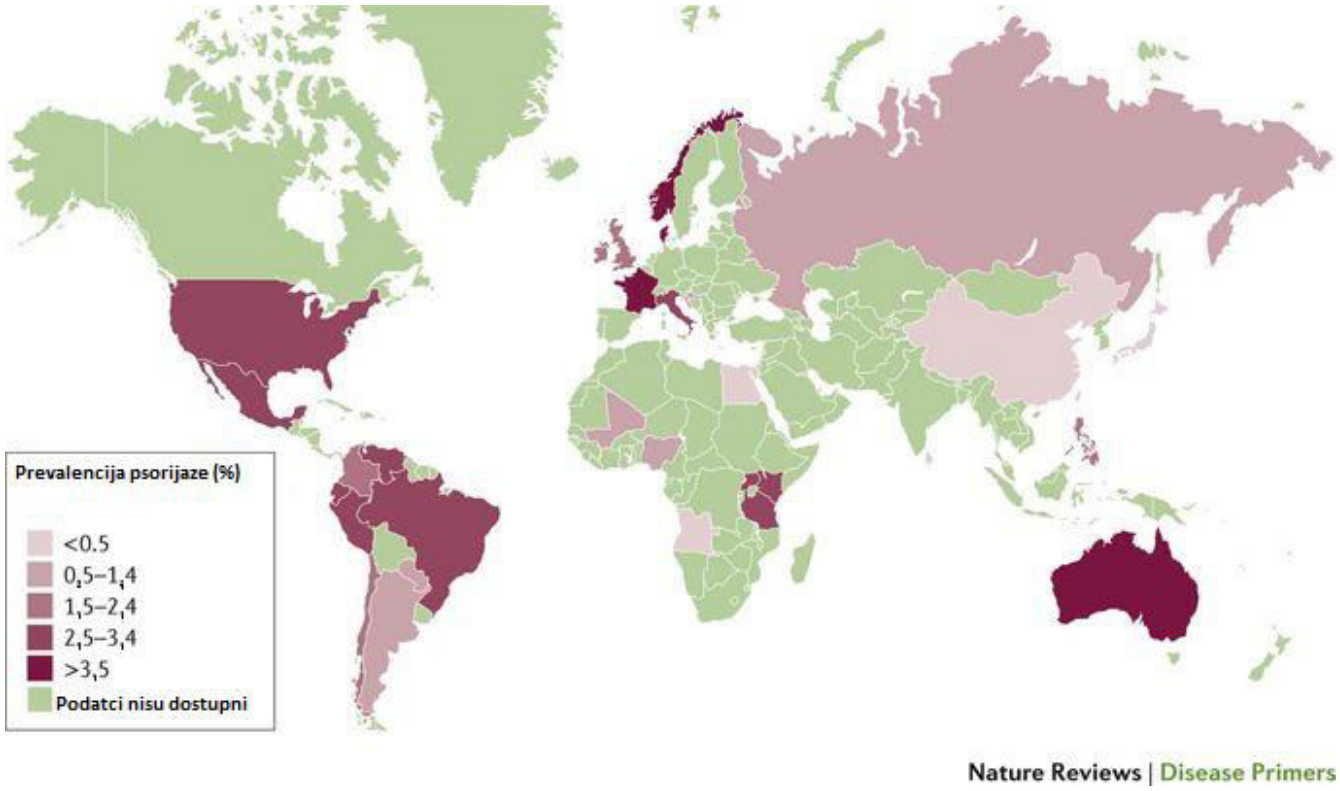
Psorijaza je mnogo češća u odrasloj dobi i nastupa u bimodalnom uzorku početka bolesti. Najčešći interval godina oboljevanja od psorijaze je od 15 do 20 godina starosti i drugi val od 55 do 60 godina starosti. Tip 1 psorijaze nastupa prije 40 godina starosti i čini 75% svih slučaja psorijaze i ima puno jaču genetičku komponentu od tipa 2 bolesti koji nastaje nakon 40. godina starosti (Langley i sur., 2005).

U Europi među najnižim prevalencijama ima Ujedinjeno Kraljevstvo i to sa prevalencijom od 1,30% u odraslih (95% CI:1,21– 1,39) (O'Neill i Kelly, 1996.) , 2,60% (95% CI: 2,47–2,78) (Kay, i sur., 1999) 2,20% (95% CI: 2,19–2,21) (Seminara i sur., 2011), kronološkim redom. Hrvatska se također nalazi među zemljama u Europi s niskom stopom prevalencije (1,21% (95% CI: 0,95– 1,47)) (Barišić i sur., 1989) . Prevalencije su nešto više u ostalim Europskim zemljama poput Danske, gdje iznosi 3,73% (95% CI: 3,13–4,32) (Brandrup i Green, 1981) , 4.82% (95% CI: 4,47–5,17) (Kavli i sur., 1985) a čak 8,50% u Norveškoj, gdje je najveća prevalencija u odraslih u Europi(95% CI: 8,03–8,97)(Parisi i sur.,2013), u Italiji 3,10% (95% CI: 2,54–3,66) (Naldi i sur., 2004) i naposlijetku 5,20% (95% CI: 4,68–5,72) u Francuskoj (Wolkenstein i sur., 2009).

Procjene prevalencije psorijaze u Australiji u odraslih variraju između 2,30% (95% CI: 1,39–3,21) do 6,6% (95% CI: 5,4–7,9) (Quirk, 1979). Zanimljivo je primijetiti da psorijaza nije zabilježena u aboridžinskoj populaciji. Također, u Afroamerikanaca je manja prevalencija bolesti 1,3% (95% CI: 0,7–1,8) (Gelfand i sur., 2005 i 0,91% (95% CI: 0,90–0,92) i 1,06% (95% CI: 1,05–1,07), tim redosljedom, (Robinson i sur., 2006) nego u bjelačke populacije SAD-a (2,2% (95% CI: 2,0–2,4) do 3,15% (95% CI: 2,60–3,70) (Kurd i Gelfand, 2009; Gelfand i sur., 2005) . Također je smanjena prevalencija u Azijata.

U dječjoj populaciji procjena incidencije psorijaze je 40,8/10 000 oboljelih po godini (SAD). U odrasih taj je taj broj varirao od 78,9/100 000 oboljelih po godini (person-years) (SAD) do 230/100 000 (Italija) (Parisi i sur., 2013).

Psorijaza jednako pogađa oba spola (www.niams.nih.gov). Najveća prevalencija psorijaze je kod bijele rase (3,6%), zatim u afroameričkoj (1,9%), hispanskoj (1,6%) (Rachakonda i sur., 2014) rasi. Bolest nije zabilježena u aboridžinskoj, inuitskoj i u indijanskoj populaciji, a u japanskoj je smanjena. Slika 6. prikazuje prevalenciju psorijaze u svijetu.




Slika 6. Prevalencija psorijaze u svijetu.Tamnije bordo boje pokazuju veću prevalenciju, što vidimo u sjevernim zemljama, a svjetlije manju prevalenciju. Zelena boja prikazuje zemlje u kojima podaci o prevalenciji nisu dostupni (preuzeto s Greb i sur., 2016.)

## 1.4. Imunopatologija psorijaze

U patologiji psorijaze je važna uloga urođenog i stečenog imunosnog sustava, te psorijazu možemo pripisiati Th-1 posredovanim bolestima. Najvažnija okosnica psorijatične upale se sastoji od NF-kB, interferona-γ i interleukina (IL)-23, (STAT 3) signalni put kao i prezentacija antigena, iako se ne zna koji je točno antigen zaslužan za početak psorijatične upale Citokinska mreža je izrazito važna u terapiji psorijaze i biološka terapija koja cilja TNF-α, IL-17 i IL-23 je visoko učinkovita (Boehncke, 2015). TNF-α igra ogromnu ulogu u bolesti, a to se otkriveno upravo zbog uspjeha anti-TNF-α u terapiji. Th1 citokini su INF-γ, TNF-α i IL-12 i dominantni su u psorijatičnim lezijama (Yawalkar i sur., 1998).

T-limfociti, poglavito Th1 stance pokreću psorijatični proces uzrokujući hiperproliferaciju i hipertrofiju epidermalnih keratinocita potaknuti reakcijom na cirkulirajući ili dermalni antigen koji još nije dobro poznat (Boole i Cho, 2007).

INF-γ proizvode i CD4+ i CD8+ T-stanice, te intradermalnom injekcijom INF-γ može doći do lezija sličnih psorijatičnim lezijama (Gudjonsson i sur., 2003). Dendridične stanice i

keratinociti mogu proizvesti veliku količinu citokina i kemokina, a INF-γ i TNF-α mogu potaknuti keratinocite da produciraju IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, TNF-α i ostale citokine i faktore rasta. IL-18 djeluje sinergistički s IL-12 na dendritičke stanice i uvelike povećava proizovdnju INF-γ. Aktivirane CD 4+ T-stanice stvaraju IL-17, a INF-γ, i IL-17 sinergistički pojačavaju produkciju proupalnih citokina od strane keratinocita, poglavito izrazito proupalnog IL-6 i kemokina IL-8 te tako pojačavaju dotok T-stanica u kožu. Citokinska mreža u psorijazi može postati samoodrživa. U koži oboljelih od psorijaze su pronađene visoke razine IL-22 i IL-17A mRNA u kožnim lezijama, dok u koži zdravih pojedinaca su IL-22 i IL-17A potpuno odsutni (Trifari i sur., 2009).

## 1.5 Etiologija psorijaze

Uzrok psorijaze nije u potpunosti razjašnjen, ali se zna da ima jaku genetsku i okolišnu komponentu (Menter i sur., 2008). Psorijaza je multifaktorijalna bolest u kojoj intrinzični (unutrašnji, genetski) i ekstrinzični (vanjski, okolišni) faktori igraju veliku ulogu. Recimo, vanjska trauma tj. ozljeda kože može biti okidač bolesti, a ovaj fenomen je poznat pod nazivom u stručnol literaturi pod Koebnerov fenomen(Ely i Seabury, 2010)– blage lokalizirane traume poput piercinga, tetovaža, malih ogebotina, opeklina, opeklina od sunca te kemijskih iritansa.

Psorijaza može biti inducirana lijekovima i to s beta-blokatorima, litijem, antimalaricima, NSAID-ima (nesteroidni protuupalni lijekovi), terbinafinom, blokatorima kalcijevog kanala, kaptopirlom, glibenklamidom, G-CSF-om (eng. granulocyte colony-stimulating factor – faktor stimulacije rasta granulocita)(Jain, 2012), interleukinima, interferonima, statinima(James i sur., 2009) i paradoksalno TNF inhibitorima (inhibitori faktora nekroze tumora) kao infliksimab i adalimumab (koriste se u terapiji psorijaze!) (Guerra i Gisbert, 2013) kao i topičkim kortikosteroidima, jer povlačenje topičkih kortikosteroida uzrokuje tzv. "rebound effect" (naglo vraćanje simptoma bolesti nakon naglog prekida terapije) (Weller i sur., 2008).

Infekcija HIV-om pogoršava tijek psorijaze, a prevalencija je jednaka kao i u zdravih individualaca. U individualaca oboljelih i od HIV-a i od psorijaze, obično prva linija liječenja nije dovoljna i često je psorijaza u težem obliku(Weller i sur., 2008).

Streptokokni faringitis tj. infekcija tonzila BHSA je faktor rizika za nastanak psorijaze. Superantigen BHSA može potaknuti nastanak psorijatičnog procesa i plaka(Pašić, 2008). Nije razjašnjeno koji je točno antigen odogovoran za nastanak psorijaze. Tijek se psorijaze

može pogoršati nakon kolonizacije kože ili gastrointestinalnog trakta od strane *Staphylococcus aureus*, *Malassezia* ili *Candida albicans* (Fry i Baker, 2007).
Klimatski uvjeti i izloženost prirodnom sunčevom svjetlu su faktori koji utječu na bolest. Poznato je da je veća incidencija bolesti u zemalja dalje od ekvatora i sa manje sunčevih sati (Bø i sur., 2008; Menter i sur, 2008).

Psorijaza ima jaku genetičku komponentu, i radi se o poligenetskoj bolesti. Studije na jednojajčanim blizancima su otkrile da u rasponu od 62 do 70% slučaja ako je jedan blizanac obolio od psorijaze, onda će i drugi. U 21 do 23% slučaja kod dvojajčanih blizanaca će oba oboljeti od psorijaze. Ako jedan roditelj boluje od psorijaze, vjerojatnost da će dijete oboljeti je do 20%, a ako su oba roditelja oboljela vjerojatnost se penje na 50% (Farber i Nall, 1998).
HLA-Cw6 alel je faktor susceptibilnosti psorijaze i nalazi se na kromosomu 6, kraku p. HLA-Cw6 se još naziva lokus susceptibilnosti psorijaze (eng. psoriasis susceptibility locus 1 (PSORS1). PSORS1 se smatra najviše povezanim s psorijazom (Wolf-Henning, 2015).
HLA (eng. human leukocyte antigen) je genski kompleks koji kodira MHC (eng. major histocompatibility complex) proteine koji prezentiraju antigene stanicama i munosnog sustava, poglavito T-stanicama.
HLA-Cw6 kodira MHC klasu I proteina. HLA-B13 I HLA-B17 geni su također učestali u bolesnika s psorijazom, i HLA-Cw6, HLA-B13 I HLA-B17 su vezani za tip 1. psorijaze (psorijaza koja nastaje prije 40. godine života), a genetička komponenta tj. povezanost s HLA genskim kompleksima nije toliko izražena u tipu 2 psorijaze (Pašić, 2008).

Od ostalih gena pronadeno je da gen (eng. Coiled-coil alpha-helical rod protein 1) ima također ulogu u patologiji psorijaze. CCHCR1 varijanta WWC kodira uzvojit protein koji je previše eksprimiran u epidermisu oboljelih.

Gen interleukin-12 podjedinica beta (IL12β) na kromosomu, koji eksprimira interleukin-12B; i na kromosomu 1p, koji ekspirmira interleukin-23 receptor, i utječe na diferencijaciju T stanica. Interleukin-23 receptor i IL12B su povezani s psorijazom (Prieto-Pérez i sur., 2013).

Tijek bolesti pogoršavaju pretilost, prekomjerna konzumacija alkohola, stress, kronična infekcija, suha koža, promjena klime, te grebanje psorijatičnih lezija (Clarke, 2011).

## 1.6 Dijagnostika

Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici, s obzirom na to da ne postoje dijagnostičke procedure ili pretrage krvne slike. Od iznimne je važnosti diferencijalna dijagnoza – važno je razlikovati psorijazu od stanja poput pityriasis rosea, sekundarnog psorijaziformnog sifilisa, seboreičnog dermatitisa, numularnog ekcema, kožnih limfoma itd. Eritrodermijsku psorijazu treba razlikovati od stanja poput atopijskog dermatitisa, alergija na lijekove i kontaktnog alergijskog dermatitisa. Anamnestični podatci su također od iznimne važnosti (obiteljska anamneza – poglavito kod tipa 1, posotojanje drugih autoimunih bolesti uz koje je psorijaza usko vezana – psorijatični artitritis). Auspitzov fenomen je točkasto krvarenje iz psorijatičnih lezija nakon odvanja kožnih ljuskica, a do njega dolazi zbog stanjenja epidermalnog sloja, a kapilare u dermalnim papilama krvare jer su proširene nakon skidanja ljuskica. Histološka analiza se može provesti ako dijagnostičar nije siguran, jer se klinička slika psorijaze može zamijeniti za druge, gore navedene, kožne bolesti (Kaštelan i sur., 2013). Psorijatične promjene na noktima se mogu zamijeniti za onihomikoze, a u razlikovanju može pomoći nativni mikološki preparat i mikološka kultura. Psorijatične promjene na licu i vlasištu se često zamijeni za seboroični dermatitis, a u ovom slučaju histološko razlikovanje nije dovoljno pouzdano. Kod psorijatičnih promjena u predjelu dlanova i stopala potrebno je isključiti dermatomikozu, kontaktni alergijski dermatitis te nasljedne palmo–plantarne keratodermije (Pašić, 2008).

Kod dijagnostike psorijaze je jako važno odrediti stupanj težine bolesti jer ovisno o stupnju težine bolesti se bira terapija; hoće li se raditi o topičkoj, PUVA, sistemskoj terapiji, ili pak biološkim lijekovima odlučuje se upravo iz procjene težine bolesti, a ona se najčešće opisuje prema tri skale.

Prva je BSA ili Body Surface Area. BSA je aritmetička mjera koja vrednuje postotak zahvaćenosti površine tijela psorijatičnim promjenama Temelji se na pretpostavki da glava (H) predstavlja 10%,gornji ekstremiteti (U) 20%, trup (T) 30%, i donji ekstremiteti (L) 40% ukupne površine tijela. Formula za izračunavanje BSA (Henseler i Schmitt-Rau, 2008):

$$BSA = 0.1 * BSAH + 0.2 * BSAU + 0.3 * BSAT + 0.4 * BSAL$$

PASI (eng. Psoriasis Severity Area Index) uzima u obzir stupanj eritema (E), infiltracije (I) i deskvamacije tj. ljuštenja psorijatičnih lezija (D) na glavi (H), trupu (T), gornjim ekstremitetima (U) i donjim ekstremitetima (L). Ove su značajke procijenjene na dotičnim

mjestima koristeći skalu od četiri boda – 0 označava izostanak simptoma, 1 mali broj simptoma, 2 umjerene simptome, 3 srednje teške simptome i 4 teške simptome. Prekrivenost kože psorijatičnim promjenama se vrednuje na svakom od navedenih područja na sljedeći način: 0-0% prekrivena površina, 1: <10% prekrivenosti, 2: 10-29%, 3: 30-49%, 4:50-69%; 5:70-89%; 6: 90-100% prekrivenosti površine. Stoga, PASI uzima u obzir prekrivenost (A) i uznapredovalost bolesti (eritem (E), infiltracija (I) i deskvamacija (D)) u računanju i to po sljedećoj formuli (Henseler i Schmitt-Rau, 2008):

PASI = 0.1 * (EH + IH + DH)AH + 0.2 * (EU + IU + DU)AU+ 0.3 * (ET + IT + DT)AT + 0.4 * (EL + IL + DL)AL

DQLI (eng. Dermatological quality of life index) je upitnik od deset pitanja na koja oboljeni stariji od šesnaeste godine odgovaraju i na temelju odgovora se procjenjuje težina psorijaze. Upitnik je preveden na 100 jezika. Svako pitanje je ocjenjeno s 0 do 3 boda, što znači da je najmanji mogući broj bodova 0 (bolest ne utječe na kvalitetu života), a najveći 30 (bolest maksimalno utječe na kvalitetu života). Interpretiranje reuzltata ide u intervalima definiranim 2005. godine: 0-1 bodova = bolest ne utječe na pacijentov život, 2-5 = mali utjecaj, 6-10 = umjeren utjecaj 11-20 = velik utjecaj, 21-30 = ekstremno velik utjecaj. Minimalna značajna razlika za pacjente je 4 boda prema ovoj ljestvici (Henseler i Schmitt-Rau, 2008).

Blaga psorijaza spada u BSA≤10, PASI≤10 i DLQI≤10 skor, dok srednje teška i teška psorijaza označava BSA>10 ili PASi>10 te DLQI>10. U u bolesnika čiji je PASI, BSA i DQLI >10, preporuka je odmah krenuti sa sistemskom terapijom. Također, pri praćenju učinkovitosti liječenja, cilj je što niži PASI, BSA i DQLI; poželjno je da vrijednost skala bude niža od 10, kroz što dulje razdoblje, što označava uspješno liječenog bolesnika. PASI broj bodova koristi se i u kliničkim ispitivanjima, kako za definiranje pogodnih bolesnika u odnosu na početnu težinu bolesti, tako i za mjerenje učinkovitosti terapije. Kao primarni ishod u kliničkim istraživanjima najčešće se koristi mjera PASI 75 koja predstavlja 75%-tno smanjenje u PASI broju bodova u odnosnu na početnu vrijednost. Kao rezultat učinkovitosti često se navode PASI 50 i PASI 90 vrijednosti kao i udio bolesnika koji postižu potpunu remisiju bolesti odnosno PASI 100 (Menter i sur, 2008).

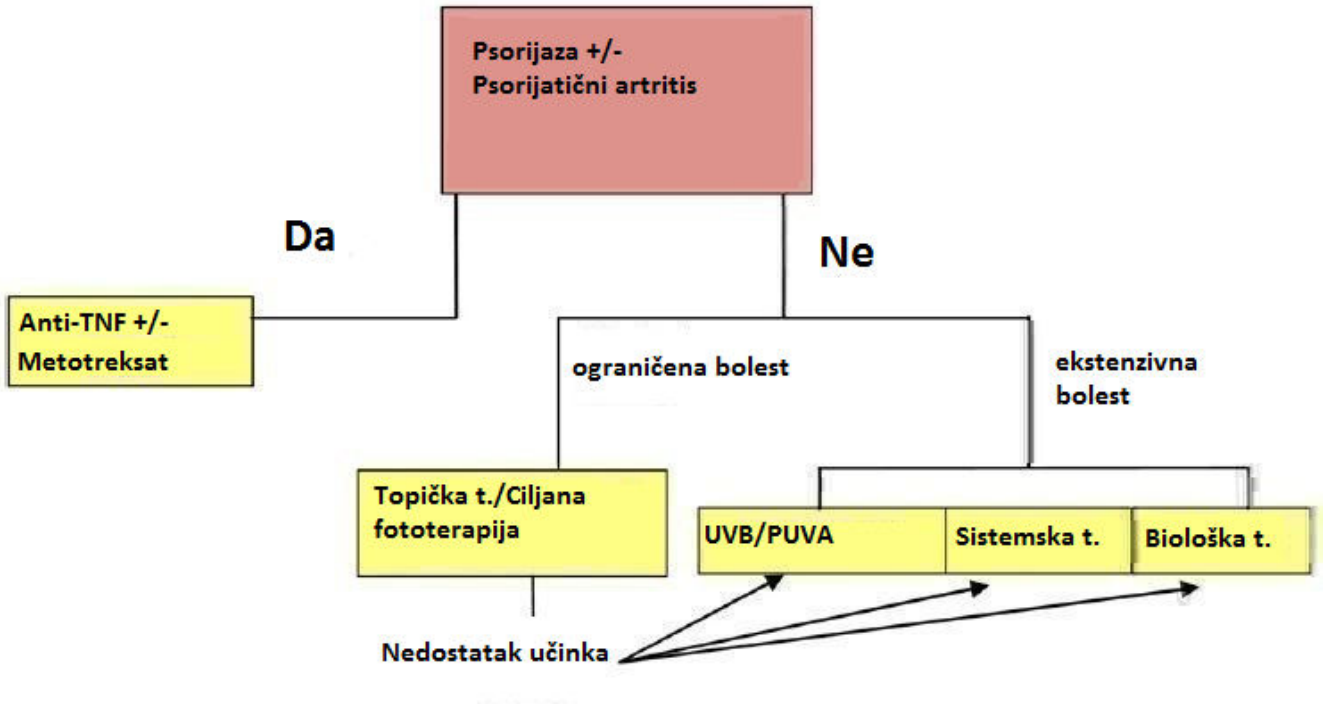
Bitno je napomenuti da u procjeni težine bolesti, osim navedenih skala, treba uzeti u obzir i individualnu procjenu posebnih lokalizacija bolesti (dlanovi, stopala, vlasište, genitalna regija, jaka zahvaćenost noktiju), koja bez obzira na malu površinu zahvaćene kože, ima velik utjecaj

na svakodnevni život bolesnika sa psorijazom te i takve bolesnike možemo svrstati u kandidate za sustavnu terapiju (Turčić, 2016).

## 1.7 Terapija psorijaze

Algoritam liječenja psorijaze počinje od topičke terapije. U blagih oblika bolesti (gdje je zahvaćeno manje od 5% površine tijela, te nisu zahvaćene pregibne regije, genitalna regija, nokta, dlanovi, stopala) počinje se s topikalnom terapijom. Približno 80% pacijenata s psorijazom ima blagi do srednje teški oblik (Menter i sur., 2008). Topička terapija ima prilično veliku učinkovitost i sigurnosni profil, a koristi se kao i adjuvantna terapija kod sistemske i PUVA terapije. Generalno govoreći, preporuča se koristiti potentnije topičke agense kratkoročno, kako bi se postiglo poboljšanje na koži, a zatim terapija održavanja slabijim agensima. Za pacijente na kroničnoj terapiji preporuča se korištenje najmanje potentnih agenasa. Mjerenje potrebne količine kreme obično ide praktičnom mjerom vrška prsta (tzv. "fingertip unit"). Jedna mjera vrška prsta je približno 500 mg. Adherencija je velik problem koja se susreće u terapiji zbog straha od nuspojava, nezadovoljstva oko učinkovitosti topikalne primjene te učestalog korištenja.

Slika 7 prikazuje algoritam liječenja psorijaze (www.aad.org.). Ako se radi o psorijatičnom artritisu, započinje se s sistemskom terapijom i to najčešće metotreksatom ili inhibitorom TNF-α(Menter i sur., 2008). Ako se radi o psorijazi i ograničenom i blagom obliku, započinje se topičkom terapijom, a ako se radi o težim oblicima ili ako pacijent ne odgovara na topičku terapiju poseže se za sistemskom terapijom, UVB/PUVA fototerapijom ili pak biološkom terapijom. Biološkom terapijom se najčešće započinje ako pacijent nema odgovora na sistemsku ili fototerapiju, s iznimkom secukinumaba (www.ema.europa.eu) koji se može davati pacijentu prije sistemske terapije.




Slika 7. Algoritam liječenja psorijaze (preuzeto s www.aad.org)

### 1.7.1 Topička terapija

Cilj topičke terapije je njega kože i hidratacije pomoću emolijensa, i keratolitičko djelovanje za odstranjivanje ljusaka i zatim nanošenje koritkosteorida. Emolijensi (emolijentne kreme, masti, vazelin, parafin, urea, hidrogenizirane uljne kupke) njeguju kožu i hidratiziraju, a pomoću salicilne kiseline se omekšava koža i uklanjaju ljuskice i zatim je koža pogodna za topičku terapiju (Menter i sur., 2008).

#### 1.7.1.1 Topički kortikosteroidi

Topički kortikosteroidi su zlatni standard u terpaiji psorijaze. Oni su dostupni u različitim jačinama što doprinosi raznovrsnosti pri izboru adekvatne terapije. Mehanizmi djelovanja kortikosteroida uključuju prottupalne, antiproliferativne, imunosupresivne i vazokonstriktivne efekte. Kortikosteroidi smanjuju produkciju upalnih agenasa inhibicijom enzima fosolipaze A2. Inhibicijom sinteze leukotriena i prostanglandina zaustavljaju upalnu kaskadu. Prema europskoj klasifikaciji kortikosteroidi se dijele u četiri razreda s obzirom na potentnost/jakost, četvrti razred sadrži najjače kortikosteroide (primjerice betametazon, klobetazol), a prvi razred najslabije (primjerice hidrokortizon). U smjernicama američkog dermatološkog društva su kortikosteroidi poredani prema jakosti u razrede od 1 do 7, gdje u prvi razred spadaju

najpotentniji kortikosteroidi (klobetazol), a u sedmi najmanje potentni, tzv. Stoughton-Cornell klasifikacija(Cornell i Stoughton, 1985). Efficacy ili učinkovitost kortikosteroida raste s potentošću (raspon od 41% do 92%), ali i raste stopa nuspojava (Bernhard i sur, 1991).
Prvenstveno su topički kortikosteroidi su indicirani za plak psorijazu, mogu biti korišteni kao monoterapija 1-2 puta dnevno ili kombinirani s drugim topičkim agensima, UV sjetlosti i sistemskim agensima. Ne preporučuje se korištenje najpotentnijih kortikosteroida dulje od 2-4 tjedana, a kod manje potentnih agenasa nema toliko ograničenja ali je isto preporučeno smanjiti tretman kod adekvatnog kliničkog odgovora. Ne preporuča se korištenje bez liječničkog nadzora. Kortikosteroidi u Hrvatskoj se izdaju isključivo na liječnički recept. Najpotentniji kortikosteroidi se koriste u maksimalnoj dozi od 50 g na tjednoj bazi (Menter i sur., 2009). Dob pacijenta, preferencija, vehikl, dio tijela zahvaćen psorijatičnim promjenama, učinkovitost, ostala terapija i komorbiditeti su neki od faktora koji se uzimaju u obzir pri odabiru kortikosteroida. Veliki problem je tahifilaksija tj. tolerancija na terapiju ili smanjena učinkovitost. Ostale nuspojave uključuju atrofiju kože, teleangiektazije, strije, purpuru, kontaktni dermatitis te rosaceu i povišeni rizik od bakterijskih i gljivičnih infekcija. Teške nuspojave su najčešće posljedica obično sistemske terapije kortikosteroidima, a ne lokalne, ali se mogu dogoditi kod dugoročne terapije visokopotentnim lokalnim kortikosteroidima. One uključuju poremećaj na osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, Cushingov sindrom, unilateralna ili bilateralna avaskularna nekroza glave femura, povišen intraokularni tlak, glaukom i katarakta(Katz i sur., 1987). Kombinacija s drugim topičkim agensima i promjene u rasporedu doziranja smanjue rizik od nuspojava i zato je liječnički nadzor od ključne važnosti. Topički kortikosteroidi spadaju u kategoriju C u trudnoći, a profil nuspojava je nepoznat pri dojenju. U djece i dojenčadi zbog povećanog omjera površina kože/masa postoji rizik od povećane apsorpcije i posljedično povećane opasnosti od sistemskih nuspojava(Eichenfield i sur., 2007).

#### 1.7.1.2 Analozi vitamina D

Analozi vitamina D također se primjenjuju u topičkoj terapiji. Kalcipotriol – sintetski analog D3 vitamina se prvi put primjenio u Europi ranih 1990-tih za liječenje psorijaze nakon opaske da sistemski tretman vitaminom D je poboljšao tijek psorijaze(Morimoto i Kumahara, 1985). Mehanizam djelovanja vitamina D i njegovih analoga je vezanje za kalcitriolske receptore što dovodi do inhibicije proliferacije keratinoctia i potiče diferencijaciju keratinocita te protuupalno djelovanje. Koristi se najčešće u vulgarnoj psorijazi za liječenje blagog do srednje teškog oblika. Kalcipotriol se primjenjuje u dozi do 100g tjedno(Menter i sur., 2009),

1-2 puta na dan, a takalcitol jedan put na dan. U dvije studije je pokazanao da u 70 do 74% pacijenata tretiranim s kalcitriolom ili kalcipotriolom je došlo do 75%-tnog poboljšanja u usporedbi s 18%-19%-tnog poboljšanja kod pacijenata tretiranim s placebom (Ashcroft i sur., 2000). Posebno se učinkovitim pokazala kombinacija kalcipotriena i betametazona – 48% pacijenata na kombiniranoj terapiji je pozitivno odgovorilo na terapiju s obzirom na 16,5% pacijenata tretirano monoterapijom s kalcipotriolom i 26,3% pacijenata tretirano monoterapijom s betametazonom jednom na dan i 7,6% s obzirom na pacijente na placebo terapiji (Camarasa i sur., 2003). Također, ova kombinirana terapija ima smanjen profil nuspojava s obzirom na monoterapiju kortikosteroidima(Menter i sur., 2009).

Od nuspojava analoga vitamina D se javljaju iritacije u liječenom lezijskom i perilezijskom području, reverzibilna elevacija serumskog kalcija – veća je vjerojatnost ove nuspojave kod pacjenata koje koriste doze >100g tjedno. Također, analozi vit. D uzorkukju fotosenzitivnost, ali nema kontraindikacija za kombinaciju s UVB fototerapiju. Kod analoga vitamina D poboljšanje se obično vidi nakon 2 tjedna, a ne preporuča se kontinuirano liječenje duže od 6-8 tjedana, posebice ako se koristi kombinacija s betametazonom. U trudnoći se svrstavaju u C kategoriju, te nema podataka o ekskreciji u mlijeko pri dojenju. Siguran je kod primjene u pedijatrijskoj populaciji (Oranje i sur., 1997).

#### 1.7.1.3 Antralin

Antralin ili ditranol je hidroksiantron tj. derivat antracena. Ima protuupalno i antiproliferativno djelovanje. Iako točni mehanizmi djelovanja nisu potpuno razjašnjeni (nastanak radikala, nakupljanje u mitohondrijima, usporavnje sinteze DNA…), nove studije predlažu da antralin zaustavlja aktivaciju T-limfocita i normaliziraju diferencijaciju keratinocita djelujući direktno na mitohondrije (McGill i sur., 2005). U Hrvatskoj dolazi kao magistralni pripravak i to u koncentracijama od 0,1% do 4% (Turčić, 2016). Manje je učinkovitosti od analoga vitamina D i danas se manje koristi (Jekler i Swanbeck, 1992; Grattan i sur., 1997). U niskim koncentracijama koristi se kao i drugi topički agensi u terapiji psorijaze, namaže se na psorijadična područja preko noći, a u višim (1 do 4%) se psorijatična žarišta premažu antralinom i ostave djelovati 20 minuta do 1 sat, nakon toga se antralin ukloni i liječi UVB terapijom u rastućom jakosti UVB doze. Kategorije je C u trudnoći te je potreban oprez u primjeni u pedijatrijske populacije. Najčešća je nuspojava iritacija kože. Ne postoje dokazi za toksičnost povezana s dugotrajnom upotrebom kao ni dokazi o sistemskoj toksičnosti(Menter i sur., 2009).

### 1.7.1.4 Inhibitori kalcineurina

Takrolimus i pimekrolimus su inhibitori kalcineurina, te prvenstveno nisu odobreni od strane FDA za terapiju psorijaze, nego se koriste off-label za terapijupsorijaze na licu i pregibima. Prvenstveno su indicirani za atopijski artritis, a izvan područja dermatologije kao imunosupresivi. Inhibicijom interleukina 2, zaustavljaju proliferaciju i aktivaciju T-stanica, posljedično se smanjuje stvaranje plakla. FDA je stavio "black box" upozorenje zbog rizika od limfoma(www.fda.gov), ali prema najnovijim saznanjima takrolimus i pimekrolimus ne povećavaju rizik od karcinoma(Hui i sur., 2009). Najčešća nuspojava je srbež, peckanje kože i općenito iriracije. I takrolimus i pimekrolimus su u trudnoći u kategoriji C, i oba lijeka se izlučuju u mlijeko, pa se ne preporučaju kod dojenja. Može se koristiti u djece od 2 godine starosti. Primjenjuje se 1-2x na dan (Menter i sur., 2009).

### 1.7.1.5 Topički retionoidi

Tazaroten je retinoid koji se primjenjuje topički u obliku gela ili kreme u koncentraciji od 0,05% do 0,1%, a namijenjen je liječenju plak psorijaze i to od blagog i sve do teškog oblika. Za tazaroten se msatra da normalizira abnormalnu diferencijaciju keratinocita, zaustavlja hiperproliferaciju i smanjuje ekspresiju proinflamatornih markera(Menter i sur., 2009). Najučinkovitiji je u kombinaciji s kortikosteroidima. U dvostruko slijepoj studiji koja je ocijenjivala sigurnost i učinkovitost kombinacije tazarotena 0,1% gela i mometazona furoata u 0,1%-noj kremi u primjeni jednom dnevno u usporedbi s inhibitorima kalcipotriena dvaput dnevno u koncentraciji 0,005%, pacijenti tretirani s tazarotenom i mometazonom su postigli značajno veće smanenje psorijatičnih područja nego pacijenti tretirani samo s kalcipotrienom(Guenrher i sur., 2000).

Nuspojave uključuju nastanak lezija, stanjenje epidermisa, iritacije. Kako bi se smanjila iritacija, tazaroten se koristi u manjim koncentracijama, u tehnološkom obilku kreme i u kombinaciji s kortikosteroidima. Iako je fotosenzitirajuć, prema najnovijim studijima uvelike povećava učinkovitost UVB terapije, te je potrebno svjetlo manje jakosti za iste kliničke rezultate (Koo i sur., 2000) .Tazaroten je u X kategoriji u trudnoći, jer je kao i ostali retoinidi teratogen. Izlučuje se u ljudsko mlijeko, u nepoznatim količinama, i nije ga preporučljivo koristiti kod dojenja. Može se primjenjivati u djece starije od 12 godina(Menter i sur., 2009).

#### 1.7.1.6 Katran

Katran je još od 1925. godine u terapiji(Goeckerman, 1925) i to u tzv. Goeckermanovom režimu – kombinacija UV svjetla i topički katrana. Modificirani Goeckermannov tretman se može primijeniti i danas i to u težim oblicima, ali se katran polako napušta prvestveno zbog nezgrapnosti korištenja. Postoje kozmetički problemi s upotrebom katrana i to je bojanje odjeće i neugodan miris katrana. Katran uzrokuje iritaciju kože i kontaktni dermatitis, folikulitis i fotosenzitivnost. Katran se pokazao kancerogenim na studijima na životinjama (Borska i sur., 2010), ali nema dovoljno podataka za humanu populaciju koji dokazuju kancerogenost, a epidemiološke studije ne pokazuju veći rizik od karcinoma kože. Točan mehanizam djelovanja nije poznat, poznato je da suprimiraju sintezu DNA u keratinocitima i posljedično zaustavljaju mitozu.

#### 1.7.1.7 Salicilna kiselina

Salicilna kiselina nema FDA indikaciju za liječenje psorijaze, ali se koristi kao keratinolitik za psorijatične plakove(Lebwohl, 1999). Najvjerojatnije povećava učinkovitost topičkih kortikosteroida jer poboljšava njihovu penetraciju. Studija na malom broju ispitanika (N = 24) s blagom psorijazom, kombinacija salicilna kiselina i takrolimus je pokazala bolje rezultate nego sam takrolimus(Menter i sur., 2009). Topički saliclina kiselina smanjuje učinkovitost UVB fototerapije zbog efekta filtera i ne bi se trebala zajedno primjenjivati. Podaci su ograničeni o monoterapiji salicilne kiseline. Ne koristi se kod djece zbog veće sistemske apsorpcije nego u odraslih i rizika od Reyeovog sindroma, ali se smije koristiti u trudnoći zbog manje sistemske apsorpcije.

#### 1.7.1.8 Emolijensi

Emolijensi se koriste kao adjuvantna terapija u psorijazi, ali sami nemaju farmakološko djelovanje i nema poboljšanja s obzirom an plalcebo (Menter i sur., 2009).

### 1.7.2. Fototerapija

Fototerapija pomoću UVB svjetlosti, ili pak PUVA (psolaren + UVA) se koristi u težim oblicima psorijaze gdje je zahvaćeno preko 10% BSA, ali se primjenjuje i kod pacijenata s lakšim oblikom u kojih je zahvaćeno manje od 5% BSA, ali su zahvaćena područja ključna u negativnom utjecaju na kvalitetu života. Primjerice, kod psorijaze koja zahvaća dlanove,

stopala ili pak veliku površinu tjemena, može se uvesti fototerapija ili fotokemijska terapija (Menter i sur., 2010).

Fototerapija je prisutna već godinama i dio je esencijalne terapije za pacijente, zbog velike učinkovitosti, povoljnog omjera troška i učinkovitosti (eng. cost-effectiveness), i općenitog manjka sistemskih imunosupresivnih svojstava koja karakteriziraju i tradicionalne (kortikosteroidi, ciklosporin) i biološke sistemske terapije. U 19. stoljeću fototerapija uzima maha te 1903. Niels Ryberg Finsen je dobio nobelovu nagradu za fototerapiju kutane tuberkuloze. Goeckerman je prvi opisao korištenje UVB u kombinaciji s topičkim korištenjem katrana za terapiju psorijaze (Goeckerman, 1925). 1950-tih je razvijena Ingramova metoda, koja je umjesto katrana koristila antralin(Lowe i sur., 1983).

Inhibicija turnovera stanice kože i inhibicija hiperproliferacije keratinocita je prvi pretpostavljeni mehanizam djelovanja UV terapije, ali danas se više ide u smjeru imunosupresivnih učinaka UVB i UVA. UV svjetlost djeluje lokalno imunosupresivno djelujući direktno na Langerhansove stanice i indirektno na različite citokine i adhezijske molekule. Djelovanje na citokine može dovesti do promjene klasae T-pomagačkih stanica iz Th1 u Th2 fenotip T-stanica. UV svjetlost inhibirra angiogenezu i hiperproliferaciju epidermisa te selektivnu apoptozu T-stanica (Krueger i sur., 1995).

UVB fototerapija širokog spektra (BB-UVB) se koristi u liječenju psorijaze preko 75 godina. U studiji provedenoj 1975. je dokazano da je valna duljina od 313 nm najučinkovitija u terapiji psorijaze – pokazala je najveće smanjene BSA zahvaćenom psorijazom (Alsins i sur., 1975). Također, važno je naglasiti da se radi o suberiterogeničkom zračenju, što je dodatna povoljna značajka. UVB utječe na sintezu proteina i nukleinskih kiselina, što dovodi do smanjene proliferacije keratinocita. Isprva dolazi do peroksidacije membranskih lipida, formacije piridinskih dimera i indukcija određenih transkripcijskih faktora. Odgođene promjene uključuju promjene na razini staničnog signaliziranja i APC (eng. antigen presenting cells) (Zanolli, 2003). Nakon izlaganja UVB, dolazi do utjecanja i na Th17 T-stanica, za koje je otkriveno da imaju utjecaj na patogenezu psorijaze. UVB smanjuje broj Langerhansovih stanica i tako smanjuje spospobnost prezentacije antigena od strane dendritičkih stanica (Duthie i sur., 1999).

Korištenje UVB svjetlosti uskog spektra se preferira nad korištenjem UVB svjetlosti zbog manjeg rizika od nastanka eritema i isprva se počelo koristi u Ujedinjenom Kraljevstvu sredinom 1980-tih (Walters i sur., 1999).

Jedan od terapijskih problema jest činjenica da se ovaj tip terapije mora primjenjivati u dnevnim bolnicama, za razliku od topičke i oralne terapije koja se primjenjuje iz udobnosti doma. Terapija se provodi 2-3 puta tjedno kroz period od mjesec dana, a primjenjuje se kod psorijatičnih žarišta koja ne odgovaraju na lokalnu terapiju, a zahvaćaju više od 30% površine kože. Metodom po Ingramu se kombinira s cingolinom, topičkim kortikosteroidima i kalcipotriolom zbog bolje učinkovitosti (Menter i sur., 2010.).

Fotokemoterapija (PUVA–psolaren + UVA) je terapija u kojoj se pacijent izlaže UVB svjetlosti nakon oralne ingestije psolarena ili njegovih analoga ili pak primjene lokalno u obliku kupke ili otopine koji su fotosenzitirajuće tvari. Koristi se u terapiji ekcema, psorijaze, graft-versus-host disease (reakcija odbacivanja presađenih tkiva/organa), vitiliga, limfom T-stanica, razne mikoze, itd. (James i Berger, 2006). Koristi se u teških oblika psorijaze, sa zahvaćenosti više od 30% površine tijela, i pokazuje dobru učinkovitost, ali i psolareni i UVB svjetlost su kancerogeni i pridonose nestabilnosti genoma, stoga dugotrajna primjena dovodi do karcinoma kože tj. planocelularnog karcinoma. Također, nuspojave uključuju mučninu i povraćanje, pigmentaciju, keratozu. Kontraindikacije uključuju prisutnost lupusa erythematosusa, xeroderme pigmentosum, poremećaj osjetljivosti na svjetlo, primjena drugih fotosenzitirajućih lijelova, prisutnost više faktora rizika za melanom ili nemelanomske karcinome kože, imunokompromitirani pacijenti (npr. nakon transplantacije organa). Sistemska primjena psolarena je kontraindicirana kod insuficijencije jetre i bubrega jer se 8-metoksipsolaren metabolizira u jetri i izlučuje renalno.

### 1.7.3 Sistemska terapija

Pioniri sistemske terapije psorijaze su metotreksat, ciklosporin i acitretin. Koriste se kod neučinkovitosti topičke terapije, BSA > 10, ili kod psorijaze na mjestima koja jako utječu na kvalitetu života (primjerice dlanovi, stopala, lice…), a BSA je <5. Konvencionalna sistemska terapija ima brojne nuspojave od hepatotoksičnosti, nefrotoksičnosti, teratogenosti, depresije koštane srži, imunosupresije, hipoalbuminemije itd. Biološka terapija stoga ima prednost nad standardnom konvencionalnom – veća učinkovitost, manje nuspojava, neteratogenost. Ali ipak tradicionalna sistemska terapija ima svoje mjesto u liječenju psorijaze zbog peroralnog uzimanja terapije i niske cijene (u usporedbi s biološkom terapijom).

### 1.7.3.1 Metroreksat

Metotreksat (MTX) je efektivna terapija za psorijaze koja je u upotrebi već 50 godina. Metotreksat je u upotrebi kao imunosupresiv i kao citostatik, a koristi se za tretman karcinoma (karcinom dojke, leukemija, limfom, osteosarkom, karcinom pluća…), autoimunih bolesti (psorijaza, reumatoidni artritis, Chronova bolest) (www.halmed.hr). Metotreksat je kompetetivni inhibitor dihidrofolat reduktaze, analog je folatne kiseline i kao antimetoabolit inhibira sinezu tetrahidrofolne kiseline (aktivni oblik folne kiseline) i posljedično inhibira sintezu nukleinskih kiselina. Metotreksat djeluje na stanice koje se brzo dijele, ali njegov mehanizam djelovanja nije povezan s inhibicijom proliferacije epidermalnih stanica nego je povezan s inhibicijom proliferacije limfoidnog tkiva(Jeffes i sur., 2009; Menter, 1995). Ovu tvrdnju potvrđuje i činjenica da se terapijski efekt metotreksata postiže pri niskim dozama (Saporito i Menter, 2004) (Primjenjuje se jednom tjedno u obliku tableta 7,5-25 mg ili u obliku intramuskularne injekcije 15-20 mg). Metotreksat je odobred od strane FDA 1972. za tretman teške, rekurentne psorijaze s velikim negativnim utjecajem na kvalitetom života. Metotreksat se koristi za liječenje u liječenju akutne generalizirane pustularne psorijaze, psorijatične eritrodermije, psorijatičnog artritisa te za ekstenzivnu kroničnu plak psorijazu gdje nije postignut adekvatan odgovor. Dozira se dok nije postignuta optimalni odgovor, doza ne bi trebala prijeći 30 mg/tjedno i trebala bi biti najmanja moguća doza u kojoj se postiže optimalan odgovor. Preporučuje se testna doza od 2,5 – 5mg. Iako nema ustanovljenih maksimalnih doza metotreksata, tjedne doze variraju od 7,5–25mg. Intramuskularno doziranje je prikladno kada postoji gastrointestinalna netolerancija ili problem adherencije (eng. compliance). Prema američkim dermatološkim smjernicama, postoji i mogućnost uzimanja oralno otopine metotreksata (0,1 ml otopine metotreksata koncentracije 25mg/ml ekvivalentno je 2,5 mg tablete). Otopina metotreksata je jeftini način davanja lijeka od tableta. U jedinoj studiji s placebom i metotreksatom za psorijazu, 36% pacijenata tretirano s 7,5 mg/tjedno, povećano do 25 mg/ tjedno po potrebi, postiglo je PASI 75 nakon 16 tjedana. Nuspojave metotreksata su brojne i uključuju povišene jetrene enzime (ALT, AST, GGT), anemija, aplastična anemija, leukopenia, trombocitopenija, pneumonitis, ulcerozni stomatitis, mučnina, dijareja, povraćanje, iscrpljenost, vrućica, vrtoglavica, duodenalni ulkus i gastrointestinalno krvarenje, smanjena otpornost od infekcije, fotosenzitivnost, alopecija. Metotreksat djeluje hepatotoksično i hematotoksično i zato je potrebno pratiti jetrene enzime i pomno titrirati dozu. Metotreksat stupa u brojne interakcije s lijekovima i to s nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (salicilati, indometacin, naproksen, ibuprofen), antibioticima

(trimetoprim/sulfometoksazol; trimetoprim djeluje na isti enzim kao metotreksat- dihidrofolat reduktaza, sulfonamidi, penicilini, minociklin, ciprofloksacin), kolhicinom, dipiridamolom, fenitoinom, sulfonilurejama, furosemidom i etanolom(www.halmed.hr). Kontraindikacije su trudnoća (jer je metotreksat izrazito teratogen, i toksičan na brzodijeleće stanice), dojenje, alkoholizam, kronična bolest jetre, teške imunodeficijencije, hipoplazija koštane srži, trombocitopenija i jaka anemija.

### 1.7.3.2 Ciklosporin

Ciklosporin je imunosupresiv, sekundarni metabolit iz vrste askomiceta *Tolypocladium inflatum, Gams*, izoliran 1971 (Borel i sur., 1995). Ovaj fungalni peptid se koristi u liječe teške rezistentne psorijaze u neimunokomromitiranih odraslih pacijenata (generalizirana pustularna psorijaza, palmoplantarna psorijaza, eritrodermična psorijaza, teški oblici plak psorijaze). Ciklosporin inducira imunosupresiju inhibicijom activacije T-stanica. Ciklosporin se veže na ciklofilin, i kompleks ciklosporin/ciklospirin inhibira fosfataznu aktivnost kalcineurina koji je potreban za aktivaciju transkripcijskih faktora koji reguliraju ekspresiju proupalnih citokina uključujući interleukin 2 i interferon-γ i stoga inhibira upalnu aktivnost(Prens i sur., 1995). Isprva se primjenjivao u transplantacijskoj medicini za zaustavljanje odbacivanja transplanta (eng. graft-versus-host disease).

Ciklosporin je izuzetno učinkovit u tretmanu psorijaze, što dokazuju i brojna klinička istraživanja provedena u istraživanju učinkovitosti ciklosporina u tretmanu psorijaze. U dozi od 3 do 5 mg/kg/dnevno, 36% i 65% pacijenata redom, postižu gotovo potpuno čišćenje od psorijatičnih plakova. Nakon 8-16 tjedana terapije u dozi od 3mg/kg/dnevno 50%-70% pacijenata postiže PASI 75, a do 30% pacijenata postiže čak PASI 90 (Ho i sur., 2001). Dugoročna se pak terapija ne preporučuje zbog toksičnosti i "rebound" učinka- dolazi do naglog relapsa bolesti nakon naglog prestanka uzimanja ciklosporina pri dugoj uporabi, stoga se preporučuje pulsna terapija u trajanju 4-16 tjedana, zatim prekid, do adekvatnog odgovora, ali ne dulje od 2 godine.

Ciklosporin ima brojne nuspojave od kojih su najznačajnije nefrotoksičnost i hipertenzija. Ove nuspojave dolaze zbog vazokonstriktivnog djelovanja ciklosporina na renalne arterijole(Taler i sur., 1999). Također, kronična upotreba dovodi do glomerularne fibroze i ireverzibilnog gubitka renalne funkcije(Zachariae i sur., 1997). Ciklosporin može uzrokovati i maligna limfoproliferativna oboljenja te povećati rizik od karcinoma zbog svojeg djelovanja

na imunosni sustav. Ostale nuspojave uključuju hiperplaziju gingive, mijalgije, hipertihoze, letargiju, hipertrigliceridemiju, poremećaje elektrolita (hipomagnezemija, hiperkalemija), hiperbilirubinemiju i povećan rizik od infekcija.

Ciklosporin također stupa u brojne interakcije s lijekovima. Ciklosporin se primarno metabolizira preko enzima CYP 3A4, kao i drugi brojni lijekovi, stoga u politerapiji predstavlja veliki problem. Inhibitori CYP 3A4 i lijekovi koji se isto metaboliziraju preko CYP 3A4 (natječu se za aktivno mjesto enzima s ciklosporinom) povećavaju razinu ciklosporina u krvi, a to su makrolidi (klaritromicin), antifungalni lijekovi (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, vorinkonazol), blokatori kalcijeva kanala (diltiazem, verapamil, nikardipin), antiemetici (metoklopramid), visoke doze metilprednizolona, antiaritmici (amiodaron), antiretroviralni lijekovi (ritonavir, indinavir, sakvinavir, nelfinavir), SSRI (fluoksetin, sertralin), fluorokinoloni itd. Induktori CYP 3A4, s druge strane, smanjuju koncentraciju ciklosporina u plazmi, a to su antikonvulzivi (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, valproična kiselina), oktreotid-analog somatostatina, rifampicin- tuberkulostatik, pripravci na bazi gospine trave (hipericin kao aktivni sastojak), nafcillin, rifabutin, rifampin, rifapentin, sok od grejpa, grizeofulvin i brojni drugi. U interakciji s određenim lijekovima dolazi do povećane nefrotoksičnosti i to s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (diklofenak, naproksen, sulindak, indometacin), antifugalnim lijekovima (amfotericin-B, ketokonazol), antibioticima (ciproflokacin, vancomicin, gentamicin, tobramicin, trimethoprim), melfalanom, takrolimisu, H2 antagonistima. Ciklosporin povećava koncentraciju u plazmi lijekova poput sindenafila, digoksina, midazolama, diklofenaka, verapamila, diltiazema, prednizolona, atorvastatina, simvastatina, lovastatina itd. Pošto ciklosporin povećava koncentraciju kalija u krvi, potreban je izniman oprez pri uzimanju lijekova koji isto povećavaju kaliji u krvi (npr. Aminoglikozidi) (www.halmed.hr). Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize uz statine pri uzimanju ciklosporina(Omar i sur., 2001). Potrebno je detaljno obraditi povijest uzimanja lijekova u pacijenata prije uzimanja ciklosporina. Kategorije je C u trudnoći, a kontraindiciran je u dojenju.

Kontraindikacije su PUVA terapija ili UVB, korištenje metotreksata ili dugih imunosupresiva, teško oštećena renalna funkcija, maligna obojenja, teške infekcije i nekontrolirana hipertenzija. U terapiji ciklosporinom potrebno je kontrolirati hrvni tlak, jetrene enzime, lipidni profil, magneziji i kaliji u krvi, ureju u krvi i krvnu sliku.

#### 1.7.3.3 Sistemski retinoidi

Oralni retinoidi, derivati vitamina A, se koriste u SAD-u od '80-tih. Etretinat je prvi retinoid uveden u sistemsku terapiju teških oblika psorijaze, a 1988 je zamijenjen acitretinom koji je aktivni metabolita etretinata. Retinoidi modulitaju epidermalnu proliferaciju, diferencijaciju te imaju imunomudulatornu i protuupalnu aktivnost(Menter i sur., 2009).

U jednoj studiji, od svih pacjenata koji su tretirani dozom od 50 mg na dan acitretin tijekom 8 tjedana, 23% ih je PASI 75(Gollnick i sur., 1988). U drugoj studiji u trajanju od 12 tjedana tretmana s acitretinom, srednja vrijednost PASI poboljšanja je između 70% i 75% (Kragballe i sur., 1989) . Slabije je učinkovitosti od metotreksata i ciklosporina i učinkovitost je ovisna od dozi. Nije učinkovit protiv psorijatičnog artritisa, ali je učinkovit kod pustularne psorijaze gdje je u jednoj studiji provedenoj u Japanu čak 84% ispitanika s generaliziranom pustularnom psorijazom adekvatno odgovorilo na terapijiu(Ozawa i sur., 1999). Korsiti se u kombinaciji s fototerapijom zbog bolje učinkovitosti. Njegova prednost, s druge strane, nad metoreksatom i ciklosporinom je manjak imunosupresivnih nuspojava i zato se smatra adekvatnom terapijom kod imunospurimiranih pacijenata, poglavito pacijenata oboljelih od AIDS-a(Buccheri i sur. 1997). Preporučena doza lijeka je 0,5-0,8 mg/kg tjelesne težine, obično 10-50 mg/dnevno u jednoj dozi. Niže doze (<25mg/dnevno) smanjuju incidenciju nuspojava i pogotovo su prikladne u kombiniranoj terapiji. Problem acitretina je što je odgovor na terapiju relativno spor i treba čak od 3 do 6 mjeseci kako bi se postigao maksimalan odgovor. Iako ima manje nuspojava od navedenih sistemskih imunosupresiva, izrazito je teratogen i žene koje uzimaju acitretin se stavljaju na hormonsku kontracepciju ako su u reproduktivnoj dobi(www.halmed.hr).

### 1.7.4 Biološki lijekovi

Konvencionalna terapija daje poprilično zadovoljavajuće rezultate jer je moguće liječiti oko 70% oboljelih. Unoatoč tome, postoje brojni kandidati za biološku terapiju, i to prema NICE smjernicama čini između 1,1% do 5% oboljelih(Turčić, 2016). Potencijalni kandidati čine oboljeli u kojima psorijaza zahvaća kritična područja (pregibi, nokti, lice), BSA>30 tj. zahvaćenost velike površine tijela, neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju, kontraindikacije ili značajne interakcije na sistemsku terapiju itd. U Republici Hrvatskoj primjena je bioloških lijekova je ograničena i uvođenje bioloških lijekova je indicirano u slučajevima kada nema zadovoljavajućih odgovora na dva sistemska lijeka ili fototerapiju (Turčić, 2016). Prije uvođenja biološkog lijeka važno je znati sve komorbiditete, isključiti

kontraindikacije (tuberkuloza, teške infekcije, teško zatajenje srca), i naravno, zabilježiti bitne parametre u psorijazi (PASI, BSA, DLQI). Na temelju ovih parametara se donosi odluka o uvođenju lijeka, a učinkovitost terapije se procjenjuje između 12. i 16. tjedna liječenja. Prema HZZO smjernicama, očekiva se poboljšanje od PASI 50 i DLQI veće od 5 bodova nakon uvođenja terapije. Nakon 28 tjedana od početka se radi reevaluacija terapije. Ako bolesnici nisu adekvatno odgovorili na terapiju ili su izgubili terapijski odgovor, prema NICE smjernice predlažu uvođenje drugog biološkog lijeka (www.nice.org.uk).

Zato što biološki lijekovi ciljaju imunosni sustav, važno je pristupiti prevenciji infekcija, a to uključuje cijepljenje, ali prema nekim studijama biološki lijekovi mogu oslabiti učinak vakcinacije. U jednoj studiji efalizumab koji je upotrebljen prije prve doze cijepiva, smanjio je sekundarni odgovor na imunizirajući agens(www.fda.gov). Blokatori faktora nekroze tumora prigušuju imunosni odgovor na cijepiva protiv pneumokoka i gripe u pacijenata tretiranih s dotičnim lijekovima(Elkayam i sur., 2004). Najčešća kontraindikacija bioloških lijekova je HIV infekcija i općenito imunosupresija.

Kod psorijaze nije pronađen antigen odgovoran za poticanje autoimunog procesa, stoga biološka terapija cilja proupalne faktore poput faktora nekroze tumora (TNF-α), interleukina 12, 17 i 23 ili pak CD 2 receptore T-limfocita.

#### 1.7.4.1Biološki lijekovi koji ciljaju T-stanice uključene u patogenezu psorijaze

Alefacept je rekombinantni dimerni fuzijski protein koji se sastoji od izvanstanične CD-2 vezujuće domene antigena povezanog s funkcijom limfocita - LFA-3 (eng. lymphocyte function-associated antigen) povezan s Fc dijelom ljudskog imunoglobulina G1 (IgG1) (Gordon i sur., 2003). Alefacept se veže na CD2 receotir memorijskih efektorskih T-stanica i inhibira aktivnost te broj T-stanica. Alefacept je u SAD-u odobren od strane FDA za liječenje umjerene do teške kronične plak psorijaze koji su kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju.

Alefacept se daje intramuskularno u dozi od 15 mg tjedno, te nakon 14 tjedana 21% pacijenata je postiglo najmanje PASI 75, dva tjedna nakon prestanka uzimanja alefacepta tijekom 12 tjedana. Pacjenti na terapiji alefaceptom koji postignu namanje 50%-tno poboljšanje PASI skora također postižu statisički značajno poboljšanje DLQI u usporedbi s pacjentima tretiranim placebo (Feldman i sur., 2004; Gordon i sur., 2003; Krueger i Ellis, 2003; Finlay i sur., 2003).

U terapiji alefaceptom potrebno je pratiti broj CD4 T-limfocita prije terapije i svaki drugi tjedan nakon početka terapije (www.fda.gov). Doza se preskače ako se broj CD 4 limfocita smanji ispod 250 stanica/mL, a uzimanje alefacepta se obustavlja ako broj CD4 stanica ostane ispod 250 stanica/mL nakon 4 uzastopna tjedna. Alefacept je kontraindiciran u pacijenta zaraženih HIV virusom (zbog ubrzanog pada broja CD4 T-limfocita), a s oprezom se dozira u pacijenata koji imaju povijest malignih oboljenja ili teških infekcija. U trudnoći je alefacept u kategoriji B i ima povoljan toksikološki profil.

Efalizumab je rekombinatno humanizirano monoklonsko IgG1 protutijelo usmjereno protiv CD 11a podjedinice LFA-1 (eng. lymphocyte function-associated antigen 1) koji blokira LFA-1 posredovanu adheziju T-stanica. Blokiranjem LFA-1 efalizumab interferira s aktivacijom T-stanica, prijenosom T-stanica kroz krvne žile u upaljenu kožu i reaktivacijom T-limfocita(Dubertret i sur., 2006).

Ovaj lijek je bio odobren za tretman mjerene do teške plak psorijaze u odrasilh, ali je u travnju 2009 povučen s europskog i američkog tržišta od strane proizvođača zbog nuspojave progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) (www.fda.gov).

**Inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF-α)**

TNF-α igra važnu ulogu u patogenezi psorijaze, stoga nije neobično što su inhibitori TNF-α učinkoviti u terapiji psorijaze. U serumu bolesnika postoji povećana razina TNF-α, kao i u koži zahvaćenoj psorijazom, a razina TNF-α u koži i serumu korelira s stupnjom psorijaze tj. PASI skorom. Nakon uspješnog liječenja psorijaze, razina TNF-α je smanjena na noramlnu razinu.

**ADALIMUMAB**

Adalimumab je prvo ljudsko monoklonsko anti-TNF-α protutijelo. Koristi se u tretmanu reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozatnog spondilitisa, Chronove bolesti, ulcerativnog kolitisa, kronične posrijaze, juvenilnog idiopatskog artritisa. Veže se specifično za topljivi, vezan na membranu TNF-α i blokira interakcije TNF-α s p55 i p75 receptorima za TNF na staničnoj površini(Gordon i sur., 2006). Adalimumab lizira stanice koje eksprimiraju TNF-α u prisutnosti komplementa. Smanjuje koncentraciju upalnih interleukina, poput IL-6, smanjuje koncentraciju CRP-a te sedimentaciju eritrocita koji su karakteristični za upalne procese.

Doziranje adalimumaba u psorijazi je 80 mg supkutano prvi tjedan, zatim 40 mg supkutano sljedeći tjedan i nastavlja se doziranje od 40 mg supkutano svakih 2 tjedna(Scheinfeld, 2006; Patel i Gordon, 2004).

U trećoj fazi kliničkih istraživanja na 1212 pacijenata u dvostruko slijepoj studiji, nakon 16 tjedna je čak 71% pacijenata tretirano adalimumabom postiglom PASI 75 nasuprot samo 7% pacijenata na placebo terapiji. Shema doziranja je bila kao gore navedena (80 mg s.c. prvi tjedan; 40 mg s.c. drugi tjedan, te 40 mg s.c. svaki drugi tjedan) (Menter i sur., 2007b). Adalimumab je prikladan za dugu i kontinuiranu upotrebu. Obično ne dolazi do "rebound"reakcije kada se prestane uzimati adalimumab ali se čišćenje od plaka bolje postiže kod kontinuirane primjene adalimumaba i dolazi do gubitka učinkovitosti nakon uzimanja adalimumaba nakon prestanka uzimanja.

Može se kombinirati s metotreksatom i tako se smanjuje stvaranje protutijela na adalimumab. U trudnoći je adalimumab u kategoriji B, a nuspojave uključuju bol na mjestu iniciranja, a rijetke i ozbiljne nuspojave uključuju maligna oboljenja i ozbiljne infekcije (primjerice tuberkuloza), citopeniju i lupus induciran lijekovima. Zbog rizika od tuberkuloze poželjno je povremeno napraviti tuberkulinski test i testirati jetrene enzime (www.fda.gov).

**ETANERCEPT**

Etanercept je rekombinantni humani fuzijski protein koji se sastoji od TNF-α receptora (p75) spojenih s Fc regijom IgG1. Etanercept se veže na topljivi TNF-α i vezan na membranu TNF-α (Gordon i sur., 2006). Postoje topljivi i membranski TNF-α receptori. Membranski se nalaze na gotovo svim stanicama s jezgrom, i igraju bitnu ulogu u započinjanju upalnog odgovora. Topljivi receptori TNF imaju inhibitorsku ulogu i na sebe vežu TNF-α i tako utišavaju upalni odgovor.

Etanercept imitira inhibitorski učinak topljivih TNF receptora koji se nalaze prirodno u ljudskom tijelu, a za razliku od prirodnih TNF receptora, etanercept (zato što je fuziijski protien) ima uvelike povećano poluvrijeme eliminacije (70–132 sati) u plazmi i stoga puno duži biološki protuupalni učinak od prirodnog topljivog TNF receptora (Madhusudan i sur., 2005). Za razliku od adalimumaba veže se za TNF-α i TNF-β. (Turčić, 2016).

FDA je odobrio etanercept za više autoimunih kroničnih bolesti, poput umjerene do teške plak psorijaze, psorijatičnog artritisa, juvenilnog reumatoidnog artitisa (od četvrte godine života) i ankiloznog spondilitisa. U svibnju 2008., FDA je stavio "black box" upozorenje na etanercept zbog brojnih ozbiljnih infekcija povezanih s lijekom (www.fda.gov).

Postoje slučajevi infekcija, sepse te smrtnih slučajeva povezanim s korištenjem etanercepta uključujući reaktivaciju infekcije latentne tuberkuloze i hepaptitsa B(www.fda.gov).

Primjenjije se dvaput tjedno supkutano u dozi od 50 mg u zadoblju od 3 mjeseca, a nakon toga se primjenjuje u dozi od 50 mg tjedno. Doziranje je kontinuirano. Kratkoročno, 49% pacijenata tretirano etanerceptom u dozi od 50 mg dva puta tjedno su postigli PASI 75 nakon 12 tjedana, a 34% pacijenata koji su liječeni dozom 25 mg/ 2xtjedno su postigli PASI 75 nakon 12 tjedana. 54% pacijenata kojima je doza smanjena s 50 mg 2x tjedno na 25 mg dva puta tjedno, postigli su PASI 75 24. tjedan; 45% pacijenata koji su započeli i nastavili s dozom od 25mg/ 2x tjedno su postigli PASI 75 24. tjedan. U kliničkim istraživanjima ovi rezultati su dobiveni u monoterapiji(Leonardi i sur., 2003).

U reumatoidnom artiritisu, koristi se u kombinaciji s metotreksatom. Ne događa se rebound učinak nakon prestanka uzimanja etanercepta, ali postoji rizik od gubitka učinkovitosti jer se stvaraju protutijela na etanercept pošto se radi o protein (Papp i sur., 2005).

Od opasnih nuspojava se izdvaja rizik od infekcija (već naveden), stoga se preporučuje raditi tuberkulinski test i pratiti jetrene enzime. Kategorija je B u trudnoći i kontraindiciran je kod sepse.

**INFLIKSIMAB**

Infliksimab je kimerično monoklonsko protutijelo koje se sastoji od varijabilne mišje regije i Fc humane regije IgG1. Infliksimab se veže za topljivi i transmembranski TNF-α i tako inhibira proupalnu kaskadu koju potiče TNF-α (Gottlieb i sur., 2003).

Infliksimab je odobren od strane FDA za liječenje psorijaze i psorijatičnog artritisa, adultnog reumatnog artitisa, ankiloznog spondilitisa, Chronove bolesti u odraslih i djece, ulceroznog kolitisa(www.remicade.com).

Infliksimab se daje intravenski u dozi od 5mg/kg tijekom 2 do 3 sata pri tjedan, zatim za dva tjedna, pa za šest tjedana od prve doze, i zatim svakih osam tjedana za liječenje psorijaze ili psorijatičnog artritisa(www.fda.gov). Oko 80% pacijenata postigne PASI 75 u 10. tjednu (3 doze infliksimaba), do 50. tjedna 61% pacijenata je održalo PASI 75 i 91%-tno poboljšanje DLQI-a je postignuto nakon 10 tjedana terapije infliksimabom(Feldman i sur., 2005).

Za infliksimab je karakterističan gubitak učinkovitosti i gubitak kliničkog odgovora zbog stvaranja protutijela na infliksimab, stoga neki dermatolozi uz infliksimab prepisuju niske doze metotreksata s ciljem smanjenja formiranja protutijela (Menter i sur., 2007a).

U 16% pacijenata dolazi do reakcije na infliksimab, najčešće su to urtikarije i blagi pruritus, ali kod nekih dolazi do anafilakse, hipotenzije, boli u prsima i kratkoće daha. Također, može

dovesti do serumske bolesti. U rijetkim slučajevima dolazi do ozbiljnih infekcija poput tubeiuloze. Zabilježeni su i rijetki postmarketnški slučajevi hepatosleničnog limfoma T-stanica u djece i mladih adolescentatas Chronovom bolešću tretirani azatioprinom ili 6-merkaptopurinom(Rosh i sur., 2007). U trudnići je kategorija B i kontrainciran je u dozi većoj od 5mg/kg tjedno u bolesnika u razredu IV Ili III zatajenja srca NYHA klasifikacije.

**CETROLIZUMAB PEGOL**

Cetrolizumab pegol je Fab fragment humaniziranog protutijela vezan na PEG (polietilenglikol) i inhibitor je TNF-α. FDA je odobrio cetrolizumab pegol za sljedeće indikacije: Chronova bolest, reumatoidni artirits i psorijatični artritis, a EMA je odobrila još i za ankolozni spondilitis(www.ema.europa.eu).
Karakerizira ga manji profil nuspojava upravo zbog odsutnosti Fc fragmenta koji je uvelike zaslužan sa stvaranje protutijela na lijek. Također, ne dovodi do citotoksičnonsti niti apoptoze T-stanica. Veže slobodni i transmembranski TNF-α.Primjenjuje se supkutano-u prvoj dozi 400 mg, a nakon toga 200 mg svaki drugi tjedan. Nakon 10 tjedana primjene u 83 % bolesnika je postignut PASI 75.

**Inhibitori interleukina 17 (IL-17)**

Interlekukin 17A (IL17A) predstavlja ključni proinfamatorni citokin u patogenezi psorijaze. Proinflamatorni IL-17A je primarni efektor Th17 stanica, ali ih proizvode i druge stanice u psorijatičnim lezijama poput γδ T stanica, neutrofila i mastocita. IL-17A potiče keratinocite na sekreciju proinflamatornih kemokina koji privlače upalne stanice poput neutroifila, Th17 stanica, dendritičkih stanica. Stoga ne čudi što su upravo inhibitori IL-17 jedni od najučinkovitijih lijekova u terapiji psorijaze(Raychaudhuri i Raychaudhuri, 2017; Neerinckx i Lories, 2017; Verstockt i sur., 2017; Marzo-Ortega i sur., 2017; Andersson i sur., 2017).

**SECUKINUMAB**

Secukinumab (trgovačko ime Cosentyx)je rekombinantno, visokoafiniteno, humano imunoglobulin G1κ monoklonsko protutijelo koje se selektivno veže za interleukin $17_A$. Indiciran je za liječenje psorijatičnog artiritisa, plak psorijaze i ankilozatnog spondilitisa. Prvo

je registirian 21. siječnja 2015. od strane FDA za liječenje umjerene do teške plak psorijaze(www.fda.gov). Jedini je među biološkim lijekovima koji se može koristiti kao prva linija u liječenju plak psorijaze (ostali su indicirani nakon nezadovoljavajućih rezultata liječenjem konvencionalnom terapijom).

Daje se supkutano, s inicijalnom dozom od 300 mg i 3 booster doza od 300 mg koje se daju u razmaku od tjedan dana (inicijalna doza- 0. tjedan, zatim doziranje 1. 2. i 3. tjedan),a nakon 4. tjedana zatim se daje jednom mjesečno tijekom 5 mjeseci.

Dvije randominizirane studije su procjenjivale u fazi 3 kliničkih ispitivanja učinkovitost i sigurnost secukinumaba – u dozama 300 ili 150 mg u pacjenata s ujerenom do teškom plak psorijazom i to s indukcijskom terapijom (s procijenom učinkovitosti 12. tjedna) i terapijom održavanja (procijena nakon 52. tjedna).

ERASURE (Efficacy of Response and Safety of Two Fixed Secukinumab Regimens in Psoriasis) studija uspoređuje secukinumab s placebom, a FIXTURE (Full Year Investigate Examination of Secukinumab vs. Etanercept Using Two Dosing Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis) studija uspoređuje sekukinumab s Etanerceptom, prvim inhibitorom faktora nekroze tumora odobrenim od strane FDA za liječenje umjerene do teške plak psorijaze.

Završne točke istraživanja su bile PASI 75, a sekundarne završne točke PASI 90. U ERASURE studiji nakon 12 tjedana čak je 81,6% pacijenata na secukinumabu (300mg) postiglo PASI 75, u dozi od 150 mg secukinumaba je 71,6% pacijenata je postiglo PASI 75, a tek 4,5% pacijenata na placebu je postiglo PASI 75. PASI 90 je nakon 12 tjedana terapijom sekukinumabom u dozi od 300 mg postiglo 59% pacijenata, od 150 mg 39,1%, a na palcebu samo 1,2%. Do 52. tjedna PASI 75 je održalo 80,5% pacijenata na terapiji sekukinumabom od 300mg, 72,4% pacijenata na odzi od 150 mg i pacijenti na placebu nisu održali PASI 75. Pacijenti su na sekukinumabu imali veliko poboljšanje na DLQI ljestvici – u prosjeku čak 11,5 bodova (300 mg) (Ohtsuki i sur., 2014).

Tablica 1 pokazuje rezultate studije ERASURE raspravljene u ovome ulomku(preuzeto iz Langley i sur., 2014).

**Efficacy End Points in ERASURE.* Završne točke studije ERASURE**

| End Point Završna točka | Secukinumab, 300 mg | Secukinumab, 150 mg | Placebo |
|---|---|---|---|
| **Primarna učinkovitost i završne točke 12. tjedna - br. uspješno liječenih/ukupan br. pacijenata (%)** | | | |
| PASI 75 | 200/245 (81.6)† | 174/243 (71.6)† | 11/246 (4.5) |
| Odgovor od 1 do 0 na modificiranoj procjeni istraživača ‡ | 160/245 (65.3)† | 125/244 (51.2)† | 6/246 (2.4) |
| **Ključna sekundarna učinkovitost i završne točke** | | | |
| PASI 90 tjedan 12 - **br. uspješno liječenih/ukupan br. pacijenata (%)** | 145/245 (59.2)† | 95/243 (39.1)† | 3/246 (1.2) |
| Održavanje PASI 75 od tjedna 12 do 52 — br. uspješno liječenih/ukupan br. pacijenata (%) | 161/200 (80.5) | 126/174 (72.4) | NE |
| Odgovor od 1 do 0 na modificiranoj procjeni istraživača od tjedna 12 do tjedna 52 - br. uspješno liječenih/uk. br. pacijenata (%) ‡ | 119/160 (74.4) | 74/125 (59.2) | NE |
| **Ostale završne točke** | | | |
| PASI 100 tjedan 12 — broj uspješno liječenih/uk. br. pacijenata (%) | 70/245 (28.6)† | 31/243 (12.8)† | 2/246 (0.8) |
| DLQI — Srednja vrijednost | | | |
| Baseline (osnovna vrijednost) | 13.9 | 13.4 | 12.0 |
| Tjedan 12 | 2.5 | 3.3 | 10.9 |
| **Apsolutna promjena** | −11.4 | −10.1 | −1.1 |

* In the statistical analyses, missing data were imputed as nonresponses. PASI 75, PASI 90, and PASI 100 responses indicate reductions from baseline in the PASI score of 75% or more, 90% or more, and 100%, respectively. NE denotes not evaluated.
† P<0.001 for the comparison with placebo.
‡ A response on the modified investigator's global assessment was defined as a score of 0 (clear) or 1 (almost clear) and an improvement of 2 or more points from baseline.
§ Scores on the Dermatology Life Quality Index (DLQI) range from 0 to 30, with higher scores indicating a greater effect of the disease on quality of life.[17]

U FIXTURE studiji secukinumab se pokazao superioran nad etanerceptom. Nakon 12 tjedana 77% pacijenata na secukinumabu (300 mg) je postiglo PASI 75, 67% na 150 mg secukinumaba, dok samo 44% na etanerceptu i 4,9% na placebu. PASI 75 je održalo od 12-52 tjedna 84,3% pacijenata na 300 mg secukinumaba, 82,2% pacijenata na 150 mg secukinumaba, 72,5% pacijenata na etanerceptu. Pacijenti na secukinumabu su imali i veće poboljšanje na DLQI ljestvici s obzirom na pacijente na etanerceptu(Langley i sur., 2014). Tablica 2 prikazuje rezultate studije FIXTURE raspravljene u ovom odlomku.

Tablica 2.Rezultati/ “end points” studije FIXTURE. (preuzeto iz Langley i sur., 2014)

**Efficacy End Points in FIXTURE.* Završne točke studije fixture**

| End Point Završna točka | Secukinumab, 300 mg | Secukinumab, 150 mg | Etanercept | Placebo |
|---|---|---|---|---|
| **Primarna učinkovitost i završne točke 12. tjedna - br. uspješno liječenih/ukupan br. pacijenata (%)** | | | | |
| PASI 75 | 249/323 (77.1)†‡ | 219/327 (67.0)†‡ | 142/323 (44.0) | 16/324 (4.9) |
| Odgovor od 1 do 0 na modific ranoj procjeni istraživača ‡ | 202/323 (62.5)†‡ | 167/327 (51.1)†‡ | 88/323 (27.2) | 9/324 (2.8) |
| **Ključna sekundarna učinkovitost i završne točke** | | | | |
| PASI 90 tjedan 12 - br. uspješno liječenih/ukupan br. pacijenata (%) | 175/323 (54.2)†‡ | 137/327 (41.9)†‡ | 67/323 (20.7) | 5/324 (1.5) |
| Održavanje PASI 75 od tjedna 12 do 52 — br. uspješno liječenih/ukupan br. pacijenata (%) | 210/249 (84.3)† | 180/219 (82.2)§ | 103/142 (72.5) | NE |
| Odgovor od 1 do 0 na modific ranoj procjeni istraživača od tjedna 12 do tjedna 52 - br. uspješno liječenih/uk. br. pacijenata (%) | 161/202 (79.7)† | 113/167 (67.7)¶ | 50/88 (56.8) | NE |
| **Ostale završne točke** | | | | |
| PASI 100 tjedan 12 — broj uspješno liječenih/uk. br. pacijenata (%) | 78/323 (24.1)†‖ | 47/327 (14.4)†‖ | 14/323 (4.3) | 0/324 |
| DLQI — Srednja vrijednost | | | | |
| Baseline (osnovna vrijednost) | 13.3 | 13.4 | 13.4 | 13.4 |
| Tjedan 12 | 2.9 | 3.7 | 5.5 | 11.5 |
| Apsolutna promjena | −10.4 | −9.7 | −7.9 | −1.9 |

* In the statistical analyses, missing data were imputed as nonresponses. The criteria for the noninferiority of secukinumab to etanercept with regard to PASI 75 at week 12, one of the key secondary end points, were met for each secukinumab dose.
† P<0.001 for the comparison with etanercept.
‡ P<0.001 for the comparison with placebo.
§ P=0.009 for the comparison with etanercept.
¶ P=0.002 for the comparison with etanercept.
‖ No comparison with placebo was performed because there were no patients with a response in the placebo group.

Prema studiji CLEAR, u usporedbi s ustekinumabom, biološkim lijekom koji se smatrao do sad najučinkovitijim biološkim lijekom u liječenju umjerene do teške psorijaze, pokazao je bolji učinak procjenom PASI 90 (secukinumab-72% vs. ustekinumab 57,6%) nakon 16 tjedana primjene, te PASI 100 (secukinumab- 44,3% vs. ustekinumab 28,4%). PASI 90 je ostao postojan i nakon 52 tjedna od primjene lijeka (Turčić, 2016).

Veliki problem biološke terapije je supresija imunosnog odgovora, pa se kod nekih lijekova javljaju i oportunističe infekcije poput tuberkuloze kod terapije etanerceptom ili infliksimabom. Secukinumab je pokazao manji rizik od infekcija s obzirom na navedene lijekove, ali postoji slabija otpornost na infekcije. Kategorije je B u trudnoći.

**IKSEKIZUMAB I BRODALUMAB**

Iksekizumab i Brodalumab su također inhibitori IL-17A. Brodalumab je humano monoklonsko protutijelo koje djeluje kao antagonist podjedinice receptora koje dijele IL17A, IL17F i IL17A/F ligandi. Odobren je od strane FDA u veljači 2017 i to pod trgovačkim imenom Siliq za liječenje umjerene do teške plak psorijaze. Nakon 12 tjedana supkutane primjene kod 82 % bolesnika je postignut PASI 75, a kod 75 % PASI 90. Korištenje brodalumaba je povezano s povećanim rizikom od samoubojstva(www.fda.gov).

Iksekizumab je humanizirano IgG4 monoklonsko protutijelo koje neutralizira IL17A.

Ovo protutijelo se veže za homodimer IL-17A i za heterodimer IL-17A/F, ali se ne veže na niti jedan druči član porodice interleukina 17(Haberfeld, 2015).

Odobren je od strane FDA u indikaciji za plak psorijazu 22. ožujka 2016. pod trgovačkim imenom Taltz, i od strane EMA-e u travnju 2016. pod istim trgovačkim imenom(www.fda.gov; www.ema.europa.eu).

Nakon 12 tjedana primjene kod 82 % bolesnika je postignut PASI 75, a kod 71 % PASI 90.

**Interleukin 12/23 inhibitor**

**USTEKINUMAB**

Ustekinumab je humano IgG1κ-monoklonsko protutijelo koje se s visokim afinitetom i specifičnosti veže na p40-proteinsku podjedinicu ljudskog citokina IL-12 i IL-23, te se dotični citokini onda ne mogu vezati na svoje receptorei aktivirati T-stanice i djelovati proupalno. Koristi se u indukcijoj terapiji umjerene do teške vulgarne psorijaze i psorijatičnog artritisa. Odobren je za liječenje Chronove bolesti 2016 (www.jnj.com).

Liječenje se počinje dozom od 45 mg u tjednu 0 (nultom), nakon čega slijedi doza od 45 mg u tjednu 4, a nakon toga svakih 12 tjedana. Bolesnicima s tjelesnom težinom većom od 100 kilograma potrebno je primijeniti veću dozu (90mg). Ustekinumab se primjenjuje supkutano u područje trbuha ili bedra, područja kože zahvaćena psorijazom trebala bi se izbjegavati kao mjesta za primjenu terapije.

Djelotvornost ustekinumaba u postizanju PASI 75 odgovora bila je 67 % kod doze 45 mg (Turčić, 2016).

Kao i ostali lijekovi iz ove skupine, nuspojave uključuju povećan rizik od tuberkuloze i određenih tipova karcinoma. Kontraindiciran je u trudnoći.

### 1.7.5 Male molekule

Malim molekulama nazivamo heterogenu skupinu lijekova koja se koristi u liječenu psorijaze. Nemaju učinkovitost biološke terapije, ali prednost nad biološkom terapijom su upravo topička i peroralna primjena, za razliku od parenteralne primjene svih bioloških lijekova. Peroralan i topički način primjene doprinosi uštedama i zdravstvu i boljom adherencijom (Turčić, 2016).

Male molekule se dijele na inhibitore fosfodiesteraze (PDE), inhibitore janus kinaze (JAK) i agoniste adenozinskih receptora ($A_3AR$). Apremilast je inhibitor fosfodiesteraze koji je od pacijenata s umjerenom do teškom psorijazom nakon 16 tjedana primjene postigao PASI 75 u 35% pacijenata, a 25% u pacijenata koji nisu reagirali na terapiju inhibitorima TNFα.

Tofacitinib je inhibitor JAK 1 i JAK 3 signalnih puteva, odobren za liječenje reumatoidnog artritisa a u fazi je III ispitivanja za psorijazu te se proučava i za upalne bolesti crijeva i atopijski dermatitis, akilozni spondilitis. Primjenjuje se u dozi od 15mg dnevno i nakon 12 tjedana je u 67% pacijenata s umjerenom do teškom psorijazom postignut PASI 75.

Agonisti adenozinskih receptora su u kliničkim istraživanjima te još nisu registrirani(Turčić, 2016).

# 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Psorijaza predstavlja veliki trošak za pacijenta kao kronična bolest i smanjuje kvalitetu života. Psorijaza u oboljelih može rezultirati smanjenom kvalitetom života, smanjenim psihološkim društvenim zdravljem s posljedičnim smanjenim prihodom i zaposlenjem. Uzmemo li u obzir indirektne troškove koji uključuju izostanak s posla zbog bolesi, studija iz 2006. iz SAD-a je odredila da je godišnji trošak izostanka s posla vezan uz psorijazu oko 7,7 milijardi američkih dolara, a godišnji trošak zbog gubitka produktivnosti zbog dolaska na posao neadekvatnog zdravlja iznosi približno godišnje 8,9 milijardi američkih dolara(Schmitt i Ford, 2006). Studija iz 2005. je pokazala da pacijenti koji boluju od psorijaze plaćaju godišnje u prosjeku 1114 američkih dolara za olakšavanja simptoma uzevši u obzir sve stupnje težine psorijaze. Ovaj trošak izgleda 2,3 milijardi američkih dolara godišnje(Brezinski i sur., 2015).

Nekoliko studija je pokazalo da ljudi s psorijazom, poglavito težim oblicima imaju povećan rizik oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti, limfoma, nemelanomskih karcinoma kože (Shlyankevich i sur., 2014). 7% pojedinaca s psorijazom razvije upalni artritis (psorijatični artritirs) koji urokuje deformaciju zglobova i invaliditet. Incidencija dijabetesa je čak za 27% veća u individualaca s psorijazom nego u neoboljelih(Shlyankevich i sur., 2014).

Stope Chronove bolesti i ulceroznog kolitisa su veće u oboljelih nego u generaloj populaciji i to 3,8 puta za Chronovu bolest i 7,5 puta za ulcerozni kolitis. Ljudi oboljeli od psorijaze imaju veći rizik od obolijevanja od celijakije(Menter i sur., 2008).

Ovi komobiditeti predstavljaju ogroman trošak i za pojedinca i za zdravstveni sustav te uvelike utječu na kvalitetu života pojedinca.

Nedavne procjene pokazuju da srednji godišnji troškovi fototerapije, sistemske te biološke terapije u bolnici iznose 2813€, 2517€ i 11601€ (tim redosljedom) po pacijentu(Steinke i sur., 2013).

Od velike je važnosti usporediti stoga biološku terapiju s konvencionalnom, koju odlikuje manja cijena, ali i manja učinkovitost i nerijetko veći profil nuspojava (kod sistemske terapije), stoga je važno provesti farmakoekonomsku analizu i odvagati troškove i benefite svake pojedine terapijske opcije, pogotovo jer se na tržištu javljaju iznimno učinkovite opcije poput novoodobrenog biološkog lijeka secukinumaba.

Razmatrajući direktne troškove povezane s terapijskim mogućnostima u liječenju umjerene do teške plak psorijaze, 12 tjedana liječenja PUVA terapijom košta 4235$ (američkih dolara) i

terapija održavanja fototerapije prosječno košta 5713$ (američkih dolara) godišnje(Beyer i Wolverton, 2010; Staidle i sur., 2011).

Kod sistemskih terapija, direktni troškovi upotrebe metotreksata u dozama od 7,5 mg i 15 mg tjedno u terapiji održavanja godišnje košta 1197$ i 1393$ (amerčkih dolara) tim redom po pacijentu iz podataka iz studije 2008 u SAD-u(Beyer i Wolverton, 2010). Acitretin u dozi od 25 mg dnevno je po pacijentu godišnje koštao 21 736$ u 2010 u SAD-u(Staidle i sur., 2011). Što se tiče biološke terapije, troškovi su uvelike veći, ali i učinkovitost je veća. Apremilast u dozi od 30 mg dvaput dnevno godišnje po pacijentu košta 27 375$ (američkih dolara) u SAD-u 2014, a secukinumab u dozi od 150 mg svakih 4 tjedana košta godišnje po pacijentu 63 863$ (kanadskih dolara) i u dozi od 300 mg svakih 4 tjedana 67 553 kanadskih dolara u 2015(Cheng i Feldman, 2014; Lee i sur., 2015).

Što se tiče biološke terapije, prema neovisnoj studiji iz 2014. troškovi biološke terapije se povećavaju (studija razmatra etanercept, adalimumab te ustekinumab) (Cheng i Feldman, 2014), stoga je važno razmotriti i ocijeniti biološku terapiju i potencijalne benefite za pacijenta te uštede u terapiji.

# 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 (*pharmacoeconomy,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*…).

# 4. REZULTATI I RASPRAVA

## 1.1. Farmakoekonomika-definicija i vrste farmakoekonomskih analiza

Farmakoekonomika je disicplina ekonomije zdravstva koja prepoznaje, mjeri i uspoređuje troškove te posljedice primjere terapijskih odluka (zdravstvenih intervencija) za pojedinca, zdravstveni sustav i društvo. Cilj je preraspodjela ograničenih sredstva u zdravstvu, a ne "ušteda".

Jako je važno sagledati sve troškove vezane uz psorijazu i liječenje. Zato što psorijazu prate brojni komorbiditeti koji stvaraju troškove u zdravstvu, bitno je držati bolest pod kontrolom. Biološka terapija, iako veoma učinkovita, nije prikladna za sve pacijente, prvenstveno zbog cijene. Secukinumab za jedno doziranje košta 10.818,55 HRK (www.halmed.hr).

Zatim, biološki lijekovi imaju imunosupresivne nuspojave pa je potrebno procijeniti može li pacijent podnijeti biološku terapiju.

Farmakoekonomski pristup je važan nasuprot tradicionalnog pristupa koji ne uzima razmatranje ekonomske učinkovitosti u odabiru terapije, čak se razmatranje troškova smatra neetičkim. Današnji pristup uzima u obzir učinkovitost i troškove u liječenju pojedinca i populacije. Ne uskraćuju se učinkoviti terapijski postupci, ali se uzima u obzir omjer učinkovitosti i troškova. Farmakoekonomika utvrđuje i kvantificiria i koristi i učinkovitost liječenja te troškove različitih terapijskih opcija.

Hrvatski zdravstveni sustav je utemeljen na Bismarckovom zdravstvenom sustavu, čiji su glavni princip "Krankenkasse" tj. solidarnost prema bolesnima. Zaposleni doprinose zdravstvenom sustavu u "zajednički kasu", te troškovi liječenja bolesnih pokrivaju iz kase. Upravo zbog tih ograničenih sredstava važno je što pametnije i učinkovitije raspodijeliti sredstva.

U farmakoekonomskoj analizi prvo je važno definirati troškove. Troškovi se dijele na izravne i neizravne. Izravni su troškovi povezani s bolešću i intervencijom (troškovi liječenja, opreme, lijekova, plaće medicinoskog osoblja...), a neizravni troškovi su svi oni troškovi koji nisu povezani sa zdravstvenim sustavom a posljedica su bolesti (troškovi prijevoza, troškovi zbog izostanka plaće…) i upravo oni čine najveći dio troškova. Postoji i kategorija neopipljivih troškova koji se odnose na bol i patnju pacijenata i dio su neekonomske kategorije.

Troškovi se dijele na fiksne, promjenjive, ukupne, prosječne i marginalne. Fiksni troškovi su troškovi koji se ne mijenjaju s količinom ishoda. Promjenjivi troškovi se mijenjaju s količinom ishoda (troškovi za lijekove, materijalni izdaci), a ukupni su zbor fiksnih i promjenjivih troškova. Prosječni trošak je omjer ukupnih troškova i broja jediničnih usluga. Marginalni troškovi su troškovi koji nastaju dodatnim jedinicama usluge – ishoda. Troškovi prirasta (eng.incremental cost) je razlika između marginalnih troškova različitih terapijskih postupaka. Troškovi su isključivo ekonomska kategorija nasuprot ishoda koji mogu biti i neekonomska (klinička i humanistička) kategorija.

Ekonomsku učinkovitost terapijskih opcija možemo sagledati s nekoliko perspektiva. Farmakoekonomske analize se dijele na analizu minimalizacije troškova (eng. cost-minimalization analysis–CMA), analizu odnosa troškova i dobiti (eng. cost-benefit analysis-CBA), analizu troška i učinkovitosti (eng. cost-effectiveness analysis – CEA) i analizu odnosa troška i probitaka (eng. cost-utility analysis– CUA). Ishodi se dijele na kliničke, humanističke i ekonomske.

Analiza minimalizacije troškova (eng. cost-minimalization analysis–CMA) uspoređuje troškove različitih postupaka s pretpostavljenim istim ishodima (Arenas-Guzman i sur., 2005). U analizi odnosa troškova i dobiti ishodi (ekonomski, klinički i humanistički) se mjere novčanim jedinicama. CBA je korisna za strateške odluke o zdravstvenim programima i za vrednovanje programa na razini ustanove. Analiza odnosa troška i dobiti se koristi kod ispitivanja troškova dvaju ili više programa s različitim kliničkim ishodima. U CEA-i se ishodi mjere u fizičkim jedinicama, poput pada bolovanja, dobivenih godina života, smanjenja smrtnosti. CEA je često korištena farmakoekonomska analiza i koristi se kod usporedbe dvaju programa/postupaka (dva različita lijeka) s ciljem smanjenja mortaliteta. CEA se prilaže uz dokumentaciju prilikom registracije lijekova. Klasična CEA analiza je usporedba novog lijeka s dotadašnjim zlatnim standardom u terapiji (izračun za 1 godinu – podatci se koriste iz velikih klinički studija zajedno sa specifičnošću pojedinih zemalja u kojim se lijek registrira). Doživetna CEA analiza uzima dobivene godine života uporabom novog lijeka ili zdravstvene intervencije. Rastući omjer cijene i učinkovitosti liječenja (eng. incremental cost-effectiveness ratio – ICER) je dio CEA analize koji se koristi u kliničkim studijama za novi, bolji i skuplji lijek te pomaže donositi odluke. Skuplja ali bolja terapija se razmatra za uzimanje, za razliku od lijekova/terapijskih koji su jeftiniji ili iste cijene a boljih ishoda – oni se najčešće odmah prihvaćaju u terapiji kao i jeftinije terapijske opcije a isti ishod. ICER opisuje dodatne troškove za određenu dobrobit od novog lijeka ili terapijskog postupka te uspoređuje nove

terapijske opcije s obzirom na standardnu terapiju ili placebo. Temeljna ICER formula glasi: (trošak opcije B – trošak opcije A)/(ishod opcije B – ishod opcije A)= trošak za postizanje jedinice ishoda.

Analiza odnosa troška i probitka (eng. cost-utility analysis) je procjena vrijednosti postupaka ili programa prema ishodu izraženom mjerom kvalitete života (npr. QALY- quality- adjusted life year). Probitak je skala od 0 do 1. Broj 0 predstavlja smrt, a 1savršeno zdravlje. Probitak je alternativan način mjerenja posljedica terapijskog postupka. QALY (quality-adjusted life year) tj. godina kvalitetnog života je umnožak probitka i dobivenih godina života i kao takav predstavlja parametar kvalitete života. QALY je metoda procjene postupka prema zdravstvenom stanju bolesnika. Primjerice, ako terapijski postupak A košta 4000 $, a učinkovitost/ tj. dobivene godine su 5 godina, a probitak 0,8, QALY postupka A iznosi 4. Ako terapijski posupak B košta 5000$, dobivene su 5 godine života, a probitak je 1, QALY postupka B je 5, što znači da postupak B doprinosi više kvaliteti života pacijenta. Nasuprot tome, CEA analiza nam govori da u oba lijeka imamo trošak od 1000$/QALY, tj. 1000$ po QALY-ju, ali CUA analiza nam govori da dobijemo veću kvalitetu života postupkom B, stoga je povoljnije odabrati postupak B.

Klinička ispitivanja najčešće ne odgovaraju zahtjevima farmakoekonomskim studijama stoga se poseže za modeliranjem(Arnold i Ekins, 2010). Modeliranje je postupak kojim prenosimo podatke kliničkih istraživanja u stvarni život ili iz jedne u drugu državu. Modeli se dijele na statičke i dinamičke. Statički obuhvaćaju stablo odluke (eng. decision tree) i Markovljev model. Markovljen model je pogodan za kronične bolesti, stoga i za psorijazu, jer podrazumijeva stalan broj oboljelih, a nije pogodan za zarazne bolesti i preventivne programe.

Farmakoekonomska analiza se provodi iz različitih perspektiva – iz perspektive društva, zdravstvene vlasti, korisnika zdravstvenih usluga, davatelja zdravstvenih usluga te farmaceutske industrije.

### 4.1.1 Cost- minimization - analysis (analiza minimalizacije troškova)

Kao što je već navedeno, analiza minimalizacije troškova se bavi uspoređivanjem dvaju terapijskih postupaka s istim ishodom. Uspoređuju se troškovi više jednako učinkovitih intervencija s istm ishodima s namjeurom identifikacije zdravstvene intervencije najnižeg troška. Primjerice, usporedba dvije imunosupresivne terapije iste učinkovitosti je analiza minimalizacije troškova. Uzimamo u obzir sve relevantne faktore. Primjerice, terapijska

opcija A može biti jeftiniji lijek, ali iziskuje više odlazaka liječniku od opcije B(Ellis i sur., 2002).

Studija minimalizacije troškova iz 1999. u Ujedinjenom kraljevstvu je uspoređivala topičku terapiju kalcipotriolom s topičkom terapijom antralinom. Ova dva lijekva su pokazala istu učinkovitost u terapiji psorijaze, stoga su podložni analizi minimalizacije troškova. Tablica 3. pokazuje troškove povezane uz terapiju oba lijeka u britanskim funtama (£) prema vrijednosti funte iz 1999. Valja također imati na umu da je ova studija zastarjela, i da su današnji troškovi u liječenju posrijaze drukčiji, ali je ovo dobar primjer analize troškova. Analiza minimalizacije troškova uzima direktne troškove poput cijene lijeka i koštanje posjeta liječniku, kao i indirektne (cijena posteljine i odjeće koji pacijenti kupuju jer im se umrljaju topičkom terapijom, cijena puta do liječnika i sl.)

Uzevši sve u obzir, terapija kalcipotriolom (23,3£) mjesečno po pacijentu je neznatno jeftinija od terapije antralinom (23,9£).

Tablica 3. Analiza minimalizacije troškova terapije kalcipotriolom/ antralinom. Ova analiza uzima u obzir direktne i indirektne troškove jednako učinkovitih terapija te uspoređuje njihove troškove. Neznatno jeftinija terapija je terapija kalcipotriolom (preuzeto iz Ellis i sur., 2002)

| | Mjesečni trošak | |
|---|---|---|
| Kategorija troška | Terapija kalcipotriolom (£) | Terapija antralinom (£) |
| Troškovi pacijetna | | |
| Putovanje do liječnika/bolnice | 1.8 | 1.2 |
| Troškovi prepisivanja lijeka | 2.9 | 3.1 |
| Troškovi alternativnog liječenja | 2.5 | 1.8 |
| Nova odjeća | 3.0 | 5.5 |
| Nova posteljina i ručnici | 2.3 | 5.5 |
| kozmetika | 0.8 | 1.0 |
| Pranje veša/ pranje u kemijskoj čistionici | 2.3 | 2.3 |
| Troškovi rodbine/prijatelja | 0.3 | 0.7 |
| Ukupni troškovi pacijenta | 13.8 | 16.9 |
| Troškovi osiguranja | | |
| Liječnički pregledi i tretmani | 9.4 | 7.0 |
| Ukupni troškovi | 23.3 | 23.9 |

### 4.1.2 Analiza odnosa troškova i dobiti (Cost-benefit analysis)

Analiza odnosa troškova i dobiti (eng. cost-benefit analysis) pokušava nadvladati teškoću usporedbe terapijskih opcija s različitim ishodima tako što prevodi ishode (humanitičke, kliničke) u novčane jedinice, najčešće američke dolare. Mjerenjem ishoda u novčanim jedinicama se dobiva standardizirana jedinica za uspoređivanje ukupnog benefita svake terapije. U analizi odnosa troškova i dobiti najpogodnije intervencije su one u kojima dobrobiti (prevedeni u novčane jedinice) nadilaze troškove u najvećoj mreži(Ellis i sur., 2002).

Drugim riječima, uzevši sve dobrobiti i učinkovitost terapije u obzir, najbolja terapija će iznositi najmanje novčanih jedinica. Analiza odnosa dobrobiti i troškova je superiorna ostalim

analizama zbog uključivanja humanističkih ishoda, ali je teško izvediva jer je često teško kvantificirati benefite u novčane jedinice kao kvaliteta života, sve troškove, a specifično u psorijazi – izazov se nalazi u kvantifikaciji čišćenja od psorijatičnog plaka.

Ovaj tip analize je pogodan za odabir zdravstvenog programa.

U prvom koraku se izračunava voljnost pacijenta da plati za ishod (eng. *willingness to pay*). Uzimaju se opet u obzir svi troškovi, direktni i indirektni, nuspojave itd. Zatim se uzmu troškovi terapije; direktni i indirektni. Zatim se od *willingness to pay* oduzme trošak terapije i dobije se analiza troškova i dobrobiti. Primjerice, ako je za terapiju A voljnost pacijenata da plati za ishod- *willingness to pay* 25 000 $, a za terapiju B 10 000 $, terapija A ima bolje ishode za koje je pacijent više voljan platiti. Ako je trošak terapije A 21 000 $, a terapije B 12 000$, terapija B je jeftinija, ali oduzmemo li trošak terapije od *willingness to pay* , terapija A je bolja, jer benefiti nadilaze troškove (4000$), dok u terapiji B benefiti su manji od troškova (-1000$)

Analiza odnosa dobrobiti i troškova u psorijazi je uporedila metoteksat s Goeckermanovom terapijom. Uzevši sve troškove u obzir, dobrobiti obje terapijske opcije su nadišle troškove u blagoj do umjerenoj psorijazi, ali u teškoj psorijazi samo je metotreksat pokazao pozitivan benefit s obzirom na troškove. Obje terapije su bile učinkovite s obzirom na troškove nasuprot izostanka terapije. Tekući metotreksat je jeftinija terapijska opcija s obzirom na tablete i ima iste ishode, stoga se on preferira u odabiru terapije. Ova je studija analizirala s obzirom na perspektivu pacijenta, dermatologa i društva(Chen i sur., 1998).

### 4.1.3 Analiza troška i učinkovitosti – Cost- effectiveness analysis

Analiza troška i učinkovitosti također uspoređuje intervencije s različitim ishodima. Različiti ishodi se prevode u standardizirane jedinice(Torrance i sur., 1996). Za razliku od analize minimalizacije troškova (eng. cost-minimization analysis), različite intervencije ne moraju imati isti ishod.

Kada je zdravstvena intervencija učinkovitija a jeftinija, izbor terapije je jednostavan, takva terapija se prihvaća, i to najčešće kao dominantna terapijska opcija. Terapija podliježe razmatranju ako je skuplja i učinkovitija te ako je iste cijene koštanja i istog ishoda. Terapija većih troškova i istih ishoda se odbacuje, kao i terapija koja ima lošiji ishod. Tablica 4. prikazuje shematski prikaz usporedbe dvije terapije s obzirom na cijenu i učinkovitost te CE (eng. cost- effectiveness) omjer. CE omjer je jednak omjeru razlika troška i učinka dvaju terapijskih opcija. Rezultati se mogu izraziti na različiti način. Primjerice, cijena po QALY-ju

(quality-adjusted life-year). Ova formula se ne primjenjuje ako je jedna terapijska opcija dominantna s obzirom na drugu (manji troškovi i veća učinkovitost) te nema značenja. Ova vrsta analize se rabi pri uvođenju novog lijeka na tržište i kliničkim ispitivanjima.

Tablica 4. Cost-effectiveness analiza prikazana shematski i CE omjer. (preuzeto iz Ellis i sur., 2002)

| UČINKOVITOST | TROŠAK: strategija 1 < strategija 2 | TROŠAK: strategija 1 > strategija 2 |
|---|---|---|
| strategija 1 > strategija 2 | Strategija 1 je dominantna; cost-effectiveness studija nije potrebna | Studija troškova prirasta (eng. incremental cost-effectiveness) je najkorisnija |
| strategija 1 < strategija 2 | Studija troškova prirasta (eng. incremental cost-effectiveness) je najkorisnija | Strategija 2 je dominantna; cost-effectiveness studija nije potrebna |

$$CE_{omjer} = \frac{TROŠAK_{(strategija\ 1)} - TROŠAK_{(strategija\ 2)}}{UČINAK_{(strategija\ 1)} - UČINAK_{(strategija\ 2)}}$$

**4.1.3.1 Analiza troška i učinkovitosti secukinumaba – nove terapijske opcije**

Secukinumab, inhibitor IL-17 A je usproeđen sa ustekinumabom, inhibitorom IL-12/23 u Švedskoj u studiji financiranoj od strane Novartisa.

Ustekinumab je najbolja usporedba secukinumabu po Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (www.tlv.se). Izračunavali su se ukupni troškovi i troškovi po PASI-ju kod pacijenata s umjerenim do teškim oblikom psorijaze.

Podaci o učinkovitosti su preuzeti iz studije CLEAR u IIIb fazi kliničkih istraživanja.

Završne točke istraživanja CLEAR stuje je bilo postizanje PASI 90 u 16. tjednu. Na terapiji secukinumabom je 79% pacijenata je postiglo PASI 90 nakon 16. tjedna, dok na terapiji ustekinumabom 57,6% pacijenata.

Ukupni troškovi liječenja su uključivali cijenu lijeka, cijenu nadgledanja terapuje i indirektne troškove koji su mjereni procjenjenim gubitkom produktivnosti na poslu u tri kategorije poboljšanja – PASI < 50, PASI 50-74, PASI>75. Trošak po PASI odgovoru je izračunat kao srednji godišni trošak podijeljen s brojem pacijenata koji su dostigli PASI 75 i PASI 90 u 16. tjednu terapije. Kod secukinumaba, učinkovitost je održana do 104 tjedana (Costa-Scharplatz i sur., 2015). Secukinumab je imao veće inicijacijske troškove tijekom prve godine, ali terapija održavanja je koštala manje od ustekinumaba, te nakon druge godine sekukinumab je imao manje troškove od ustekinumaba, a nakon 10 godina korištenje secukinumaba uštedi zdravstvu 4778 eura po pacijentu. Ukupni troškovi nakon 2 godine terapije su bili 35 480 eura (EUR) za secukinumab i 35 512 eura (EUR) za ustekinumab. Za secukinumab od 35 480 eura, 32 716 eura je direktna cijena lijeka (za sve doze tijekom 2 godine), 711 eura su troškovi praćenja terapije i 2053 eura za indirektne troškove, dok za ustekinumab od 35 512 eura, 32 254 eura je direktna cijena lijeka (za sve doze tijekom 2 godine), 711 eura su troškovi praćenja terapije, a indirektni troškovi su iznosili 2547 eura. Nakon 2 godine trošak postizanja PASI 75 po pacijentu je za secukinumab iznosio 20 556 eura, te za ustekinumab 48 646 eura, a trošak postizanja PASI 90 po pacijentu za secukinumab je 27 300 eura, a za ustekinumab je 78 454 eura.

Zaključak ove cost-effectiveness analize je da secukinumab pruža uštede u zdravstvu nakon 2. godine s obzirom na ustekinumab i pokazuje veću učinkovitost. Tablica 5 prikazuje popis troškova tijekom dvije godine vezane uz uporabu ova dva lijeka.

Tablica 5.Troškovi vezani uz secukinumab i ustekinumab iz CLEAR studije (preuzeto iz Costa-Scharplatz i sur., 2015)

| TABLICA: KORIŠTENJE RESURSA I ODGOVARAJUĆI ŠVEDSKI TROŠKOVI | | | |
|---|---|---|---|
| **CIJENA LIJEKA I PRETPOSTAVKE** | **SECUKINUMAB** | **USTEKINUMAB** | |
| Trošak po injekciji (EUR) | 1 228 | 3 505 | |
| Broj injekcija prve godine | 15 | 5 | |
| Broj injekcija druge godine i sljedećih godina | 12 | 4,333 | |
| **TROŠKOVI PRAĆENJA TERAPIJE** | **SECUKINUMAB** | **USTEKINUMAB** | **TROŠAK PO POSJETI (EUR*)** |
| **BROJ POSJETA LIJEČNIKU PRVE GODINE** | | | |
| Procjena zdravnstvenog stanja pacijenta prije terapije (uklj. i posjete doktora) | 1 | 1 | 137 |
| Injekcija | 1 | 1 | 49 |
| Posjet liječniku zbog praćenja terapije | 4 | 4 | 88 |
| **BROJ POSJETA LIJEČNIKU DRUGE GODINE I SLJEDEĆIH GODINA** | | | |
| Injekcija | 0 | 0 | 49 |
| Posjet liječniku zbog praćenja terapije | 2 | 2 | 88 |
| **INDIREKTNI TROŠKOVI** | **SECUKINUMAB** | **USTEKINUMAB** | **TROŠAK PO GODINI (EUR*)** |
| **Postotak pacijenata u kategoriji odgovora na terapiju** | | | |
| PASI <50 | 3% | 7% | 6 108 |
| PASI 50-74 | 4% | 10% | 1 935 |
| PASI >=75 | 93% | 83% | 683 |

* Using 3-months average exchange rate from ECB (https://www.ecb.europa.eu/stats/exchange/eurofxref/html/eurofxref-graph-sek.en.html)

### 4.1.4. Analiza odnosa troška i probitka (cost-utility analysis)

Analiza odnosa troška i probitka je uvelike slična analizi odnosa troška i učinkovitosti, ali još uključuje element mjere kvalitete u ishodima intervencije. Primjerice, radi distinkciju između dva lijeka od koja će oba produžiti pacijentov život za 5 godina, ali lijek A će više povećati kvalitetu pacijentova života – manje nuspojava, veća samostalnost, veća mobilnost, manji izostanak s posla od lijeka B. Upravo mjeru kvalitete terapijskih opcija zovemo "utility" tj. probitak. Probitak (eng. utility) je koncept koji uključuje preferencije individualaca. Drugim riječima, uključivanje probitka u ekonomske analize uvažava razmatranje ishoda koji su važni pacijentima - povećani životni vijek i kvaliteta života. Ova vrsta analize je pogotovo u dermatologiji jer se često u evaluaciji terapije i izbora između terapijskih opcija ne radi o produljenju životnog vijeka nego poboljšanja kvalitete života(Zug i sur., 1995; Neumann i sur., 2000; Lundberg i sur., 1999).

Benefit se ne mjeri više samo brojem dobivenih godina ili spašenih života ili godina ili godinama bez psorijaze (PASI 100) nego i kvalitetom života. Probitak (utility) se najčešće mjeri QALY-jem (quality-adjusted life-years) ili godina kvalitetnog života što je parametar kvalitete života.

Analiza odnosa troška i učinkovitosti (eng. cost-effectiveness analysis) obično prikazuje rezultate u jedinicama poput "troškovi za dobivenu godinu života" ili "troškovi po godini u

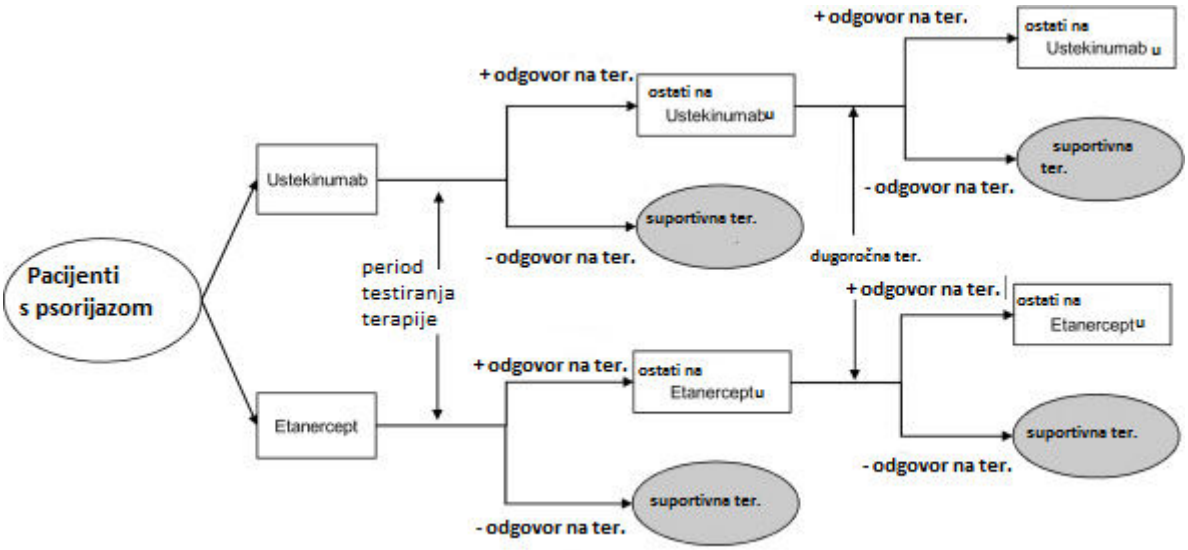
kojoj pacjent nema psorijatični plak", dok s druge strane analiza odnosa troška i probitka se mjeri "troškom za dobivenu kvalitetnu godinu života (QALY)". Razmatranje kvalitete života nailazi na poteškoće jer različiti pacijenti imaju različite preferencije prema određenim stanjima zdravlja(Zug i sur., 1995).

Primjerice, u terapiji psorijaze, preferencija u odabiru terapije se može pokazati kao godina bez psorijatičnog plaka. Uspoređujući novu, hipotetsku terapiju, primjerice, s placebom možemo vidjeti da nova terapija izrazito učinkovito postiže PASI 100, ali uzimanje terapije i nuspojave može biti toliko neugodno i rizično za neke pacijente da je QALY novog lijeka manji od placeba.

Analiza odnosa troška i probitka je jedna od složenijih ekonomskih analiza jer uključuje preferencije pacijenata koje se doznaju preko anketa i preferencije u terapiji se teško kvantificiraju (Neumann i sur., 2000).

Probitak se korisit kao ekonomski koncept za opisivanje stanja zdravlja individualaca gdje indeks 1 označava savršeno zdravlje a indeks 0 smrt.

Primjer analize odnosa troška i probitka je usporedba ustekinumaba i etanercepta. Korišten je Markovljev model, a slika 8. prikazuje algoritam odluke liječenja u studiji. Uspjeh u terapiji je definiran kao postizanje PASI 75 odgovora, pacijenti koji nisu postigli PASI 75 su maknuti s terapije i dobili su najbolju moguću drugu terapijsku opciju. Stanje pacjenata se određivalo svaka 3. mjeseca, a nakon perioda održavanja postojale su dvije mogućnosti ovisno o postizanju PASI 75 – nastavak terapije s etanerceptom/ustekinumabom ili prestanak uzimanja te terapije i prebacivanje na najbolju moguću terapiju(Leonardi i sur., 2008).




Slika 8. Algoritam odluke u terapiji psorijaze etanerceptom/ustekinumabom u studiji ACCEPT (preuzeto iz Pan i sur., 2011)

Studija ACCEPT je uključivala 903 odraslih pacjenata s kroničnom teškom do umjerenom plak psorijazom koji nisu odgovorili na konvencionalnu terapiju. Pacjenti su randomizirano supkutano dobivali ili ustekinumab ili etanercept. Pacjenti su ustekinumab dobivali u dozi od 45 mg ili 90 mg u tjednima 0 i 4. Pacjenti na etanerceptu su dobivali terapiju supkutano u dozi od 50 mg 12 tjedana. Primarni "end point" je PASI 75 12. tjedan, te pacjenti na ustekinumabu su postigli uvelike više PASI 75 od pacijenata na etanerceptu. Tablica 6. pokazuje PASI rezultate nakon 12. tjedna pacjenata uključenih u studiju. Analiza odnosa probitka i troška je uključila pacijente na ustekinumabu u dozi od 45 mg, ali ne i one od 90 mg zbog jednostavnosti.

Tablica 6. Klinički odgovor pacjenata na 45 mg ustekinumaba i 50 mg etanercepta (ACCEPT studija) (preuzeto iz Pan i sur., 2011)

| | Etanercept 50 mg | Ustekinumab 45 mg |
|---|---|---|
| Randomizirani pacijenti (tjedan 0) | 347 | 209 |
| PASI 50 odgovori 12. tjedan | 286 (82.4%) | 181 (86.6%) |
| PASI 75 odgovori 12. tjedan | 197 (56.8%) | 141 (67.5%) |
| PASI 90 odgovori 12. tjedan | 80 (23.1%) | 76 (36.4%) |

Iz analize odnosa troška i učinkovitosti ustekinumab je superioran etanerceptom jer srednji godišnji troškovi terapije ustekinumaba (45 mg) iznose 16 807$ (kanadskih dolara), a etanercepta (90mg) 19 525$ (kanadskih dolara). Rastući omjer cijene i učinkovitosti liječenja (ICER) je također povoljinij u korist ustekinumaba.

Što se tiče analize odnosa probitka i troška, PASI vrijednosti nisu prikladne za analizu probitka, već pomoću DLQI (Dermatology Life Quality Index) upitnika se može ocijeniti probitak. U ACCEPT studiji pacijenti nisu ispunjavali DLQI upitnik, nego u PHOENIX 1 i PHOENIX 2 studijama (dvostruko slijepe, randomizirane studije ustekinumaba)(Leonardi i sur., 2008). Pretpostavka je da će se probitak mijenjati zajedno s PASI skorom. Probitak je izračunat pomoću pravca regresije pomoću HTA (Health tehnology assessment-Evaluacija zdravstvenih tehnologija). Primjerice, za adalimumab je pod vodstvom NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) pomoću tzv. TA 146 (Technology appraisal 146 – Evaluacija tehnologija) ocijenjen probitak adalimumaba(Leonardi i sur., 2008)

PHOENIX studija je kao i ACCEPT studija uključila pacijente s umjerenom do teškom psorijazom, te ustekinumab u istim režimu doziranja. Obje studije su imale velik broj kanadskih pacijenata, sličanj stupanj bolesti, usporedive demografske faktore. Srednja primjena DLQI skora između tjedna 0 i tjedna 12 računala se za PASI kategorije (≤ 50, 50–75, 75–90, i ≥ 90) i pomoću pravca regresije se dobila vrijednost probitaka ACCEPT studije,

dok u PHOENIX studijama iz DLQI upitnika. Tablica 7 prikazuje rezultate probitka u odnosu PASI izračunate iz studija PHOENIX 1 i 2 za ustekinumab te TA 146 za adalimumab.

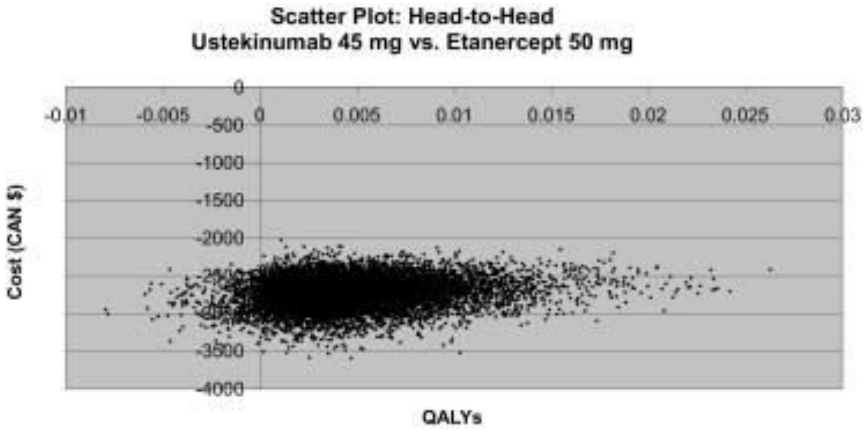
Tablica 7. Vrijednost probitka s obzirom na PASI izračunato pomoću pravca regresije (preuzeto iz Woolacott i sur., 2006)

| PASI kategorija odgovora | Vrijednost probitaka za sve pacijente | |
|---|---|---|
| | PHOENIX izračun* | TA 146 izračun† |
| <50 | 0.0400 | 0.063 |
| ≥5 0 i <75 | 0.1700 | 0.1780 |
| ≥75 i <90 | 0.2200 | 0.1780 |
| ≥90 | 0.2500 | 0.3080 |

*izračunato iz PHOENIX 1 i 2 pomoću regresijskog pravca iz Woolacott N, Hawkins N, Mason A. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review, Health Technol Assess, 2006,10,1–iv

† Iz kliničkih ispitivanja adalimumaba, zatim obrađenih podataka od strane NICE u Ujedinjenom kraljevstvu UK National Institute for Clinical Excellence (TA 146, manufacturers submission) (www.nice.org.uk)

Ova analiza odnosa troška i probitka je pokazala da ustekinumab (u dozi od 45 mg svakih 12 tjedana) ima bolje ishode i probitke s manjim troškovima u odnosu na etanercept (u dozi od 50 mg dvaput tjedno tijekom 12 tjedana, a zatim doziranjem 50 mg tjedno u terapiji održavanja). Pravac regresije (slika 8.) prikazuje da je probitak veći za pacijente na ustekinumabu i da košta između 2200$ i 3500$ (kanadskih dolara) manje od etanercepta. Srednji troškovi terapije ustekinumaba su 2725$ (kanadskih dolara) manji u odnosu na etanrecpet u intervalu pouzdanosti od 95% (confidence interval) između -3068$ i -2422$ (kanadskih dolara) (Pan i sur., 2011).




Slika 8: graf regresije analize vjerojatnosti odnosa troškova i QALY-ja između ustekinumaba i etanercepta (preuzeto iz Pan i sur., 2011).

## 4.2. Analiza odnosa nove (biološke) terapije i konvencionalne terapije psorijaze.

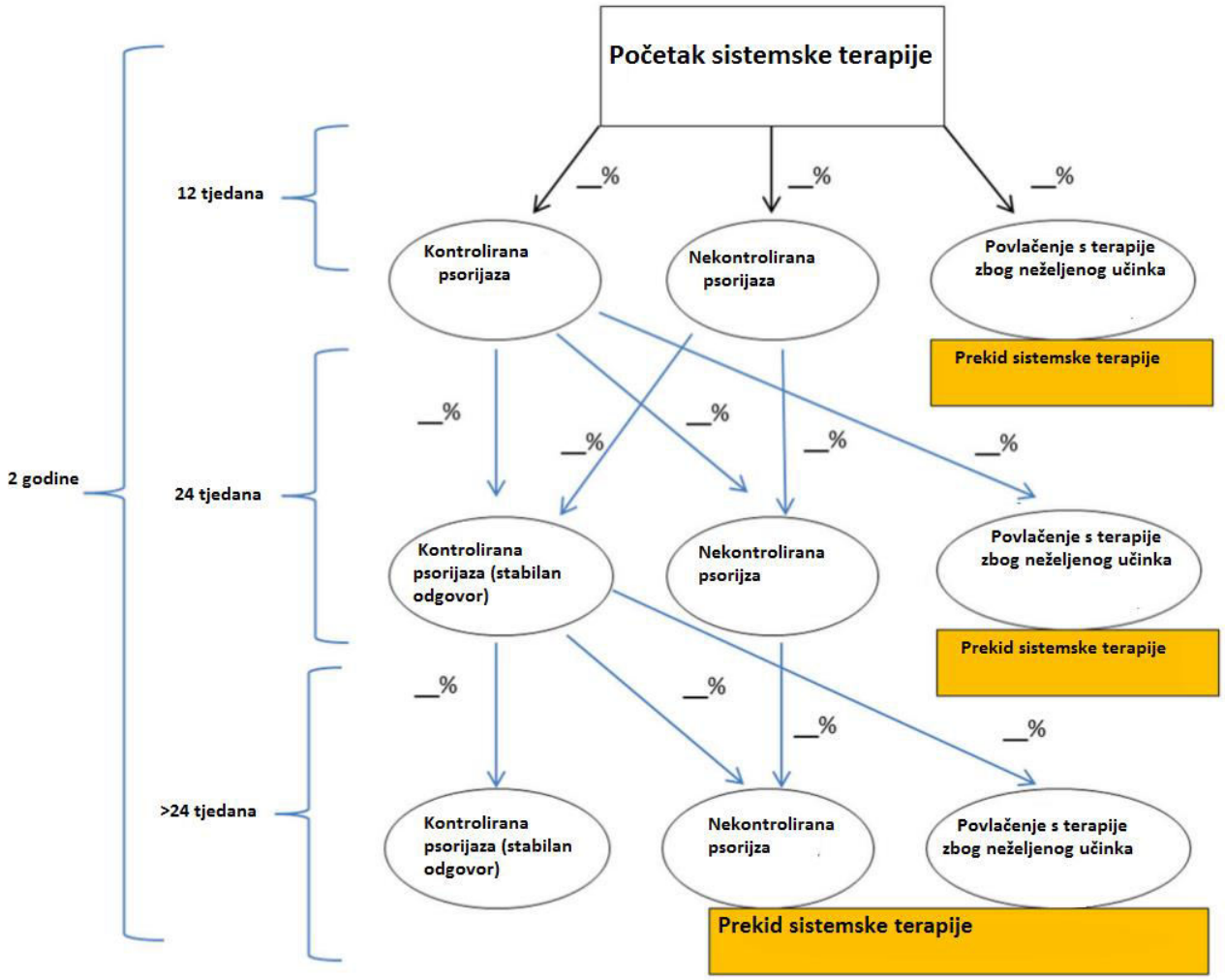
Jako je važno procijeniti isplativost biološke terapije s obzirom na konvencionalnu. Biološku terapiju odlikuje velika cijena, ali i velika učinkovitost, stoga je važno kvantificirati benefite i probitke biološke terapije.

Studija odnosa troška i učinkovitosti (CEA) provedena u Njemačkoj usporedila je trošak postizanja PASI 75 nakon 12 tjedana nakon odobrene sistemske terapije u odnosu na biološku u liječenju umjerene do teške vulgarne psorijaze korištenjem Markovljeva modela. Studija je analizirala odnos troška i učinkovitosti za sve sistemske lijekove za psorijazu preporučene njemačkim S3-smjernicama (metotreksat, ciklosporin, sistemski retinoidi, esteri fumarične kiseline te biološka terapija – etanercept, adalimumab, infliksibab i ustekinumab)

Ciljana demografska skupina se sastoji od dobne skupine 16 – 65 godina s umjerenom do teškom vulgarnom psorijazom koji su kandidati za sistemsku terapiju i u kojih kontrola bolesti nije moguća topičkom terapijom.

Analiza se provela u njemačkom zdravstvenom sustavu. Korišten je Markovljev model tijekom 2 godine za analizu odnosa troška i učinkovitosti i troškova prirasta. Razmatrali su se i direktni i indirektni troškovi terapija. Za učinkovitost ishoda je odabran parametar PASI 75. Studija je razmatrala trajanje liječenja, učinkovitost liječenja, stopu odustajanja od terapije i perspektivu (društvenu te perspektivu zdravstvenog sustava). Evaluacija tretmana se provodila nakon tjedana 12 (faza indukcije), 24, 36,48, 60, 72 i 84. Markovljev model je imao tri ishoda – kontrolirana psorijaza (postignut PASI 75 u 12 tjedana tj. jednom ciklusu), nekontrolirana psorijaza (nije postignut PASI 75 u 12 tjedana tj. jednom ciklusu) i povlačenje

iz terapije zbog nuspojave. Ako je lijek kontrolirao bolest više od 24 tjedana – to se smatralo stabilnim odgovorom, jer postoji velika vjerojatnost da će bolest ostati kontrolirana. Ako je došlo do prevelikog neželjenog učinka, pacijent je maknut s terapije. Slika 9 prikazuje Markovljev model koji prati studija.




Slika 9. Markovljev model koji prati studiju Küster i sur., 2016. (preuzeto iz Küster i sur., 2016)

Najviše je bilo povlačenja s terapije estera fumarične kiseline (30% pacijenata na terapiji), zatim ciklosporina (17% pacijenata na terapiji ciklosporinom), a najmanje na ustekinumabu (2% i u dozi od 45 mg i od 90 mg) u periodu od 0-12. tjedna. Tablica 9 prikazuje postotak postizanja PASI 75. Najučinkovitiji je bio infliksimab (78% pacjenata je postiglo PASI 75 u tjednu 0-12, a čak 82% u tjednu 0-24), najmanje učinkoviti su bili esteri fumarične kiseline, izuzev placeba (19% pacjenata je postiglo PASI 75 u tjednu 0-12, a 22% u tjednu 0-24). Tablica 8. zorno prikazuje rezultate.

Tablica 8. Ukupan broj pacijenata koji su postigli PASI 75 po određenom lijeku (preuzeto iz Küster i sur., 2016)

| lijek | tjedan 0-12 (%) | Tjedan 0-24 (%) |
|---|---|---|
| adalimumab | 72 | 64 |
| ciklosporin | 38 | 43 |
| Etanercept 25 mg | 35 | 53 |
| Etanercept 50 mg | 56 | 58 |
| Esteri fumarične kiseline | 19 | 22 |
| infliksimab | 78 | 82 |
| Metotreksat 7,5 – 30 mg | 42 | 47 |
| Ustekinumab 45 mg | 67 | 75 |
| Ustekinumab 90 mg | 72 | 90 |
| placebo | 4 | 5 |

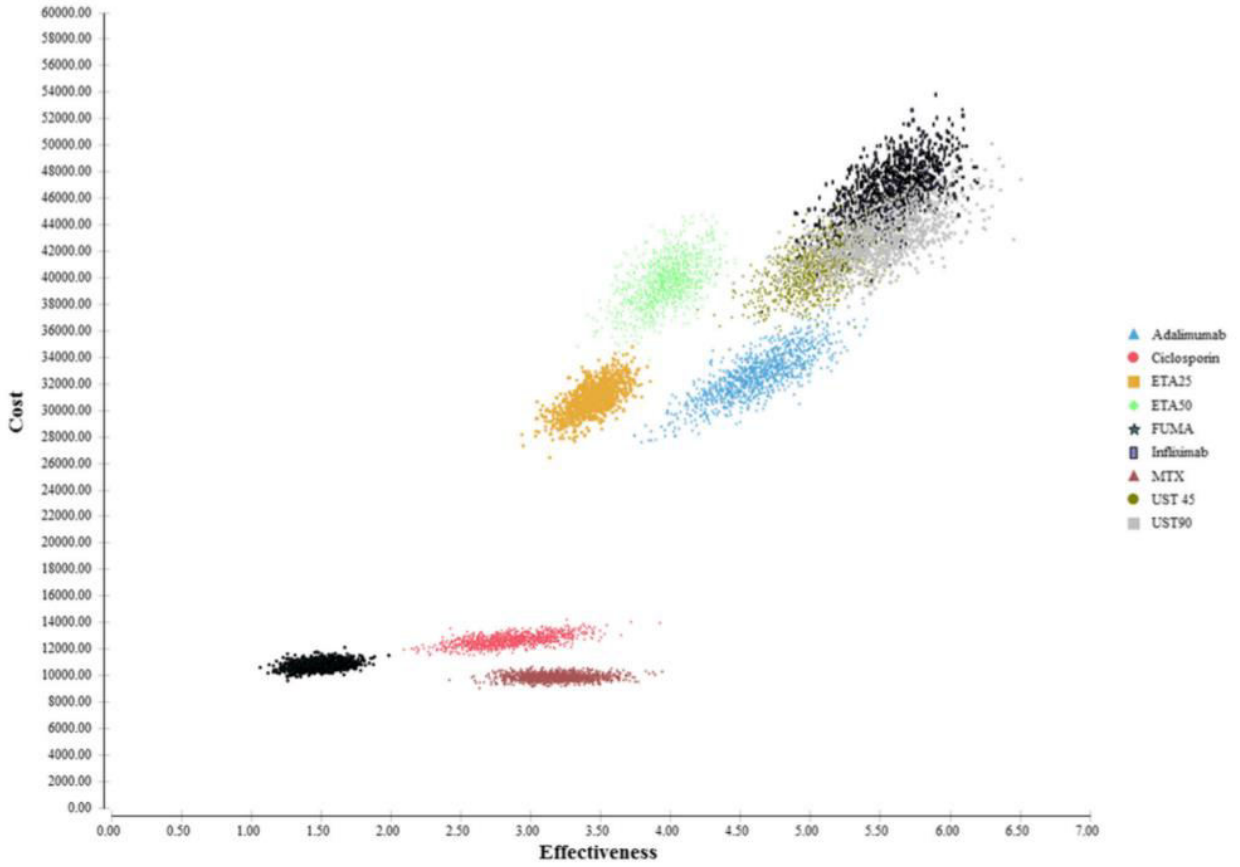
Podaci su izraženi kao kumulativni troškovi i učinci postizanja PASI 75 nakon 12 tjedana. Metotrkesat ima najpovoljniji CE (eng. cost-effectiveness) omjer (omjer trošak/učinkovitost) s cijenom od 3104 € (EUR) po liječenju 12 tjedana za postizanje PASI 75. S druge strane, Infliksimab je najučinkovitiji agens, s najvećim postotkom pacjenata koji su postignuli PASI 75, ali ima kumulativan trošak od 46686€daleko nadilazi troškove svih drugih lijekova, pogotovo konvencionalnu terapiju, te cijena postizanja PASI 75 nakon 12 tjedana iznosi 8368 €, što je više nego dvostruko od metoterksata. Najnepovoljniji omjer troška i koristi je imao etanercept u niskoj i visokoj dozi s troškom od 8935€ (niska doza) i 9995€ (visoka doza), zaključuje njemačka studija. Omjeri troška i učinkovitosti su navedeni u tablici 10.Tablica prikazuje kumulativne troškove za sve pacijente u modelu (uključujući i one koje nisu postigli PASI 75 ili su isključeni zbog nuspojava) za 8 Markovljevih ciklusa. Kumulativna učinkovitost (eng. cummulative efficacy) prikazuje faktor uspješnosti terapije u 8 Markovljevih ciklusa, (primjerice, pacjent će u terapiji ustekinumabom u dozi od 90 mg postići PASI 75 u 12 tjedana s vjerojatnošću 5,51/8 – 5,51 uspješnih trermana na 8 Markovljevih ciklusa) uključujući uspješna i neuspješna liječenja. CE omjer po 12 tjedana

postizanja PASI 75 (psorijaza pod kontrolom) je omjer kumulativnog troška i kumulativne učinkovitosti. Tablica 9. i slika 10. prikazuju dotične rezultate.

Tablica 9. Omjer troška i učinkovitosti (CE omjer) po 12. tjedana postizanja PASI 75 (1 Markovljev ciklus) (preuzeto iz Küster i sur., 2016)

| lijek | Kumulativni trošak /€ | Kumulativna učinkovitost | CE omjer po 12. tjedana PASI 75/€ |
|---|---|---|---|
| Placebo | 9625 | 0,59 | 16 210 |
| metotreksat | 9845 | 3,17 | 3104 |
| ciklosporin | 12 574 | 2,84 | 4425 |
| adalimumab | 31 753 | 4,45 | 7126 |
| Esteri fumarinske kiseline | 10 872 | 1,48 | 7325 |
| Ustekinumab 90 mg | 43 141 | 5,51 | 7825 |
| Ustekinumab 45 mg | 40 686 | 5,07 | 8028 |
| Infliksimab | 46 676 | 5,58 | 8636 |
| Etanercept 25 mg | 30 851 | 3,45 | 8935 |
| Etanercept 50 mg | 39 609 | 3,96 | 9995 |

Prikazuje se kumulativna učinkovitost tijekom 8 Markovljevih ciklusa (1 ciklus traje 12 tjedana), gdje je učinkovitost 1 ako je postignut PASI 75 po ciklusu, a 0 po ciklusu ako nije postignut PASI-75. Troškovi su prikazani kao kumulativni troškovi nakon 8 Markovljevih ciklusa.




Slika 10. grafički prikazuje rezultate iz tablice, graf prikazuje odnos troška i učinkovitosti kao funkciju vjerojatnosti (eng. Cost-effectiveness-scatterplane) (preuzeto Küster i sur., 2016)

Studija je proučila i rastuće omjere cijene i učinkovitosti liječenja (ICER- incremental cost-effectiveness ratio). Svaki lijek studija je usporedila sa sljedećim učinkovitijim i skupljim lijekom. Metotreksat je predložen kao prva linija liječenja i ima ICER od 86 € u usporedbi s placebom, sljedeća najbolja alternativa je ustekinumab u dozi od 90 mg s ICER-om od 14 215 € s obzirom na metotreksat. Infliksimab ima ICER od 52,21€ s obzirom na ustekinumab od 90 mg.

Zaključci studije rađeni na temelju 2 velike meta-analize koje uključuju preko 40 studija su da je najučinkovitiji način liječenja psorijaze s obzirom na troškove (cost-effective) započeti s metotreksatom, a slijede ga ustekinumab u dozi od 90 mg i infliksimab ako metotreksat ne postigne ili ne održava PASI-75 odgovor. Ovaj rad nije razmatrao učinkovitu kombinaciju etanercept- metotreksat i općenito politerapije jer nema dovoljno podataka za analitičku obradu, ali postoje indikacije da je ovo iznimno korisna kombinacija. Analize osjetljivosti su potvrdile da je metotreksat najoptimalnija opcija za liječenje psorijaze s obzirom na troškove,

a studija zaključuje da općenito iz perspektive trećeg lica platitelja (društvo, davatelj zdravstvene skrbi, zdravstvena vlast) bez indirektnih troškova je konvencionalna terapija općenito učinkovitija s obzirom na trošak (cost-effective). Iz perspektive zdravstvene vlasti, metotreksat treba biti prva linija liječenja umjerene do teške vulgarne psorijaze, ustekinumab u dozi od 90 mg druga linija, dok infliksimab treća linija liječenja, zaključuje studija (Küster i sur., 2016).

S druge strane, u Kanadi se ocjenjivao odnos troška i učinkovitosti secukinumaba u liječenju umjerene do teške plak psorijaze u dozi od 300 mg i 150 mg nasuprot adalimumaba, etanercepta, infliksimaba, ustekinumaba (45 i 90 mg) I konvencionalnom terapijom (oralna sistemska terapija, topička terpija, fototerapija) pomoću Markovljeva modela tijekom 10 godina. Prve godine Markovljev ciklus se sastojao od 4 tjedna procjene 4 PASI odgovora (PASI ≥ 90, 75-89, 50-74 i < 50), a u godinama 2-10 korišteni godišnji ciklusi koriste 3 PASI odgovora (PASI ≥ 75, PASI <75, i smrt). Odluke prebacivanja na standardnu terapiju (metotreksat, ciklosporin…) donosile su se 12. i 52. tjedna i zatim godišnje. Podatci o učinkovitosti su rezultat meta-analize iz kliničkih istraživanja, publikacija na tu temu te ekspertnih mišljenja. Rezultati: lijekovi su prema učinkovitosti (povećavanje QALY-ja) poredani ovim redom od najmanjeg povećanja do najvećeg: standardna (konvencionalna) terapija, etanercept, adalimumab, ustekinumab 45mg, secukinumab 150mg, ustekinumab 90mg, secukinumab 300mg, i infliksimab (i ova studija kao i prošla njemačka meta analiza pokazuje najveću učinkovitost u postizanju PASI-75 infiksimaba). S obzirom na odnos troška i učinkovitosti, prednjači etanercept, kojeg slijedi secukinumab u dozi od 300 mg. ICER za secukinumab od 300 mg nasuprot konvencionalnoj terapiji je 87 368$ (kanadskih dolara)/QALY. ICER za infliksimab nasuprot secukinmabu 300 mg je 1 039 403$ (kanadskih dolara)/QALY. Zaključak ove studije je, s druge strane, da je najpovoljnija opcija biološki lijek secukinumab u liječenju umjerene do teške plak psorijaze. Secukinumab u dozi od 300 mg ima najveće povećanje QALY-a s nižim inkrementalnim troškovima u usporedbi s etanerceptom, adalimumabom, ustekinumabom i secukinumabom u dozi od 150 mg. Za svaki dodatni QALY (dobiven kvalitetna godina života), liječenje secukinumabom je koštalo dodatnih 87 368$ (kanadskih dolara) s obzirom na standardnu (konvencionalnu) terapiju. Preuzeti podatci i zaključcci iz radaCost-effectiveness of Secukinumab compared to current treatments for the treatment of moderate to severe plaquePsoriasis in Canada (Lee i sur., 2015.).

Primjer secukinumaba ukazuje kako biološka terapija ima potencijal isplativija s obzirom na konvencionalnu. No jedan rad upućuje na suprotno – jer troškovi biološke terapije rastu(Cheng i Feldman, 2014). Rad ukazuje da je cijena bioloških lijekova adalimumaba, ustekinumaba i etanercepta porasla u periodu od 2004 do 2014. Procijenjeni godišnji troškovi bioloških lijekova su od 36 038$ (američkih dolara; adalimumab) do 44 924$ (američkih dolara; ustekinumab). Troškovi tijekom prve godine su veći (jer su potrebne udarne doze; nakon toga pacijenti idu na terapiju održavanja). Cijena etanercepta u periodu od 2004 do 2014 se povećala za 120%, cijena adalimumaba se u periodu od 2004 do 2013 povećala za 103%, a za ustekinumab u periodu od 2010. do 2014. za 53%. Prosječno godišnje povećanje cijene je iznosilo 8,2% za etanercept, 9,2% za adalimumab i 11,0% za ustekinumab.

Zaključak je da je konvencionalna terapija još uvijek isplativija od biološke, iako secukinumab ima potencijala postati prvi lijek izbora u teškim slučajevima plak psorijaze ako dođe do sniženja cijene terapije, no trend druga tri biološka lijeka (etanercept, adalimumab te ustekinumab) ukazuje upravo suprotno – cijena bioloških lijekova se povećava i ako se ovaj trend nastavi, teško da će nadmašiti konvencionalnu terapiju u umjerenom do teškom obliku psorijaze. Iako pokazuju uvelike veće postizanje PASI 75 tj. učinkovitost, njihova cijena čini CE (eng. cost-effectiveness) omjer nepovoljnijim s obzirom na konvencionalnu terapiju.

# 5. ZAKLJUČCI

• Psorijaza kao kronična, neizlječiva bolest iziskuje velike troškove za individualca, poglavito zbog indirektnih troškova i komorbiditeta (npr. povećan rizik od kardiovaskularnih oboljenja, Chronove bolesti, ulceroznog kolitisa i depresije)

• Psorijazu prati smanjena kvaliteta života i u prosjeku smanjen životni vijek za 5 godina

• Procjenjuje se da psorijaza pogađa oko 2-4% populacije zapadnjačkih zemalja

• Najviše oboljevaju stanovnici sjevernih zemalja (čak 8,50% u Norveškoj), dok slučajevi psorijaze nisu zabilježene u određenim demografskim skupinama (poput Aboridžinske)

• Konvencionalnom terapijom je moguće zadovoljavajuće liječiti oko 70% oboljelih, dok u ostalim slučajevima ili nije postignut zadovoljavajuć odgovor ili dolazi do velikih nuspojava te interakcija s drugom terapijom

• Male molekule nemaju učinkovitost biološke terapije, ali prednost nad biološkom terapijom su upravo topička i peroralna primjena, za razliku od parenteralne primjene svih bioloških lijekova.

• Topičku i peroralnu primjenu karakterizira bolja adherencija i jednostavnost primjene te manja cijena koštanja (nije potreban posjet bolnici/zdravsvenij ustanovi, niti zdravstveni profesinalac koji daje terapiju) i posljedično stvara uštede u zdravstvu

•Iako se psorijaza smatra autoimunom bolešću, nije pronađen antigen zaslužan za poticanje upalnog procesa; hiperproliferacija keratinocita je uključena u patogenezu

• Otkriveno je da IL-17A (interleukin 17A) ima iznimno veliku ulogu u patogenezi psorijaze, stoga je novoodobreni lijek secukinumab iznimno učinkovit u postizanju PASI-75 odgovora na terapiju.

• Zaključci njemačke studije (Cost-effectiveness of systemic treatments for moderate-to-severe

psoriasis in the German health care setting) su da je najučinkovitiji način liječenja psorijaze s obzirom na troškove (cost-effective) započeti s metotreksatom, a slijede ga ustekinumab u dozi od 90 mg i infliksimab ako metotreksat ne postigne ili ne održava PASI-75 odgovor

• Secukinumab u dozi od 300 mg ima najveće povećanje QALY-a s nižim inkrementalnim troškovima u usporedbi s etanerceptom, adalimumabom, ustekinumabom i secukinumabom u dozi od 150 mg

• Za svaki dodatni QALY (dobiven kvalitetna godina života), liječenje secukinumabom je koštalo dodatnih 87 368$ (kanadskih dolara) s obzirom na standardnu (konvencionalnu) terapiju te ima potencijal postati najoptimalnija opcija u liječenju umjerene do teške plak psorijaze

•Biološke lijekove odlikuje iznimna učinkovitost s obzirom na konvencionalnu terapiju, ali njihovi troškovi još uvijek, generalno gledajući, nadmašuju benefite

• Postoji trend povećanja cijene bioloških lijekova

# 6. LITERATURA

Alshami MA. Clinical profile of psoriasis in Yemen, a 4-year retrospective study of 241 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24, 14.

Alsins J, Claesson S, Fischer T, Juhlin L. Development of high intensity narrow-band lamps and studies of the irradiation effect on human skin: irradiation with high intensity lamps. *Acta Derm Venereol* 1975, 55, 261-271.

American Academy of Dermatology Association,https://www.aad.org/practicecenter/quality/clinical-guidelines/psoriasis, pristupljeno 15.5.2017.

Amevive®(alefacept); FDA label,https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/125036s044lbl.pdf, pristupljeno 1.6.2017.

Andersson AM, Skov L, Thyssen JP, Egeberg A. Update on Comorbidities in Psoriasis. *Curr Derm Rep*, 2017, 6, 129-136.

Arenas-Guzman R, Tosti A, Hay R, Haneke E. Pharmacoeconomics – an aid to better decision-making. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005, 19, 34–39.

Arnold RJG, Ekins S. Time for Cooperation in Health Economics among the Modelling Community. *Pharmacoeconom Open*, 2010, 28, 609–613.

Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol,* 2000, 320, 963-967.

Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer, I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*, 2010, 162, 633–636.

Augustin M, Krüger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology*. 2008, 216, 366–372.

Barišić-Druško V, Paljan D, Kansky A, Vujasinović S. Prevalence of psoriasis in Croatia. *Acta Derm Venereol,* 1989, 146, 178-179.

Bernhard J, Whitmore C, Guzzo C, Kantor I, Kalb RE, Ellis C. Evaluation of halobetasol propionate ointment in the treatment of plaque psoriasis: report on two double-blind, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol,* 1991, 25, 1170-1174.

Beyer V, Wolverton SE. Recent trends in systemic psoriasis treatment costs. *Arch Dermatol,* 2010, 146, 46–54.

Brandrup F, Green A. The prevalence of psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 1981, 61, 344-6.

Brezinski EA, Dhillon JS, Armstrong AW. EconomicBurden of Psoriasis in the United States: A Systematic Review. *JAMA Dermatol,* 2015, 151, 651–658.

Boehncke WH. Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am,* 2015, 41, 665-675.

Boole DD, Cho DW. Focus on Cell Apoptosis Research. New York,Nova Publisher, 2007, str. 235.

Bø K, Thoresen M, Dalgard F. Smokers report more psoriasis, but not atopic dermatitis or hand eczema: results from a Norwegian population survey among adults. *Dermatol Basel Switz,* 2008, 216, 40–45.

Borel JF, Kis ZL, Beveridge T. The history of discovery and development of Cyclosporin (Sandimmune®). Boston, Birkhäuser, 1995, str. 27–63.

Borska L, Andrys C, Krejsek J, Hamakova K, Kremlacek J, Palicka V, Ranna D, Fiala Z. Genotoxic and apoptotic effects of Goeckerman therapy for psoriasis. *Int J Womens Dermatol,* 2010, 49, 289–294.

Buccheri L, Katchen BR, Karter AJ, Cohen SR. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermato*l, 1997, 133, 711-715.

Camarasa JM, Ortonne JP, Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatolog Treat*, 2003, 14, 8-13.

Chen GY, Cheng YW, Wang CY, Hsu TJ, Hsu MML, Yang PT. Prevalence of skin diseases among schoolchildren in Magong, Penghu, Taiwan: a community-based clinical survey. *J Formos Med Assoc.* 2008, 107, 21–9.

Chen S, Shaheen A, Garber A. Cost-effectiveness and costbenefit analysis of using methotrexate vs Goeckerman therapy for psoriasis: a pilot study. *Arch Dermatol*, 1998, 134, 1602-1608.

Cheng J, Feldman SR. The cost of biologics for psoriasis is increasing. *Drugs Contex*t, 2014, 3, 212266.

Clarke P.Psoriasis. *Aust Fam Physician,* 2011,40, 468–473.

Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol,* 1985, 121, 63-67

Costa-Scharplatz M, Lang A, Gustavsson A, Fasth A. Cost-effectiveness of secukinumab compared to ustekinumab in patients with psoriasis from a Swedish health care perspective. *Value Health,* 2015, 18, 422.

Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol,* 1999, 140, 995-1009.

Dubertret L, Sterry W, Bos JD, Chimenti S, Shumack S, Larsen CG. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006, 155, 170-81.

Eichenfield LF, Basu S, Calvarese B, Trancik RJ. Effect of desonide hydrogel 0.05% on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pediatric subjects with moderate to severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol,* 2007, 24, 289-295.

Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum,* 2004, 33, 283-288.

Ellis CN, Reiter KL, Wheeler JRC, Fendrick M, Arbor A. Michigan: Economic analysis in dermatology. *JAMA Dermatol*, 2002, 46, 271-283.

Ely JW, Seabury Stone M. The generalized rash: part II. Diagnostic approach. *Am Fam Physician,* 2010, 81, 735-739.

Farber EM, Nall L. Epidemiology: natural history and genetics. Psoriasis. New York, Dekker, 1998, str. 107–57.

FDA approves new psoriasis drug Taltz, 2016,https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm491872.htm**,** pristupljeno 15.6.2017.

FDA Approves STELARA® (Ustekinumab) for Treatment of Adults With Moderately to Severely Active Crohn's Disease, 2016,https://www.jnj.com/media-center/press-releases/fda-approves-stelara-ustekinumab-for-treatment-of-adults-with-moderately-to-severely-active-crohns-disease, pristupljeno 16.6.2017.

FDA Statement on the Voluntary Withdrawal of Raptiva From the U.S. Market,https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm143347.htm, pristupljeno 1.6.2017.

Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol,* 2005, 152, 954-960.

Feldman SR, Menter A, Koo JY. Improved health-related quality of life following a randomized controlled trial of alefacept treatment in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol,* 2004, 150, 317-322.

Finlay AY, Salek MS, Haney J. Intramuscular alefacept improves health-related quality of life in patients with chronic plaque psoriasis. *Dermatology,* 2003, 206, 307-315.

Fry L, Baker, BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin dermatol,* 2007, 25, 606–615.

Gelfand JM, Azfar R, Mehta N. Psoriasis and cardiovascular risk: Strength in Numbers. *J Invest Dermatol*, 2010, 130, 919–922.

Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol,* 2005, 52, 23–26.

Gordon KB, Korman N, Frankel E, Wang H, Jahreis A, Zitnik R. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol,* 2006, 54, 101-111.

Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol,* 2006, 55, 598-606.

Gordon KB, Vaishnaw AK, O'Gorman J, Haney J, Menter A. Treatment of psoriasis with alefacept: correlation of clinical improvement with reductions of memory T-cell counts. *Arch Dermatol* 2003, 139, 1563-1570.

Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R, Abdulghani A, Romano P, Chaudhari U. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol,* 2003, 48, 68-75.

Grattan C, Hallam F, Whitefield M. A new aqueous dithranol gel for psoriasis: comparison with placebo and calcipotriol ointment. *J Dermatol Treat,* 1997, 8, 11-15.

Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, Mehta NN, Finlay AY, Gottlieb AB. Psoriasis. *Nature Reviews Disease Primers,* 2016, 2, 16082.

Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol*, 2004, 135, 1-8.

Guenther LC, Poulin YP, Pariser DM. A comparison of tazarotene 0.1% gel once daily plus mometasone furoate 0.1% cream once daily versus calcipotriene 0.005% ointment twice daily in the treatment of plaque psoriasis. *Clin Ther,* 2000, 22, 1225-1238.

Guerra I, Gisbert JP. Onset of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease treated with anti-TNF agents. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol,* 2013, 7, 41–48.

Goeckerman WH. The treatment of psoriasis. *Northwest Med*, 1925, 24, 229–231.

Gollnick H, Bauer R, Brindley C, Orfanos CE, Plewig G, Wokalek H. Acitretin versus etretinate in psoriasis: clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *J Am Acad Dermatol,* 1988, 19, 458-468.

Haberfeld H. Austria-Codex. Beč, Österreichischer Apothekerverlag, 2015.

Henseler T, Schmitt-Rau K, A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*, 2008, 47, 1019–1023.

Highlights of prescribing information for Enbrel® (etanercept), FDA,https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103795s5507lbl.pdf, pristupljeno 2.6.2017.

Highlights of prescribing information for Humira ® (adalimumab), FDA,https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125057s0276lbl.pdf, pristupljeno 1.6. 2017.

Highlight of prescribing information for Remicade ® (infliximab), FDA,https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103772s5359lbl.pdf, pristupljeno 3.6.2017.

Highlights of prescribing information for Siliq™ (brodalumab) injection, FDA, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761032lbl.pdf, pristupljeno 15.6.2017.

Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E. Intermittent shortcourses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol,* 2001, 44, 643-651.

Hui R, Lide W, Chan J, Schottinger J, Yoshinaga M, Millares M. Association Between Exposure to Topical Tacrolimus or Pimecrolimus and Cancers. *Ann pharmacoter*,2009, 43, 1956-1963.

Jain S. Dermatology: illustrated study guide and comprehensive board review. New York, Springer, 2012, str. 83–87.

James W, Berger T, Elston D. Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology (deseto izdanje). Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009 str. 191–197.

Jeffes EW, McCullough JL, Pittelkow MR, McCormick A, Almanzor J, Liu G. Methotrexate therapy of psoriasis: differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial. *J Invest Dermatol,* 1995, 104, 183-188.

Jekler J, Swanbeck G. One-minute dithranol therapy in psoriasis: a placebo-controlled paired comparative study. *Acta Derm Venereol,* 1992, 72, 449-450.

Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čeović R, Jukić Z, Bulat V, Simonić E, Prpić Massari L, Brajac I, Krnjević Pezić G. Smjernice Hrvatskog dermatovenerološkog društva za dijagnostiku iliječenje vulgarne psorijaze. *Lijec Vjesn*, 2013, 135, 7-8.

Katz HI, Hien NT, Prawer SE, Mastbaum LI, Mooney JJ, Samson CR. Superpotent topical steroid treatment of psoriasis vulgaris— clinical efficacy and adrenal function. *J Am Acad Dermatol* 1987, 16, 804-811.

Kavli G, Forde OH, Arnesen E, Stenvold SE. Psoriasis: familial predisposition and environmental factors. *Br Med J,* 1985, 291, 999–1000.

Kay L, Parry-James J, Walker D. The prevalence and impact of psoriasis and psoriatic arthritis in the primary care population in North East England. *Arthritis Rheum,* 1999, 42, 299.

Koo JY, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, Vasilopoulos AI, Lue JC, Sefton J. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol,* 2000, 43, 821-828.

Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, Bjerke JR, Falk ES, Gip L. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis: results of a Nordic multicenter study. *Acta Derm Venereo*l, 1989, 69, 35-40.

Krueger GG, Ellis CN. Alefacept therapy produces remission for patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2003, 148, 784-788.

Krueger JG, Mehta NN, Shlyankevich J. Accumulating Evidence for the Association and Shared Pathogenic Mechanisms between Psoriasis and Cardiovascular–Related Co-morbidities. *Am J Med*, 2014, 127, 1148-1153.

Krueger JG, Wolfe JT, Nabeya RT, Vallat VP, Gilleaudeau P, Heftler NS. Successful ultraviolet B treatment of psoriasis is accompanied by a reversal of keratinocyte pathology and by selective depletion of intraepidermal T cells. *J Exp Med,* 1995, 182, 2057-2068.

Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60, 218–224.

Küster D, Nast A, Gerdes S, Weberschock T, Gutknecht GM, Schmitt J. Cost-effectiveness of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in the German health care setting, *Arch Dermatol Res,* 2016, 308, 249-261.

Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tyring S, Salko T, Hampele I, Notter M, Karpov A, Helou S, Papavassilis C. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials, *N Engl J Med,* 2014, 371, 326-338.

Langley R, Krueger G, Griffiths C. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis,* 2005, 64, 18-23.

Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol*, 1999, 38, 16-24.

Lee A, Gregory V, Gu Q, Becker DL, Barbeau M. Cost-effectiveness of Secukinumab compared to current treatments for the treatment of moderate to severe plaque Psoriasis in Canada. *Value Health,* 2015, 18, 182.

Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*, 2008, 371, 1665-1674.

Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med,* 2003, 349, 2014-2022.

Lowe NJ, Wortzman MS, Breeding J, Koudsi H, Taylor L. Coal tar phototherapy for psoriasis reevaluated: erythemogenic versus suberythemogenic ultraviolet with a tar extract in oil and crude coal tar. *J Am Acad Dermatol,* 1983, 8, 781-789.

Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, Lindberg M. Quality of life, health-state utilities and willingness to pay in patients with psoriasis and atopic eczema. *Br J Dermatol*, 1999, 141, 1067-1075.

Madhusudan S, Muthuramalingam SR, Braybrooke JP. *J. Clin. Oncol, 2005,* 23, 5950–5959.

Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Martin R, Readie A, Richards HB, Porter B. Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. *Arthritis Care Res,* 2017, 69, 1020-1029.

McGill A, Frank A, Emmett N, Turnbull DM, Birch-Machin MA, Reynolds NJ. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *FASEB J,* 2005, 19, 1012-1014.

Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. J *Am Acad Dermatol,* 2007, 56, 31.

Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol,* 2008*,* 58, 826–850.

Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60, 643-645.

Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol,* 2009, 61, 451-485.

Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol,* 2010, 62, 114-135.

Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2007, 58, 106-115.

Morimoto S, Kumahara Y. A patient with psoriasis cured by 1 alpha-hydroxyvitamin D3. *Med J Osaka Univ,* 1985, 35, 51-54.

Naldi L, Colombo P, Placchesi EB. Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population.*Dermatology,* 2004, 208, 38–42.

National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, 2013,https://www.niams.nih.gov/Health_Info/Psoriasis/, pristupljeno 2.6.2017.

National Psoriasis Foundation, https://www.psoriasis.org/, pristupljeno 18.6.2017.

Neerinckx B, Lories R. Mechanisms, impact and prevention of pathological bone regeneration in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol,* 2017*,* 29, 287-292.

Neumann PJ, Stone PW, Chapman RH, Sandberg EA, Bell CM. The quality of reporting in published cost-utility analyses, 1976-1997. *Ann Intern Med*, 2000, 132, 964-972.

Nice guidelines: Psoriasis assesment and management, 2012,https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-pdf-35109629621701,pristupljeno 1.6.2017.

O'Neill P, Kelly P. Postal questionnaire study of disability in the community associated with psoriasis. *BMJ*. 1996, 313, 919–921.

Official Website for REMICADE® (infliximab),http://www.remicade.com/, pristupljeno 3.6.2017.

Ohtsuki M, Morita A, Abe M, Takahashi H, Seko N, Karpov A, Shima T, Papavassilis C, Nakagawa H. Secukinumab efficacy and safety in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Subanalysis from ERASURE, a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. J *Dermatol*, 2014, 41, 1039-1046.

Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother*, 2001, 35, 1096-1107.

Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, Prendiville J, Krafchik B, Toole J. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol,* 1997, 36, 203-208.

Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, Ohkawara A, Ohno Y. Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. *J Dermatol*, 1999, 26, 141-149.

Pan F, Brazier NC , Shear NH, Jivraj F, Schenkel B, Brown R. Cost Utility Analysis Based on a Head-to-Head Phase 3 Trial Comparing Ustekinumab and Etanercept in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Canadian Perspective. *Value Heath,* 2011,14, 652-665.

Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM , Ashcroft DM .Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J Clin Invest Dermatol,* 2013, 133, 377–385.

Pašić A. Eritematoskvamozne i papulozne dermatoze. Dermatovenerologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2008, str. 217-237.

Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, Ochoa D, Roman M, Abad-Santos F. Genetics of psoriasis and Pharmacogenetics of Biological Drugs. *Autoimune Dis,* 2013, 613086.

Prens EP, van Joost T, Hegmans JP, tHooft-Benne K, Ysselmuiden OE, Benner R. Effects of cyclosporine on cytokines and cytokine receptors inpsoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995, 33, 947-953.

Patel T, Gordon KB. Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther*, 2004, 17, 427-31.

Papp KA, Tyring S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol,* 2005, 152, 1304-1312.

Question and answers about psoriasis -National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, 2013,https://www.niams.nih.gov/health_info/Psoriasis/default.asp, pristupljeno 1.6.2017.

Quirk C. Skin disease in the Busselton population survey. *Med J Aust,* 1979,1, 569–570.

Rachakonda TD, Scupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *Med J Aust,* 2014, 70, 512-516.

Raptiva®, FDA,https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM143346.pdf,pristupljeno 1.6.2017.

Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK. Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther,* 2017,19, 2-9.

Ritchlin C, Fitzgerald O. Psoriatic and Reactive Arthritis: A Companion to Rheumatology. Maryland Heights, Mosby, 2007. str. 4.

Robinson D Jr, Hackett M, Wong J. Co-occurrence and comorbidities in patients with immune-mediated inflammatory disorders: an exploration using US healthcare claims data, 2001–2002. *Curr Med Res Opin,* 2006, 22, 989–100.

Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale?. *Inflamm Bowel Dis,* 2007, 13, 1024-1030.

Safety Update on TNF-α Antagonists: Infliximab and Etanercept; Food and Drug Administration,https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b2_01_cber_safety%20_revision2.pdf, pristupljeno 2.6.2017.

Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol,* 2004, 50, 301-309.

Sažetak opisa svojstava lijeka: Ciklosporin Alkaloid® meke kapsule,http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-08-01-351.pdf, pristupljeno 28.5.2017.

Sažetak opisa svojstava lijeka: Cosentyx 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici,http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPARProduct_Information/human/003729/WC500183129.pdf, pristupljeno 15.6.2017.

Sažetak opisa svojstava lijeka: Metotreksat Cipla 2,5 mg tablete /Metotreksat Cipla 10 mg tablete,http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-01-32.pdf, pristupljeno 27.5.2017.

Sažetak opisa svojstava lijeka: Neotigason kapsule,http://halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-11-02-243.pdf, pristupljeno 30.5.2017.

Scheinfeld N. Efalizumab: a review of events reported during clinical trials and side effects. *Exp Opin Drug Saf*, 2006, 5, 197-209.

Schmitt JM, Ford DE. Work limitations and productivityloss are associated with health-related quality of life butnot with clinical severity in patients with psoriasis. *Dermatol Basel Switz*, 2006, 213, 102–110.

Seminara NM, Abuabara K, Shin DB, Langan SM, Kimmel SE, Margolis D. Validity of The Health Improvement Network (THIN) for the study of psoriasis. *Br J Dermato*l. 2011, 164, 602–609.

Shlyankevich J, Mehta NN, Krueger JG, Strober B, Gudjonsson JE, Qureshi AA, Tebbey PW, Kimball AB. Accumulating Evidence for the Association and Shared Pathogenic Mechanisms between Psoriasis and Cardiovascular–Related Co-morbidities. *Am J Med*, 2014, 127, 1148–1153.

Staidle JP, Dabade TS, Feldman SR. A pharmacoeconomic analysis of severe psoriasis therapy: a review of treatment choices and cost efficiency. *Expert Opin Pharmacother,* 2011, 12, 2041–2054.

Steinke SIB, Peitsch WK, Ludwig A. Cost-of-Illness in Psoriasis: Comparing Inpatient and Outpatient Therapy. *Plos one,* 2013, 8, 78152.

Summary of product characteristics, Cimzia® (Cetrolizumab pegol), EMA,http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001037/WC500069733.pdf ,pristupljeno 7. 6. 2017.

Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency. Reimburs ementdecision for Cosentyx, http://www.tlv.se/upload/beslut_2015/bes150521-cosentyx.pdf, pristupljeno 15.6.2017.

Tacrolimus (marketed as Protopic Ointment) Information, https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm107845.htm, pristupljeno 26.6. 2017.

Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension. Incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf Case Rep,* 1999, 20, 437-449.

Taltz- EPAR summary for the public . European Medicines Agency, 2016,http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/003943/WC500205807.pdf, pristupljeno 15.6.2017.

Torrance GW, Siegel JE, Luce BR. Framing and designing the cost-effectiveness analysis. In: Gold MR, Russell LB, Siegel JE, Weinstein MC, editors. Cost-effectiveness in health and medicine. New York, Oxford University Press, 1996, str. 54-81.

Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, Crellin NK, Spits H. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T (H)1 and T(H)2 cells. *Nat Immunol,* 2009, 10, 864–871.

Turčić P,Nove terapijske mogućnosti u liječenju psorijaze – biološki lijekovi i male molekule, *Pharmabiz*, 2016, 18, 43-45.

Verstockt B, Deleenheer B, Van Assche G, Vermeire S, Ferrante M. A safety assessment of biological therapies targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel diseases. *Expert Op Drug Saf,* 2017,19, 1-13

Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Krueger JG. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol,* 1999, 40, 893-900.

Weigle N, McBane S. Psoriasis. *Am Fam Physician,* 2013, 87, 626–633.

Weller R, Hunter JAA, Savin J, Dahl M. Clinical dermatology (četvrto izdanje.). Malden, Blackwell, 2008, str. 54–70

Wolkenstein P, Revuz J, Roujeau JC. Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case-control study based on a large community survey. *Dermatology,* 2009, 218, 103–109.

Wolf-Henning B. Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am,* 2015, 41, 665-675.

Woolacott N, Hawkins N, Mason A. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess*, 2006, 10,1-233

World Health Organization. Global report on psoriasis, 2016, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf, pristupljeno 1.6.2017.

Yawalkar N, Karlen S, Hunger R. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. J *Invest Dermatol* 1998, 111, 1053–1057.

Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol 2003*, 49, 78-86.

Zachariae H, Kragballe K, Hansen HE, Marcussen N, Olsen S. Renal biopsy findings in long-termcyclosporin treatment of psoriasis. *Br J Dermatol,* 1997, 136, 531-535.

Zug KA, Littenberg B, Baughman RD, Kneeland T, Nease RF, Sumner W. Assessing the preferences of patients with psoriasis: a quantitative, utility approach. *Arch Dermatol* 1995, 131,561-568.

# 7. SAŽETAK/SUMMARY

**SAŽETAK**

Psorijaza je kronična, upalna kožna bolest koju karakterizira hiperproliferacija i abnormalna diferencijacija keratinocita i infiltracija upalnih stanica. Psorijaza je najčešća kronična upalna kožna bolest, a uključuje lokalizirane ili generalizirane kožne lezije. Psorijaza u oboljelih može rezultirati smanjenom kvalitetom života, smanjenim zdravljem (komorbiditeti), umanjenim prihodom i zaposlenjem. Postoje pet glavnih oblika psorijaze: plak psorijaza (psoriasis vulgaris), gutatna psorijaza, inverzna psorijaza, gnojna psorijaza i ertirodermična psorijaza. Plak psorijaza je najčešći oblik koji zahvaća od 70-80% pacjenata. Procjenjuje se da psorijaza pogađa oko 2-4% populacije u zapadnjačkim zemljama. T-limfociti, pokreću psorijatični proces uzrokujući hiperproliferaciju i hipertrofiju epidermalnih keratinocita. Psorijaza je multifaktorijalna bolest u kojoj intrinzični (unutrašnji, genetski) i ekstrinzični (vanjski, okolišni) faktori igraju veliku ulogu, te sam uzrok nije poznat. Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici, ne postoji specifičan test. PASI (Psoriasis Severity Area Index) je mjera za težinu psorijate i uključuje stupanj eritema, infiltracije i deskvamacije psorijatičnih lezija na glavi , trupu, gornjim i donjim ekstremitetima. Liječenje psorijaze počinje od topičke terapije (blagi oblik bolesti gdje je zahvaćeno manje od 5% površine tijela, te nisu zahvaćene pregibne regije, genitalna regija, nokta, dlanovi, stopala) i zahvaća oko 80% pacijenata. Ako se radi o težim oblicima ili ako pacijent ne odgovara na topičku terapiju poseže se za sistemskom terapijom, UVB/PUVA fototerapijom ili pak biološkom terapijom. Biološkom terapijom se najčešće započinje ako pacijent nema odgovora na sistemsku ili fototerapiju, s iznimkom secukinumaba koji se može davati pacijentu prije sistemske terapije. Farmakoekonomske analize se dijele na analizu minimalizacije troškova, analizu odnosa troškova i dobiti, analizu troška i učinkovitosti i analizu odnosa troška i probitaka. Troškovi se dijele na izravne i neizravne. Nakon 2 godine terapije, trošak postizanja PASI 75 po pacijentu je za secukinumab iznosio 20 556 eura, te za ustekinumab 48 646 eura, a trošak postizanja PASI 90 po pacijentu za secukinumab je 27 300 eura, a za ustekinumab je 78 454 eura, što ukazuje na povoljniji omjer troška i učinkovitosti secukinumaba. Biološku terapiju odlikuje velika cijena, ali i velika učinkovitost, stoga je važno kvantificirati benefite i probitke biološke terapije. Metotrkesat ima najpovoljniji CE omjer (omjer trošak/učinkovitost) s cijenom od 3104 € po liječenju 12 tjedana za postizanje PASI 75. S druge strane, infliksimab je najučinkovitiji agens, s najvećim postotkom pacjenata koji su postignuli PASI 75, ali cijena postizanja PASI 75 nakon 12 tjedana iznosi 8368 €, što je više nego dvostruko od metoterksata. Odnos troška I

učinkovitosti je još uvijek u korist konvencionalne terapije, a trend nije povoljan za biološku terapiju jer podaci pokazuju da cijena bioloških lijekova raste.


**SUMMARY**

Psoriasis is chronic, inflammatory illness characterized by hyperproliferation and abnormal keratinocyte proliferation, furthermore inlflammatory cell infiltration. It is most common chrinic inflammatory skin disease and it is characterized by localized or generalized skin lesions. Psoriasis may inflict impaired life quality, reduced health (by comorbidities), and decreased income through absence caused by illness in those affected by psoriasis. There are five main types of psoriasis: plaque, guttae, inverse, pustular, and erythrodermic. Plaque psoriasis is by far the most common type of psoriasis that affects 70-80% patients. Psoriasis affects 2-4% of general population in western countries.T-lymphocytes initiate the psoriatic inflammatory proces by causing epidermal keratinocyte hyperproliferation and hypertrophy. Psoriasis is a multifactorial disease in which intrinsic (genetic) and extrinsic (environmental) factors play a major role. The exact cause of illness is still unknown. Diagnosis of psoriasis is based on the appearance of the skin as there is no specific diagnostic test. PASI (Psoriasis severity area index) is an measure of severity of illness that includes level of erythema, infiltration and desquamation of psoriatic lesions on head, body, upper and lower extremities. The first line of treatment is topical therapy that is used when psoriasis is mild (less than 5% of the body area is affected, and folding areas, genital area, nails, palms and feet are unaffected). This type of psoriasis affects majority of the patients – 80%. If the disease is more severe or the patient does not respond to the topical area, UVB/PUVA phototherapy or systemic and then lastly the biologic therapy is considered with the exception of secukinumab which can be used as first line of treatment in severe cases prior systemic therapy. Types of farmacoeconomic analysis are cost-minization, cost-benefit, cost-effectiveness and cost-utility analysis. Types of costs are direct and indirect. After two years of therapy, the cost of achieving PASI 75 per patient on secukinumab is 20 556 € , whereas for ustekinumab that cost is 48 646 € , and the cost of achieveing PASI 90 per patient fon secukinumab is 27 300 € , whereas for ustekinumab that cost is 78 454 EUR, which indicates better cost-benefit ratio for secukinumab. Biologics are characterized by great efficacy but also great costs, therefore it is very important to quantify benefits and utilities of a certain biologic therapy. Methotrexate has the most desirable CE ratio (cost-effectiveness), with the price of 3104 € per one 12-week treatment for achieving PASI 75. On the other hand, infliximab is characterized

by the greatest efficacy with the most successful treatments (most patients achieving PASI 75), however the cost of PASI 75 per patient for infliximab is 8368 €, which is more than double of methotrexate. The cost-effectiveness ratio is still more desirable in conventional psoriasis therapy and the costs of biologics are increasing.

# 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**

## Farmakoekonomska prednost biološke terapije u liječenju psorijaze

Elizabeta Kiršek

## SAŽETAK

Psorijaza je kronična, upalna kožna bolest koju karakterizira hiperproliferacija i abnormalna diferencijacija keratinocita i infiltracija upalnih stanica. Psorijaza je najčešća kronična upalna kožna bolest, a uključuje lokalizirane ili generalizirane kožne lezije. Psorijaza u oboljelih može rezultirati smanjenom kvalitetom života, smanjenim zdravljem (komorbiditeti), umanjenim prihodom i zaposlenjem. Postoje pet glavnih oblika psorijaze: plak psorijaza (psoriasis vulgaris), gutatna psorijaza, inverzna psorijaza, gnojna psorijaza i ertirodermična psorijaza. Plak psorijaza je najčešći oblik koji zahvaća od 70-80% pacjenata. Procjenjuje se da psorijaza pogađa oko 2-4% populacije u zapadnjačkim zemljama. T-limfociti, pokreću psorijatični proces uzrokujući hiperproliferaciju i hipertrofiju epidermalnih keratinocita. Psorijaza je multifaktorijalna bolest u kojoj intrinzični (unutrašnji, genetski) i ekstrinzični (vanjski, okolišni) faktori igraju veliku ulogu, te sam uzrok nije poznat. Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici, ne postoji specifičan test. PASI (Psoriasis Severity Area Index) je mjera za težinu psorijate i uključuje stupanj eritema, infiltracije i deskvamacije psorijatičnih lezija na glavi , trupu, gornjim i donjim ekstremitetima. Liječenje psorijaze počinje od topičke terapije (blagi oblik bolesti gdje je zahvaćeno manje od 5% površine tijela, te nisu zahvaćene pregibne regije, genitalna regija, nokta, dlanovi, stopala) i zahvaća oko 80% pacijenata. Ako se radi o težim oblicima ili ako pacijent ne odgovara na topičku terapiju poseže se za sistemskom terapijom, UVB/PUVA fototerapijom ili pak biološkom terapijom. Biološkom terapijom se najčešće započinje ako pacijent nema odgovora na sistemsku ili fototerapiju, s iznimkom secukinumaba koji se može davati pacijentu prije sistemske terapije. Farmakoekonomske analize se dijele na analizu minimalizacije troškova, analizu odnosa troškova i dobiti, analizu troška i učinkovitosti i analizu odnosa troška i probitaka. Troškovi se dijele na izravne i neizravne. Nakon 2 godine terapije, trošak postizanja PASI 75 po pacijentu je za secukinumab iznosio 20 556 eura, te za ustekinumab 48 646 eura, a trošak postizanja PASI 90 po pacijentu za secukinumab je 27 300 eura, a za ustekinumab je 78 454 eura, što ukazuje na povoljniji omjer troška i učinkovitosti secukinumaba. Biološku terapiju odlikuje velika cijena, ali i velika učinkovitost, stoga je važno kvantificirati benefite i probitke biološke terapije. Metotrkesat ima najpovoljniji CE omjer (omjer trošak/učinkovitost) s cijenom od 3104 € po liječenju 12 tjedana za postizanje PASI 75. S druge strane, infliksimab je najučinkovitiji agens, s najvećim postotkom pacjenata koji su postignuli PASI 75, ali cijena postizanja PASI 75 nakon 12 tjedana iznosi 8368 €, što je više nego dvostruko od metoterksata. Odnos troška i učinkovitosti je još uvijek u korist konvencionalne terapije, a trend nije povoljan za biološku terapiju jer podaci pokazuju da cijena bioloških lijekova raste.

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

Rad sadrži: 87 stranica, 10 slika, 9 tablice i 155 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku

Ključne riječi: psorijaza, konvencionalna terapija psorijaze, biološki lijekovi u psorijazi, male molekule, farmakoekonomika

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

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

**Dr. sc. Biljana Nigović**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

**Dr. sc. Irena Žuntar**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Rad prihvaćen: srpanj, 2017.

## Basic documentation card

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

Diploma thesis

# Pharmacoeconomic advantages of psoriasis treatment with biologics

Elizabeta Kiršek

## SUMMARY

Psoriasis is chronic, inflammatory illness characterized by hyperproliferation and abnormal keratinocyte proliferation, furthermore inlflammatory cell infiltration. It is most common chrinic inflammatory skin disease and it is characterized by localized or generalized skin lesions. Psoriasis may inflict impaired life quality, reduced health (by comorbidities), and decreased income through absence caused by illness in those affected by psoriasis. There are five main types of psoriasis: plaque, guttae, inverse, pustular, and erythrodermic. Plaque psoriasis is by far the most common type of psoriasis that affects 70-80% patients. Psoriasis affects 2-4% of general population in western countries.T-lymphocytes initiate the psoriatic inflammatory proces by causing epidermal keratinocyte hyperproliferation and hypertrophy. Psoriasis is a multifactorial disease in which intrinsic (genetic) and extrinsic (environmental) factors play a major role. The exact cause of illness is still unknown. Diagnosis of psoriasis is based on the appearance of the skin as there is no specific diagnostic test. PASI (Psoriasis severity area index) is an measure of severity of illness that includes level of erythema, infiltration and desquamation of psoriatic lesions on head, body, upper and lower extremities. The first line of treatment is topical therapy that is used when psoriasis is mild (less than 5% of the body area is affected, and folding areas, genital area, nails, palms and feet are unaffected). This type of psoriasis affects majority of the patients – 80%. If the disease is more severe or the patient does not respond to the topical area, UVB/PUVA phototherapy or systemic and then lastly the biologic therapy is considered with the exception of secukinumab which can be used as first line of treatment in severe cases prior systemic therapy. Types of farmacoeconomic analysis are cost-minization, cost-benefit, cost-effectiveness and cost-utility analysis. Types of costs are direct and indirect. After two years of therapy, the cost of achieving PASI 75 per patient on secukinumab is 20 556 € , whereas for ustekinumab that cost is 48 646 € , and the cost of achieving PASI 90 per patient fon secukinumab is 27 300 € , whereas for ustekinumab that cost is 78 454 EUR, which indicates better cost-benefit ratio for secukinumab. Biologics are characterized by great efficacy but also great costs, therefore it is very important to quantify benefits and utilities of a certain biologic therapy. Methotrexate has the most desirable CE ratio (cost-effectiveness), with the price of 3104 € per one 12-week treatment for achieving PASI 75. On the other hand, infliximab is characterized by the greatest efficacy with the most successful treatments (most patients achieving PASI 75), however the cost of PASI 75 per patient for infliximab is 8368 €, which is more than double of methotrexate. The cost-effectiveness ratio is still more desirable in conventional psoriasis therapy and the costs of biologics are increasing.

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

Thesis includes: 87 pages, 10 figures, 9 tables and 155 references. Original is in Croatian language.

Keywords: psoriasis, conventional therapy in psoriasis, biologic agents in psoriasis, small molecules, pharmacoeconomy

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*

Biljana Nigović, Ph.D. *Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Irena Žuntar, Ph.D. *Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

The thesis accepted: July, 2017.