

# Imunomodulatori u liječenju atopijskog dermatitisa

---

Bernašek, Lea

Professional thesis / Završni specijalistički

2020

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:022809>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Lea Bernašek

IMUNOMODULATORI U LIJEČENJU ATOPIJSKOG DERMATITISA

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

Poslijediplomski specijalistički studij: Dermatofarmacija i kozmetologija

Mentor rada: prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić

Specijalistički rad obranjen je dana 6. 2. 2020. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu,

Domagojeva 2, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević,
2. prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić
3. dr. sc. Ivana Čepelak, prof. emerita

Rad ima 97 listova.

Ovaj specijalistički rad izrađen je pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Jelene Filipović-Grčić na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

*Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Jeleni Filipović-Grčić na pomoći i susretljivosti prilikom izrade specijalističkog rada.*

*Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima kojima posvećujem ovaj rad.*

## **SAŽETAK**

### **Cilj istraživanja**

Cilj ovog rada je istražiti ulogu imunomodulatora u liječenju atopijskog dermatitisa, odnosno saznanja o njihovoj učinkovitosti, prednostima i nedostacima u odnosu na druge lijekove koji se koriste u terapiji. Također, cilj rada je na temelju prikupljenih podataka opisati dosadašnja saznanja o potencijalnim problemima u liječenju, kao i buduće izazove u razvoju još uspješnijih imunomodulatora.

### **Materijali i metode**

U izradi specijalističkog rada korišteni su radovi objavljeni u znanstvenim časopisima, baze podataka te stručne knjige iz područja dermatologije s naglaskom na ulogu imunomodulatora u liječenju atopijskog dermatitisa. Za pretraživanje literature korištene su on-line baze podataka (PubMed, ScienceDirect, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode).

### **Rezultati**

Atopijski dermatitis jedna je od najčešćih upalnih bolesti u djece sa sve većom pojavnosti u odrasloj dobi. Rezultat je interakcije između genetske predispozicije, okoliša, oštećene funkcije kožne barijere i imunskog odgovora. Terapijski ciljevi uključuju održavanje integriteta epidermalne barijere i smanjenje upale kako bi se postigla kontrola egzacerbacija bolesti i prevencija pojave istih te povećanje kvalitete života bolesnika uz minimalizaciju potencijalnih nuspojava liječenja. Najčešće korišteni lijekovi u terapiji su lokalni kortikosteroidi. Zbog njihovih nuspojava u terapiju su uvedeni lokalni inhibitori kalcineurina, a njihova uporaba bila je povezivana s potencijalnim rizikom od razvoja maligniteta, što velika multicentrična klinička ispitivanja nisu potvrdila. Iako su lokalni lijekovi primarni u terapiji atopijskog dermatitisa, mogućnosti liječenja su ograničene za teže oblike bolesti za koje se koriste sistemski imunosupresivi koji su usmjereni na nespecifičnu supresiju imunosne

funkcije te ovaj pristup nekad nije opcija liječenja zbog mogućeg povećanog rizika od razvoja ozbiljnih nuspojava. Imunomodulatorna terapija za atopijski dermatitis trenutno je usmjerena prema normalizaciji imunosne disfunkcije bez sistemske supresije imunosnog sustava razvojem lijekova koji specifično djeluju na komponente imunosnog odgovora u pozadini atopijskog dermatitisa poput nedavno odobrenog biološkog lijeka dupilumaba i lokalnog krisaborola.

## **Zaključak**

Atopijski dermatitis je česta kronično-recidivirajuća bolest koja se ne može izliječiti, ali pravilno osmišljenim terapijskim pristupom može se znatno utjecati na kvalitetu života bolesnika. Liječenje je izazov zbog individualne varijabilnosti simptoma i mora biti prilagođeno svakom pojedinom bolesniku. U liječenju se koriste klasični lokalni i sistemski imunomodulatori te novije generacije imunomodulatora poput lokalnih inhibitora kalcineurina i bioloških lijekova. Boljim uvidom u imunosnu ulogu u patogenezi atopijskog dermatitisa razvijaju se novi lijekovi, i biološki i male molekule, koji ciljano djeluju na specifične komponente imunosnog sustava u pozadini ove bolesti i time otvaraju mogućnost za personalizirano liječenje u budućnosti. Ljekarnici su najpristupačniji zdravstveni radnici za adekvatnu edukaciju bolesnika, koja je ključna u postizanju bolje adherencije.

## **SUMMARY**

### **Objectives**

The aim of this thesis is to investigate the role of immunomodulators in the treatment of atopic dermatitis, that is, to learn about their efficacy, advantages and disadvantages over other drugs used in therapy. Also, the aim of the paper is to describe the current knowledge about potential problems in treatment, as well as future challenges in the development of even more effective immunomodulators, based on the data collected.

### **Materials and methods**

Papers published in scientific journals, databases and books in the field of dermatology were used in the preparation of this thesis, with emphasis on the role of the immunomodulators in the treatment of atopic dermatitis. Online databases were used to search the literature (PubMed, ScienceDirect, Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia database).

### **Results**

Atopic dermatitis is one of the most common inflammatory diseases in children with increasing incidence in adulthood. It results from the interaction between genetic predisposition, environment, impaired skin barrier function and immune response. Therapeutic goals include maintaining the integrity of the epidermal barrier and reducing inflammation due to immune dysregulation to achieve control of disease exacerbations and prevent their occurrence and increase patients' quality of life while minimizing potential side effects of treatment. The most commonly used drugs in therapy are topical corticosteroids. Due to their side effects, topical calcineurin inhibitors were introduced into therapy and their use was associated with a potential risk of developing malignancy, which has not been confirmed by large multicenter studies. Although topical drugs are the mainstay

of treatment of atopic dermatitis, the options are limited for more severe forms of disease which require systemic immunosuppressants that target nonspecific suppression of immune function, and this approach may not be a treatment option because of the potential increased risk of serious side effects. Immunomodulatory therapy for atopic dermatitis is currently aimed at normalizing immune dysfunction without systemic immune suppression by developing drugs that specifically target components of immune dysregulation such as the recently approved biological drug dupilumab and topical crisaborol.

## **Conclusion**

Atopic dermatitis is a common chronic, recurrent disease that cannot be cured, but with a properly designed therapeutic approach, we can significantly affect patients' quality of life. Treatment is a challenge because of the individual variability of symptoms and must be tailored to each individual patient. Classic topical and systemic immunomodulators and newer generations of immunomodulators such as topical calcineurin inhibitors and biological drugs are used in the treatment of atopic dermatitis. With more insight into the immune role in the pathogenesis of atopic dermatitis new drugs are being developed, both biological drugs and small molecules, that target specific components of the immune system and thus open up the possibility for precision medicine in the future. Pharmacists are the most accessible healthcare professionals for adequate patient education, which is key to achieving better adherence.



# SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
1.1. ATOPIJSKI DERMATITIS .....	1
1.1.1. Epidemiologija .....	1
1.1.2. Etiologija i patogeneza .....	2
1.1.3. Klinička slika.....	3
1.1.4. Dijagnostika .....	4
1.2. LIJEČENJE ATOPIJSKOG DERMATITISA.....	5
1.2.1. Opće mjere .....	7
1.2.2. Lokalna farmakološka terapija .....	8
1.2.3. Fototerapija .....	9
1.2.4. Sistemska farmakološka terapija.....	9
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	11
3. MATERIJALI I METODE.....	12
4. RASPRAVA.....	13
4.1. IMUNOSNA PODLOGA ATOPIJSKOG DERMATITISA .....	13
4.2. IMUNOMODULATORI U LIJEČENJU ATOPIJSKOG DERMATITISA .....	21
4.2.1. GLUKOKORTIKOIDI .....	22
4.2.2. INHIBITORI KALCINEURINA.....	27
4.2.3. AZATIOPRIN .....	41
4.2.4. METOTREKSAT .....	45
4.2.5. MIKOFENOLAT MOFETIL.....	46
4.2.6. PREGLED LOKALNE TERAPIJE IMUNOMODULATORIMA .....	48
4.2.7. PREGLED SISTEMSKE TERAPIJE IMUNOMODULATORIMA .....	56
4.2.8. NOVE TERAPIJSKE OPCIJE: BIOLOŠKI LIJEKOVI I NOVE MALE MOLEKULE .....	59
4.2.9. RAZVOJ NOVIH LOKALNIH FORMULACIJA IMUNOMODULATORA.....	76
4.2.10. IMUNOMODULATORI ZA ATOPIJSKI DERMATITIS ODOBRENI U HRVATSKOJ .....	78
5. ZAKLJUČAK.....	79
6. LITERATURA.....	81
7. ŽIVOTOPIS.....	89

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

## 1.1. ATOPIJSKI DERMATITIS

Atopijski dermatitis je kompleksna kronično-recidivirajuća upalna dermatoza. Rezultat je interakcije između genetske predispozicije, okolišnih čimbenika, oštećene funkcije kožne barijere i imunskog odgovora (Kapur i sur., 2018). Karakteriziraju ga akutne egzacerbacije ekcematoidnih promjena na suhoj koži praćenih svrbežom. Javlja se češće u djece nego u odraslih te predstavlja jednu od najčešćih upalnih bolesti kože u djece i značajno utječe na kvalitetu života bolesnika (Nutten, 2015). Naziv bolesti potječe iz 1933. godine kad je ime bolesti predloženo umjesto do tada korištenog naziva *neurodermitis* kako bi se opisala dermatoza koju karakterizira povećana osjetljivost na inhalacijske i nutritivne alergene (Nahm, 2015).

### 1.1.1. Epidemiologija

Atopijski dermatitis jedna je od najčešćih bolesti kože u dječjoj dobi i iako procjene variraju, osobito ovisno o zemljopisnom području, procjenjuje se da prevalencija u djece iznosi do 20 %, a učestalost u odraslih od 2 do 8 % u većini zemalja svijeta (Wollenberg i sur., 2018a). Veliko međunarodno multicentrično ISAAC (engl. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) istraživanje pokazuje stalni trend porasta prevalencije zadnjih desetljeća, pri čemu se u razvijenim zemljama i utrostručila. Dostupni podaci treće faze ISAAC istraživanja pokazuju da je atopijski dermatitis dosegao plato u zemljama s najvišom prevalencijom poput Ujedinjenog Kraljevstva i Novog Zelanda, dok se porast prevalencije nastavlja pogotovo u male djece (6-7 godina u usporedbi s 13-14 godina) i u zemljama u razvoju (Nutten, 2015).

Unatrag desetak godina u Hrvatskoj je provedeno 5 epidemioloških istraživanja astme, alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa temeljenih na standardiziranom ISAAC protokolu, čiji podaci pokazuju da se Hrvatska ubraja u zemlje s umjerenom prevalencijom atopijskih bolesti (Munivrana-Škvorc, 2014).

Početak bolesti najčešće nastupa između 3. i 6. mjeseca starosti, te otprilike 60 % bolesnika razvije simptome u prvih godinu dana života, a 90 % do 5. godine života. Iako se kod većine bolesnika bolest povlači do odrasle dobi ipak kod 10 do 30 % bolesnika simptomi perzistiraju i tada, dok manji postotak bolesnika razvije prve simptome tek u odrasloj dobi (Eichenfield i sur., 2014a). Atopijski dermatitis je obično prva u nizu atopijskih bolesti, od alergija na hranu do bronhalne astme ili alergijskog rinitisa (tzv. „atopijski marš“). Otprilike jedna trećina bolesnika s atopijskim dermatitisom razvije bronhalnu astmu u kasnijoj dobi, a dvije trećine bolesnika razvije alergijski rinitis (Celakovska i Bukač, 2016).

### **1.1.2. Etiologija i patogeneza**

Patofiziološki mehanizmi u podlozi atopijskog dermatitisa složeni su i nisu do kraja razjašnjeni. Bolest nastaje kao rezultat poremećaja epidermalne barijere, abnormalnog imunskog odgovora kože, uz genetsku predispoziciju i utjecaj različitih okolišnih čimbenika (nutritivni i inhalacijski alergeni te iritansi), a prema novijim istraživanjima i autoimunost potencijalno pridonosi razvoju bolesti (Rerknimitr i sur. 2017). Svaki je taj segment predmet brojnih istraživanja a sve u cilju otkrivanja uspješne terapije.

Predložene su dvije glavne teorije za objašnjenje patogeneze atopijskog dermatitisa, jedna vezana uz epidermalnu barijeru i druga vezana uz imunski sustav. Imunosna hipoteza fokusira se na neravnotežu T-pomoćnih stanica zbog čega se događa povećanje imunoglobulina E (IgE) i aktivacija interleukina. Hipoteza kožne barijere povezuje se s mutacijom gena za filagrin (FLG). Filagrin je protein važan u održavanju integriteta epidermisa. Disfunkcija kožne barijere zbog nedostatka filagrina omogućava lakši prodor alergena u kožu, a rezultat je alergijska senzibilizacija (Page i sur., 2016).

Epidemiološka istraživanja jasno upućuju na genetski utjecaj u nastanku atopijskog dermatitisa, kao i drugih atopijskih bolesti. Vjerojatnost je 60-80 % da će djeca čija oba roditelja imaju dijagnosticiran

atopijski dermatitis također oboljeti, dok je vjerojatnost oboljenja djeteta 30-40 % u slučaju ako samo jedan roditelj ima dijagnozu atopijskog dermatitisa. Do sada je dokazano da je bolest povezana s nekoliko kromosoma (Pelc i sur., 2018). Također je identificirano više gena koji su povezani ili s funkcijom epidermisa ili s imunostimulativnim sustavom. Nedavno je nedvojbeno dokazana značajna povezanost mutacije gena za filagrin s nastankom atopijskog dermatitisa. Tako, 10 % zapadnjačke populacije i do 50 % oboljelih od atopijskog dermatitisa nose mutacije na *FLG* genu (Nutten, 2015).

Danas razlikujemo dva fenotipa bolesti. U bolesnika u kojih se utvrde povišene vrijednosti IgE protutijela govorimo o alergijskom atopijskom dermatitisu (ekstrinzični oblik) za razliku od nealergijskog atopijskog dermatitisa u kojem vrijednosti IgE protutijela nisu povišene (intrinzični oblik). Intrinzični oblik bolesti prisutan je kod otprilike 20 % bolesnika. Tako kod alergijskog fenotipa možemo dokazati preosjetljivost na različite inhalacijske i nutritivne alergene (dokazom specifičnih IgE protutijela) za razliku od nealergijskog u kojeg su ovi testovi negativni (Murat Sušić, 2007). Poznati su mnogi nutritivni i inhalacijski alergeni koji djeluju kao okidači u ekspresiji atopijskog dermatitisa. Do druge godine života, čak do dvije trećine djece s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom senzibilizirano je na nutritivne alergene. Doduše, samo manji broj njih ima i IgE-posredovanu alergiju na hranu. Prevalencija alergije na hranu je oko 30 % kod male djece i težih oblika bolesti, dok je mnogo niža kod blažih oblika bolesti i u starije djece, i vrlo rijetko se javlja u odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom (D'Auria i sur., 2016). Atopijski dermatitis prvotno je opisan kao alergijska kožna bolest, ali danas se doprinos alergijske reakcije u nastanku bolesti preispituje i hipoteza je da je alergija više posljedica bolesti u pojedinaca s pratećom osnovnom atopijskom konstitucijom (Nutten, 2015). Naime, IgE-posredovane reakcije mogu također biti posljedica ekcema zbog oštećene barijere, a ne uzrok (D'Auria i sur., 2016).

### **1.1.3. Klinička slika**

Klinička slika atopijskog dermatitisa vrlo je varijabilna, jako ovisi o stadiju bolesti (akutni ili kronični) i dobi bolesnika, a bitno se razlikuje u dojenčadi, starije djece te odraslih (Werfel i sur., 2014). U

dojenačkoj dobi karakteristične su promjene na licu, najčešće na obrazima i čelu. Promjene se šire na vlasište i ekstenzorne strane ekstremiteta, te dorzume šaka i stopala. Pelenska regija najčešće je pošteđena. Nakon 2. godine života klinička slika se mijenja te se razvijaju karakteristične promjene smještene ponajprije na pregibima velikih zglobova. U kasnijem djetinjstvu i odrasloj dobi dominiraju promjene u pregibnim regijama uz promjene na vjeđama, šakama i stopalima. Akutne lezije karakterizira eritematozna koža s papulama i ekzorijacije, dok je kronični atopijski dermatitis obilježen područjima lihenifikacije. Bolest ima kronično-recidivirajući tijek te se smjenjuju razdoblja regresije i egzacerbacije promjena na koži uz svrbež pri čemu egzacerbacije variraju u jačini i trajanju. U nekih je bolesnika prisutan sezonski karakter bolesti s egzacerbacijama najčešće u proljeće i jesen (Lyons i sur., 2015; Lipozenčić i sur., 2011). Intenzivan svrbež je najzamorniji simptom bolesti, pogađa sve bolesnike i predstavlja značajan terapijski izazov za liječnike. Često je i prvi simptom koji se uoči. Svrbež potiče grebanje koje pak promiče daljnju upalu i povećava rizik od infekcije. Iako je najčešće prisutan tijekom cijelog dana, intenzivniji je noću te remeti san (Silverbeg i sur., 2016).

Za što je moguće objektivniju procjenu težine kliničke slike u istraživačke svrhe najčešće se koristi SCORAD indeks (engl. *Severity Scoring Atopic Dermatitis*) koji ocjenjuje objektivne (proširenost i intenzitet promjena) i subjektivne simptome (svrbež, nesanica) te svrstava bolest u jednu od tri kategorije prema intenzitetu (blagi, umjereni ili teški atopijski dermatitis) (Munivrana-Škvorc, 2014).

#### **1.1.4. Dijagnostika**

Dijagnoza atopijskog dermatitisa najčešće se postavlja na temelju detaljne osobne i obiteljske anamneze i detaljnog kliničkog pregleda (Werfel i sur., 2014). Hanifin i Rajka kriteriji, najpoznatiji dijagnostički kriteriji ustanovljeni 1980., zahtijevaju da 3 od 4 glavna kriterija i 3 od 24 sporedna kriterija budu zadovoljena. Iako su opsežni i često korišteni u kliničkim ispitivanjima, tako veliki broj kriterija rijetko se koristi u kliničkoj praksi (Eichenfield i sur., 2014a). Američka dermatološka akademija revidirala je 2003. kriterije Hanifina i Rajke i definirala 4 skupine kriterija koji se mogu primijeniti na sve dobne skupine. Prvi kriteriji koji moraju biti prisutni za postavljanje dijagnoze

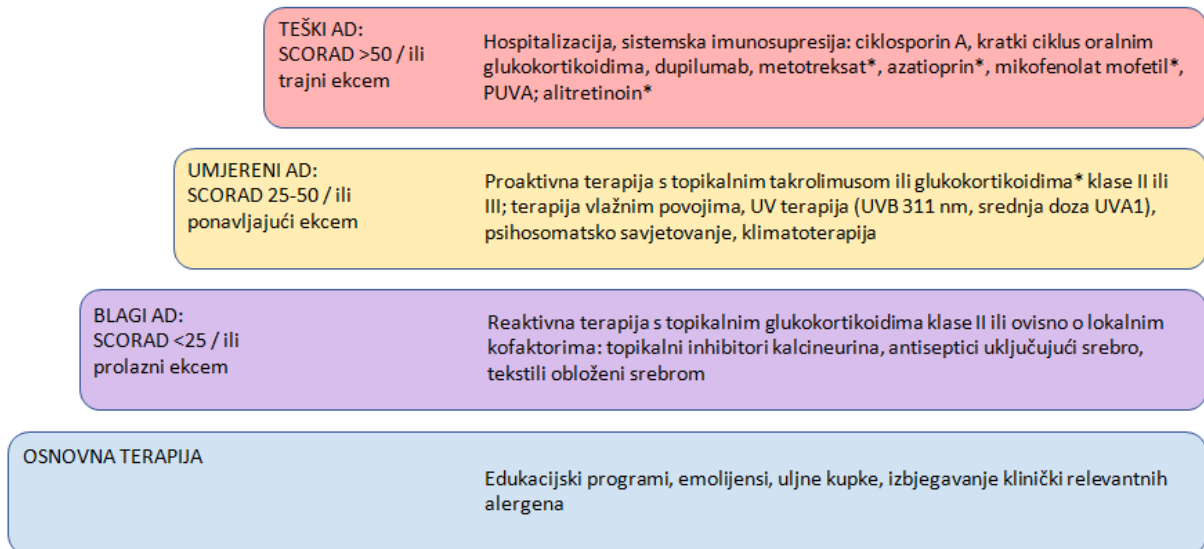
atopijskog dermatitisa su svrbež i ekcem tipične morfologije i distribucije ovisno o dobi i kroničnoj ili recidivirajućoj pojavnosti. Drugu skupinu čine kriteriji prisutni u većini slučajeva koji potvrđuju dijagnozu, a to su rani početak promjena, sklonost atopiji i suhoća kože. Treću skupinu kriterija čine stanja koja potpomažu dijagnozu, ali nisu strogo specifična za atopijski dermatitis, a četvrtu skupinu čine kriteriji koji isključuju atopijski dermatitis (seboroični dermatitis, kontaktni dermatitis, psorijaza itd.). Preporuka je da se dijagnoza postavlja na temelju gore navedenih seta kriterija iako u nekim slučajevima serumski IgE, epikutani test i genetičko testiranje mogu biti od pomoći da se isključe ostale kožne bolesti (Eichenfield i sur., 2014a).

Postavljanje dijagnoze svodi se na kliničku sliku jer trenutno ne postoji pouzdani biomarker koji može razlučiti atopijski dermatitis od drugih entiteta. Laboratorijski parametar koji se najčešće povezuje s atopijskim dermatitisom, povišen ukupni i/ili alergen specifični serumski IgE, nije prisutan u oko 20 % bolesnika. Postoji podjela bolesti na ekstrinzičnu i intrinzičnu grupu na temelju prisutnosti ili odsutstva povišenog IgE, iako ostaje kontroverzno da li je to tako. Neki pojedinci će kasnije razviti povišen IgE i novija istraživanja sugeriraju da je povišen IgE sekundarni fenomen. Otkriće novih podskupina T-limfocita, kao i novih citokina i kemokina, stvorili su prostor za nove potencijalne laboratorijske biomarkere. Međutim, do danas niti jedan nema pouzdanu osjetljivost niti specifičnost za atopijski dermatitis kako bi se opravdala opća klinička upotreba za dijagnostiku i praćenje bolesti (Eichenfield i sur., 2014a).

## **1.2. LIJEČENJE ATOPIJSKOG DERMATITISA**

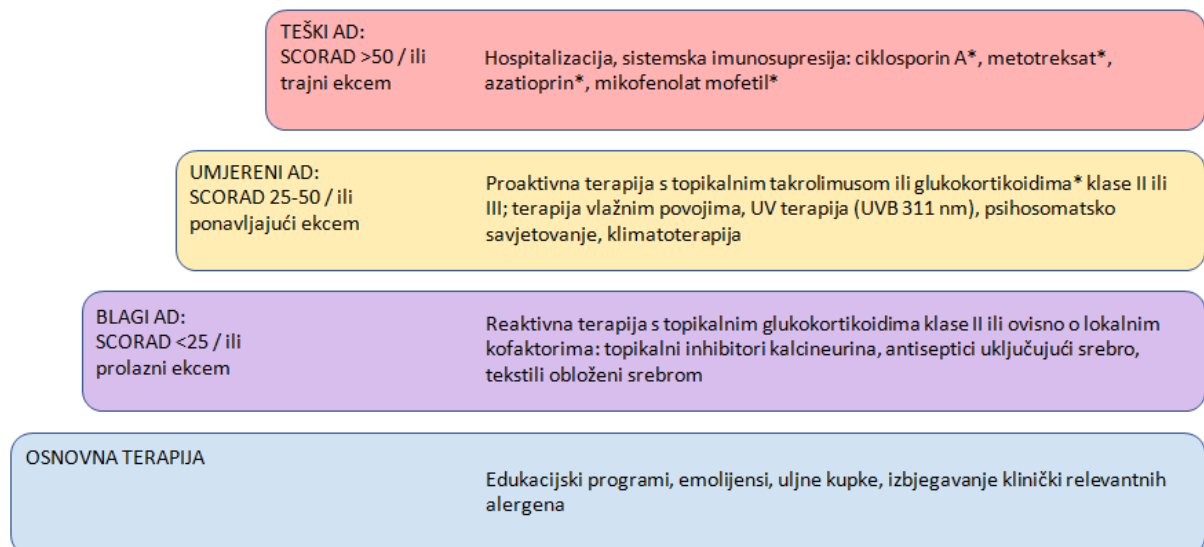
Cjelovit, individualan pristup liječenju atopijskog dermatitisa obuhvaća opće mjere odnosno edukaciju bolesnika, održavanje funkcije epidermalne barijere emolijensima uz izbjegavanje specifičnih i nespecifičnih provocirajućih čimbenika, zatim farmakološko liječenje (lokalno i sistemsko), fototerapiju, te ostale oblike liječenja (specifična imunoterapija i alternativna liječenja) (Wollenberg i sur., 2018a).

Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa objavile su razne organizacije diljem svijeta. NICE smjernice usmjerene su na liječenje djece do 12 godina. Revidirane su zadnje 2014. bez novih promjena u preporukama. Američka dermatološka akademija objavila je smjernice 2004., a ažurirane su 2014. Novije smjernice Europske akademije za dermatologiju i venerologiju objavljene su 2012. (Leung i Hon, 2015), a ažurirane 2018. (slika 1, 2) (Wollenberg i sur., 2018a i 2018b).



AD – atopijski dermatitis, SCORAD – engl. *Severity Scoring Atopic Dermatitis*, PUVA– akronim od psolaren + UVA  
\*korištenje lijeka izvan područja indikacija odobrenih od strane regulatornih tijela (engl. *off label*)

*Slika 1. Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa za odrasle (prilagođeno prema Wollenberg i sur., 2018a)*



AD – atopijski dermatitis, SCORAD – engl. *Severity Scoring Atopic Dermatitis*  
\*korištenje lijeka izvan područja indikacija odobrenih od strane regulatornih tijela (engl. *off label*)

*Slika 2. Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa za djecu (prilagođeno prema Wollenberg i sur., 2018a)*

Cilj liječenja je poboljšanje kvalitete života uz minimalizaciju potencijalnih nuspojava lijekova. Optimalna kontrola svih simptoma uključujući svrbež najbolje se postiže obnovom epidermalne barijere i kontrolom upalne komponente bolesti (Lyons i sur., 2015). Liječenje atopijskog dermatitisa treba biti prilagođeno svakom pojedinom bolesniku, uzimajući u obzir individualnu varijabilnost bolesti (Ring i sur., 2012a).

### **1.2.1. Opće mjere**

S obzirom da je atopijski dermatitis kronična bolest u kojoj se izmjenjuju razdoblja poboljšanja i pogoršanja, bolesnici i roditelji, u slučaju male djece, moraju biti dobro educirani o bolesti i liječenju. Važno je da bolesnici znaju prepoznati čimbenike pogoršanja ekcema (naučiti izbjegavati iritance i moguće alergene) te da redovito i na pravilan način njeguju kožu. Identifikacija individualnih provokacijskih faktora ključna je u liječenju atopijskog dermatitisa, a izbjegavanjem istih postižu se dulje faze remisije ili potpuno povlačenje simptoma. Bolesnici s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom trebaju provoditi prehranu eliminiranjem onih namirnica koje su ispoljile rane ili kasne kliničke reakcije nakon kontroliranog oralnog provokacijskog testa (Wollenberg i sur., 2018a).

Suha koža karakterističan je simptom atopijskog dermatitisa. Danas postoje znanstveni dokazi o genetički posredovanim anomalijama kožne barijere koje olakšavaju prodor alergena u kožu sa posljedičnom upalom. Najbolje definirana anomalija je manjak filagrina koji za posljedicu ima manjak molekula koje vežu vodu u koži. Osim toga, manjak intercelularnih lipida rožnatog sloja epidermisa i neadekvatan omjer sastavnica (kolesterol, masne kiseline i ceramidi) povećava transepidermalni gubitak vode (engl. *transepidermal water loss*, TEWL). Emolijensi su okosnica terapije održavanja i trebaju se koristiti često u dovoljnim količinama odnosno minimalno 250 g kreme/masti tjedno za odraslu osobu (oko 100 g u male djece i do 500 g za odrasle). Poželjno je koristiti uljne kupke i zamjene za sapune (Wollenberg i sur., 2018a).



### 1.2.2. Lokalna farmakološka terapija

Uspješna lokalna farmakološka terapija ovisi o tri temeljna principa: dovoljna jačina, dovoljna doza i ispravno nanošenje lijeka. Lokalni lijek uvijek treba nanositi na hidriranu kožu. Količina nanesenog protuupalnog lijeka treba pratiti *finger tip unit* (FTU) pravilo. FTU je količina istisnuta iz tube promjera vrha 5 mm izmjerena od distalnog pregiba do vrha kažiprsta (otprilike 0,5 g) i predstavlja odgovarajuću količinu za nanošenje na dva odrasla dlana tj. otprilike 2 % površine tijela odrasle osobe (Wollenberg i sur., 2018a).

Osnovu lokalne farmakološke terapije čine lokalni imunomodulatori: lokalni kortikosteroidi i inhibitori kalcineurina. Oni uz primarni protuupalni učinak djeluju i antipruritički. U slučaju superinfekcija u terapiju se uključuju i lokalni antimikrobni lijekovi (Ring i sur., 2012a). U SAD-u je 2016. odobren i lokalni inhibitor fosfodiesteraze-4 (PDE4), krisaborol 2 %-tna mast, za blagi do umjereni atopijski dermatitis za bolesnike starije od 2 godine (Li i sur., 2018).

Prema trenutno važećim europskim smjernicama polidokanol se može koristiti za smanjenje svrbeža kod bolesnika s atopijskim dermatitisom. Iako polidokanol nije odobren u Europi za atopijski dermatitis, dostupan je u OTC preparatima. Korištenje lokalnih antihistaminika u kontroli svrbeža ne preporuča se jer nema dovoljno dokaza koji sugeriraju učinkovitost (Wollenberg i sur., 2018a). Lokalni doksepin, triciklički antidepresiv, nije odobren za liječenje atopijskog dermatitisa u Europi, dok je FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) odobrila 5 %-tnu doksepin kremu za kontrolu svrbeža u odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom (Hong i sur., 2011). Daljnjim istraživanjima, prije nego postanu dio smjernica temeljenih na dokazima, razmatraju se i drugi ciljani agensi protiv svrbeža poput N-palmitoiletanolamina (agonist kanabinoidnih receptora) i kapsaicina (Ring i sur., 2012a).

Iako je kožna kolonizacija zlatnim stafilokokom prisutna u velikom postotku bolesnika s atopijskim dermatitisom (čak do 90 % kod umjerenih do teških oblika), dugoročna primjena lokalnih antibiotika ne preporuča se zbog rizika povećane rezistencije. Antiseptički tekstili imaju umjereni klinički utjecaj na atopijski dermatitis (Ring i sur., 2012a).

### **1.2.3. Fototerapija**

Većini bolesnika s atopijskim dermatitisom pomaže izlaganje suncu pa se umjetno UV zračenje često koristi u liječenju. Fototerapiju ne treba koristiti u djece mlađe od 12 godina. Pravilo je da se fototerapija koristi više za kronične lihenificirane oblike nego za akutne faze bolesti (Ring i sur., 2012b). Najveći nedostatak fototerapije jest redoviti odlazak dermatologu tri do pet puta tjedno, a tretman se ponekad mora provoditi kroz dugi vremenski period (6-12 tjedana) (Berth-Jones i sur., 2002). Terapija uskospektralnim UVB zračenjem (valne duljine 311 nm) preferira se pred širokospektralnim UVB zračenjem. Visoke doze UVA1 preferiraju se za ozbiljnije faze bolesti (Ring i sur., 2012b). Kombinacija psolarena i UVA (PUVA) također može biti učinkovita, ali ima slične nedostatke kao i UVB zračenje, te nije metoda prvog izbora. Također postoji rizik od karcinogeneze s visokim kumulativnim dozama fototerapije, posebice PUVA (Berth-Jones i sur., 2002).

### **1.2.4. Sistemska farmakološka terapija**

Sistemska farmakološka terapija je terapija izbora za teže refraktorne oblike bolesti za podskupinu odraslih i pedijatrijskih bolesnika u kojih optimizirani lokalni režimi liječenja ili fototerapija ne postižu zadovoljavajuću kontrolu bolesti (Sidbury i sur., 2014). Koristi se sustavno imunosupresivno liječenje oralnim imunomodulatorima; zatim oralna antibiotska terapija i oralni antihistaminici. Biološka terapija najnovija je opcija liječenja i predstavlja terapijsku opciju za određene skupine bolesnika (Ring i sur., 2012a i 2012b). U SAD-u i Europi 2017. je odobrena primjena dupilumaba, monoklonskog protutijela koje inhibira interleukin-4 (IL-4) i interleukin-13 (IL-13), za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u odraslih (Wollenberg i sur., 2018b).

Oralne glukokortikoide, iako se često koriste u liječenju atopijskog dermatitisa, zbog kratkoročnih i dugoročnih nuspojava trebalo bi izbjegavati. Kratki ciklusi oralnih glukokortikoida mogu se primijeniti kako bi se suzbile egzacerbacije u bolesnika s teškim atopijskim dermatitisom (Werfel i sur., 2014).

Bolesnici s atopijskim dermatitisom imaju predispoziciju za sekundarne bakterijske, virusne i gljivične infekcije. Sistemska terapija antibioticima može se preporučiti za bolesnike s klinički dokazanom bakterijskom infekcijom (Wollenberg i sur., 2018b).

Oralni antihistaminici se često koriste u praksi u pokušaju da se olakša svrbež i poboljša kvaliteta života bolesnika, međutim nedovoljno je dokaza koji bi poduprli preporuku da se koriste u liječenju atopijskog dermatitisa (Sidbury i sur., 2014).

Alergen-specifična imunoterapija može imati dobar učinak u određenih bolesnika s dokazanom visokom preosjetljivošću na inhalacijske alergene, osobito grinje kućne prašine (Leung i Hon, 2015).

Interferon gama (IFN- $\gamma$ ) je u kliničkim ispitivanjima pokazao varijabilan i umjeren učinak u liječenju atopijskog dermatitisa u odraslih bolesnika, međutim nedovoljno je kontroliranih opažanja i empirijskog znanja koje bi potvrdilo učinkovitost IFN- $\gamma$  iz kliničkih ispitivanja te nije dio smjernica za liječenje atopijskog dermatitisa (Ring i sur., 2012b).

Iako postoje podaci o intravenskoj primjeni imunoglobulina G u bolesnika s teškim atopijskim dermatitisom trenutno nije dio preporuka za liječenje atopijskog dermatitisa u smjernicama (Boguniewicz i sur., 2017).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada je istražiti ulogu imunomodulatora u terapiji atopijskog dermatitisa, odnosno saznanja o njihovoj učinkovitosti, prednostima i nedostacima u odnosu na druge lijekove koji se koriste u terapiji.

Također, cilj rada je na temelju prikupljenih podataka opisati postojeće terapijske opcije, dosadašnja saznanja o potencijalnim problemima u terapiji, kao i buduće izazove u razvoju još uspješnijih imunomodulatora.

Atopijski dermatitis sveprisutna je kronična bolest koja u velikoj mjeri utječe na kvalitetu života bolesnika što dovodi do značajnih socijalnih, ekonomskih i zdravstvenih troškova. Bolest je čija terapija predstavlja veliki izazov za zdravstveni sustav već desetljećima. Atopijski dermatitis ne može se izliječiti, ali brza, učinkovita i sigurna terapija uvelike smanjuje simptome i poboljšava kvalitetu života pri čemu je nužna adherencija bolesnika.

Ovaj rad pomoći će ljekarnicima u razumijevanju terapije atopijskog dermatitisa i omogućiti im da pruže kvalitetniju ljekarničku skrb te posljedično osiguraju bolju adherenciju bolesnika.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Kao materijal za izradu ovog teorijskog rada poslužili su znanstveni članci koji daju pregled terapijskih opcija u liječenju atopijskog dermatitisa s naglaskom na ulogu imunomodulatora.

Ciljano su pretražene baze PubMed, Science Direct i baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode. Ključni pojmovi u pretraživanju uključivali su: atopijski dermatitis, smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa, imunomodulatori, lokalna primjena imunomodulatora, mehanizam djelovanja imunomodulatora, nuspojave, prednosti i sigurnost primjene imunomodulatora, adherencija bolesnika s atopijskim dermatitisom, registrirani lijekovi u terapiji atopijskog dermatitisa u RH i buduća istraživanja na području terapije atopijskog dermatitisa.

Dodatna pretraživanja provedena su putem specifičnih naziva gotovih lijekova koji sadrže imunomodulatore obuhvaćene ovim specijalističkim radom. Također za bolje razumijevanje kliničkog pristupa bolesti kontaktirani su liječnici specijalisti iz područja dermatologije odnosno pedijatrijske dermatologije.

## 4. RASPRAVA

### 4.1. IMUNOSNA PODLOGA ATOPIJSKOG DERMATITISA

Koža je kompleksan organ koji, osim što osigurava barijeru od vanjskog okoliša, služi kao arena za široku paletu imunskih procesa uključujući obranu od infekcija, tumorski imunitet, autoimunost i alergije. Barijerna funkcija kože od ključne je važnosti. Jednom kad se prekine, nastupa brz, ali nespecifičan odgovor urođenog imuniteta, proces koji se bazira na prepoznavanju i vlastitih i stranih signala opasnosti i predstavlja prvotni alarm. Nakon toga može biti potreban sporiji, ali specifičan odgovor stečenog imuniteta kako bi se eliminirao patogen. Osim što pruža zaštitu od invazije patogena, u koži se odvijaju upalni odgovori poput alergije, koja se najvjerojatnije razvila kao zaštita od prodora parazita, a može sudjelovati u razvoju bolesti. Ispravno funkcioniranje kože u ovim ulogama zahtijeva komunikaciju i suradnju između velikog broja različitih tipova stanica uključujući keratinocite, fibroblaste, dendritične stanice, makrofage, NK (engl. *natural killer*) stanice, mastocite, T-limfocite i dr. (Richmond i Harris., 2014).

Većina stanica stečenog imuniteta u koži su T-limfociti (T-stanice) različitih podvrsta. T-limfociti djeluju kao pomoćne Th (engl. *T-helper*) stanice (sa specifičnim staničnim diferencijacijskim antigenima CD4+), zatim citotoksične Tc stanice (sa specifičnim staničnim diferencijacijskim antigenima CD8+) te regulatorne Treg stanice. Th stanice se dalje diferenciraju izvan timusa za vrijeme upalnog odgovora u više fenotipova (Th1, Th2 i dr.) koji se razlikuju prema citokinima koje sintetiziraju. Diferencijacija u fenotipove ovisi o prirodi antigena (paraziti, virusi, bakterije, ekstra i intracelularni organizmi). Th1 stanice izlučuju citokine koji stimuliraju proliferaciju i diferencijaciju T-limfocita i NK stanica i igraju važnu ulogu u staničnoj imunosti i eliminaciji intracelularnih patogena. Th1 podskupina karakteristično izlučuje IFN- $\gamma$ , te interleukine (IL) IL-2 i IL-12. Th2 odgovor je pak važan u obrani od velikih ekstracelularnih organizama poput parazita oslobađajući IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13 koji stimuliraju B-limfocite odgovorne za humoralnu imunost (Patil i sur., 2012; Abdallah i sur., 2017). Ozbiljne posljedice nastupaju kad se poremeti ravnoteža između Th1 i Th2 imunskog

odgovora. Favorizirani Th1 odgovor može se povezati s autoimunim i kroničnim upalnim bolestima poput psorijaze, dok favorizirani Th2 odgovor može dovesti do alergijskih bolesti poput atopijskog dermatitisa. Nedavno su identificirane dvije nove podskupine CD4+ stanica: Th17 i Th22. Th17 stanice izlučuju IL-17 i IL-22 i promoviraju imunost protiv različitih gljivičnih i bakterijskih infekcija, dok Th22 stanice izlučuju IL-22, ali ne izlučuju IL-17 niti IFN- $\gamma$ . Brojni kožni poremećaji uzrokovani su poremećajem u regulaciji Th17 i Th22 imunogenog odgovora poput psorijaze i atopijskog dermatitisa. Th17 odgovor, kao i Th1 odgovor, može promicati autoimunost (Abdallah i sur., 2017; Richmond i Harris, 2014).

Patogeneza atopijskog dermatitisa izuzetno je složena i nije do kraja razjašnjena, ali pretpostavlja se da je bolest rezultat kompleksne interakcije između nedostataka u funkciji kožne barijere, narušene imunosne regulacije te okolišnih čimbenika (Kapur i sur., 2018).

Atopijski dermatitis je povezan s oštećenom epidermalnom barijerom i alergijskom upalom u koži pojedinca čija genetska pozadina rezultira predispozicijom za atopiju. Iako se smatra da je doprinos gena razvoju atopijskog dermatitisa otprilike 80 %, nije poznat zajednički uzrok za klinički fenotip atopijskog dermatitisa (Lyons i sur., 2015). Disfunkcija epidermalne barijere povezana je s poremećajem u sintezi strukturnih proteina, povećanom ekspresijom serinskih proteaza i smanjenom aktivnosti inhibitora proteaza. Od navedenog ključna je mutacija u genu za filagrin (bazni protein rožnatog sloja koji povezuje keratinska vlakna) koja rezultira poremećajem u strukturi i funkciji epidermalne barijere koji se između ostalog očituje povećanim transepidermalnim gubitkom vode i u konačnici suhom kožom. Nadalje, smanjen je prirodni faktor vlaženja (engl. *natural moisturizing factor*, NMF) koji nastaje razgradnjom filagrina, a ključan je za zadržavanje vode u epidermisu i sprječavanje formiranja praznina između korneocita čineći kožu otpornom za proboj alergena i iritansa. *FLG* gen je dio epidermalnog diferencijacijskog kompleksa (engl. *epidermal differentiation complex*, EDC) na kromosomu 1q21. Mutacije u *FLG* genu prisutne su u otprilike 30-50 % bolesnika s atopijskim dermatitisom i povezane su s karakterističnim ranim nastupom simptoma i povišenim

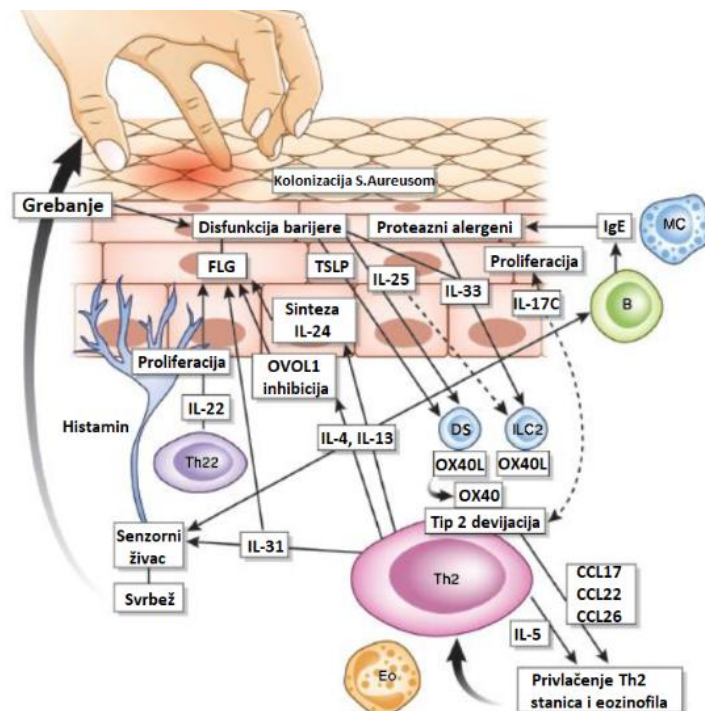
vrijednostima IgE protutijela u serumu te s čestom perzistencijom bolesti i u odrasloj dobi. Produkti razgradnje filagrina određuju pH rožnatog sloja, pri čemu smanjena količina metabolita filagrina uzrokuje porast pH vrijednosti rožnatog sloja i sekundarnu aktivaciju serinskih proteaza koje su nužne za ispravnu deskvamaciju rožnatog sloja degradacijom korneodezmosoma. Njihova aktivnost u atopijskom dermatitisu povezana je i s mutacijama gena koji kodiraju njih i njihove inhibitore. Limfoepitelni inhibitor serinske proteaze tip 5 (LEKTI), važan je inhibitor serinskih proteaza kodiran SPINK 5 genom, a mutacije se očituju smanjenom ekspresijom LEKTI-a i povećanom aktivnosti serinskih proteaza i proces deskvamacije počinje već u dubljim slojevima epidermisa, a rezultira destrukcijom dezmosoma i povećanom permeabilnosti kože (Pelc i sur., 2018; Lyons i sur., 2015). U koži bolesnika s atopijskim dermatitisom uočena je smanjena količina ceramida kao i antimikrobnih peptida poput katelicidina koji su prva linija obrane kože od infektivnih agensa i može objasniti podložnost infekcijama bolesnika s atopijskim dermatitisom (Kapur i sur., 2018). Smanjena ekspresija epidermalnog kladina-1, transmembranskog proteina, komponente čvrstih međustaničnih spojeva (engl. *tight junctions*), također pridonosi oštećenju epidermalne barijere (Kanchongkittiphon i sur., 2015). Te nepravilnosti uzrokuju povećanu penetraciju alergena i mikroba u kožu. Zna se da akutno oštećena barijera putem aktiviranih keratinocita i dendritičnih stanica potiče Th2 upalni odgovor u koži putem proupalnih citokina: timusnog stromalnog limfopoetina (engl. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP) (citokina porijeklom iz keratinocita), zatim IL-25, IL-33, te kroz povećano stvaranje kemokina CCL17 (engl. *thymus-and activation-regulated chemokine*, TARC) koji je povezan s povećanom proliferacijom keratinocita. Ti upalni medijatori zajedno promoviraju stvaranje IgE-protutijela i sistemske upalne odgovore koje za posljedicu imaju pruritičnu kožu s naglašenom upalom. Nadalje, serinske proteaze vezanjem na receptor na keratinocitima induciraju sintezu TSLP-a koji dalje promovira upalu (Kapur i sur., 2018; Rerknimitr i sur., 2017).

Oštećena barijera i kožna upala zbog poremećenog imunskog odgovora ključni su za razvoj atopijskog dermatitisa. Početni okidač međutim i dalje je predmet rasprava. Iako tzv. *null* mutacija (potpuni gubitak funkcije gena) *FLG* gena predstavlja najveći rizik za razvoj bolesti, 60 % pojedinaca



koji nose mutaciju nemaju simptome, dok značajan udio bolesnika nema mutaciju *FLG* gena. Dakle, iako je oštećena funkcija barijere u podlozi atopijskog dermatitisa, nužni su i imunosni faktori za manifestaciju bolesti (Rerknimitr i sur., 2017 ). Kromosom 5q31-33 ima potencijalnu ulogu u razvoju disfunkcije imunosne regulacije, jer sadrži porodicu gena za IL-3, IL-4, IL-5 i IL-13 koji pripadaju profilu Th2 imunosnog odgovora i diktiraju razvoj upale u atopijskom dermatitisu. Dakle, postoji veza između imunosnih i strukturnih disfunkcija, zajedno s procesom keratinizacije unutar kožne barijere (Pelc i sur., 2018). Imunosni odgovor u podlozi bolesti dodatno promovira oštećenje barijere. U akutnoj fazi Th2 citokini su odgovorni za smanjenje barijernih proteina neovisno o mutaciji gena za filagrin (Werfel i sur., 2014). IL-4 i IL-13 mogu direktno modulirati filagrin. Oni značajno inhibiraju ekspresiju filagrina ometanjem OVOL1, transkripcijskog faktora za ekspresiju filagrina. Ovaj put ometanja ekspresije filagrina vjerojatno je značajniji od same mutacije *FLG* gena. Dodatno, IL-13 potiče keratinocyte na lučenje IL-24 koji također inhibira ekspresiju filagrina (Furue i sur., 2019). IL-10, IL-4 i IL-13 smanjuju ekspresiju antimikrobnih peptida u keratinocitima (Lyons i sur., 2015). Pretpostavlja se da povećana ekspresija citokina karakterističnih za Th2 profil (IL-4, IL-13) kod bolesnika s atopijskim dermatitisom dovodi do porasta aktivnosti serinskih proteaza. Dodatno, TNF- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor alpha*) zajedno s Th2 karakterističnim citokinima povećava otpuštanje citokina TSLP-a koji je ključan za razvoj alergijske upale u atopijskom dermatitisu i ograničava sintezu dugolančanih slobodnih masnih kiselina, čime pogoduje oštećenju lipidne kožne barijere. Nedostatak filagrina povećava ekspresiju TSLP-a koji pak, zajedno s IL-25, aktivira dendritične stanice koje ekspimiraju OX40L (OX40 ligand). Alergeni s proteaznom aktivnosti cijepaju IL-33 u aktivnu formu i potiču ekspresiju OX40L na urođenim limfoidnim stanicama tipa 2 (engl. *type 2 innate lymphoid cells*, ILC2). Povezivanjem OX40 (receptor izražen na aktiviranim T-stanicama) i OX40L potiče se diferencijacija upalnih Th2 stanica i daljnje stvaranje proupalnih citokina. IL-17C je uključen u proliferaciju keratinocita i potencijalni je stimulator tipa 2 imunosnog odgovora. IFN- $\gamma$  igra važnu ulogu u otpuštanju citokina i kemokina iz keratinocita (Pelc i sur., 2018; Furue i sur., 2019). Pretpostavlja se da IL-22 ima ulogu u indukciji epidermalne hiperplazije. IL-31 uzrokuje

egzacerbacijski svrbež u bolesnika s atopijskim dermatitisom, a sve mehaničke traume (poput grebanja kože zbog svrbeža), izlaganje okolišnim alergenima i bakterijskim infekcijama značajno povećavaju ekspresiju TSLP-a, IL-25 i IL-33 čime se pojačava Th2 ovisan odgovor (Pelc i sur., 2018; Kanchongkittiphon i sur., 2015). Potaknuti Th2 citokinima, B-limfociti sintetiziraju IgE. U ranom djetinjstvu naglašen Th2 odgovor korelira s povišenim ukupnim (RIST) ili alergen-specifičnim IgE (RAST). Disfunkcija kožne barijere kao posljedica mutacije *FLG* gena i pojačana kolonizacija zlatnim stafilokokom pridonose progresiji bolesti i nenormalnom stvaranju IgE. IgE autoreaktivnost u podlozi atopijskog dermatitisa trenutno je predmet istraživanja (Furue i sur., 2017). Antigen prezentirajuće stanice (Langerhansove stanice i upalne dendritične epidermalne stanice) u povećanom su broju u koži oboljelih i na površini imaju receptor visokog afiniteta za IgE (FcεRI), a mogu migrirati u limfne čvorove i stimulirati naivne T-limfocite te tako povećati ukupan broj Th2 stanica (Murat-Sušić, 2007). Sve navedeno složen je niz međusobno ovisnih događaja koji objašnjavaju kronično-recidivirajući tijek atopijskog dermatitisa (slika 3).



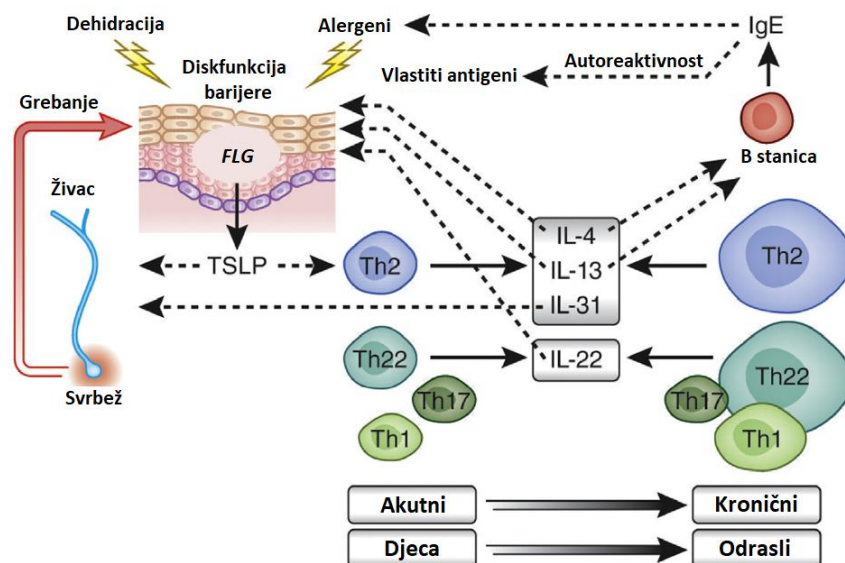
MC – mastocit, DS – dendritična stanica, B – B-limfocit, Eo – eozinofil, ILC2 – urođena limfoidna stanica tipa 2, FLG – filagrin, TSLP – timusni stromalni limfopoetin, IL – interleukin, CCL – engl. *chemokine ligand*, OVOL1 – engl. *ovo like transcriptional repressor 1*, OX40L – OX40 ligand, IgE – imunoglobulin E

Slika 3. Patogeneza atopijskog dermatitisa (prilagođeno prema Furue i sur., 2019)

Danas se atopijski dermatitis smatra bolesti u čijoj podlozi dominiraju T-stanice. Iako ga karakterizira jaki tip 2 imunski odgovor, atopijski dermatitis je puno heterogenija bolest s aktivacijom Th2, Th17, Th22 i Th1 imunskih puteva, ovisno o podtipu bolesti. Za razumijevanje kompliciranih imunskih mehanizama nisu dovoljni animalni modeli već je potrebna karakterizacija na ljudima. Strategija za razumijevanje patogeneze i aktiviranih citokina jest provođenje kliničkih ispitivanja sa širokim spektrom specifičnih imunskih antagonista (Brunner i sur., 2017).

Iako je povećana koncentracija IL-4 i IL-13 u atopijskom dermatitisu s lezijama i bez lezija prvotno opisana 1994., tek je nedavno utvrđena učinkovitost dupilumaba, IL4R antagonista, kao nedvojbena klinički dokaz za važnost tipa 2 imunskog odgovora u podlozi bolesti. U akutnim lezijama bolesnika pojačan je Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31) imunski odgovor. Od svih Th2 imunskih medijatora, IL-4 i IL-13 imaju ključnu ulogu u patogenezi atopijskog dermatitisa. Povećane su im koncentracije i u akutnom i u kroničnom obliku bolesti. Nedavno je otkriveno da ILC2, nađene u povećanom broju u lezijama bolesnika s atopijskim dermatitisom, također sintetiziraju Th2 citokine. Sam IL-17 pokazuje antimikrobna svojstva, međutim ta svojstva su inhibirana u prisustvu IL-4 i/ili IL-13. Činjenica da IL-4/IL-13 posredovana upala može onemogućiti ključne Th1 (IFN $\gamma$ ) i Th17 (IL-17) ovisne obrambene mehanizme kože, kao i klinička djelotvornost dupilumaba, dokazuju centralnu ulogu IL-4 i IL-13 u razvoju bolesti (Brunner i sur., 2017).

Th17 imunski odgovor kontinuirano je povišen i u akutnom i kroničnom atopijskom dermatitisu (Brunner i sur., 2017). Th22 signal je zajedno s Th2 signalom pojačan u akutnim lezijama, i dodatno raste u kroničnim lezijama uz porast Th1 signala, odnosno uz paralelnu aktivaciju Th1 signala, vjerojatnije nego da je prisutan samo Th1 odgovor. Pojačan Th2 odgovor prisutan je i kod djece i kod odraslih, dok je Th1 odgovor smanjen kod djece, a Th22 odgovor pojačan kod odraslih (Slika 4.) (Furie i sur., 2017).



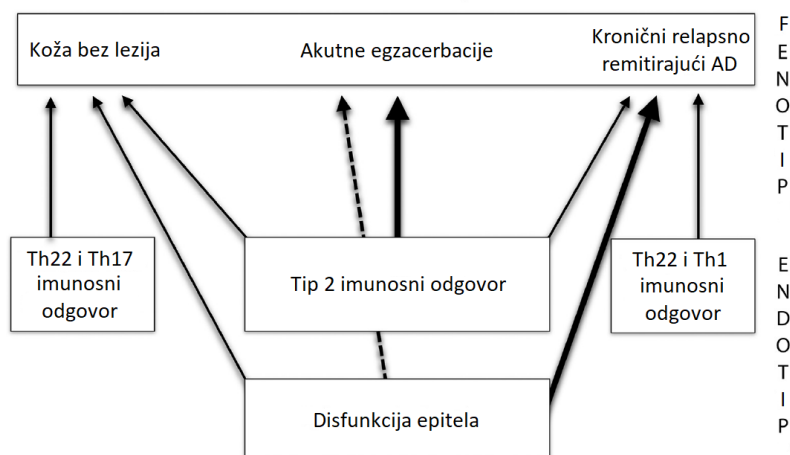
FLG – gen za filagrin, TSLP – timusni stromalni limfopoetin, IL – interleukin, IgE – imunoglobulin E

Slika 4. Th komponente imunskog odgovora u akutnom i kroničnom atopijskom dermatitisu, u djece i odraslih (prilagođeno prema Furue i sur., 2017)

Atopijski dermatitis može se podijeliti u dva tipa: ekstrinzični i intrinzični. Bolesnici s ekstrinzičnim oblikom tipično imaju povišene vrijednosti IgE protutijela, mutacije *FLG* gena, a bolest nastupa u ranijoj dobi i prevladava Th2 dominantni imunski odgovor. Intrinzični bolesnici uobičajeno nemaju povišene vrijednosti IgE protutijela, nemaju mutacije *FLG* gena, a bolest se javlja u odrasloj dobi i povezana je u većoj mjeri s Th17 i Th22 imunskim odgovorom u odnosu na ekstrinzične bolesnike (Rerknimitr i sur., 2017).

Općenito je prihvaćeno da su kliničke razlike u terapijskom odgovoru ili tijeku bolesti kroz vrijeme povezane s varijacijama u genetičim, farmakološkim, fiziološkim, biološkim i imunskim mehanizmima koji stvaraju podskupine fenotipova bolesti nazvani endotipovi. Upravo se razmatranjem razlike u terapijskom odgovoru na temelju endotipa može razvijati precizna odnosno personalizirana medicina sa specifičnom, ciljanom terapijom. Europska akademija alergologije i kliničke imunologije i Američka akademija alergije, astme i imunologije u cilju harmoniziranja europskog i američkog pristupa liječenju atopijskih bolesti pokrenuli su projekt s gore spomenutom temom. U slučaju atopijskog dermatitisa, za razliku od astme, tek su začeci razvoja personalizirane medicine i molekularne taksonomije temeljene na biomarkerima. Personalizirana medicina ključna je

za liječenje atopijskog dermatitisa jer bolest varira od potpune remisije, do relapsa te do jako teških oblika bolesti udruženih s komorbiditetima (astma, alergijski rinitis). Predložena su dva endotipa atopijskog dermatitisa: tip 2 (Th2) imunskog odgovora i ne - tip 2 imunskog odgovora (slika 5). Naime, postoje 3 glavna fenotipa atopijskog dermatitisa: koža bez lezija, akutne egzacerbacije i kronični relapsno-remitirajući atopijski dermatitis. Tip 2 imunski odgovor prisutan je kod sva tri fenotipa, sa vrhuncem u akutnim egzacerbacijama. Th22 i Th17 odgovori nadovezuju se na Th2 odgovor u poremećenom imunskom odgovoru prisutnom u koži bez lezija, dok su Th22 i Th1 imunski odgovori izraženi kod bolesnika s kroničnim atopijskim dermatitisom. Epitelna disfunkcija je ključni mehanizam udružen s poremećenim imunskim odgovorom u koži bez lezija i u bolesnika s kroničnim atopijskim dermatitisom i sudjeluje u pojavi akutnih egzacerbacija. Trenutni pristup liječenju još uvijek slijedi princip “jedna veličina pristaje svima”, koriste se emolijensi i protuupalni lijekovi iako se otvaraju mogućnosti za individualni pristup liječenju. Sve je veći broj bioloških lijekova koji ciljano djeluju na dobro definirane citokine i imunske puteve u podlozi atopijskog dermatitisa. Također, važno je razmotriti potrebu za validiranim biomarkerima u praćenju terapijskog odgovora (Muraro i sur., 2016).



AD – atopijski dermatitis

Slika 5. Potencijalni endotipovi atopijskog dermatitisa (prilagođeno prema Muraro i sur., 2016)

Zanimljiva zagonetka atopijskog dermatitisa jest činjenica da značajan broj djece (čak do 70%) doživi prirodnu remisiju bolesti prije puberteta. Točan mehanizam u pozadini remisije nije još utvrđen, a

možda će predstavljati obećavajući terapijski pristup u budućnosti. Induciranje imunosne tolerancije oponašajući imunosne mehanizme odgovorne za prirodno povlačenje simptoma bila bi idealna metoda za postizanje remisije u bolesnika s atopijskim dermatitisom (Nahm, 2015).

## **4.2. IMUNOMODULATORI U LIJEČENJU ATOPIJSKOG DERMATITISA**

Imunomodulatori su svi lijekovi koji djeluju na imunosni sustav odnosno modificiraju imunosni odgovor organizma. Oni mogu djelovati ili kao imunostimulatori odnosno lijekovi koji potiču imunosnu reakciju ili kao imunosupresivi odnosno lijekovi koji sprječavaju ili umanjuju imunosnu reakciju. Neki od njih mogu ispoljavati oba svojstva ovisno o tome na koji dio imunosnog sustava djeluju. S obzirom da je atopijski dermatitis bolest u čijoj osnovi stoji pretpostavljeni mehanizam prejakog imunosnog odgovora u liječenju se primjenjuju imunosupresivi (Patil i sur., 2012).

Osnovne zajedničke nuspojave ove skupine lijekova uključuju povećanu sklonost organizma prema infekcijama i povećani rizik od razvoja karcinoma (Krensky i sur., 2011).

Otkriveno je mnogo novih malih molekula s imunosupresivnim djelovanjem. One su razvijene prvenstveno za kliničku upotrebu kod transplantacije organa da bi se spriječilo odbacivanje transplantata. Za vrijeme kliničkih ispitivanja u transplantacijskoj medicini, primijećeno je da neke od tih molekula imaju terapijski učinak u upalnim kožnim poremećajima. Posljedično, veliki broj kliničkih ispitivanja proveden je u području imunomodulatorne terapije dermatoloških bolesti kako bi se procijenila sigurnost i učinkovitost tih novih lijekova (Assmann i Ruzicka., 2002).

Kao imunomodulatori u liječenju atopijskog dermatitisa primjenjuju se klasični sintetski imunosupresivi: glukokortikoidi, inhibitori kalcineurina (ciklosporin, takrolimus, pimekrolimus), citostatici antimetaboliti (azatioprin, metotreksat) i mikofenolat mofetil, a u novije vrijeme biološki lijekovi te nove male molekule.

#### 4.2.1. GLUKOKORTIKOIDI

Glukokortikoidi su bili prve hormonske tvari s prepoznatim limfolitičkim svojstvima. Ometaju funkciju makrofaga i T-limfocita, inhibiraju sintezu i djelovanje citokina, a smanjuju i humoralnu obrambenu funkciju. Zbog svog imunosupresivnog i protuupalnog djelovanja te modulacije alergijske reakcije glukokortikoidi su korisni u liječenju velikog broja stanja (Lake i sur., 2012).

Kortikosteroidi se koriste kao imunosupresivni lijekovi od 1949. kada je sintetski kortizon prvi puta korišten u liječenju reumatoidnog artritisa. Ubrzo nakon toga, 1952., razvijen je hidrokortizon acetat, prvi kortikosteroid za lokalnu primjenu, čime je započela nova era u dermatološkoj terapiji. Kortikosteroidi se koriste u liječenju velikog broja raznih dermatozia i iako je prošlo više od pola stoljeća od njihovog otkrića i danas predstavljaju osnovu dermatološke terapije (Sauder, 2004; Lipozenčić i Gorgievska Sukarovska, 2007).

Kortikosteroidi djeluju protuupalno, antiproliferativno, imunosupresijski i vazokonstriksijski. Mehanizam djelovanja je kompleksan i odvija se na više razina. Kortikosteroidi mogu djelovati direktno na razini transkripcije. Najprije u citoplazmi stanice, zajedno s kortikosteroidnim receptorom čine tzv. kortikosteroid-receptor kompleks, koji premještanjem u jezgru stanice potiče ili inhibira transkripciju gena. Smatra se da djeluju kroz indukciju lipokortina, proteina koji inhibira fosfolipazu A2 i posljedično sintezu leukotrijena i prostaglandina (Sauder, 2004; Lipozenčić i Gorgievska Sukarovska, 2007). Kortikosteroidi mogu i indirektno djelovati na transkripciju ciljnih gena blokiranjem učinka drugih čimbenika. Tako npr. povećavaju koncentraciju jezgrina inhibitornog faktora I $\kappa$ B $\alpha$  ekspresijom gena za I $\kappa$ B $\alpha$ . I $\kappa$ B $\alpha$  se veže na proupalni transkripcijski faktor nuklearni faktor - $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) i sprječava njegov ulazak u jezgru te tako onemogućava vezanje za promotorska mjesta i daljnju transkripciju gena. Tako kortikosteroidi blokiraju sintezu proteina alternativnim putem koji ne uključuje kortikosteroidni receptor (Marsland i Griffiths, 2004). Djelovanjem na sintezu proupalnih citokina kao što su IL-1, IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$  i TNF- $\alpha$  te stimulacijom stvaranja antiinflamatornih citokina kao što su transformirajući faktor rasta (engl. *transforming growth factor*,

TGF) i IL-10, djeluju na ravnotežu Th1 i Th2 imunskog odgovora. Učinak kortikosteroida uključuje i inhibiciju dilatacije kapilara te sprječavanje stvaranja edema u dermisu, te smanjenu propusnost krvnih žila i kemotaksiju leukocita na mjesto upale (Sauder, 2004; Lipozenčić i Gorgievska Sukarovska, 2007). Sveukupni učinak je modulacija upale na mnogim razinama u raznim tipovima stanica (Marsland i Griffiths, 2004).

Lokalni kortikosteroidi prva su linija protuupalnog liječenja atopijskog dermatitisa, i za odrasle, i za djecu, i konkretno se u liječenju atopijskog dermatitisa koriste preko 60 godina. Općenito su standard s kojim se uspoređuju druge lokalne protuupalne terapije. Povoljno djeluju na akutne i kronične simptome bolesti te na svrbež. Međusobno su slabo uspoređivani te nema podataka koji bi sugerirali kako je jedan ili više njih učinkovitiji od drugih. Lokalni kortikosteroidi su preporuka u liječenju bolesnika koji s adekvatnom njegom kože emolijensima nisu postigli zadovoljavajuću kontrolu bolesti (Eichenfield i sur., 2014b).

Kada se koriste racionalno i ispravno, glukokortikoidi su sigurni i učinkoviti u liječenju čestih upalnih bolesti kože poput atopijskog dermatitisa. Nažalost, njihova upotreba ograničena je zbog njihovog osebujnog profila nuspojava. Kad se primjenjuju lokalno bez opreza, mogu izazvati atrofiju kože, teleangiektazije, hipertrichoze i strije. Rizik nuspojava veći je ako se koriste kortikosteroidi jačeg djelovanja, pod okluzijom, na tanjim dijelovima kože i kroz duži period (Leung i Hon, 2015). Primjenom lokalnih kortikosteroida moguće su i sistemske nuspojave, a uključuju Cushingov sindrom, intoleranciju glukoze, osteoporozu, adrenokortikalnu supresiju, smanjenje rasta, edem, hipertenziju, kataraktu i glaukom. Uglavnom nastaju nakon duže uporabe vrlo jakih kortikosteroida na većim površinama. Zbog većeg odnosa površine kože i tjelesne mase, u djece svi kortikosteroidi mogu izazvati sistemske nuspojave bez obzira na jačinu (Lipozenčić i Gorgievska Sukarovska, 2007).

Trenutni terapijski pristup ne liječi bolest već se fokusira na kontrolu i smanjenje problematičnih simptoma. S obzirom da je atopijski dermatitis kronična bolest koja zahtijeva liječenje dugi niz godina, takve terapije moraju biti sigurne i dobro podnošljive. Iako su glukokortikoidi učinkoviti,



zabrinutost zbog potencijalnih nuspojava dovela je do raširene kortikofobije i slabe adherencije. Dodatno, mali broj glukokortikoida je odobren za djecu ispod 2 godine, a i tada samo kroz 3-4 tjedna (Luger i sur., 2015).

Kada je riječ o lokalnoj terapiji atopijskog dermatitisa, lokalni kortikosteroidi i dalje su zlatni standard liječenja. Kako bi se terapija što bolje individualizirala, lokalni kortikosteroidi su danas dostupni u širokom spektru jačine djelovanja, farmaceutskih oblika i doza (Berth-Jones i sur., 2002). Prilikom izbora lokalnog kortikosteroida, treba uzeti u obzir nekoliko faktora uključujući potentnost lijeka, formulaciju, dob bolesnika i područje tijela na koje će se lijek nanositi. Sama podjela lokalnih kortikosteroida prema jačini djelovanja zasniva se na njihovu vazokonstriksijskom djelovanju na koži. Potentnost lokalnih kortikosteroida grupirana je prema Niedneru od slabih (grupa I) do vrlo jakih (grupa IV), dok američka klasifikacija rangira lokalne kortikosteroide u 7 skupina i u obrnutom slijedu, od skupine I (superpotentni) do skupine VII (niskopotentni) (Wollenberg i sur., 2018a, Lipozenčić i Gorgjevska Sukarowska, 2007).

Superpotentni lokalni kortikosteroidi nisu preporuka za liječenje atopijskog dermatitisa, pogotvo ne u djece zbog veće vjerojatnosti supresije adrenalne žlijezde. Liječenje promjena na licu i posebno na kapcima treba biti ograničeno na upotrebu slabih kortikosteroida (Wollenberg i sur., 2018a). Općenito se upotreba nisko i srednje potentnih kortikosteroida preferira za područja tijela s tanjom kožom zbog povećane sistemske apsorpcije (Ezzo, 2017).

Podloga u koju je uklopljen kortikosteroid igra važnu ulogu u apsorpciji lijeka. Stoga različite formulacije istog kortikosteroida utječu na jačinu djelovanja. Masti su općenito učinkovitije od krema jer okluzivni učinak rezultira boljom penetracijom lijeka. Mometazon furoat 0,1 %-tna mast svrstana je u skupinu potentnih lokalnih kortikosteroida, dok je mometazon furoat 0,1 %-tna krema srednje jaki lokalni kortikosteroid (Arkwright i sur., 2012; Eichenfield i sur., 2015).

Malo je kliničkih ispitivanja koja uspoređuju različite lokalne kortikosteroide i dokazi za preporuke u doziranju, frekvenciji i dužini primjene su ograničeni. NICE smjernice za djecu preporučuju korištenje

slabih lokalnih kortikosteroida za lice i vrat, a umjereno jakih samo kratkoročno (3 do 5 dana) za ozbiljne egzacerbacije. Umjereno jaki i jaki lokalni kortikosteroidi trebaju se koristiti samo kroz 7 do 14 dana za egzacerbacije na osjetljivim područjima poput pazuha i prepona. Općenito lokalne kortikosteroide trebalo bi koristiti jednom dnevno, i ne više od dva puta dnevno. Za vrijeme akutnih egzacerbacija preporučljivo je koristiti jačinu primjerenu težini ekcema kako bi se postigla brza kontrola upale, i postupno smanjivati jačinu primijenjenog lijeka koristeći ili slabiji kortikosteroid ili putem rjeđe primjene (Leung i Hon, 2015).

Iako djeca zbog većeg omjera površine tijela i tjelesne mase u većoj mjeri apsorbiraju istu količinu primijenjenog lijeka, svejedno je preporuka korištenje srednje jakih do jakih lokalnih kortikosteroida za značajne egzacerbacije u kratkom ciklusu za postizanje kontrole simptoma. Za dugoročnu primjenu, treba koristiti najslabiji kortikosteroid koji pokazuje učinkovitost kako bi se izbjegle nuspojave. Prijavljena pojavnost nuspojava lokalnih kortikosteroida je niska, iako većina ispitivanja ne prati bolesnike dugoročno za potencijalne komplikacije (Eichenfield i sur., 2014b).

Iako preporučeni protokoli za liječenje atopijskog dermatitisa lokalnim kortikosteroidima variraju, općeniti konsenzus je da korištenje potentnijih lokalnih kortikosteroida (srednje do visoko potentni skupine I do III u SAD-u i skupine III do IV u Europi) jednom do dvaput dnevno kroz 3 do 4 tjedna pruža koristan način za kontrolu težih oblika bolesti, pri čemu se mora uzeti u obzir dob bolesnika i kortikosteroide jačeg djelovanja ograničiti za upotrebu samo u adolescenata i odraslih (Simpson i sur., 2017).

Primjena dvaput dnevno je općenita preporuka za liječenje atopijskog dermatitisa, iako dokazi sugeriraju da je aplikacija jednom dnevno dovoljna za neke kortikosteroide. Proaktivna, intermitentna primjena lokalnih kortikosteroida kao terapija održavanja (1-2 puta tjedno) na područja kože gdje se uobičajeno pojavljuju egzacerbacije preporuča se kako bi se spriječili relapsi i učinkovitija je od primjene isključivo emolijensa. Strah bolesnika od upotrebe kortikosteroida treba prepoznati i postići adekvatnu adherenciju (Eichenfield i sur., 2014b).

Nema općenito prihvaćenog standarda za količinu lijeka koja se nanosi na kožu, ali preporuka je korištenje FTU metode. 1 FTU je otprilike 0,5 g koji učinkovito prekriva područje ekvivalentno veličini 2 odrasla dlana (tablica 1) (Ezzo, 2017). Preporučena mjesečna količina lokalnih kortikosteroida za dojenčad je oko 15 g, za djecu 30 g i 60-90 g za adolescente i odrasle bolesnike. Ove mjesečne količine čak i jakih kortikosteroida uobičajeno ne uzrokuju lokalne ni sistemske nuspojave (Ring i sur., 2012a).

*Tablica 1. Broj FTU jedinica potrebnih za određena područja tijela u djece (prilagođeno prema Ezzo, 2017)*

Dob	Broj FTU				
	Lice i vrat	Ruka i šaka	Noga i stopalo	Trup (sprijeda)	Trup (straga)
3 do 6 mjeseci	1	1	1,5	1	1,5
1 do 2 godine	1,5	1,5	2	2	3
3 do 5 godina	1,5	2	3	3	3,5
6 do 10 godina	2	2,5	4,5	3,5	5

Odobreni kortikosteroidi za lokalnu primjenu za atopijski dermatitis u Republici Hrvatskoj su:

- umjereno jaki kortikosteroidi (skupina II) - alklometazondipropionat 0,05 %
- jaki kortikosteroidi (skupina III) - betametazondipropionat 0,05 %, mometazonfuroat 0,1 % i metilprednizolonaceponat 0,1 % (HALMED, Baza lijekova).

Blaži oblici atopijskog dermatitisa liječe se s lokalnim kortikosteroidima, ali oni često nisu adekvatno učinkoviti kod težih oblika bolesti i javlja se problem rizika kožne atrofije kad se velike količine lijeka koriste kontinuirano, kao posljedica supresije sinteze kolagena. Sistemske kortikosteroidi su obično učinkoviti, ali neki bolesnici trebaju visoke doze da održe razumnu kvalitetu života, a čak i s niskim dozama postoji povećani rizik od osteoporoze (Berth-Jones i sur., 2002).

Oralni glukokortikoidi nisu dio smjernica za liječenje atopijskog dermatitisa zbog osebujnog profila nuspojava i česte egzacerbacije bolesti nakon prekida liječenja (Boguniewicz i sur., 2017).

Dugo vremena lokalni i sistemski glukokortikoidi bili su glavna terapijska opcija dermatologa u liječenju upalnih kožnih bolesti. Iako je njihova učinkovitost nedvojbeno, zabrinutost zbog njihovih nuspojava ograničila je njihovu uporabu. Naime, neadekvatna primjena u nekih bolesnika dovela je do raširene anksioznosti vezane za primjenu steroida tako da su mnogi bolesnici odnosno roditelji oboljele djece nesuradljivi zbog straha od nuspojava. Dodatna mana tj. ograničenje upotrebe kortikosteroida je neizbježno povećanje doze s vremenom kako bi se zadržao supresivni učinak. Zbog svega navedenog dermatolozi su tražili alternativne nesteroidne imunomodulatore. Otkriće makrolida s učinkom na upalne bolesti dovelo je do razvoja novih derivata koji su učinkoviti kad se primijene lokalno i imaju veću kožnu specifičnost (Marsland i Griffiths, 2004).

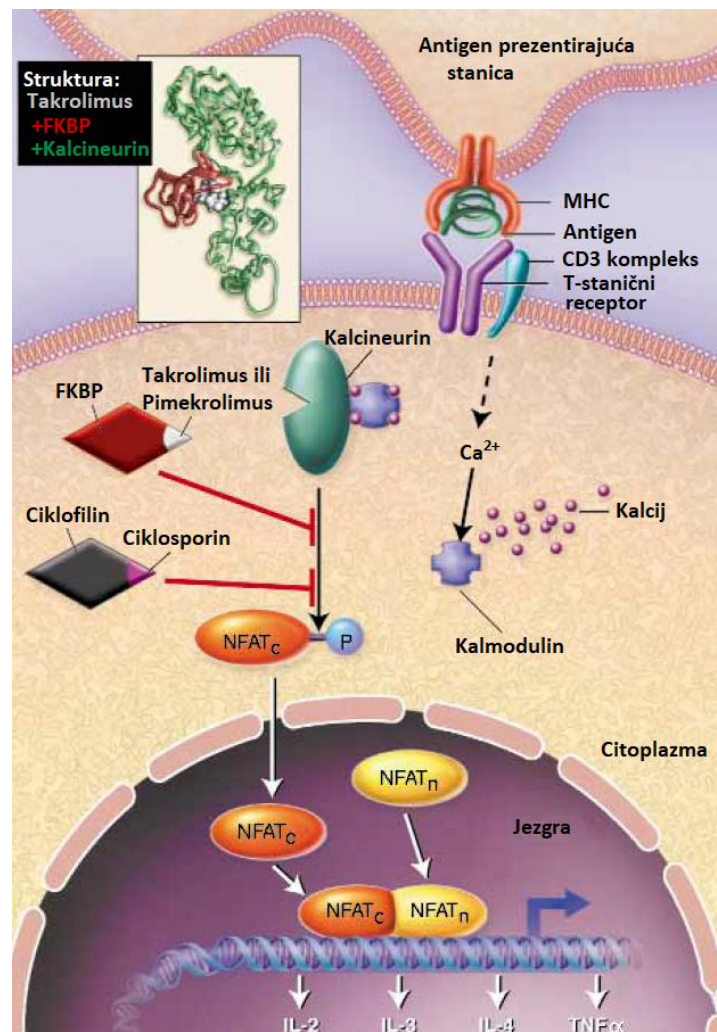
#### **4.2.2. INHIBITORI KALCINEURINA**

Inhibitori kalcineurina jedni su od najučinkovitijih imunosupresiva u praksi. Suprimiraju aktivaciju T-limfocita inhibicijom kalcineurina. Iako su strukturno različiti (ciklički polipeptid-ciklosporin i makrolidi-takrolimus i pimekrolimus) i vežu se na različite molekularne ciljeve, inhibiraju normalnu transdukciju T-staničnog signala u osnovi istim mehanizmom (Krensky i sur., 2011).

Više od 60 godina makrolidni su antibiotici poput eritromicina korišteni u medicini, ali tek je kasnije prepoznata imunosupresivna aktivnost nekih makrolidnih spojeva. Njihova učinkovitost nakon sistemske primjene, dovela je do prvotne i sad široko rasprostranjene upotrebe u transplantacijskoj medicini. Kasnije su uvedeni, i u nekim slučajevima odobreni za liječenje raznovrsnih upalnih bolesti od upalnih bolesti crijeva, reumatoidnog artritisa, psorijaze i atopijskog dermatitisa. Uspjeh u terapiji upalnih bolesti kože doveo je do usavršavanja oblika za lokalnu primjenu. Izvorni lijekovi u ovoj klasi imali su ograničenja poput niske apsorpcije pri lokalnoj primjeni i svojstveni profil nuspojava. U potrazi za novim makrolidnim antibioticima razvijeni su novi lijekovi koji su imali bolji profil u terapiji kožnih bolesti. Svi su pokazali imunosupresivni učinak primijenjeni sistemski, a takrolimus i pimekrolimus učinkoviti su i primijenjeni lokalno. Lokalna formulacija ciklosporina predmet je istraživanja (Marsland i Griffiths, 2004).

Kalcineurin je ključna serin/treonin fosfataza unutar citoplazme, ovisna o  $\text{Ca}^{2+}$  i kalmodulinu, a uključena je u unutarstaničnu signalizaciju. Čini se da je posebno važna u aktivaciji T-limfocita i kao takva je bila detaljno proučavana, međutim ovaj enzim koriste i drugi tipovi stanica za unutarstanično signaliziranje. Stečeni imunski odgovor ovisan o T-stanicama u pravilu zahtijeva antigen prezentirajuće stanice koje predočuju peptide antigenog podrijetla unutar molekula glavnog sustava tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*, MHC). Reagira li receptor neke T-stanice na ovako prezentirani antigen u T-stanici počinje proces aktivacije. Dolazi do povećanja koncentracije unutarstaničnog kalcija koji se veže za kalmodulin koji zatim aktivira kalcineurin. Kalcineurin ispoljava učinak defosforilacijom citoplazmatskog proteina, transkripcijskog faktora poznatog kao nuklearni faktor aktiviranih T-stanica (engl. *nuclear factor of activated T cells*, NFATc), dolazi do konformacijske promjene i NFATc se zatim translocira u jezgru gdje se veže za svoj jezgri par NFATn kako bi stvorili aktivni transkripcijski faktor (NFAT) koji je potreban za sintezu cijele porodice citokina ključnih za pokretanje imunskog odgovora. Kalcineurin također translocira u jezgru i potreban je da se NFAT zadrži u defosforiliranom obliku i spriječi izlaz iz jezgre. Geni za niz proupalnih citokina i njihovih receptora imaju promotorske jedinice koje mogu vezati ovaj transkripcijski faktor. Dakle, kad antigen prezentirajuća stanica poput Langerhansove stanice prezentira antigen, i time pokrene aktivaciju T-limfocita, kalcineurin posreduje u ranoj fazi unutarstanične signalizacije koja rezultira ekspresijom upalnih citokina, primarno IL-2, i drugih poput IL-3, IL-4, IL-5, TNF  $\alpha$  i IFN- $\gamma$  (slika 6). Inhibicija kalcineurina ima imunomodulacijski učinak prvenstveno putem inhibicije T-limfocita jer su oni ovisni o IL-2 kao faktoru rasta. Ovaj put aktivacije citokina jedan je od najstrože reguliranih (u potpunosti inaktivan u odsustvu podražaja) od svih transkripcijskih puteva. Nevjerojatno uska regulacija ovog puta moguća je jer niti jedna od dvije podjedinice ključnog transkripcijskog faktora NFAT nije prisutna u jezgri u nestimuliranim stanicama. Nuklearna podjedinica sintetizira se *de novo*, a citoplazmatska podjedinica je zadržana izvan jezgre fosforilacijom. S obzirom da je kalcineurin-NFAT sustav transdukcije signala korišten i u drugim tipovima stanica poput mastocita, neutrofila, eozinofila i endotelnih stanica, inhibicija kalcineurina

može imati druge, manje specifične, učinke na upalni odgovor (Marsland i Griffiths, 2004; Nghiem i sur., 2002).



FKBP – FK506-vezni protein (vezni protein takrolimusa i pimekrolimusa objašnjen dalje u tekstu), NFATc – citoplazmatska podjedinica nuklearnog faktora aktiviranih T-limfocita, NFATn – jezgrena podjedinica nuklearnog faktora aktiviranih T-limfocita, IL – interleukin, TNFα – faktor nekroze tumora alfa, MHC – molekule glavnog sustava tkivne podudarnosti, CD3 – dio T-staničnog receptorskog kompleksa

*Slika 6. Kalcineurin i mehanizam djelovanja inhibitora kalcineurina (prilagođeno prema Nghiem i sur., 2002)*

Kalcineurin je u sisavaca potreban za mnoge funkcije u raznim tkivima: za učenje i pamćenje, za bubrežnu funkciju i imunski odgovor. Selektivna osjetljivost imunskog sustava na ove lijekove je vjerojatno posljedica niske razine ekspresije kalcineurina u limfocitu u odnosu na druge stanice i tkiva poput neurona u kojima je kalcineurin obilan i prvotno je tamo karakteriziran. Kombinacija niske prisutnosti kalcineurina i apsolutna potreba za kalcineurinom u aktivaciji imunskog sustava dovela je do selektivne supresije imunskog sustava (Reynolds i Al-Daraji, 2002).

Nefrotoksičnost, rezultat dugoročne upotrebe nekih inhibitora kalcineurina, jednim je dijelom pripisana povećanom stvaranju TGF- $\beta$ , faktoru rasta koji stimulira fibrozu. Hipertenzija i nefrotoksičnost ciklosporina i takrolimusa povezana je s oslobađanjem endotelina, navodno neovisno o njihovoj sposobnosti da inhibiraju kalcineurin. Smatra se da povećane koncentracije TGF- $\beta$  mogu promovirati metastatski potencijal tumora, i to može dijelom objasniti povećanu incidenciju maligniteta u bolesnika koji dugoročno primaju ciklosporin (Marsland i Griffiths, 2004; Lake i sur., 2012).

## **CIKLOSPORIN**

Ciklosporin je lipofilan ciklički polipeptid veličine 1202 Da. Produkt je gljive *Beauveria nivea* i prvi put je identificiran 1976. u sklopu razvoja novih lijekova antibiotskog učinka. Kasnije je otkriveno da je moćan imunosupresiv i imao je značajan utjecaj na transplantacijsku medicinu i liječenje upalnih bolesti kože (Reynolds i Al-Daraji, 2002). U Hrvatskoj je između ostalog odobren za liječenje atopijskog dermatitisa - indiciran u bolesnika s teškim atopijskim dermatitisom u kojih je potrebna sistemska terapija (HALMED, Baza lijekova).

Djeluje tako da inhibira aktivaciju T-limfocita odnosno blokira unutarstanične signalne puteve koji su ključni za sintezu citokina u limfocitima (Reynolds i Al-Daraji, 2002). Ciklosporin se veže na ciklofilin, pripadnika klase intracelularnih proteina koji se zovu imunofilini. Ciklosporin i ciklofilin tvore kompleks koji inhibira citoplazmatsku fosfatazu kalcineurin, i posljedično sintezu interleukina u aktiviranim T-limfocitima (slika 6) (Lake i sur., 2012).

1991. Allen i suradnici bili su prvi koji su izvijestili o liječenju refraktornog oblika atopijskog dermatitisa ciklosporinom. On je učinkovita terapijska opcija za bolesnike s atopijskim dermatitisom koji ne reagiraju na konvencionalnu lokalnu terapiju. Kod većine bolesnika značajno smanjenje intenziteta bolesti vidljivo je unutar dva do šest tjedana od početka liječenja. Dugoročna učinkovitost ciklosporina u liječenju atopijskog dermatitisa ne može se odrediti na temelju dostupnih podataka u literaturi. Također, podaci o relapsu nakon ukidanja terapije su ograničeni. Općenito, kada se

postigne zadovoljavajuća kontrola simptoma doza se smanjuje ili se liječenje prekida uz održavanje remisije emolijensima, lokalnim lijekovima ili fototerapijom (Sidbury i sur., 2014).

Ciklosporin je registriran u mnogim europskim zemljama za liječenje atopijskog dermatitisa i smatra se opcijom prvog izbora za bolesnike s teškim oblikom bolesti koji zahtijevaju sistemsko liječenje. Režim liječenja ne bi trebao trajati dulje od 2 godine, uz nadziranje bolesnika zbog potencijalnih ozbiljnih nuspojava. Upravo zbog čestih nuspojava ciklosporina najčešće se preporučuje interval od 3 do 6 mjeseci terapije. Zbog raznolikosti ovog stanja, liječenje treba biti prilagođeno bolesniku. Iako liječenje može započeti nižim dozama, danas su preporučene početne doze 4-5 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije pojedinačne doze. Također, preporuka je smanjenje doze od 0,5 do 1 mg/kg/dan svaka 2 tjedna nakon što se postigne klinička učinkovitost lijeka, te ako je moguće prekid primjene lijeka. Naknadni relaps može se kontrolirati dodanim ciklusom primjene ciklosporina. U liječenju atopijskog dermatitisa učinkovito se pokazalo i kratkotrajno i dugotrajno liječenje ciklosporinom, pod uvjetom da se slijede smjernice o praćenju stanja bolesnika (Wollenberg i sur., 2018b; Sandimmun Neoral, Sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, 2016).

Ciklosporin je učinkovit u liječenju atopijskog dermatitisa u pedijatrijskoj populaciji. Može se koristiti *off label* za djecu i adolescente za teške refraktorne slučajeve uz pažljivo nadziranje posebice renalnog statusa. Učinkovite su se pokazale kontinuirane sheme doziranja kao i intermitentni režim doziranja (tzv. „vikend terapija“). Iako je kontinuirano doziranje povezano s boljim terapijskim učinkom i duljim trajnim učinkom, režimi doziranja trebaju se prilagoditi individualno (Sidbury i sur., 2014; Wollenberg i sur., 2018b).

Ciklosporin se može primijeniti intravenski ili oralno iako se oralno sporo i nepotpuno apsorbira i pokazuje veliku varijabilnost u bioraspoloživosti (20-50 %). Apsorbirani lijek primarno se metabolizira preko CYP 3A enzimskog sustava u jetri što rezultira brojnim interakcijama s lijekovima. Nekoliko metabolita također ima imunosupresivnu aktivnost u određenoj razini. Predispozicija za interakcije



zajedno sa značajnom varijabilnosti u bioraspoloživosti između bolesnika zahtijeva prilagodbu doze ciklosporina za svakog pojedinog bolesnika (Lake i sur., 2012).

Ciklosporin je prvotno proizveden kao formulacija u biljnom ulju (*Sandimmune*, Novartis). ApSORpcija te rane formulacije nakon oralne primjene ovisila je o peristaltici crijeva i drugim faktorima što je rezultiralo u varijabilnoj i lošoj bioraspoloživosti. Kasnije je razvijena mikroemulzija (*Neoral*, Novartis) s boljom oralnom bioraspoloživosti (Forsythe i Paterson, 2014). Novije formulacije ciklosporina razvijene su kako bi se poboljšala i adherencija bolesnika (manje tablete boljeg okusa) (Lake i sur., 2012). Iako su sve formulacije ciklosporina učinkovite u liječenju atopijskog dermatitisa, mikroemulzija pokazuje brži nastup djelovanja i jaču početnu učinkovitost (Sidbury i sur., 2014).

Hipertenzija i akutna nefrotoksičnost značajan su problem na početku liječenja koji zahtijeva strogo nadziranje. Nefrotoksičnost je reverzibilna ako se lijek ukine dovoljno rano. Ostale najčešće nuspojave uključuju tremor, hepatotoksičnost, hiperglikemiju, hiperkolesterolemiju, hirzutizam i hiperplaziju gingive. Kronična upotreba može biti povezana s ireverzibilnom nefrotoksičnošću i povećanim rizikom od razvoja karcinoma, posebno tumora kože i limfoma (Marsland i Griffiths, 2004; Sidbury i sur., 2014). S obzirom da dugoročna upotreba ima ograničenje zbog toksičnosti, razvili su se kratki ili intermitentni režimi liječenja u pokušaju da se nuspojave izbjegnu (Marsland i Griffiths, 2004).

## **TAKROLIMUS**

Takrolimus je generičko ime za imunosupresivni makrolidni antibiotik kojeg proizvodi *Streptomyces tsukubaensis*, a prethodno je poznat prema eksperimentalnom imenu FK506. Otkriven je 1984. kad je farmaceutska kompanija Fujisawa Pharmaceutical Company istraživala antibakterijsku aktivnost velikog broja sastojaka. Njegovo ime izvedeno je iz riječi Tsubuka (planina s koje je uzet uzorak zemlje tj. mjesto njegovog pronalaska), makrolid (njegova kemijska klasifikacija) i imunosupresiv (njegova primarna aktivnost u čovjeka). Važna karakteristika takrolimusa jest da ima različit mehanizam djelovanja od zlatnog standarda u lokalnoj imunosupresiji - glukokortikoida. Upravo ovaj alternativni

mehanizam djelovanja, kao i veličina i permeabilnost takrolimusa kroz kožu, imaju važnu implikaciju u njegovoj učinkovitosti i profilu nuspojava u odnosu na ciklosporin i hidrokortizon i njegove derivate (Nghiem i sur., 2002). Nije kemijski srodan ciklosporinu, koji je razvijen otprilike desetljeće prije, ali mehanizmi djelovanja su im slični (Reynolds i Al-Daraji, 2002). 1980. otkriveni su vezni parovi za ovu potentnu i zagonetnu skupinu lijekova. Vezni parovi su jako dobro očuvani proteini prisutni u organizmima od plijesni pa sve do sisavaca (Nghiem i sur., 2002). Oba lijeka se vežu za citoplazmatske peptidilprolil izomeraze (rotamaze) koje su u obilju prisutne u svim tkivima. Otkriveno je da se FK506 tj. takrolimus veže za staničnu porodicu proteina imunofilina kasnije nazvanih FK506-vezni proteini (engl. *FK506-binding proteins*, FKBP), pri čemu je glavni vezni par takrolimusa FKBP-12. Analogno, ciklosporin se veže za protein imunofilin kasnije nazvan ciklofilin. Rotamazna aktivnost veznih proteina bila je inhibirana primjenom ovih lijekova, međutim kasnijim istraživanjima dokazano je da ona nije relevantna za imunosnu funkciju ciklosporina i takrolimusa (Nghiem i sur., 2002; Reynolds i Al-Daraji, 2002). 1990. Liu i suradnici objavili su da je fiziološki relevantan cilj i takrolimusa i ciklosporina kalcijem aktivirana fosfataza imenom kalcineurin, što je postala jedna od najviše citiranih publikacija ranih 90-tih. Također, otkriven je iznenađujuć i neobičan mehanizam: vezanje na kalcineurin i njegova posljedična inhibicija zahtijeva kompleks lijeka vezanog za svoj intracelularni receptor (kompleks takrolimusa s FKBP odnosno kompleks ciklosporina s ciklofilinom). To otkriće dovelo je do mnogih pitanja poput zašto bi se takav kompleksni immunosupresivni sustav razvio u dva različita mikroorganizma? Jer strukture lijekova su nepovezane i njihovi stanični parovi FKBP i ciklofilin također su strukturno različiti. Mikroorganizmi koji sami nemaju kalcineurin, a mogu izlučivati tvar koja bi inhibirala susjedov kalcineurin, postigli bi veliku kompetitivnu prednost za razvoj. Stoga je zanimljivo kako su dva različita mikroorganizma, *Streptomyces tsukubaensis* (takrolimus) i *Beauveria nivea* (ciklosporin) razvile u potpunosti različite mehanizme kako bi postigle isto - inhibirale funkciju kalcineurina u svojim neprijateljima. Pimekrolimus, također inhibitor kalcineurina, slične kemijske strukture i molekulske mase kao takrolimus, proizvod je bakterije *Streptomyces hygroscopicus* (Nghiem i sur., 2002).

Takrolimus je hidrofobni makrolid molekulske mase 822 kDa. Učinak takrolimusa temelji se na inhibiciji rane aktivacije T-limfocita. Inhibira sposobnost kalcineurina da defosforilira transkripcijski faktor koji promovira transkripciju gena za IL-2. Sinteza i otpuštanje IL-2 su inhibirane, a aktivacija T-stanica je posljedično suprimirana (slika 6). Nadalje, takrolimus blokira transkripciju gena velikog broja drugih proupalnih citokina poput IL-3, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  i faktora stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) s obzirom da je NFAT ključni prekidač za mnogobrojne citokine (Assmann i Ruzicka., 2002).

Osim na T-limfocite, takrolimus ispoljava imunomodulatorne učinke na razne druge stanice koje doprinose patogenezi upalnih kožnih bolesti kao što su atopijski dermatitis i psorijaza. *In vitro*, takrolimus suprimira pojačano otpuštanje medijatora iz kožnih mastocita i bazofila, koji možda igraju ulogu u ranim fazama bolesti. Pretpostavka je da lokalni takrolimus smanjuje ekspresiju visoko afinitetnog Fc $\epsilon$ -receptora na antigen prezentirajućim epidermalnim dendritičnim stanicama, sugerirajući da ovaj tip stanica može predstavljati metu za lokalni takrolimus (Assmann i Ruzicka., 2002).

Velika prednost takrolimusa nad glukokortikoidima jest da kalcineurin nije potreban za sintezu kolagena, slijedom čega atrofija nije posljedica djelovanja niti ciklosporina niti takrolimusa neovisno o putu primjene (Nghiem i sur., 2002).

Takrolimus je 10-100 puta potentniji od ciklosporina u inhibiciji imunskog sustava. Kao i ciklosporin metabolizira se primarno putem citokrom P450 enzima u jetri što otvara mogućnost za interakcije s lijekovima. Nuspojave su slične nuspojavama ciklosporina (Nghiem i sur., 2002).

Takrolimus je dostupan kao sistemski i lokalni lijek. U dermatologiji, lijek se uglavnom koristi u obliku masti koja je odobrena za liječenje atopijskog dermatitisa u Japanu, SAD-u i mnogim europskim zemljama (Assmann i Ruzicka., 2002). U Hrvatskoj je registrirana Protopic 0,1 %-tna mast i Protopic 0,03 %-tna mast (HALMED, Baza lijekova).

Sistemska takrolimus pokazao se uspješnim u liječenju nekoliko upalnih kožnih bolesti. Oralne doze primijenjene u kliničkim ispitivanjima bile su u rasponu od 0,1 do 0,2 mg/kg dnevno, a ukupna koncentracija izmjerena u krvi bila je gotovo jednaka kao ona u transplantiranih bolesnika. Najčešće nuspojave su nefrotoksičnost, hipertenzija, neurotoksičnost, hiperglikemija i hiperlipidemija. Dugotrajna primjena povezana je s povećanom incidencijom infekcija i pojavom limfoma. Dakle, sistemska primjena takrolimusa u liječenju kožnih bolesti treba dobro procijeniti, a bolesnici moraju biti pažljivo praćeni (Marsland i Griffiths, 2004). Usprkos više pokušaja da se njime liječe atopijski dermatitis, psorijaza i *alopecia areata* nije uobičajeno korišten u sistemske terapiji u dermatologiji, što je možda posljedica njegove skupoće (Gutfreund i sur., 2013).

Sve češće i ozbiljnije nuspojave povezane s korištenjem kortikosteroida, kako lokalne (atrofija kože, strije) tako i sistemske (posljedica supresije osovine hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda), predstavljaju problem kod bolesnika koji su na dugoročnoj terapiji kao što je to u slučaju liječenja atopijskog dermatitisa te se pojavila potreba za razvojem novih jednako učinkovitih a sigurnijih terapijskih opcija (Korfitis i sur., 2007). Zbog impresivnog sistemskog učinka inhibitora kalcineurina, pojavio se veliki interes za lokalnu primjenu ovih lijekova za upalne promjene na koži te je formuliran i lokalni oblik. Lokalna formulacija takrolimusa ispitivana je na preko 13 000 bolesnika s atopijskim dermatitisom što ga čini jednim od najiscrpnije istraživanih dermatoloških lijekova ikad. Takrolimus je proizvođač Fujisawa nazivao prvim u novoj klasi lokalnih imunomodulatora. Iako takrolimus djeluje kao imunomodulator, nije prvi lokalni imunomodulator, uz hidrokortizon i derivate koji nikad nisu takvima smatrani odnosno zvani. Takrolimus je dakle imunosupresiv i prvi u novoj klasi lokalnih inhibitora kalcineurina (Nghiem i sur., 2002).

Lokalni takrolimus pojavio se na tržištu krajem 2000., a pimekrolimus 2001. godine. Imaju sličnu molekulska masu (oko 800 Da), za razliku od ciklosporina (oko 1200 Da) koji, iako vrlo lipofilan i sposoban ući u rožnati sloj, zbog velike molekulske mase ne može učinkovito penetrirati u kožu, pa do sada nije uspješno razvijen u obliku za lokalnu primjenu na koži. Lokalna terapija atopijskog

dermatitisa doživjela je revoluciju s pojavom lokalnih inhibitora kalcineurina (Gutfreund i sur., 2013; Marsland i Griffiths, 2004).

Nakon lokalne primjene, takrolimus se može apsorbirati u krvotok ovisno o veličini mjesta primjene i o stupnju oštećenja kožne barijere. Rizik sistemske toksičnosti nakon lokalne primjene jako je nizak jer iako molekularna struktura takrolimusa omogućava učinkovitu penetraciju u kožu koja je dovoljna da suprimira lokalnu upalu, penetracija nije tako intenzivna kao kod lokalnih glukokortikoida te se minimalno apsorbira u krvotok (Assmann i Ruzicka., 2002). Prema rezultatima farmakokinetičkih ispitivanja, sistemska izloženost takrolimusu nakon aplikacije masti bila je niska i jako varijabilna. Samo otprilike 0,5 % takrolimusa primijenjenog na koži može se detektirati u krvi. Čak, i kad su velika područja kože tretirana, koncentracije u krvi su ili tipično nedetektibilne ili subterapijske. Lokalno primijenjen takrolimus ima najveću apsorpciju u početnoj fazi bolesti kad je epidermalna barijera ekstremno oštećena. Kako se bolest smiruje i epidermalna barijera se oporavlja penetracija takrolimusa u kožu se smanjuje. Značajna apsorpcija lokalnog takrolimusa u cirkulaciju primijećena je u bolestima s dubokim oštećenjem kožne barijere poput Nethertonovog sindroma koji može biti krivo dijagnosticiran kao nekomplikirani atopijski dermatitis. Ovi bolesnici međutim apsorbiraju takrolimus puno učinkovitije od bolesnika s atopijskim dermatitisom i mogu postići serumske koncentracije u terapijskom rasponu. Stoga se preporuča da se Nethertonov sindrom isključi iz diferencijalne dijagnoze (Nghiem i sur., 2002).

1990-ih je ustanovljena učinkovitost takrolimusa u atopijskom dermatitisu. Nakon toga lijek je bio evaluiran kao lokalna formulacija u velikim multicentričnim kliničkim ispitivanjima za liječenje atopijskog dermatitisa. Rezultati su pokazali da je primjena takrolimus masti dvaput dnevno sigurna i učinkovita u koncentracijama 0,1 % i 0,03 % i kod odraslih i kod djece u periodu od jedne godine. U Japanu, SAD-u i Europskoj uniji takrolimus mast odobrena je za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa. 0,1 %-tna mast odobrena je za bolesnike starije od 16 godina, a 0,03 %-tna mast za bolesnike starije od 2 godine (Ezzo, 2017; Wollenberg i sur., 2018a).

Do danas atopijski dermatitis ostaje jedina odobrena indikacija za lokalni takrolimus, iako postoji niz kožnih bolesti upalnog karaktera koje pokazuju pozitivnu reakciju na takrolimus mast što su pokazala početna klinička opažanja (Assmann i Ruzicka., 2002).

Najčešća nuspojava lokalne primjene takrolimusa lokalna je iritacija na mjestu primjene koja se uglavnom povlači s vremenom odnosno postaje blaža s poboljšanjem stanja kože (Assmann i Ruzicka., 2002). Glavna nuspojava zabilježena u kliničkim ispitivanjima jest peckanje na mjestu primjene. Javlja se u otprilike 33-45 % bolesnika tretiranih s 0,03 %-tnom takrolimus masti i 31-61 % onih koji su tretirani s 0,1 %-tnom takrolimus masti. Osjećaj peckanja je većinom blagog do umjerenog intenziteta i uglavnom se povlači unutar par minuta do par sati. Pojavnost peckanja smanjuje se tijekom opetovane primjene lokalnog takrolimusa. Druge zabilježene nuspojave uključuju svrbež i infekcije na mjestu primjene (Nghiem i sur., 2002), zatim simptome nalik na gripu i eritem kože (Assmann i Ruzicka., 2002; Marsland i Griffiths, 2004).

Dugoročno liječenje s 0,1 %-tnom takrolimus masti u odraslih pokazalo se jednako učinkovito kao liječenje kortikosteroidima za trup i ekstremitete, a učinkovitije od kortikosteroida za područje lica i vrata. Lokalni inhibitori kalcineurina su općenito indicirani za primjenu na osjetljiva područja kože (Wollenberg i sur., 2018a).

Takrolimus se koristi za terapiju atopijskog dermatitisa kad nema zadovoljavajućeg odgovora na konvencionalnu terapiju kao što su lokalni kortikosteroidi. Takrolimus je također odobren kao proaktivna terapija (intermitentna terapija) atopijskog dermatitisa kako bi se spriječili relapsi i produžila razdoblja bez relapsa u bolesnika s čestim egzacerbacijama (4 ili više puta u godini dana). Proaktivna terapija bazira se na novim otkrićima u patogenezi atopijskog dermatitisa. U tijeku ove upalne dermatoze, poremećaji koji pogađaju strukturnu i imunosnu funkciju primijećeni su i u naoko nepromijenjenoj koži. Nakon što se aktivne lezije povuku, koža i dalje ima osobine subkliničke upale. U remisiji bi se takrolimus trebao nanijeti na ona područja kože na kojima su bile opažene najintenzivnije lezije u toku zadnje egzacerbacije ili gdje se lezije inače pojavljuju, jednom ili dvaput

dnevno dva dana u tjednu. Takav pristup značajno smanjuje relapse i u konačnici zahtijeva manju ukupnu količinu lijeka s manje nuspojave, a time predstavlja povoljniju opciju liječenja u usporedbi s konvencionalnom terapijom. Za sada je osim za takrolimus proaktivna terapija opisana i za dva glukokortikoida: flutikazon i metilprednizolon (Gutfreund i sur., 2013, Simpson i sur., 2017). Proaktivna terapija bazira se na primjeni takrolimus masti dva puta tjedno do ukupno 12 mjeseci nakon nestanka kožnih lezija. Pokazala se učinkovita i kod djece i kod odraslih (Nowicki i sur., 2015).

Bitna stavka pri primjeni svakog lokalnog lijeka jest mogućnost interakcije sa sunčevom svjetlošću. Opsežna ispitivanja sigurnosti primjene potvrdila su da takrolimus mast nije fototoksična, fotosenzibilizirajuća niti fotoalergijska. Međutim zbog povezanosti dugoročnog korištenja ciklosporina s većim rizikom fotokarcinogeneze, smatra se da je potrebno sugerirati da bolesnici izbjegavaju pretjerano izlaganje sunčevoj svjetlosti za vrijeme terapije takrolimusom (Nghiem i sur., 2002; Wollenberg i sur., 2018a).

## **PIMEKROLIMUS**

Pimekrolimus (prethodno zvan SDZ ASM 981) je lipofilni makrolidni produkt fermentacije bakterije *Streptomyces hygroscopicus* var. *ascomyceticus*, molarne mase 810,47 g/mol. Otkriće pimekrolimusa rezultat je dugoročnih istraživanja na derivatima askomicina u Laboratoriju Novartisa. Askomicini su makrolidni imunosupresivni antibiotici i imaju sličnu kemijsku strukturu kao takrolimus. Kao i takrolimus, pimekrolimus je imunofilinski ligand i također se veže za citoplazmatski protein makrofilin-12 (također poznat i kao FKBP-12) te inhibira kalcineurin i posljedično blokira sintezu upalnih citokina u T-stanicama (slika 6) (Marsland i Griffiths, 2004; Gutfreund i sur., 2013). Askomicin je izoliran ranih 1960-ih i prvotno je istraživan zbog svojih antimikotičkih svojstava. Tek se nakon više od 20 godina počeo istraživati zbog imunomodulatornih svojstava. Pimekrolimus je pokazao lokalnu učinkovitost u liječenju upalnih kožnih bolesti i danas je najnaprednije razvijen polusintetski makrolaktamski derivat askomicina. Veliki interes za pimekrolimus proizlazi iz njegove značajne

protuupalne i imunomodulatorne aktivnosti u kombinaciji s niskim sistemskim imunosupresivnim potencijalom (Gupta i Chow, 2003).

Pimekrolimus, za razliku od takrolimusa, nema utjecaj na sazrijevanje i funkciju dendritičnih stanica niti na indukciju apoptoze epidermalnih Langerhansovih stanica (Bernard i sur., 2002). Pimekrolimus je razvijen s namjerom da se kreira aktivna tvar koja djeluje specifično na T-limfocite, bez učinka na druge stanice imunskog sustava poput dendritičnih stanica, fibroblasta i keratinocita što su kasnije istraživanja potvrdila. Pimekrolimus i takrolimus, za razliku od kortikosteroida ne djeluju na endotelne stanice i fibroblaste i posljedično ne induciraju teleangiektazije niti atrofiju kože (Gisondi i sur., 2005).

Predklinička ispitivanja pimekrolimusa pokazala su neke razlike u odnosu na učinke takrolimusa. Sistemska imunosupresija pimekrolimusom značajno je niža od one ciklosporinom i takrolimusom. Da bi se spriječilo odbacivanje transplantiranog bubrega u štakora pimekrolimus je potreban u 15 puta većoj dozi od takrolimusa odnosno u 3 puta većoj dozi od ciklosporina. Pimekrolimus primijenjen sistemski ispoljava relativno selektivan učinak na kožne upale jer kombinira nisku razinu sistemske imunosupresije s visokom razinom protuupalne aktivnosti u koži (Marsland i Griffiths, 2004).

Sistemske interakcije nisu vjerojatne zbog niskih koncentracija pimekrolimusa detektiranih u krvi nakon lokalne primjene. Sklonost pimekrolimusa da prođe kroz kožu je oko 90 puta manja od kortikosteroida i otprilike 9 puta manja od takrolimusa. Penetracija u kožu slična je onoj kortikosteroida i takrolimusa, a niža permeacija vjerojatno je posljedica lipofilnosti molekule (Grassberger i sur., 2004). Iako su strukture takrolimusa i pimekrolimusa slične, pimekrolimus je 20 puta lipofilniji što mu omogućava veći afinitet za kožu s manjim permeacijskim potencijalom i kožno selektivnim farmakološkim profilom (Gupta i Chow, 2003). Također zbog selektivnog učinka pimekrolimus predstavlja manji rizik od sistemske supresije i nudi bolji sigurnosni profil od drugih lokalnih lijekova (Gisondi i sur., 2005). Pimekrolimus ima povoljniju ravnotežu protuupalnog naspram



imunosupresivnog učinka od takrolimusa i selektivniji farmakološki profil za učinkovitu i sigurnu primjenu za upalne kožne bolesti (Grassberger i sur., 2004).

Pimekrolimus 1 %-tnu kremu odobrila je FDA u prosincu 2001. za blagi do umjereni atopijski dermatitis za odrasle i djecu stariju od 2 godine, kada su glukokortikoidi kontraindicirani ili se ne toleriraju. Pimekrolimus je odobren za bolesnike od 3 mjeseca starosti i starije u nekim drugim zemljama poput Australije i Rusije (Luger i sur., 2015). Pimekrolimus je odobrila EMA (engl. *European Medicines Agency*) 2002. (Margolis i sur., 2015). Pimekrolimus registriran u Hrvatskoj jest Elidel 1 %-tna krema. Elidel se kratkotrajno može primjenjivati za liječenje znakova i simptoma atopijskog dermatitisa, a dugotrajno se može primjenjivati intermitentno kako bi se spriječilo pogoršanje bolesti. Podaci dobiveni kliničkim ispitivanjima podupiru intermitentno liječenje Elidelom do 12 mjeseci. Moguće interakcije između Elidela i drugih lijekova nisu sustavno ispitivane. Pimekrolimus se metabolizira isključivo posredstvom CYP 3A4. Uzimajući u obzir minimalni opseg apsorpcije, interakcije Elidela sa sistemski primijenjenim lijekovima nisu vjerojatne (Elidel, Sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, 2018 ). Kao i za takrolimus, preporuka je korištenje zaštite od UV zračenja za vrijeme liječenja pimekrolimusom, iako nije dokazan fotokarcinogeni potencijal (Wollenberg i sur., 2018a).

Primijenjen lokalno pimekrolimus se dobro podnosi. Nuspojave su ograničene na lokalnu iritaciju (peckanje i svrbež) (Bernard i sur.,2002). Značajna razlika između pimekrolimusa i takrolimusa je da je incidencija peckanja kože puno niža pri primjeni pimekrolimusa. Ova razlika predstavlja terapijsku opciju za skupinu bolesnika koji su iskusili jako peckanje kože nakon primjene takrolimusa (Nghiem i sur., 2002). Za razliku od lokalnih glukokortikoida dugoročna upotreba lokalnih inhibitora kalcineurina ne nosi rizik od atrofije kože, smanjene funkcije kožne barijere niti pojačane perkutane apsorpcije i time su pogodni za terapiju atopijskog dermatitisa posebno za osjetljiva područja na koži (Luger i sur., 2015).

Iako je pimekrolimus odobren samo za liječenje atopijskog dermatitisa, klinički podaci dokazuju učinkovitost u terapiji raznih kožnih oboljenja poput seboroičnog dermatitisa, intertriginozne psorijaze, vitiliga, kroničnog dermatitisa ruku, lichen planusa i lupusa. Postoji potreba za lijekovima bez učinka atrofije kod bolesti koje pogađaju anogenitalnu regiju i pregibe. Pimekrolimus predstavlja sigurniju terapijsku opciju za takva osjetljiva područja od kortikosteroida, pogotovo ako lezije nisu keratotične (Gisondi i sur., 2005).

Oralni pimekrolimus istraživan je za atopijski dermatitis i psorijazu. Pokazao se siguran u kratkoročnoj terapiji. Dugoročna učinkovitost i sigurnost oralnog oblika čeka daljnja istraživanja (Gisondi i sur., 2005).

#### **4.2.3. AZATIOPRIN**

Azatioprin je sintetski analog prirodne purinske baze. Prolijek je merkaptopurina i djeluje kao antimetabolit. Inhibira sintezu DNA posebice u stanicama s brзом proliferacijom poput B i T-limfocita za vrijeme upalne reakcije (Sidbury i sur., 2014).

Poznat je i relativno siguran citotoksični imunosupresiv, dostupan na tržištu preko 50 godina, koji se često koristi kod transplantacije organa i u liječenju mnogih bolesti koje reagiraju na kortikosteroide kao tzv. engl. *steroid sparing agent* odnosno kao lijek koji omogućava smanjivanje i ukidanje primjene kortikosteroida (Berth-Jones i sur., 2002). Slično kao i ciklosporin, prvotno je razvijen 1960-tih za sprječavanje odbacivanja transplantata. Unazad 20 godina akumulirali su se dokazi za njegovu upotrebu u liječenju velikog broja upalnih dermatozā pa tako i u terapiji teškog refraktornog atopijskog dermatitisa (Leung i Hon, 2015).

Nakon apsorpcije, ne-enzimskim putem se prevodi u 6-merkaptopurin, koji se dalje metabolizira do 6-tiogvanintrifosfat nukleotida koji se ugrađuje u DNA. Stanična proliferacija je time zaustavljena čime je onemogućen niz limfocitnih funkcija. Mehanizam djelovanja uključuje inhibiciju *de novo* sinteze purina. Azatioprin i merkaptopurin ispoljavaju imunosupresiju interferencijom u koracima

nužnim za proliferaciju limfoidnih stanica nakon stimulacije antigenom. Stoga su purinski analozi citotoksični agensi koji uništavaju stimulirane limfoidne stanice (Lake i sur., 2012; Krensky i sur., 2011).

Učinak liječenja možda će biti primjetan tek nakon više tjedana ili mjeseci. Kod nekih bolesnika puni klinički učinak nastupa nakon 12 ili više tjedana. U većini kliničkih ispitivanja raspon doza varira između 1 i 3 mg/kg/dan. Na temelju trenutno dostupnih podataka nije poznato odgovara li taj raspon doza bolesnicima s atopijskim dermatitisom. Poželjno je postupno povećanje doze za postizanje povoljnog učinka uz minimalne nuspojave jer se kod značajnog broja bolesnika razvija nepodnošljiva mučnina uz povraćanje pri čemu su bolesnici skloni odustati od terapije. Kada se postigne zadovoljavajući terapijski učinak, daljnje liječenje treba provoditi s najnižim mogućim dozama i što je kraće moguće. Liječenje azatioprinom se ukida kad se postigne potpuno povlačenje simptoma uz održavanje remisije pomoću emolijensa i lokalnih lijekova (Sidbury i sur., 2014).

Ozbiljne nuspojave povezane su s genskim polimorfizmom tiopurin metiltransferaze (TPMT), važnog enzima u metabolizmu azatioprina. Pojedinci s homozigotnom mutacijom (niska ili odsutna aktivnost enzima) skloni su razvoju po život opasne mijelosupresije dok pojedinci sa supra-normalnom aktivnosti mogu slabije reagirati na terapiju ili biti izloženi većem riziku hepatotoksičnosti. Preporuča se određivanje aktivnosti TPMT-a prije uvođenja azatioprina u terapiju kao i redovito praćenje krvne slike i jetrene funkcije za sve bolesnike tijekom terapije (Leung i Hon, 2015). Ostale važne nuspojave uključuju povećanu osjetljivost na infekcije (posebno *varicela* i *herpes simplex* viruse), alopeciju, gastrointestinalnu toksičnost, pankreatitis i povećani rizik od neoplazmi (Krensky i sur., 2011; Patil i sur., 2012).

Važno je napomenuti da alopurinol blokira ksantin oksidazu, ključni enzim u katabolizmu metabolita azatioprina. Prema tome ako se azatioprin i alopurinol koriste istovremeno, doza azatioprina mora biti smanjena na 25-33 % uobičajene doze. Preporuka je da se ne koriste istovremeno (Lake i sur., 2012, Krensky i sur., 2011).

Iako se azatioprin često koristi za teški atopijski dermatitis, nema puno randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja koja bi potvrdila njegovu učinkovitost u liječenju atopijskog dermatitisa. 2002. Berth-Jones i suradnici proveli su jedno takvo ispitivanje. Azatioprin se pokazao kao značajno superioran prema placebo u liječenju teškog atopijskog dermatitisa u odraslih. Objektivna procjena aktivnosti bolesti promatrana je koristeći SASSAD (engl. *six area six sign atopic dermatitis*) rezultat, jednostavan sustav vrednovanja koji uključuje procjenu šest simptoma na šest područja na tijelu pri čemu se svakom simptomu na svakom području mogu dodijeliti bodovi od 0-3. Ovaj primarni kriterij za vrednovanje aktivnosti bolesti pokazao je poboljšanje od 27 %, a reflektirao se i na promjene u težini svrbeža, smetnje u spavanju i ometanje aktivnosti ispitanika na poslu koji su promatrani kao sekundarni kriterij ispitivanja. Korisnu usporedbu autori su napravili na temelju rezultata terapijskog odgovora na ciklosporin koji su dobiveni sličnom metodologijom prema kojima je terapijski odgovor na ciklosporin brži i superiorniji. Njihovo ispitivanje nije pružilo dokaze za kontinuiranu korist nakon što se liječenje azatioprinom prekine. Frekvencija gastrointestinalnih nuspojava, posebno mučnine i povraćanja, predstavlja značajnu prepreku liječenju. Liječenje zahtijeva i pažljivo hematološko nadgledanje. Proizvođač *Imuran*-a (Glaxo) preporuča tjednu kontrolu krvne slike prvih 8 tjedana terapije. Vjerojatno bi i rjeđe praćenje bilo sigurno za bolesnike kada bi se radio probir na deficijenciju TPMT-a. Taj enzim, važan u metabolizmu azatioprina, prisutan je u niskim aktivnostima ili odsutan u otprilike 1 na 300 pojedinaca i stoga bi probir mogao identificirati bolesnike sa posebnim rizikom za mijelosupresiju. Rezultati njihovog ispitivanja podržavaju uvriježeno mišljenje da azatioprin može biti učinkovit i koristan lijek u liječenju atopijskog dermatitisa. Iako ga ne podnose dobro svi bolesnici, oni kojima odgovara azatioprin nudi razumno sigurnu terapiju i dobar dodatak ograničenim opcijama dostupnim za teže oblike ove bolesti (Berth-Jones i sur., 2002).

2002. Kuanprasert i suradnici proveli su ispitivanje terapijske vrijednosti azatioprina u liječenju teškog atopijskog dermatitisa, uz određivanje ukupnog serumskog IgE prije i tijekom liječenja. Skoro 80 % bolesnika s teškim oblikom bolesti reagiralo je jako dobro na azatioprin, potvrđujući njegovu učinkovitost u liječenju ove česte bolesti. U samo 10,5 % bolesnika nije bilo nikakvog učinka

azatioprina na atopijski dermatitis što je u skladu s prijašnjim kliničkim ispitivanjima. U 85 % bolesnika koji su reagirali na azatioprin poboljšanje je bilo vidljivo unutar jednog mjeseca. Iako postoje navodi da neki bolesnici mogu razviti toleranciju na azatioprin, u ovom ispitivanju to nije primijećeno. Značajan pad ukupnog IgE kod svih bolesnika za vrijeme liječenja može biti rezultat općenitog učinka azatioprina kao citotoksičnog lijeka. Azatioprin uglavnom djeluje na populaciju stanica sa velikom stopom proliferacije i sinteze proteina (npr. imunoglobulina) kao što su limfociti. Drugo objašnjenje može biti da se s poboljšanjem simptoma atopijskog dermatitisa manje alergena unosi grebanjem u kožu pa je posljedično i koncentracija ukupnog IgE u serumu manja (Kuanprasert i sur., 2002).

Svi dostupni sistemski lijekovi za liječenje atopijskog dermatitisa imaju značajne nuspojave. Sistemski kortikosteroidi imaju dobro poznate nuspojave poput Cushingovog sindroma i osteoporoze. Upotreba ciklosporina može biti ograničena njegovom nefrotoksičnošću i iz tog razloga je preporučljiva intermitentna terapija. U usporedbi s ciklosporinom, azatioprin se čini kao manje toksičan lijek i mnogo povoljnija opcija od ciklosporina (Kuanprasert i sur., 2002).

Sidbury i suradnici u smjernicama za liječenje atopijskog dermatitisa iz 2014. azatioprin karakteriziraju kao učinkovitu monoterapiju u liječenju atopijskog dermatitisa s posljedičnim poboljšanjem kvalitete života. Aktualne europske smjernice navode da se azatioprin može koristiti *off label* u liječenju atopijskog dermatitisa ako ciklosporin nije učinkovit ili ako je kontraindiciran. Bolesnicima mora biti ispitana aktivnost TPMT-a prije uvođenja terapije da bi se reducirao rizik mijelosupresije prilagodbom doze. Predložen raspon doze je 1-3 mg/kg/dan. Može se koristiti *off label* za liječenje atopijskog dermatitisa u djece (Wollenberg i sur., 2018b).

#### 4.2.4. METOTREKSAT

Metotreksat je antagonist folne kiseline, blokira sintezu DNA, RNA i purina te tako ispoljava supresiju T-stanica. Trenutno je odobren od strane FDA za više onkoloških i upalnih poremećaja, uključujući dermatološka stanja poput psorijaze i uznapredovale fungoidne mikoze, ali malo je objavljenih podataka o njegovoj upotrebi u liječenju atopijskog dermatitisa. Stvarna učinkovitost metotreksata u liječenju ove bolesti ostaje nepoznanica zbog nedosljednosti u podacima u pogledu metoda, doziranja i duljine terapije između pojedinih istraživanja (Sidbury i sur., 2014; Leung i Hon, 2015). Ipak, dio liječnika koristi metotreksat kao sistemski lijek za refaktorni atopijski dermatitis s dobrim uspjehom već duži niz godina. Sigurnosni profil uglavnom proizlazi iz kliničkog iskustva u liječenju drugih indikacija koje zahtijevaju niske doze metotreksata pri čemu su hepatotoksičnost i teratogenost najvažnije nuspojave na koje treba obratiti pozornost. Specifični sigurnosni podaci za metotreksat u terapiji atopijskog dermatitisa nisu dostupni (Ring i sur., 2012b). Prema aktualnim europskim smjernicama metotreksat se može koristiti *off label* u terapiji atopijskog dermatitisa u odraslih i djece (Wollenberg i sur., 2018b).

Metotreksat se najčešće primjenjuje jednom tjedno. Režim doziranja proizašao je iz režima doziranja za psorijazu, odnosno 7,5 do 25 mg tjedno. Prosječno vrijeme za postizanje maksimalnog učinka je 10 tjedana. Kao i kod drugih sistemskih lijekova, nakon postizanja zadovoljavajućeg terapijskog učinka doza se smanjuje na najmanju prihvatljivu, a nakon povlačenja svih simptoma u potpunosti se ukida uz održavanje remisije emolijensima i lokalnim lijekovima. Kod bolesnika koji primaju zadovoljavajuće doze, a terapijski učinak izostane, liječenje se prekida nakon 12 do 16 tjedana. Za vrijeme terapije preporuča se suplementacija folnom kiselinom kako bi se izbjegla hematološka i gastrointestinalna toksičnost (Sidbury i sur., 2014).

Nuspojave uključuju mučninu i druge gastrointestinalne simptome prilikom oralne primjene, ali oni najčešće izostaju ako se lijek primjeni parenteralno. Postoji rizik za razvoj karcinoma kože i limfoma, mijelosupresije i plućne fibroze. Plućna fibroza moguća je nuspojava nakon kratkog ili dugoročnog

uzimanja metotreksata i stoga ga bolesnici s plućnim oboljenjima poput astme trebaju izbjegavati (Sidbury i sur., 2014).

#### 4.2.5. MIKOFENOLAT MOFETIL

Mikofenolat mofetil (MMF) je polusintetski derivat, odnosno novi ester prolijek starog lijeka, mikofenolatne kiseline (MFK) koja je izolirana iz kulture vrste *Penicillium* 1896., a pročišćena 1913. 1940-ih prepoznata je njena antifungalna i antibakterijska aktivnost iako lijek nije dobio kliničku važnost kao antibiotik. Antitumorska i antivirusna svojstva MFK-a otkrivena su 1970-ih. Mitsui i Suzuki prikazali su njene imunosupresivne učinke, a daljnja razvojna istraživanja dovela su do otkrića MMF-a koji je pokazao veću bioraspoloživost od MFK-a. 1995. MMF je odobren od strane FDA za prevenciju akutnog odbacivanja bubrežnog transplantata, a tri godine poslije odobren je za bolesnike s transplantacijom srca. Smatra se da je najvažniji kandidat za zamjenu azatioprina u transplantacijskoj medicini. U dermatologiji je zanimljiv od 1970-ih jer je pokazao terapijsku učinkovitost kao sistemski lijek u liječenju psorijaze. Terapijska korist MMF-a primijećena je u raznim kožnim poremećajima u 1990-tim, posebno kod psorijaze i buloznih autoimunih bolesti poput buloznog pemfigoida i pemfigusa vulgarisa. Za razliku od takrolimusa, tek su začeci obećavajućih istraživanja o lokalnim formulacijama MMF-a. Za sada je dostupan samo kao sistemski lijek (Assmann i Ruzicka., 2002).

Mehanizam djelovanja MMF-a temelji se na interferenciji *de novo* sinteze purina. Nakon oralne primjene MMF pomoću plazmatskih esteraza hidrolizira u svoj aktivni metabolit MFK, selektivni nekompetitivni i reverzibilni inhibitor inozin monofosfat dehidrogenaze koja je važan enzim u *de novo* putu sinteze gvanin nukleotida, a olakšava pretvorbu inozin monofosfata u ksantozin monofosfat. Ksantozin monofosfat i gvanin pretvaraju se u GMP, koji je nužan za sintezu GTP-a, koji je pak potreban za sintezu RNA, DNA, proteina i glikoproteina (Patil i sur., 2012).

MMF je razvijen kao lijek koji selektivno inhibira proliferaciju limfocita te posjeduje jedinstveni mehanizam djelovanja za terapiju upalnih bolesti. U normalnim stanicama sisavaca, purinske baze

nukleotida adenin i gvanin sintetiziraju se ili iz prekursorskih tvari *de novo* putem ili recikliranjem produkata drugih puteva. Posljednji je puno češći u većini tipova stanica. Suprotno, proliferirajući limfociti ovisni su primarno o *de novo* putu. Dakle, MMF je selektivan lijek koji ima antiproliferativni učinak na RNA i DNA sintezu u T i B-limfocitima, jer druge stanice mogu izbjeći *de novo* put pri čemu MMF neće djelovati na njih. MMF stoga selektivno inhibira proliferaciju limfocita i njihovu funkciju, uključujući stvaranje protutijela, staničnu adheziju i migraciju. Što se tiče inhibicije sinteze purina MMF interferira sa istim koracima kao i azatioprin. Međutim, azatioprin je, zajedno sa svojim aktivnim metabolitom 6-merkaptopurinom, kompetitivni inhibitor nekoliko enzima koji sudjeluju u sintezi purina. Dakle, druge populacije stanica također postaju ciljevi azatioprina, dok je MMF selektivniji (Assmann i Ruzicka., 2002).

MMF je općenito dobro podnošljiv lijek koji ima samo nekoliko nuspojava ovisnih o dozi. Za razliku od ostalih antiproliferativnih imunosupresiva (azatioprin, ciklosporin) nuspojave kao što su neurotoksičnost, nefrotoksičnost, hipertenzija i hiperglikemija vrlo su rijetko viđene nakon primjene MMF-a. Gastrointestinalne nuspojave kao što su mučnina, gastritis i abdominalni grčevi su česte. Hematološke komplikacije su prijavljene, ali događaju se rjeđe nego kod primjene azatioprina. Rizik od invazivnih infekcija (citomegalovirus) i malignosti postoji, ali u istoj mjeri kao kod azatioprina (Assmann i Ruzicka., 2002; Patil i sur., 2012).

Odobren je u mnogim europskim državama za terapiju sistemskog eritematoznog lupusa i prevenciju odbacivanja transplantata. Iako nedostaju randomizirana klinička ispitivanja, pozitivni podaci nekotroliranih kliničkih ispitivanja ukazuju da MMF može biti učinkovit u liječenju atopijskog dermatitisa u odraslih i djece. Aktualne europske smjernice sugeriraju upotrebu u *off labelu* liječenju odraslih u dozi do 3 g/dan ako ciklosporin nije učinkovit ili nije indiciran. Primjenjuje se u dvije dnevne doze. Također može biti preporučen za *off label* liječenje u djece i adolescenata (Wollenberg i sur., 2018b).



#### 4.2.6. PREGLED LOKALNE TERAPIJE IMUNOMODULATORIMA

##### Usporedba lokalnih inhibitora kalcineurina i lokalnih glukokortikoida

Lokalni kortikosteroidi (LKS) (eng. *topical corticosteroids*, TCS) učinkoviti su u većini dermatoza jer djeluju na mnoge tipove stanica koje koriste NF $\kappa$ B sustav transdukcije signala. Njihova relativna nespecifičnost je njihova mana povezana s nuspojavama. Novi imunosupresivi, prvotno razvijani za upotrebu u transplantacijskoj medicini, pomogli su u stjecanju razumijevanja uloge i važnosti imunskog sustava u mnogim dermatozama. To je dovelo do razvoja makrolidnih imunosupresiva koji su ili prirodno sintetizirani ili sintetički derivati prirodnih produkata. Ovi lijekovi pokazuju veću selektivnost za imunski sustav od kortikosteroida. Razvoj lokalnih inhibitora kalcineurina (LIK) (engl. *topical calcineurin inhibitors*, TCI) je značajan napredak i revolucija u terapiji atopijskog dermatitisa (Marsland i Griffiths, 2004).

S obzirom da se atopijski dermatitis ne može izliječiti, bolest se mora kontrolirati tako da se liječenje usredotoči na izbjegavanje okidača bolesti i na olakšanje simptoma. Osnovu terapije čine nefarmakološke mjere s raznim emolijensima i tvarima koje obnavljaju kožnu barijeru. Kod pojave egzacerbacija protuupalne tvari se koriste kako bi se kontrolirao upalni aspekt bolesti. Dugi niz godina, glavna farmakološka opcija bili su LKS. Međutim u prosincu 2000. takrolimus 0,03 %-tna mast (za bolesnike u dobi od 2 godine i starije) i 0,1 %-tna mast (za bolesnike starije od 16 godina) odobrene su kao druga linija kratkoročnog ili intermitentnog kroničnog liječenja za bolesnike s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom. U prosincu 2001. godine pimekrolimus 1 %-tna krema odobrena je također kao sekundarna terapijska opcija za kratkoročno ili intermitentno liječenje za bolesnike starije od 2 godine s blagim do umjerenim atopijskim dermatitisom. LIK su postali popularna opcija liječenja velikim dijelom zbog zabrinutosti od nuspojava pri korištenju glukokortikoida. Prije njih, glukokortikoidi su bili propisani u 34 % svih posjeta liječniku povezanih s atopijskim dermatitisom u SAD-u, a između 2001. i 2004. taj postotak je pao na 25 %, dok su LIK bili propisani u 23 % posjeta (Carr, 2013).

U tablici 2 prikazan je različit učinak lokalnog pimekrolimusa, takrolimusa i kortikosteroida na pojedine stanice imunskog sustava, zatim razlika u atrofoznom potencijalu i apsorpciji kroz kožu.

*Tablica 2. Usporedba lokalnog pimekrolimusa, takrolimusa i kortikosteroida (prilagođeno prema Gisondi i sur., 2005 i Gutfreund i sur., 2013)*

	<b>Pimekrolimus</b>	<b>Takrolimus</b>	<b>Kortikosteroidi</b>
Glavni stanični ciljevi	T-limfociti Mastociti	T-limfociti Mastociti Dendritične stanice Eozinofili	T-limfociti Mastociti Dendritične stanice Endotelne stanice Fibroblasti Keratinociti
Inhibirani citokini	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM- CSF, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$
Inhibicija i apoptoza Langerhansovih stanica	-	+	++
Inhibicija i apoptoza dendritičnih stanica	-	+	++
Apsorpcija kroz kožu	+	++	+++
Atrofozni potencijal	-	-	+++

IL – interleukin, IFN – interferon, TNF- $\alpha$  – faktor nekroze tumora-alfa, GM-CSF – faktor stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija

Istraživanja su pokazala slično deponiranje lijeka u koži za LIK i LKS. Međutim, transdermalna permeacija mnogo je niža za pimekrolimus u usporedbi s lokalnim kortikosteroidima. Molekula pimekrolimusa ima veću lipofilnost i veću molekulsku masu te formira deponij lijeka u koži. Pimekrolimus stoga ima nižu vjerojatnost od sistemskih nuspojava u usporedbi s takrolimusom (Lalan i sur., 2015).

Iako LKS imaju superiornu penetraciju, prednost LIK-a jest da ne uzrokuju atrofiju kože, te će glukokortikoidi biti preferirani za područja deblje kože gdje je atrofija manje vjerojatna. Posebna prednost LIK-a je tretiranje dermatosa na području lica jer neće uzrokovati atrofiju te zbog boljeg sigurnosnog profila za oko. Za razliku od glukokortikoida koji potencijalno pridonose razvoju glaukoma i katarakte, LIK su sigurnija opcija jer ne povećavaju intraokularni tlak kad se primijene na vjeđe, niti uzrokuju kataraktu (Nghiem i sur., 2002; Wollenberg i sur., 2018a).

Pojava LIK-a bila je dobrodošla alternativa glukokortikoidima čija je kronična upotreba povezana s raznim nuspojavama, od lokalnih do sistemskih. Rizik od specifičnih nuspojava ovisi o duljini primjene, potentnosti kortikosteroida, starosti bolesnika i mjestu primjene zbog čega se pojavnost ovih nuspojava teško može procijeniti (Carr, 2013). Temeljeno na dostupnim podacima na odraslima, takrolimus 0,1 %-tna mast učinkovitija je od 1 %-tne pimekrolimus kreme, a protuupalna potentnost 0,1 %-tne takrolimus masti slična je potentnosti srednje jakih kortikosteroida (Wollenberg i sur., 2018a, Tollefson i sur., 2014).

U tablici 3 prikazane su terapijske indikacije i doziranje za takrolimus i pimekrolimus u liječenju atopijskog dermatitisa.

*Tablica 3. Upotreba takrolimusa i pimekrolimusa u liječenju atopijskog dermatitisa (prilagođeno prema Protopic, Sažetak opisa svojstava lijeka EMA, 2018 i Elidel, Sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, 2018)*

Takrolimus	Pimekrolimus
Liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u bolesnika koji ne podnose ili nemaju prikladan odgovor na konvencionalne terapije, kao što su lokalni kortikosteroidi	Liječenje blagog do umjerenog atopijskog dermatitisa u bolesnika koji ne podnose ili nemaju prikladan odgovor na konvencionalne terapije, kao što su lokalni kortikosteroidi; primjena na licu i vratu, gdje produžena intermitentna primjena lokalnih kortikosteroida nije primjerena
Od 2 do 16 godina 0,03 % mast dvaput dnevno do najviše 3 tjedna, zatim jednom dnevno do nestanka lezija Od 16 godina 0,1 % mast dvaput dnevno do nestanka lezija	Odrasli i djeca starija od 2 godine, dvaput dnevno dok simptomi ne prođu, ne duže od 6 tjedana. Emolijensi se mogu koristiti odmah nakon primjene lijeka
<p><u>Terapija održavanja:</u> bolesnici koji imaju egzacerbacije 4 ili više puta godišnje, a odgovore na liječenje takrolimus mašću dvaput na dan u trajanju do najviše 6 tjedana (lezije nestale, gotovo nestale ili blago zahvaćaju kožu) pogodni su za terapiju održavanja</p> <p>Protopic mast treba nanositi jedanput na dan dvaput tjedno (npr. ponedjeljkom i četvrtkom) na područja koja obično budu zahvaćena atopijskim dermatitisom kako bi se spriječilo napredovanje do rasplamsavanja bolesti; do ukupno 12 mjeseci</p>	Dugotrajno se može se primjenjivati intermitentno (do 12 mjeseci); počinje se primjenjivati pri prvoj pojavi znakova svrbeža i crvenila

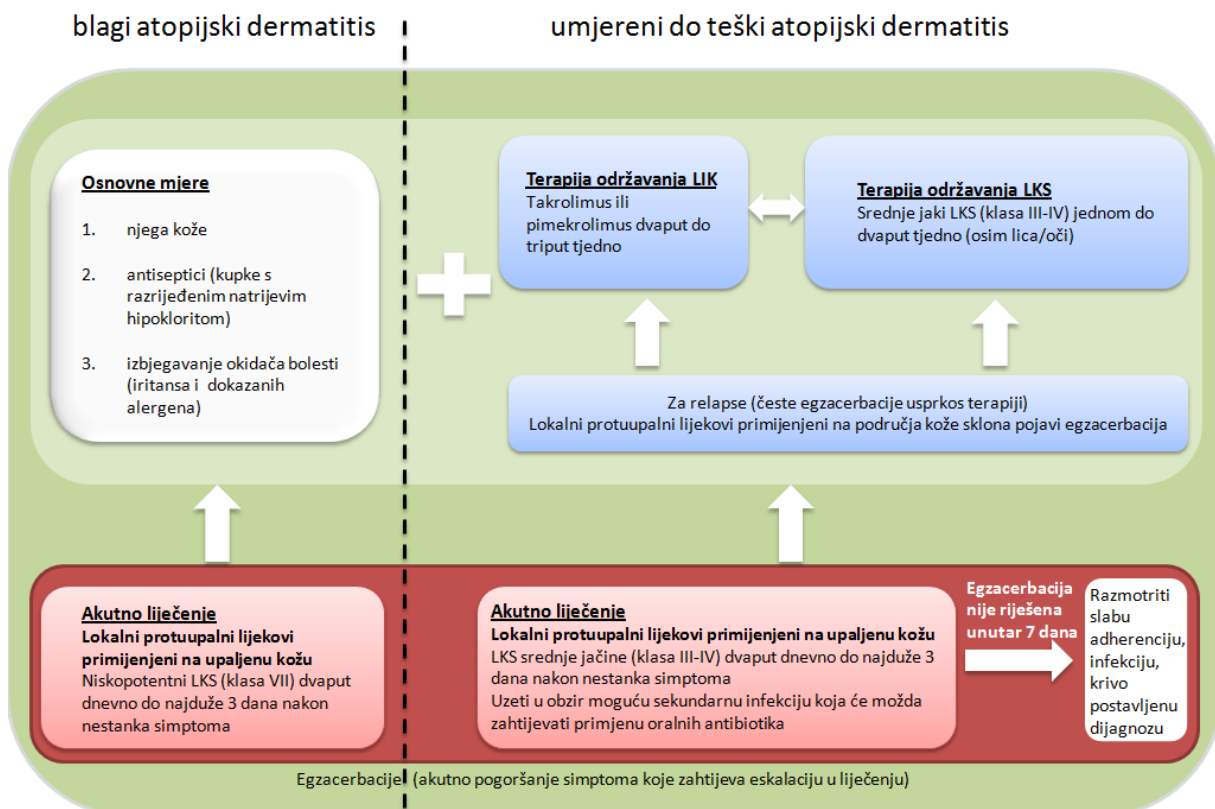
Lokalni kortikosteroidi i dalje se smatraju prvom linijom liječenja. Trenutno su LIK indicirani za upotrebu kod bolesnika koji ne reagiraju na liječenje kortikosteroidima ili kod onih kod kojih su

kortikosteroidi kontraindicirani. Za bolesnike koji imaju posebno težak oblik bolesti koji zahtijeva dugoročno liječenje, kronična intermitentna (proaktivna) primjena LIK-a mogla bi biti prikladnija od LKS-a s obzirom da su podaci o dugoročnom korištenju LKS-a ograničeni. Isto tako, na osjetljivim područjima kože, kao što su lice, vrat i genitalije, upotreba glukokortikoida nije prikladna zbog većeg rizika od teleangiektazija i veće sistemske izloženosti kao posljedica tanje epidermalne barijere u tim područjima. Nadalje, korištenje kortikosteroida u periorbitalnoj regiji može dovesti do kortikosteroidima inducirane vazokonstrikcije i glaukoma. Sve navedeno posebno je važno u slučaju djece, za koje je veća vjerojatnost da imaju atopijski dermatitis, veća vjerojatnost da je atopijski dermatitis u osjetljivim regijama i imaju veći omjer površine tijela i tjelesne mase koji povećava rizik od sistemske izloženosti glukokortikoidima. U rijetkim slučajevima, sistemska izloženost može dovesti do supresije adrenalnih žlijezda i zastoja u rastu. U nekim slučajevima bilo bi razumno razmotriti korištenje LIK-a u kombinaciji s LKS-om; npr. korištenje LKS-a odgovarajuće potentnosti na tijelu, a LIK-a na licu ili na područjima na kojima su lokalni kortikosteroidi bili neučinkoviti. S takvim pristupom, ukupna izloženost i LIK-u i LKS-u bila bi smanjena, čime bi i rizik od štenih događaja povezan s obe klase lijekova bio manji. Također, savjetovanje bolesnika da ograniče ili izbjegavaju izlaganje suncu ublažilo bi rizik od kožnih maligniteta, kao što preporuča uputa o lijeku (Carr, 2013). Aktualne europske smjernice predlažu da se razmotri tretiranje egzacerbacija s lokalnim kortikosteroidima, a da se nakon toga u liječenje uvode LIK (Wollenberg i sur., 2018a).

Općenito, LIK su pokazali sličnu potentnost kao LKS, imaju svojstven profil nuspojava koje su uglavnom blage i prolazne te nisu ograničavajuće kod dugotrajne terapije, što je i bio cilj razvoja LIK-a kao alternative LKS-u. S druge strane postavlja se pitanje financijske isplativosti. Kožne bolesti s kronično-recidivirajućim tijekom zahtijevaju skupe lijekove kroz dulji period, a troškovi rastu kad terapija prvog izbora ne uspije adekvatno kontrolirati simptome bolesti stvarajući potrebu za drugom terapijskom opcijom. Pimekrolimus i takrolimus skuplji su od kortikosteroida bilo koje jačine (Korfitis i sur., 2007; Broeders i sur., 2016).

Iako nema općenitog vremenskog perioda u kojem će se pokazati učinkovitost lokalnog liječenja atopijskog dermatitisa, preporučeni režim za lokalno liječenje (LKS/LIK) je do ukupno 4 tjedna za akutnu terapiju i 2-3 puta tjedno za preventivnu proaktivnu terapiju održavanja. U nekih bolesnika i za specifična mjesta na koži možda će biti potrebno liječenje i duže od 4 tjedna (Boguniewicz i sur., 2017).

Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa u pogledu lokalne terapije podosta su općenite i liječnicima je ostavljeno na izbor koji lijek i koji režim će primjenjivati za pojedinog bolesnika. Smjernice se uglavnom obraćaju specijalistima, a kako bi bile korisnije pedijatrima i liječnicima primarne zdravstvene zaštite, predložen je osnovni režim liječenja koji se može primijeniti na sve skupine bolesnika (slika 7) (Eichenfield i sur., 2015).



LKS – lokalni kortikosteroidi, LIK – lokalni inhibitori kalcineurina; jačina kortikosteroida prema podjeli u klase I do VII

Slika 7. Prijedlog algoritma za lokalno liječenje atopijskog dermatitisa za sve bolesnike; za akutno liječenje i terapiju održavanja (prilagođeno prema Eichenfield i sur., 2015)

Bolesnik mora razumjeti koristi i rizike propisane terapije kako se ne bi razvio neopravdan strah od lijekova poput kortikofobije, s posljedičnom slabom adherencijom. Osim edukacije, ljekarnici su

nezaobilazni u izradi odgovarajuće formulacije u odgovarajućoj koncentraciji lijeka u vidu magistralnih pripravaka. Naime, atopijski dermatitis najčešće se javlja već u dojenačkoj dobi, a lokalni inhibitori kalcineurina nisu odobreni za djecu mlađu od 2 godine, dok je izbor lokalnih kortikosteroida za tu dobnu skupinu također ograničen u pogledu gotovih lijekova dostupnih na tržištu. Liječnici se stoga često odlučuju za magistralne pripravke s manjom koncentracijom kortikosteroida u adekvatnim podlogama.

### **Sigurnost primjene lokalnih inhibitora kalcineurina**

Iako su LIK brzo postali popularne alternative LKS-u, od 2006. njihova upotreba drastično se smanjila nakon što je dodano upozorenje na pakiranje lijeka (engl. *FDA black box warning*) o pretpostavljenom riziku od maligniteta (uključujući limfom). Od tada su dostupni značajni novi epidemiološki i klinički podaci ispitivanja koja su preispitala vjerodostojnost ovog upozorenja. Naime, dugoročna sigurnost LIK-a nije bila u potpunosti ustanovljena u vrijeme kad su bili odobreni, a ispitivanja na životinjama sugerirala su mogućnost maligniteta vezanog za imunski sustav (posebno limfoma) pri sistemskom izlaganju. Nadalje, oralno i intravenski primijenjen takrolimus kod transplantiranih bolesnika povezan je s povećanim rizikom maligniteta imunskog sustava uključujući limfome. Posljedično, FDA je prilikom registracije zahtijevala dugoročno praćenje sigurnosti u pedijatrijskoj populaciji za LIK. 2005. Pedijatrijska savjetodavna komisija pri FDA predložila je da se na oba lijeka stavi tzv. *boxed warning*. Upozorenje kaže da iako uzročno-posljedična veza nije ustanovljena, rijetki su slučajevi maligniteta (rak kože, melanom) zabilježeni kod bolesnika tretiranih LIK-om. To je posljedično dovelo do 79 % smanjenja u propisivanju LIK-a (Carr, 2013).

To upozorenje prvi je i jedini slučaj upozorenja izdanog na temelju pretpostavljenog rizika, a ne na temelju dokazanih sigurnosnih pitanja. Od tada se pimekrolimus opsežno ispitivao i u kratkoročnim i dugoročnim kliničkim ispitivanjima uključujući i veliko ispitivanje na preko 4000 djece mlađe od 2 godine. Za razliku od pimekrolimusa, sigurnost i učinkovitost primjene takrolimusa evaluirana je samo u jednom ispitivanju na 50 dojenčadi. I jedan i drugi, pokazala su ispitivanja na djeci i

adolescentima s atopijskim dermatitisom, dugoročnom proaktivnom terapijom održavanja smanjuju rizik od relapsa bolesti. Uvjerljivi su dokazi da LIK imaju povoljan sigurnosni profil bez dokaza o ozbiljnim štetnim događajima. Klinička ispitivanja ne pokazuju dokaze sistemske imunosupresije. Velika epidemiološka istraživanja koja su uključivala preko 6,5 milijuna bolesnika s atopijskim dermatitisom nisu ponudila dokaze za povećani rizik od limfoma kod primjene pimekrolimusa. Također nema kliničkih dokaza koji bi upućivali na povezanost LIK-a i povećanog rizika od infekcija. Bolest je najizraženija u dojenčadi i male djece, i rana kontrola bolesti možda može spriječiti perzistenciju bolesti u kasnijem razdoblju. Međutim samo su LKS odobreni za djecu mlađu od 2 godine i ne postoji adekvatno rješenje za tu dobnu skupinu niti za primjenu na osjetljiva područja kože poput lica gdje se bolest često ispoljava. Dugoročna sigurnost lokalnih kortikosteroida u toj dobnoj skupini nije posebno ispitivana, a njihova je upotreba ograničena na 4 tjedna ili manje ovisno o odobrenju. Sigurnost LIK-a ustanovljena je kroz klinička i epidemiološka ispitivanja te post-marketinški nadzor i prepoznata je od stručnjaka u dermatološkim i pedijatrijskim organizacijama (Luger i sur., 2015).

PEER istraživanje (engl. *The Pediatric Elective Registry*) ustanovljeno je kao dio post-marketinških obveza za odobrenje pimekrolimusa kako bi se procijenio rizik maligniteta u djece izložene ovom lijeku. Cilj PEER istraživanja bio je pratiti djecu s atopijskim dermatitisom, koja su imala najmanje 6 tjedana ukupne izloženosti lokalnom pimekrolimusu, kroz 10 godina kako bi se odredila incidencija pojave maligniteta. Istraživanje je započelo 2004. To je jedno od najvećih longitudinalnih istraživanja na području pedijatrijskih dermatoloških bolesti u SAD-u. Istraživanje se odnosi isključivo na djecu od 2 do 17 godina. Sam mehanizam koji povezuje upotrebu sistemskih inhibitora kalcineurina s malignitetom nije u potpunosti razjašnjen. Jedno od ranijih objašnjenja jest da inhibicija kalcineurina ometa normalnu funkciju T-stanica koje onda ne mogu spriječiti malignu transformaciju B-stanica inficiranih s Epstein-Barrovim virusom. Iako je pretpostavka da postoji teorijska povezanost s malignitetom, duljina terapije, postignute koncentracije u krvi i sposobnost pimekrolimusa da postigne imunosupresiju značajno su različite kod lokalne i sistemske primjene. Autori ne nalaze

povezanost povećanog rizika maligniteta i pimekrolimusa korištenog na način kao u PEER istraživanju (Margolis i sur., 2015).

Sigurgeirsson i suradnici (2015) proveli su najdulje i najveće istraživanje na dojenčadi s blagim do umjerenim atopijskim dermatitisom kao odgovor na ukazivanje struke da su potrebna opsežna istraživanja kako bi se procijenila sigurnost i učinkovitost lokalnih imunosupresivnih lijekova pogotovo za pedijatrijsku populaciju. U petogodišnjem istraživanju sudjelovalo je 2418 dojenčadi (starosti 3-12 mjeseci). Primarni cilj bio je usporediti sigurnost primjene lokalnog pimekrolimusa i lokalnih glukokortikoida, a sekundarni cilj dokumentirati dugoročnu sigurnost primjene lokalnog pimekrolimusa. Primjećeno je da su i jedni i drugi dugoročno sigurni za liječenje blagog do umjerenog atopijskog dermatitisa bez negativnog učinka na sazrijevanje i razvoj imunskog sustava. Pimekrolimus je pokazao učinak kao lijek koji omogućava smanjivanje i ukidanje primjene kortikosteroida (engl. *steroid sparing agent*). Podaci upućuju na sličnu učinkovitost pimekrolimusa i lokalnih glukokortikoida.

Odluka FDA rezultirala je kritikama od strane raznih stručnjaka i medicinskih udruga. Kritičari su zaključili da se rezultati ispitivanja na životinjama ne mogu preslikati na ljude zbog razlike u načinu primjene i /ili formulacije i velikih razlika u sistemskoj izloženosti (26 do 340 puta veća nego maksimalna razina opažena u ljudi). Također, naglasili su da pojavnost limfoma u bolesnika koji koriste LIK nije povećana u odnosu na pojavnost u općoj populaciji. Sveobuhvatan pregled sigurnosti primjene LIK-a FDA je objavila u rujnu 2010. Pregled je rezimirao podatke iz 6 istraživanja koja su evaluirala ukupnu populaciju od preko 6 milijuna bolesnika. Usprkos velikom obujmu epidemioloških podataka, FDA je zaključila da ipak može postojati povezanost između takrolimusa (pimekrolimus se ne spominje) i povećanog rizika od razvoja limfoma (Carr, 2013).



#### 4.2.7. PREGLED SISTEMSKE TERAPIJE IMUNOMODULATORIMA

Većina bolesnika s atopijskim dermatitisom ima blagi do umjereni oblik bolesti koji reagira adekvatno na korištenje emolijensa, izbjegavanje iritansa i okidača bolesti i standardnu lokalnu protuupalnu terapiju. Međutim, mnogi ne postižu odgovarajuću kontrolu bolesti sa ovim režimom liječenja niti s fototerapijom, i za takve bolesnike, i djecu i odrasle s umjerenim do teškim oblikom atopijskog dermatitisa, kada je kvaliteta života značajno narušena, nužna je sistemska terapija. Čak do 1/3 odraslih (vjerojatno u manjoj mjeri kod djece) pati od umjerenog do teškog oblika bolesti (D'Erme i sur., 2017). Odluka o uvođenju sistemskih lijekova izazov je i teška odluka poznavajući rizike koje nose klasični immunosupresivi. Takva odluka temelji se na ozbiljnosti bolesti, utjecaju na kvalitetu života i rizicima i prednostima sistemske terapije za svakog pojedinca. Prije uvođenja sistemske terapije nužno je procijeniti ima li bolesnik umjereni do teški atopijski dermatitis, jesu li alternativne dijagnoze razmotrene, je li bolesnik adekvatno educiran, koristi li lokalnu terapiju na ispravan način te je li kandidat za fototerapiju (Simpson i sur., 2017).

Postavlja se pitanje kako definirati umjereni do teški oblik u kliničkoj praksi. Ne postoji utvrđena definicija umjerenog do teškog oblika. SCORAD (engl. *Scoring Atopic Dermatitis*), EASI (engl. *eczema area and severity index*) i POEM (engl. *Patient-Oriented Eczema Measure*) su adekvatno validirani kao mjere za bodovanje težine bolesti, ali su primarno dizajnirani za okruženje istraživanja, a ne rutinsku upotrebu u kliničkoj praksi. Također, trenutno ne postoje validirani biomarkeri za procjenu težine bolesti. Potrebno je razviti nove usuglašene preporuke za procjenu težine bolesti (Boguniewicz i sur., 2017).

Jako je malo objavljenih istraživanja koja uspoređuju različite sistemske terapije međusobno na kontrolirani način. Stoga je jako teško utvrditi učinkovitost tih potencijalno dostupnih terapijskih opcija. Većina literature sugerira da su ciklosporin, metotreksat, MMF i azatioprin najčešće korišteni i učinkoviti u liječenju atopijskog dermatitisa, dok su za druge lijekove podaci ograničeni (Sidbury i sur., 2014). Do nedavno su jedina odobrena sistemska terapijska opcija u SAD-u za umjereni do teški

atopijski dermatitis bili sistemski kortikosteroidi, koji nisu preporuka prema trenutno važećim smjernicama, a u Europi je odobren i ciklosporin (Boguniewicz i sur., 2017). Liječenje sistemskim kortikosteroidima, iako se često koriste, trebalo bi izbjeći zbog kratkoročnih i dugoročnih štetnih događaja i općenito nepovoljnog profila rizika i koristi (Sidbury i sur., 2014). Fototerapija nekad nije dostupna, a ostali imunosupresivi nisu službeno odobreni. Zbog toga umjereni do teški oblik često nije dobro kontroliran pa se u SAD-u i u Europi liječnici zato često odlučuju za *off label* uporabu drugih imunosupresiva (Boguniewicz i sur., 2017).

Fototerapija je preporučena kao druga linija liječenja ili dodatna terapija u izabраних pojedinaца s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom, posebno za odrasle i stariju djecu (Simpson i sur., 2017). Fototerapija se najčešće primjenjuje 2-3 puta tjedno, a ukida se ako poboljšanje nije vidljivo unutar 4-8 tjedana (Boguniewicz i sur., 2017). Fototerapiju treba ukinuti ako se ciklosporin ili drugi sistemski imunosupresivi (azatioprin, mikofenolat mofetil) uključuju u terapiju kako bi se izbjegao sinergistički rizik indukcije kožnih maligniteta. Kombinacija metotreksata s fototerapijom smatra se manje rizičnom u usporedbi s drugim imunosupresivima i ta kombinacija se koristi u liječenju psorijaze (Simpson i sur., 2017).

Sistemski kortikosteroidi imaju odobrenu indikaciju od strane FDA za bolesnike s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom, međutim podaci o sigurnosti i učinkovitosti primjene za atopijski dermatitis su ograničeni i stoga njihova upotreba za liječenje ove bolesti nije preporučena od strane Američke dermatološke akademije (engl. *American Academy of Dermatology*, AAD). Prema podacima AAD-a najčešće korišteni sistemski kortikosteroidi za atopijski dermatitis su prednizon i prednizolon, dostupni u tabletama i oralnim otopinama te triamkinolon acetamid kao intramuskularna injekcija. Doziranje se temelji na tjelesnoj masi, najčešće u rasponu 0,5 do 1 mg/kg. Treba ih koristiti s oprezom samo za ozbiljne egzacerbacije i samo u kratkom periodu (ne duže od 2 tjedna). Gotovo uvijek dolazi do ponovne pojave simptoma nakon ukidanja terapije (tzv. engl. *rebound effect*) (Boguniewicz i sur.,

2017). Kod teškog oblika bolesti prednost treba dati drugoj sistemskoj imunomodulatornoj terapiji. Pritom treba pri izradi plana liječenja voditi računa o specifičnostima svakog od njih (tablica 4).

*Tablica 4. Sistemski imunomodulatori za liječenje teškog atopijskog dermatitisa (prilagođeno prema Wollenberg i sur., 2018b)*

Dob	Ciklosporin	Metotreksat	Azatioprin	Mikofenolatna kiselina	Kortikosteroidi
Općenita preporuka	intervencija akutnih egzacerbacija	dugoročno održavanje	može se koristiti dugoročno	niska toksičnost	Zastarjeli
Vrijeme do terapijskog odgovora (u tjednima)	2	8 – 12	8 - 12	8 – 12	1 – 2
Vrijeme do relapsa (u tjednima)	<2	>12	>12	>12	<2
Najvažnije nuspojave	Kreatinin u serumu ↑	Hematološke	Hematološke	Hematološke	Cushingov sindrom
	Krvni tlak ↑	Jetreni enzimi ↑ Gastrointestinalne	Jetreni enzimi ↑ Gastrointestinalne	Kožne infekcije Gastrointestinalne	Osteoporoza Dijabetes
Početna doza – Odrasli	4 - 5 mg/kg/dan	5 - 15 mg/tjedan	50 mg/dan	MMF 1 - 2 g/dan (ŽO-MFN 1,44 g/dan)	0,2 – 0,5 mg/kg/dan
Doza održavanja – Odrasli	2,5 -3 mg/kg/dan	Najčešće 15 mg/tjedan; može se povećati do max 25 mg/tjedan	2 – 3 mg/kg/dan (TPMT heterozigoti 1 -1,5 mg/kg/dan)	MMF 2 - 3 g/dan (ŽO-MFN 1,44 g/dan)	Ne za održavanje
Početna doza – Djeca	5 mg/kg/dan	10 - 15 mg/m <sup>2</sup> /tjedan	25 - 50 mg/dan	MMF 20 - 50 mg/kg/dan	0,2 – 0,5 mg/kg/dan
Doza održavanja – Djeca	2,5 -3 mg/kg/dan	Povećanje 2,5 – 5 mg/tjedan, smanjenje 2,5 mg/tjedan do učinkovite/najniže učinkovite doze	2 – 3 mg/kg/dan (TPMT heterozigoti 1 -1,5 mg/kg/dan)	Povećanje ukupne dnevne doze za 500 mg svaka 2-4 tjedna do ukupno 30 – 50 mg/kg/dan	Ne za održavanje

TPMT – tiopurin metiltransferaza, MMF – mikofenolat mofetil, ŽO-MFN – želučano otporni natrijev mikofenolat

Ciklosporin je učinkovit, ali ima uzak terapijski indeks. Bolesnici koji primaju ciklosporin moraju se pratiti redovito zbog promjena u krvnom tlaku i bubrežnoj funkciji (Kanchongkittiphon i sur., 2015). Iz sigurnosnih razloga ciklosporin nije preporučljivo koristiti duže od 2 godine (Wollenberg i sur., 2018b). Pri optimalnom doziranju poboljšanje bolesti očekuje se unutar 4 tjedna, a može biti vidljivo već nakon 1-2 tjedna. Azatioprin ima spori početak djelovanja i mijelosupresiju kao ozbiljnu potencijalnu nuspojavu. U slučaju azatioprina istraživanja pokazuju odgođeno vrijeme u postizanju terapijskog odgovora, nekad i nakon 12 tjedana terapije. Upravo zbog odgođenog nastupa djelovanja, azatioprin se ne koristi često. Osnovni štetni događaji povezani s primjenom metotreksata

su hepatotoksičnost i teratogenost. Vrijeme za postizanje maksimalnog učinka metotreksata u prosjeku je 10 tjedana, s minimalnim ili bez poboljšanja nakon 12-16 tjedana čak i uz daljnje povećanje doze. Za mikofenolat mofetil nema dovoljno dostupnih podataka za preporuku optimalne duljine terapije (Kanchongkittiphon i sur., 2015; Boguniewicz i sur., 2017). Kliničko poboljšanje je odgođeno, početni odgovor varira između 8-12 tjedana od uvođenja lijeka (Wollenberg i sur., 2018b).

Pojavljaju se nove terapije koje pokazuju učinkovitost i kratkoročnu sigurnost primjene, a potencijalno su superiorne tradicionalnoj imunosupresivnoj terapiji. U budućnosti će dostupnost takvih ciljanih imunomodulatornih agensa, sistemskih bioloških lijekova i novih malih molekula, ako se pokažu učinkovitiji i sigurniji, i kratkoročno i dugoročno, od konvencionalne imunosupresivne terapije, nuditi opciju za poboljšanje kvalitete života i za bolesnike s blažim oblicima atopijskog dermatitisa i potencijalno za prevenciju progresije bolesti i budućih komorbiditeta (Simpson i sur., 2017).

#### **4.2.8. NOVE TERAPIJSKE OPCIJE: BIOLOŠKI LIJEKOVI I NOVE MALE MOLEKULE**

Trenutni pristup liječenju atopijskog dermatitisa kombinira razne strategije kako bi se olakšali simptomi bolesti, međutim poboljšanje je često samo privremeno, a dugoročno korištenje nekih lijekova može biti povezano sa značajnim nuspojavama. Učinkovitost terapija protutijelima prethodno odobrenih za druge upalne bolesti procijenjivana je za bolesnike s atopijskim dermatitisom. Nažalost, često su izostala značajna klinička poboljšanja. Monoklonska protutijela i nove male molekule koje su trenutno u fazi razvoja mogli bi pružiti značajan doprinos bolesnicima s atopijskim dermatitisom jer specifično ciljaju imunosne i molekularne puteve važne za patogenezu bolesti. Novi terapijski pristup koji cilja puteve uključene u patogenezu atopijskog dermatitisa pruža mogućnost za potencijalno učinkovitije, a manje štetno liječenje u usporedbi sa sistemskom terapijom. Sve buduće molekule s ciljanim djelovanjem na imunosni sustav (i velike i male) imaju veliki potencijal, a dodatna istraživanja su potrebna kako bi u potpunosti razumjeli učinkovitost i sigurnost takvih lijekova, pri čemu je broj kliničkih ispitivanja koja ih evaluiraju za liječenje atopijskog

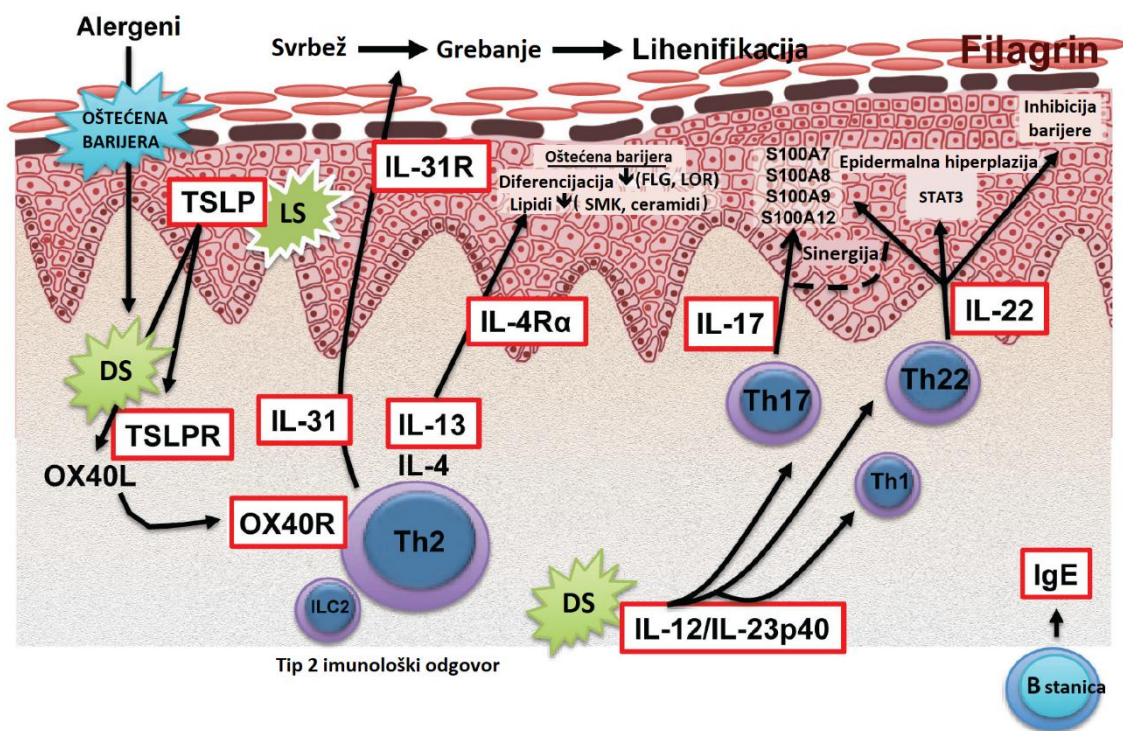
dermatitisa u stalnom porastu zadnjih godina te se očekuju nove terapijske opcije za bolesnike u bližoj budućnosti. Napredno razumijevanje patogeneze u podlozi ove bolesti ključno je za razvoj novih lijekova za uspješno liječenje kako bi se poboljšala kvaliteta života bolesnika (Moreno i sur., 2016; Kanchongkittiphon i sur., 2015).

Biološki lijekovi koriste se u dermatologiji već više od 10 godina za druge upalne kožne bolesti, posebno psorijazu, međutim za atopijski dermatitis je do sada registriran samo 1 biološki lijek u Europi i SAD-u. Biološki lijekovi predstavljaju relativno novu grupu terapeutika koji su stvoreni biološkim procesima koji uključuju rekombinantne proteine poput protutijela ili fuzijskih proteina. Biološki lijekovi specifično ciljaju upalne stanice i /ili medijatore upale. U slučaju atopijskog dermatitisa, biološki lijekovi mogu smanjiti upalu tako da moduliraju broj, aktivaciju i funkciju imunskih stanica ili aktivnost citokina ili protutijela relevantnih za razvoj bolesti. Sada su dostupna i randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja za nekoliko bioloških lijekova za liječenje atopijskog dermatitisa koja evaluiraju njihov profil učinkovitosti i sigurnosti (Wollenberg i sur., 2018b).

Postoje dvije glavne hipoteze o patogenezi atopijskog dermatitisa. Prva predlaže oštećenje epidermalne barijere koja posljedično dovodi do disbalansa imunskog odgovora, dok druga predlaže primarnu imunsku disfunkciju koja dovodi do preosjetljivosti posredovane IgE protutijelima. Nove terapije koje se istražuju nude mogućnost za modulaciju upalnih puteva koji su povezani s patogeneзом bolesti. Raznolikost u učinkovitosti promatranih terapija koje za cilj imaju različite upalne puteve naglašava kolika je heterogenost i kompleksnost patogeneze atopijskog dermatitisa. Za uspješan razvoj individualno prilagođene terapije važno je u budućnosti karakterizirati heterogenost bolesnika kojima će koristiti ciljane terapije (Moreno i sur., 2016). Novi agensi dizajnirani su da usko modificiraju ili direktno blokiraju specifične stanične signale ili proupalne puteve. Patofiziologija u podlozi upalnog odgovora je izuzetno složena mreža citokinima posredovane unutarstanične komunikacije. Citokini se najčešće vežu za specifični stanični receptor, i započinju kaskadu koja vodi do diferencijacije i sazrijevanja ciljnih stanica, regulacije transkripcije specifičnih

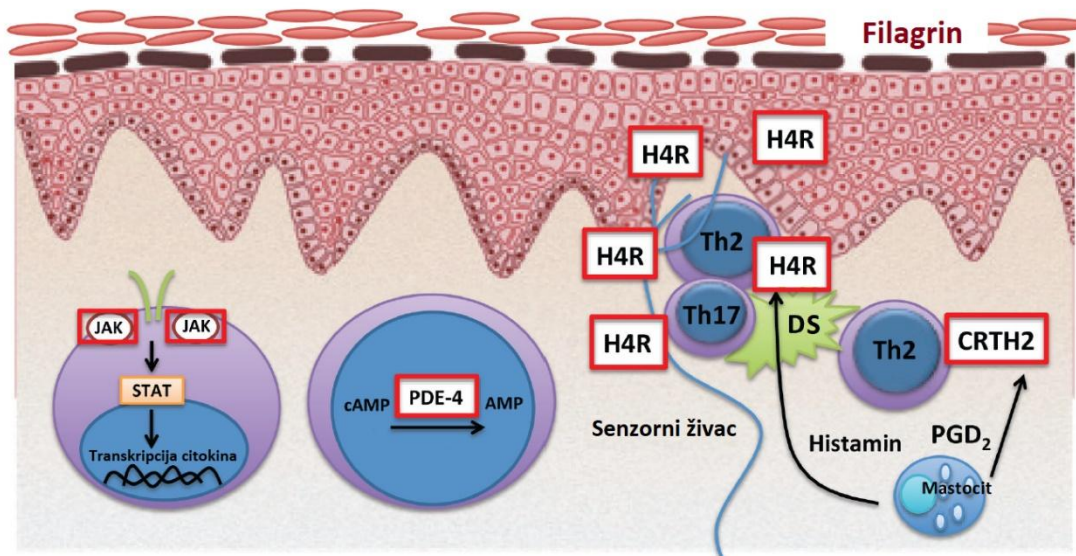
gena i posljedično do izmijenjenog stvaranja drugih citokina. Ciljanje na glavne medijatore bolesti, bilo kroz usko izolirane efekte ili šire kaskadne puteve obećavajući je pristup za liječenje atopijskog dermatitisa, pogotovo za skupinu bolesnika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (čak do jedne četvrtine svih bolesnika) kod kojih primjena sistemskih imunosupresiva koji djeluju nespecifično na imunostani sustav nosi rizike od ozbiljnih nuspojava (Nygaard i sur.,2017b).

Razvoj novih bioloških lijekova i malih molekula, temeljen na boljem uvidu u imunostanu podlogu bolesti, otvorio je put za ciljanu terapiju i započeo novu eru u liječenju, posebno umjerenog do teškog oblika atopijskog dermatitisa. U daljnjem tekstu detaljno će se razmotriti imunopatološki ciljevi djelovanja tih tvari (slika 8,9).



DS - dendritična stanica, LS - Langerhansova stanica, FLG - filagrin, LOR - lorikrin, SMK - slobodne masne kiseline, TSLP - timusni stromalni limfopoetin, TSLPR – receptor timusnog stromalnog limfopoetina, ILC2 - urođena limfoidna stanica tipa 2, STAT – engl. *signal transducers and activators of transcription*, IL – interleukin, IgE – imunoglobulin E, OX40L – OX40 ligand, OX40R – OX40 receptor, S100 – regulatorni proteini

Slika 8. Imunopatološki ciljevi monoklonskih protutijela za liječenje atopijskog dermatitisa (prilagođeno prema Brunner i sur., 2017)



JAK – Janus kinaza, STAT – engl. *signal transducers and activators of transcription*, DS - dendritična stanica, PDE4 – fosfodiesteraza 4, H4R – H4 receptor histamina, CRTH2 - kemoatraktantne receptorske molekule na površini Th2-stanica, PGD<sub>2</sub> – prostaglandin D2, cAMP – ciklički adenozinmonofosfat

*Slika 9. Imunopatološki ciljevi novih malih molekula za liječenje atopijskog dermatitisa (prilagođeno prema Brunner i sur., 2017)*

### Interleukin-4 / Interleukin-13

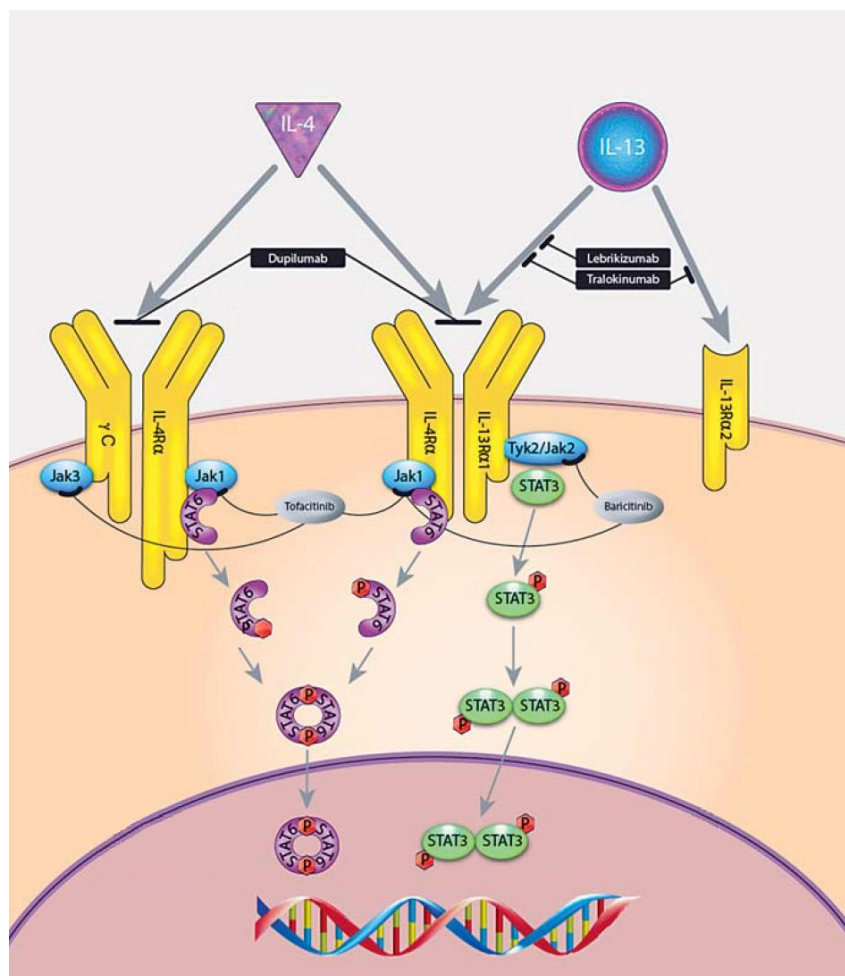
Th2 citokini IL-4 i IL-13 imaju glavnu ulogu u patogenezi atopijskog dermatitisa. Blokada ove signalizacije kroz receptorski antagonizam do sada se pokazala kao najuspješnija strategija. Primijećena je povećana ekspresija IL-4 i IL-13 u akutnim i kroničnim kožnim lezijama bolesnika, uz povećan broj CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup> stanica u cirkulaciji koje izlučuju IL-4 i IL-13 (Moreno i sur., 2016). Dodatno, IL-4 i IL-13 uz TNF- $\alpha$  induciraju stvaranje TSLP-a u keratinocitima i pojačavaju time poremećen imunski odgovor. IL-4 i IL-13 potiskuju sintezu nekoliko strukturnih epidermalnih proteina uključujući filagrin, involucrin i lorikrin potičući disfunkciju barijere. IL-4 i IL-13 signaliziraju putem zajedničke podjedinice receptora IL-4R $\alpha$ , receptora potrebnog za daljnju aktivaciju JAK/STAT (engl. *The Janus kinase-signal transducer and activator of transcription*) signalne kaskade. (Nygaard i sur., 2017b; Moreno i sur., 2016). IL-4 i IL-13 smatraju se tipičnim Th2 citokinima i glavnim medijatorima u patogenezi atopijskog dermatitisa jer djeluju na razne stanice (keratinocite, T-stanice, dendritične stanice), povećavaju ekspresiju važnih kemokina i privlače Th2 stanice i eozinofile. Osim toga

direktno utječu na barijernu disfunkciju: djeluju na diferencijaciju keratinocita, na proteine i lipide epidermalne barijere i na stvaranje antimikrobnih peptida (D'Erme i sur., 2017).

Dupilumab je rekombinantno humano monoklonsko protutijelo koje inhibira signalizaciju putem IL-4 i IL-13. Odobren je 2017. u SAD-u i Europi, kao prva linija liječenja za umjereni do teški atopijski dermatitis za odrasle starije od 18 godina čija bolest nije adekvatno kontrolirana lokalnim liječenjem. Velika nasumična placebo kontrolirana klinička ispitivanja pokazuju da je dupilumab učinkovit u liječenju atopijskog dermatitisa s odgovorom održavanim kroz minimalno jednu godinu kontinuiranog liječenja u većine bolesnika. Bolesnici liječeni dupilumabom nisu pokazivali sistemske nuspojave u kliničkim ispitivanjima, ali zabilježena je veća pojavnost konjunktivitisa. Daljnja klinička ispitivanja pokazala su da je sigurna terapijska opcija za adolescente pa su indikacije proširene i na tu podskupinu bolesnika. Dupilumab je prema europskim smjernicama karakteriziran kao lijek koji modificira bolest kod bolesnika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom kod kojih lokalna terapija nije dovoljna, a ostala sistemska terapija nije preporučljiva. Dupilumab prema smjernicama treba kombinirati s dnevnim emolijensima i može se kombinirati s lokalnim protuupalnim lijekovima prema potrebi (Wollenberg i sur., 2018b).

Dupilumab se veže za  $\alpha$ -podjedinicu IL-4 receptora (IL-4R $\alpha$ ), koja je dio i IL-4 i IL-13 receptorskog kompleksa i time blokira i IL-4 i IL-13 signalne puteve odnosno inhibira signalizaciju putem IL-4 preko receptora tipa I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) te signalizaciju putem IL-4 i IL-13 preko receptora tipa II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ 1) jer sprječava dimerizaciju IL-4R $\alpha$  s IL-13R $\alpha$ 1 odnosno s  $\gamma$ -lancem. Dupilumab inhibira put IL-4/IL-13 i tako smanjuje razine brojnih posrednika Th2 odgovora (slika 10) (Moreno i sur., 2016).





Jak – Janus kinaza, STAT – engl. *signal transducer and activator of transcription*, Tyr – tirozin kinaza, IL – interleukin  
 Slika 10. Mehanizam djelovanja dupilumaba, tralokinumaba, lebrikizumaba, tofacitiniba i baricitiniba (prilagođeno prema Moreno i sur., 2016)

Terapija dupilumabom značajno smanjuje svrbež. Primijećeno je da je pozitivni učinak neovisan o bolesnikovom fenotipu (niski/visoki IgE) što implicira da bi mogao biti jednako učinkovit i kod intrinzičnog i ekstrinzičnog oblika bolesti. Terapija se općenito dobro podnosi s malo ozbiljnih nuspojava (Nygaard i sur., 2017b). Dupilumab je novi temelj za dugoročnu kontrolu bolesti (učinkovit i općenito siguran). Ostaje farmakoekonomsko pitanje – usporedbom s drugim biološkim lijekovima za druge dermatološke indikacije bit će značajno skuplji od ostale trenutno dostupne sistemske terapije (moguće da će ostati rezerviran samo za one bolesnike koji ne reagiraju na sistemsko liječenje klasičnim imunosupresivima). Trenutno nema istraživanja koje ga uspoređuju s drugim lijekovima (D'Erme i sur., 2017), a dugoročni sigurnosni profil dupilumaba je nepoznat (Boguniewicz i sur., 2017).

U zemljama članicama EU-a dupilumab je odobren pod zaštićenim imenom Dupixent. Dupixent je indiciran za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u odraslih bolesnika i adolescenata u dobi od 12 ili više godina koji su kandidati za sistemsku terapiju. Preporučena početna doza lijeka Dupixent za odrasle bolesnike je 600 mg (dvije injekcije od 300 mg primijenjene na različita mjesta) nakon čega se primjenjuje doza od 300 mg svaki drugi tjedan, supkutanom injekcijom. Preporučena doza za adolescentne bolesnike u dobi od 12 do 17 godina tjelesne težine 60 kg i više identična je onoj za odrasle bolesnike, a za bolesnike tjelesne težine manje od 60 kg početna preporučena doza je 400 mg (dvije injekcije od 200 mg). Dupixent se može primjenjivati zajedno s lokalnim kortikosteroidima ili bez njih. Mogu se koristiti lokalni inhibitori kalcineurina, ali njih treba čuvati isključivo za problematična područja, kao što su lice, vrat te intertriginozna i genitalna područja. Ne očekuje se da će dupilumab utjecati na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova. Prema populacijskoj analizi, lijekovi koji se često primjenjuju istodobno nisu utjecali na farmakokinetiku dupilumaba u bolesnika s umjerenom do teškom astmom (Dupixent, sažetak opisa svojstava lijeka, EMA, 2019).

Najčešće zabilježene nuspojave kod primjene dupilumaba bile su reakcije na mjestu injiciranja, oralni herpes i konjunktivitis. Zbog povećanog rizika očnih komplikacija bolesnici se trebaju konzultirati s liječnikom u slučaju pogoršanja postojećih ili pojave novih oftalmoloških simptoma (Ezzo, 2017).

Provode se dodatna klinička ispitivanja za procjenu koristi terapije koja ciljano djeluje samo na IL-13, koristeći monoklonska protutijela tralokinumab i lebrikizumab (slika 10) (Boguniewicz i sur., 2017).

S obzirom da su IL-4 i IL-13 postali zanimljivi ciljevi istraživanja za astmu i atopijski dermatitis, razmatrani su potencijalni problemi sigurnosti primjene monoklonskih protutijela. Zbog svoje strukturne sličnosti, IL-4 i IL-13 imaju preklapajuće funkcije u medijaciji Th2 upale. Zajedno sa svojim receptorima uključeni su u eliminaciju parazita, zatim u imunosni odgovor na maligne stanice i u procese regeneracije srčanog tkiva. Iz toga proizlazi da modulacija tih puteva potencijalno povećava sklonost nekim infekcijama, malignitetu ili kardiovaskularnim događajima. Pregledom predkliničke

literature i objavljenih kliničkih ispitivanja nije nađen povećani rizik od infekcija, maligniteta ni kardiovaskularnih događaja. Doduše, dugoročna sigurnost bioloških lijekova koji ciljano djeluju na IL-13 i IL-4 puteve potvrdit će se tek dodatnim ispitivanjima i post-marketingškim nadzorom terapije (Braddock i sur., 2018).

### **Interleukin-5**

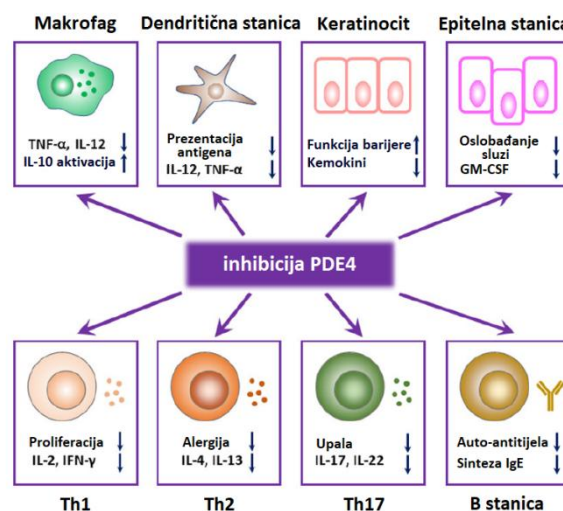
IL-5 je Th2 citokin koji igra ključnu ulogu u diferencijaciji, aktivaciji i proliferaciji eozinofila. Koncentracija IL-5 značajno je povećana u kožnim lezijama bolesnika s atopijskim dermatitisom i koncentracije u cirkulaciji koreliraju s povećanim serumskim koncentracijama IgE. Primjena mepolizumaba, monoklonskog protutijela koje ciljano djeluje na IL-5, nije značajno smanjila težinu simptoma na koži i svrbež kod bolesnika s atopijskim dermatitisom, iako je opažen snižen broj eozinofila u cirkulaciji za otprilike 60 %. Smanjenje broja eozinofila očito nije dovoljno da značajno modulira ozbiljnost bolesti (Moreno i sur., 2016). Iako mepolizumab nije pokazao učinkovitost u ranim kliničkim ispitivanjima potrebna su duža ispitivanja da se odredi uloga IL-5 u atopijskom dermatitisu jer su dosadašnja ispitivanja možda bile prekratka da bi se procijenila učinkovitost (Brunner i sur., 2017). Drugi lijekovi koje ciljaju IL-5 ispituju se za terapiju eozinofilne astme i mogli bi se evaluirati za sposobnost prevencije migracije eozinofila u kožu. Ovdje postoji potencijal za kreiranje personalizirane terapije za bolesnike s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom s povišenim baznim brojem eozinofila (Moreno i sur., 2016).

Mepolizumab (anti-IL-5) i omalizumab (anti-IgE) istraživani su za astmu s istim uspjehom kao dupilumab, ali nisu pokazali učinkovitost u liječenju atopijskog dermatitisa. Dosadašnja istraživanja pokazuju da je upravo uloga IL-4 i IL-13 ključna unutar Th2 signala u podlozi ove bolesti (D'Erme i sur., 2017). Prema aktualnim europskim smjernicama upotreba tradicionalnih bioloških lijekova (omalizumab, ustekinumab) ne može se preporučiti u terapiji atopijskog dermatitisa. Mepolizumab može biti opcija u odabranim slučajevima koji ne reagiraju na standardnu terapiju. Trenutno se

provode dugoročna istraživanja temeljena na iskustvu u terapiji bronhalne astme (Wollenberg i sur., 2018b).

### Enzim fosfodiesteraza 4

Ciklički gvanozin monofosfat (cGMP) i ciklički adenzinmonofosfat (cAMP) su temeljni sekundarni glasnici u regulaciji staničnog metabolizma. Fosfodiesteraze su enzimi koji razgrađuju fosfodiestersku vezu, a razvrstane su u 11 porodica (PDE1-PDE11) i dostupne su za razgradnju cikličkih nukleotida. Distribucija porodica varira u različitim stanicama i tkivima. PDE4 je cAMP specifična i visoko eksprimirana u mozgu, kardiovaskularnom tkivu, keratinocitima i imunskim stanicama. Ona je intracelularni ne-receptorski enzim koji modulira upalu i integritet epitela. Inhibicija PDE4 ispoljava raznovrsne učinke kroz povećanje koncentracije cAMP-a i posljedične regulacije širokog polja gena i proteina. PDE4 je prepoznat kao važan cilj u terapiji pulmoloških, dermatoloških i neuroloških bolesti. Inhibicija PDE4 utječe na makrofage, neutrofile, monocite, dendritične stanice i aktivaciju T-stanica što rezultira u smanjenom otpuštanju citokina iz Th1, Th2 i Th17 stanica. Dodatno, povišeni cAMP u keratinocitima i epitelnim stanicama mogao bi inhibirati upalne odgovore i regulirati rast stanica i barijernu funkciju. Unutarstanična uloga PDE4 u keratinocitima nalazi potencijalnu terapijsku primjenu u raznim upalnim bolestima uključujući atopijski dermatitis (slika 11) (Li i sur., 2018).



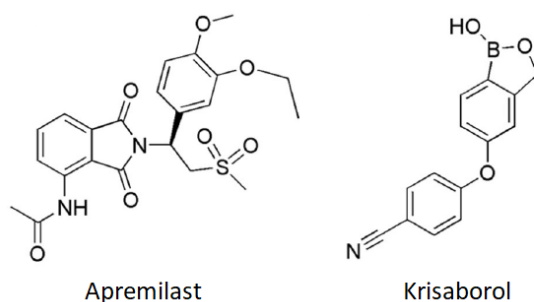
TNF- $\alpha$  – faktor nekroze tumora- $\alpha$ , IL – interleukin, GM-CSF – faktor stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija, IFN- $\gamma$  – interferon-gama, IgE – imunoglobulin E, PDE4 – fosfodiesteraza 4

Slika 11. Učinci inhibicije fosfodiesteraze-4 (prilagođeno prema Li i sur., 2018)

Cirkulirajući leukociti bolesnika s atopijskim dermatitisom imaju povišenu aktivnost PDE4, povezanu s povećanim stvaranjem proupalnih citokina i smanjenim stvaranjem protuupalnog medijatora IL-10, te posljedično dolazi do ubrzavanja raznih intracelularnih funkcija uključenih u akutnu i kroničnu upalu. Dakle, ciljanje PDE4 direktno umanjuje upalu zbog inhibicije razgradnje cAMP-a i posljedično smanjuje daljnje stvaranje proupalnih medijatora poput IFN- $\gamma$ , TNF-alfa, IL-12, IL-23 i dr. (Nygaard i sur., 2017a).

Trenutno su lokalni i sistemski inhibitori PDE4 predmet brojnih istraživanja (slika 12). Apremilast je oralni inhibitor PDE4 odobren za psorijatični artritis i umjerenu do tešku plak psorijazu. Blokiranje PDE4 povećava koncentraciju unutarstaničnog cAMP-a što rezultira smanjenom sintezom proupalnih citokina poput IL-2, IL-5, IL-13 i povećanom sintezom regulacijskog citokina IL-10. Iako je apremilast pokazao učinkovitost kod bolesnika s atopijskim dermatitisom, program razvoja lijeka za ovu bolest je obustavljen. U fazi 2 kliničkog ispitivanja na odraslima s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom nije doveo do značajnog smanjenja simptoma (Wollenberg i sur., 2018b, Boguniewicz i sur., 2017).

Lokalni inhibitori PDE4 s malom transdermalnom bioraspoloživosti mogli bi imati kliničku prednost nad sistemskom terapijom inhibitorima PDE4 koja je bila kompromitirana sa značajnom razinom štetnih događaja vezanih za mehanizam djelovanja (najznačajnije su gastrointestinalne nelagode: mučnina, povraćanje, proljev te glavobolje). Obećavajuće je da niska molekulska masa osigurava odličnu kožnu penetraciju, a ispitivanja sigurnosti primjene pokazuju minimalnu sistemsku izloženost lijeku (Nygaard i sur., 2017a).



Slika 12. Strukture inhibitora PDE4 (prilagođeno prema Li i sur., 2018)

Krisaborol je lokalni inhibitor PDE4. Početna farmakokinetička ispitivanja pokazala su da se lokalni krisaborol brzo apsorbira i metabolizira u neaktivne metabolite koji nemaju značajan učinak na aktivnost PDE4. Posljedično, rizik od sistemskog izlaganja i štetnih događaja je nizak (Ezzo, 2017). Pokazao je poželjan sigurnosni profil i poboljšanje u kliničkoj težini bolesti i kod djece i kod odraslih s blagim do umjerenim atopijskim dermatitisom uz bol na mjestu aplikacije kao najčešću prijavljenu nuspojavu (Boguniewicz i sur., 2017). Iako je primjena na veća područja tijela rezultirala s većim koncentracijama u plazmi, nije bilo korelacije s većom pojavnosti štetnih događaja. Svrbež se poboljšao za 60 % već nakon 5 dana od početka liječenja, a težina bolesti i ostali znakovi i simptomi značajno su smanjeni nakon 4 tjedna liječenja (Silverberg i sur., 2016). U prosincu 2016. FDA je odobrila krisaborol 2 %-tnu mast za bolesnike starije od 2 godine (Boguniewicz i sur., 2017). Krisaborol mast prvi je novi lokalni lijek za atopijski dermatitis u više od desetljeća. Primjenjuje se dva puta dnevno (Ezzo, 2017). Dugoročna učinkovitost i sigurnost primjene za bolesnike ispod 2 godine ostaje nepoznanica. Trenutno nema dokaza da je sigurniji ili učinkovitiji od drugih postojećih lokalnih terapija. Iako inhibitori PDE4 pružaju alternativnu strategiju za bolesnike s upalnim bolestima, nuspojave su neizbježne u kliničkoj praksi. Zato se kontinuirano dizajniraju nove lokalne formulacije kako bi se izbalansirala terapijska učinkovitost i minimalizirali štetni događaji (Li i sur., 2018).

Kao alternativa LIK-u i LKS-u razvijaju se nove lokalne protuupalne opcije sa boljim sigurnosnim profilom da se izbjegnu njihove nuspojave. Osim krisaborola koji je odobren, istražuju se drugi lokalni inhibitori koji specifično ciljaju PDE4. Osim njih istražuju se i lokalni protuupalni lijekovi poznatog i nepoznatog mehanizma djelovanja koji nisu inhibitori PDE4 (Silverberg i sur., 2016). OPA-15406 je novi lokalni, nesteroidni, selektivni inhibitor PDE4. Pokazao je visoko selektivnu inhibitornu aktivnost prema subtipu B PDE4. U fazi II randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja evaluirana je klinička aktivnost, farmakokinetika i podnošljivost dvije koncentracije (0,3 i 1 %) masti kod bolesnika starijih od 10 godina s blagim do umjerenim atopijskim dermatitisom. Mast se nanosila dvaput dnevno kroz 8 tjedana. 1 %-tna formulacija pokazala je brzo i neprekinuto olakšanje svrbeža i značajno sveobuhvatno smanjenje simptoma. Koncentracije u krvi su bile zanemarive. Pojavnost

štetnih događaja bila je niska, a najveći broj njih bio je blagog intenziteta. Svrbež je najzamorniji simptom atopijskog dermatitisa, dovodi do pogoršanja bolesti zbog grebanja i razvoja sekundarnih infekcija, ometa san i uvelike utječe na kvalitetu života. Upravo nova terapija s direktnim utjecajem na ograničenje svrbeža uz istovremeno smanjenje upale širi opcije u liječenju ove bolesti. OPA-15406 ima brzi nastup djelovanja. Priroda i broj štetnih događaja zajedno sa zanemarivom sistemskom izloženosti indicira poželjan profil podnošljivosti. Rezultati kliničkih ispitivanja su limitirani malim brojem sudionika i teško je pretpostaviti kako će se usporediti s LIK-om, LKS-om i drugim inhibitorima PDE4. Također, potrebne su dodatna ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji (mlađi od 10 godina). Rezultati ispitivanja podržavaju daljnju evaluaciju 1 %-tne masti za atopijski dermatitis u fazi III velikog randomiziranog ispitivanja (Hanifin i sur., 2016).

### **Timusni stromalni limfopoetin (TSLP)**

Timusni stromalni limfopoetin (TSLP)-OX40 ligand (OX40L) put nedavno je sugeriran kao početni faktor za egzacerbaciju Th2 imunosne aktivacije. Keratinociti i Langerhansove stanice u koži s lezijama bolesnika s atopijskim dermatitisom pokazuju visoku ekspresiju TSLP-a koji pak na dendritičnim stanicama generira drugi važni Th2 polarizacijski signal - OX40L. OX40L i OX40 (kostimulacijski receptor izražen na aktiviranim T-stanicama) važni su u stvaranju i održavanju memorijskog Th2 odgovora kao i u razvoju stečene i urođene alergijske upale (Brunner i sur., 2017). TSLP uvelike stvaraju epitelne stanice kao odgovor na invaziju mikroba i ozljedu tkiva. Povezanost TSLP-a i patogeneze atopijskog dermatitisa proizlazi iz povišene ekspresije u keratinocitima bolesnika s atopijskim dermatitisom, a serumske koncentracije su znatno povećane i kod djece i kod odraslih u usporedbi sa zdravim pojedincima. TSLP i TSLP receptor posreduju signalizaciju preko dendritičnih stanica i promoviraju sazrijevanje Th2 i Th22 stanica i alergijske odgovore, a TSLP direktno inducira svrbež signalizacijom putem senzornih neurona. Više agensa koji blokiraju ovaj put ispituje se za bolesnike s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom, među kojima i tezepelumab, monoklonsko protutijelo usmjereno na TSLP u cirkulaciji (Moreno i sur., 2016; Nygaard i sur., 2017b).

### **JAK/STAT signalni put**

JAK/STAT put koriste mnogi citokini u prijenosu signala u atopijskom dermatitisu, pri čemu dolazi do pojačanog Th2 odgovora, aktivacije eozinofila, i supresije regulatornih T-stanica. Također, smanjena je ekspresija strukturnih epidermalnih proteina i spriječena je indukcija gena koji kodiraju sintezu antimikrobnih peptida uključujući  $\beta$ -defenzine i katelicidin što povećava osjetljivost bolesnika prema kožnim infekcijama (Nygaard i sur., 2017a). IL-4, IL-5, IL-13 i TSLP signaliziraju putem svojih pripadajućih receptora i induciraju daljnju signalnu kaskadu kroz JAK/STAT puteve (Moreno i sur., 2016). Inhibitori JAK enzima kategorizirani su kao male molekule koje blokiraju unutarstanične ciljeve u usporedbi s agensima usmjerenim na citokine ili receptore. Važnost u ciljanju obitelji kinaza jest ta da oni predstavljaju glavni signalni put za više citokina i time inhibitori JAK enzima predstavljaju mogućnost da se spriječi signalizacija više Th2 citokina tipičnih za atopijski dermatitis i evaluiraju se za bolesnike s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (slika 10). Mala veličina molekula inhibitora JAK enzima čini ih podobnim za lokalnu primjenu (Nygaard i sur., 2017a).

Tofacitinib inhibira JAK1 i JAK3 i teoretski djeluje u većoj mjeri na aktivaciju T-limfocita i Th2 odgovor od inhibitora koji djeluju na JAK2 koji su usmjereni više na Th1 signalizaciju. Također se pokazalo da direktno inhibira citokine, najvažnije IL-4. Oralni tofacitinib odobren je za liječenje reumatoidnog artritisa. Iako su rezultati ispitivanja za liječenje psorijaze varirali, rezultati jedinog objavljenog ispitivanja lokalno primijenjenog tofacitiniba na odraslima s blagim do umjerenim atopijskim dermatitisom pokazali su značajno bolju učinkovitost lijeka. Pokazao je brzi nastup djelovanja i usporediv sigurnosni profil s podlogom. Najčešće nuspojave uključivale su blage infekcije te bol i svrbež na mjestu primjene. Iako tofacitinib obećava, potrebna su dodatna klinička ispitivanja da bi se opravdala upotreba za dugoročnu kontrolu bolesti. Ruxolitinib, inhibitor JAK1 i JAK2 enzima, također je predmet istraživanja. Njegova uloga u području dermatologije raste i ispituje se za niz dermatoloških bolesti (Nygaard i sur., 2017a). Uz njih, ispituje se i oralna primjena baricitiniba koji



djeluje kao inhibitor JAK1 i JAK2 enzima. Ohrabrujući rezultati podržavaju evaluaciju dodatnih inhibitora JAK enzima za liječenje atopijskog dermatitisa (Brunner i sur., 2017).

**Kemoatraktantne receptorske molekule na površini Th2-stanica (engl. *chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells, CRTH2*)**

Oko 80 % bolesnika s atopijskim dermatitisom ima povećane serumske koncentracije IgE i senzibilizirani su na alergene. Izlaganje alergenima pokreće otpuštanje prostaglandina D2 (PGD2) koji potiče upalu putem CRTH2. CRTH2 je receptor za ligand prostaglandin D2. Dodatno, istraživanja pokazuju da je ekspresija CRTH2 povećana kod bolesnika s atopijskim dermatitisom i da povećan broj cirkulirajućih T-stanica s izraženim CRTH2 korelira s težinom bolesti. Pretpostavlja se da je CRTH2 signalizacija uključena u aktivaciju alergoloških puteva i Th2 imunosnu aktivaciju (Moreno i sur., 2016). Nekoliko antagonista CRTH2 istražuje se za umjereni do teški atopijski dermatitis, uključujući fevipirant i timapirant (Boguniewicz i sur., 2017).

**Imunoglobulin E**

Omalizumab, humanizirano monoklonsko protutijelo, prvotno je razvijen za bolesnike s teškom astmom. S obzirom na zajedničku atopijsku podlogu obje bolesti (barem u 80 % bolesnika), omalizumab je istraživani i za bolesnike s atopijskim dermatitisom koji nisu postigli kontrolu bolesti standardnom terapijom. Provedeno je više kliničkih ispitivanja i na odrasloj i na pedijatrijskoj populaciji, ali rezultati nisu dosljedni i nisu ponudili nedvojbenu korist za sve bolesnike. Primijećeno je da bolesnici s teškim oblikom bolesti s mutacijom na *FLG* genu nisu imali koristi od liječenja, dok su bolesnici bez mutacije pokazali poboljšanje. To opet ilustrira veliku raznolikost različitih podtipova atopijskog dermatitisa i potencijalnu ulogu biomarkera u identifikaciji podgrupe bolesnika kojima bi koristila anti-IgE terapija. Ligelizumab, humano monoklonsko protutijelo, je pokazao superiorni farmakodinamski učinak supresije IgE u bolesnika s atopijskim dermatitisom u usporedbi s omalizumabom. Međutim, nije pokazao klinički značajan terapijski učinak (Moreno i sur., 2016).

Rezultati ispitivanja učinkovitosti i sigurnosti primjene ligelizumaba nisu još objavljeni (Brunner i sur., 2017).

### **Interleukin-31/interleukin-31 receptor**

Pretpostavljena je važna uloga interleukina-31 u patogenezi atopijskog dermatitisa, posebice u pojavnosti svrbeža. IL-31 proizvode uglavnom Th2 stanice. Iako su rezultati istraživanja nedosljedni, ipak se većinom mogla prepoznati korelacija između povišenih serumskih koncentracija IL-31 i težine bolesti. Čak se povezuje s ključnom ulogom u patofiziologiji svrbeža. Nemolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo usmjereno na receptor A interleukina-31 (Nygaard i sur., 2017b; Furue i sur., 2017). Nemolizumab se veže za receptor na mnogim stanicama, uključujući i neurone, i inhibira signalizaciju IL-31 s pretpostavkom da na taj način umanjuje svrbež. Ruzicka i suradnici (2017) proveli su fazu II, randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog, multicentričnog ispitivanja s višestrukim dozama nemolizumaba kako bi procijenili njegovu učinkovitost i sigurnost te profil nuspojava kroz period od 12 tjedana u odraslih osoba s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom. Zaključili su da mjesečna primjena nemolizumaba smanjuje svrbež i rezultati podupiru buduća ispitivanja uloge IL-31 i njegove inhibicije u kontroli svrbeža. Detaljni mehanizmi u podlozi svrbeža u atopijskom dermatitisu su kompleksni i nisu do kraja razjašnjeni. Pojavnost i tip štetnih događaja bili su slični kao u placebo grupi uz iznimku egzacerbacija bolesti i perifernih edema koji su bili češći u grupi bolesnika koji su primili nemolizumab. Zaključci o nuspojavama izostaju zbog malog uzorka bolesnika i kratkog trajanja ispitivanja. Nemolizumab trenutno nije odobren niti za jednu indikaciju (Wollenberg i sur., 2018b).

### **Interleukin-23/interleukin-12**

Dok učinkovitost dupilumaba potvrđuje patogenetsku ulogu tipa 2 imunskog odgovora u atopijskom dermatitisu, uloga ostalih citokinskih puteva tek se mora rasvijetliti, jer dupilumab osim što inhibira Th2 povezane medijatore, također u velikoj mjeri inhibira medijatore upale povezane s Th1, Th17 i Th22 odgovorima (Brunner i sur., 2017). Th17 komponenta imunskog odgovora igra ulogu u kožnim

lezijama akutne upale, dok je Th1 komponentna izraženija u kroničnoj fazi. Blokiranjem IL-23 inhibirali bi i Th1 i Th17/Th22 puteve. Ustekinumab je monoklonsko protutijelo koje se specifično veže za p40 proteinsku podjedinicu koja je prisutna kod IL-23 i IL-12. Uspješno se koristi u terapiji psorijaze (Nygaard i sur., 2017b; Brunner i sur., 2017).

### **Interleukin-17 A**

Noviji podaci ukazuju da Th17 stanice igraju potencijalno važniju ulogu u imunosnoj aktivaciji prisutnoj u atopijskom dermatitisu nego što je bilo pretpostavljeno. Posebno bi bolesnici s niskim vrijednostima IgE i povišenom Th17 staničnom aktivacijom mogli dobro reagirati na ovu terapiju. Secukinumab je monoklonsko protutijelo usmjereno na IL-17A i registriran je za liječenje psorijaze, psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa (Nygaard i sur., 2017b). Ispituje se učinkovitost u liječenju atopijskog dermatitisa za intrinzične i ekstrinzične bolesnike (Brunner i sur., 2017).

### **Interleukin-22**

Iako u podlozi atopijskog dermatitisa dominira Th2 odgovor, i druge podvrste T-stanica sudjeluju u patogenezi, uključujući T22 stanice: CD4+(Th22) i CD8+(Tc22) koje izlučuju IL-22. Ekstrinzični oblik bolesti (oko 80 % bolesnika) pokazuje više serumske koncentracije IgE povezane s Th2 odgovorom i manje naglašenim T22 signalom, dok intrinzična forma (oko 20 % bolesnika) ima niski IgE titar i Th2 odgovor, a izraženu Th17 i Th22 osovinu (D'Erme i sur., 2017). Th22 i Tc22 stanice povezane su s težinom bolesti, a IL-22 povezan je s epidermalnom hiperplazijom i barijernim oštećenjima u atopijskom dermatitisu. Anti-IL-22 terapija mogla bi se pokazati učinkovitom u liječenju kroničnog atopijskog dermatitisa. Fezakinumab (anti-IL-22 monoklonsko protutijelo) trenutno je predmet istraživanja (Brunner i sur., 2017).

## H4 receptor histamina

Nedavno je otkriveno da je histaminski H4 receptor povezan s proliferacijom keratinocita kod bolesnika s atopijskim dermatitisom. Mala molekula ZPL 389, inhibitor H4 receptora, trenutno je predmet kliničkih ispitivanja za psorijazu i atopijski dermatitis (Brunner i sur., 2017).

U tablici 5 prikazani su lijekovi koji su trenutno predmet kliničkih ispitivanja za liječenje atopijskog dermatitisa, s navedenim djelatnim tvarima, imunosnim ciljevima, kategorijom lijeka prema mehanizmu djelovanja i putem primjene.

*Tablica 5. Biološki lijekovi i male molekule koji su predmet kliničkih ispitivanja za liječenje atopijskog dermatitisa (prilagođeno prema Moreno i sur., 2016; Brunner i sur., 2017; Nygaard i sur., 2017a i 2017b; Rerknimitr i sur., 2017)*

Djelatna tvar	Imunosni cilj	Kategorija lijeka	Put primjene
<b>BIOLOŠKI LIJEKOVI</b>			
Tralokinumab	IL-13	anti-IL-13 monoklonsko protutijelo	subkutano
Lebrikizumab	IL-13	anti-IL-13 monoklonsko protutijelo	subkutano
Mepolizumab	IL-5	anti-IL-5 monoklonsko protutijelo	subkutano
Tezepelumab	TSLP	anti-TSLP monoklonsko protutijelo	subkutano
Omalizumab	IgE	anti-IgE monoklonsko protutijelo	subkutano
Ligelizumab	IgE	anti-IgE monoklonsko protutijelo	subkutano
Nemolizumab	IL-31R	anti IL-31R monoklonsko protutijelo	subkutano
Ustekinumab	IL-12/23p40	anti IL-12/23 monoklonsko protutijelo	subkutano
Secukinumab	IL-17A	anti-IL-17A monoklonsko protutijelo	-
Fezakinumab	IL-22	anti-IL-22 monoklonsko protutijelo	intravenski
<b>MALE MOLEKULE</b>			
Apremilast	PDE4	inhibitor PDE4	oralno
OPA-15406	PDE4	inhibitor PDE4	lokalno
Tofacitinib	JAK1/JAK3	inhibitor JAK1/JAK3	oralno/lokalno
Baricitinib	JAK1/JAK2	inhibitor JAK1/JAK2	oralno
Ruxolitinib	JAK1/JAK2	inhibitor JAK1/JAK2	lokalno
Fevipirant	CRTH2	inhibitor CRTH2	oralno
Timapirant	CRTH2	inhibitor CRTH2	oralno
ZPL389	H4R	inhibitor H4R	oralno

IL – interleukin, TSLP – timusni stromalni limfopoetin, IgE – imunoglobulin E, PDE4-fosfodiesteraza 4, JAK – Janus kinaza, CRTH2 – kemoatraktantne receptorske molekule na površini Th2 stanica, H4R – H4 histaminski receptor

#### 4.2.9. RAZVOJ NOVIH LOKALNIH FORMULACIJA IMUNOMODULATORA

Iako je razumijevanje imunopatologije u podlozi atopijskog dermatitisa iznjedrilo razvoj velikog broja novih molekula / bioloških lijekova, drugi pristup za razvoj uspješnijih terapijskih opcija jest bolja dostava već postojećih lijekova. Jedna od ideja koja se istražuje jest povećanje dostave lokalnog lijeka koristeći koloidne nosače kako bi se smanjile nuspojave i optimizirao terapijski indeks lijeka koji je predstavljao ograničavajući faktor za potpunu remisiju bolesti. U eksperimentalnih životinja i preliminarnim kliničkim procjenama korištenje koloidnih nosača dovelo je ili do smanjenja u dozi ili frekvenciji doziranja ili oboje, što može pospješiti liječenje atopijskog dermatitisa posebice u slučaju liječenja potentnim kortikosteroidima. Sastav ovih nosača može se mijenjati kako bi se kontroliralo otpuštanje lijeka iz nosača i maksimalizirala lokalizacija na ciljane mjesta bez da se naruši stabilnost strukture. Iako je samo mali broj takvih nosača doživio komercijalni uspjeh do sad, u budućnosti bi se u kliničku praksu mogli uvesti lijekovi bazirani na koloidnim nosačima za bolesnike s atopijskim dermatitisom (Lalan i sur., 2015).

Lokalna aplikacija takrolimusa učinkovita je terapija za atopijski dermatitis, međutim česta je pojavnost nuspojava s povećanjem doze kroz dugoročno liječenje. Ideja je razvoj hibridnog sustava dostave takrolimusa u kožu putem nanočestica baziranih na nikotinamidu i kitozanu kako bi se postigao sinergistički učinak perkutane dostave i povećanje učinkovitosti zajedno sa smanjenjem doze. Iako lokalna primjena takrolimusa nije vezana za značajne nuspojave kao što je slučaj s kortikosteroidima, prolazan osjećaj pečenja i valovi vrućine na mjestu primjene često dovode do odustajanja od terapije. Također, kad se primjenjuje kroz 12 tjedana, sistemske nuspojave poput eritema, simptoma sličnih gripi i glavobolja su zamijećene. Stoga je cilj formulirati sustav dostave lijeka koji će povećati permeaciju kroz kožu i time smanjiti lokalno primijenjenu dozu kako bi se smanjila pojavnost nuspojava, a da se pritom zadrži učinkovitost lijeka. Također kako bi se postigao efekt ciljanog djelovanja u koži, sustav za dostavu lijeka treba imati kapacitet da se odloži više lijeka i zadrži u koži. Ograničavajuća svojstva takrolimusa da učinkovito permeira uključuju veliku molekulska

masu (822.05 Da), visoku hidrofobnost i slabu topljivost u vodi. Kao nosač odabrane su kitozanske nanočestice, već dobro poznat polimer za dostavu lijekova u terapiji kožnih bolesti. Doduše, hidrofilna narav kitozana ograničava uklapanje jako hidrofobnih lijekova. Iz tog razloga, kako bi se povećao kapacitet uklapanja kitozanskih nanočestica s hidrofobnim takrolimusom, uvedena je hidrotropna molekula nikotinamida koji povećava topljivost slabo topljivih molekula u vodi. Nikotinamid se koristi kao aktivni sastojak kozmetike. Sustav kitozanskih nanočestica s nikotinamidom i takrolimusom pokazuje značajno pojačanu permeaciju i zadržavanje u koži, i *in vitro* i *in vivo*. Također, taj sustav s 1/3 doze takrolimusa pokazao je superiornost nad komercijalnim takrolimusom na modelu induciranih atopijskom dermatitisu-sličnih lezija kože na miševima. Predstavlja obećavajući nanosustav za takrolimus u učinkovitoj terapiji atopijskog dermatitisa (Yu i sur., 2018).

Za razliku od takrolimusa, ciklosporin nije bio uspješno formuliran za lokalnu primjenu. Bilo je nekoliko pokušaja da se pripremi lokalna formulacija ciklosporina još 2003. Međutim, uglavnom zbog velike molekulske mase ciklosporina nije se uspjela postići zadovoljavajuća penetracija lijeka u kožu. Danas je ipak razvijena formulacija ciklosporina kompatibilna s primjenom kao sprej za kožu. Formulacija dostavlja ciklosporin u ciljane slojeve kože i pokazuje učinkovitost u predkliničkim modelima. Lokalna primjena ciklosporina potencijalno će izbjeći ozbiljne nuspojave često viđene pri sistemske terapiji ciklosporinom. Trenutno je u tijeku faza II kliničkog ispitivanja na bolesnicima s atopijskim dermatitisom s 5 %-tnom otopinom. Rezultati nisu objavljeni ( Nygaard i sur., 2017a; Marsland i Griffiths, 2004).

#### 4.2.10. IMUNOMODULATORI ZA ATOPIJSKI DERMATITIS ODOBRENI U HRVATSKOJ

Prema podacima u javno dostupnoj bazi lijekova na stranicama HALMED-a, u tablici 6 prikazani su trenutno odobreni lijekovi za lokalno i sistemsko liječenje atopijskog dermatitisa u Republici Hrvatskoj, s navedenim djelatnim tvarima, nazivima lijekova i kontraindikacijama s obzirom na dob bolesnika.

Tablica 6. Odobreni imunomodulatori za liječenje atopijskog dermatitisa u Republici Hrvatskoj (prilagođeno prema HALMED, Baza lijekova)

Djelatna tvar	Naziv lijeka	Ograničenje s obzirom na dob
alklometazondipropionat	Afloderm krema 0,5 mg/g	nema
	Afloderm mast 0,5 mg/g	nema
betametazondipropionat	Beloderm krema 0,5 mg/g	nema
	Beloderm mast 0,5 mg/g	nema
	Beloderm otopina 0,5 mg/g	nema
	Beloderm sprej za kožu 0,5 mg/g	nema
	Betazon krema 0,5 mg/g	nema
	Betazon mast 0,5 mg/g	nema
mometazonfuroat	Elocom krema 1 mg/g	stariji od 2 godine
	Elocom mast 1 mg/g	stariji od 6 godina
	Elocom otopina za kožu 1 mg/g	stariji od 6 godina
	Momecutan krema 1 mg/g	stariji od 2 godine
	Momecutan mast 1 mg/g	stariji od 6 godina
	Momecutan otopina za kožu 1 mg/g	stariji od 6 godina
metilprednizolonaceponat	Advantan krema 1 mg/g	stariji od 3 godine
	Advantan mast 1 mg/g	stariji od 3 godine
ciklosporin	Equoral 25, 50 i 100 mg meke kapsule	za teški atopijski dermatitis; uporaba ciklosporina u djece s netransplantacijskim indikacijama, osim za nefrotski sindrom, ne može se preporučiti
	Ciklosporin Alkaloid 25, 50 i 100 mg meke kapsule	
	Sandimmun Neoral 25, 50 i 100 mg meke kapsule	
	Sandimmun Neoral 100 mg/ml oralna otopina	
takrolimus	Protopic 0,03 % mast	stariji od 2 godine za umjereni do teški atopijski dermatitis
	Protopic 0,1 % mast	stariji od 16 godina za umjereni do teški AD
pimekrolimus	Elidel 10 mg/g krema	stariji od 2 godine za blagi do umjereni atopijski dermatitis
dupilumab	Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	stariji od 12 godina za umjereni do teški atopijski dermatitis

## 5. ZAKLJUČAK

Atopijski dermatitis je česta kronično-recidivirajuća bolest koja se ne može izliječiti, ali pravilno osmišljenim terapijskim pristupom može se znatno utjecati na kvalitetu života bolesnika.

Patofiziološki mehanizmi u podlozi ove kompleksne bolesti nisu u potpunosti razjašnjeni. Veliko područje istraživanja usmjereno je na imunosnu komponentu u patogenezi atopijskog dermatitisa.

Liječenje je izazov zbog individualne varijabilnosti simptoma i mora biti prilagođeno svakom pojedinom bolesniku. U liječenju se standardno koriste klasični lokalni i sistemski imunomodulatori. Razvoj lokalnih inhibitora kalcineurina, nove klase lokalnih imunomodulatora, stvorio je mogućnost za učinkovitu kontrolu simptoma bolesti bez nepoželjnih nuspojava glukokortikoida koji su do tada bili jedina opcija za lokalno liječenje atopijskog dermatitisa, iako financijska isplativost za zdravstveni sustav ostaje upitna. Jedan dio bolesnika ne postiže zadovoljavajući terapijski učinak isključivo lokalnim lijekovima te je nužno sistemsko liječenje. Klasični imunosupresivi, osim ciklosporina koji je jedini odobren za liječenje atopijskog dermatitisa u nekim zemljama, koriste se izvan okvira indikacija odobrenih od regulatornih tijela. Iako oni jesu učinkoviti, zbog svojeg profila nuspojava nekad nisu opcija za dugoročno liječenje kronične bolesti kao što je atopijski dermatitis.

Boljim uvidom u imunosnu ulogu u patogenezi atopijskog dermatitisa razvijaju se novi lijekovi, i biološki i male molekule, koji ciljano djeluju na specifične komponente imunosnog sustava u pozadini ove bolesti. Dupilumab je prvi i trenutno jedini biološki lijek odobren za liječenje umjerenog do teškog oblika atopijskog dermatitisa i prekretnica je u sistemskom liječenju ove bolesti.

Atopijski dermatitis manifestira se različitim endotipovima bolesti ovisno o dominaciji vrste imunosnog odgovora u razvoju bolesti. Prepoznavanje tih endotipova, kao i otkriće, validacija i korištenje objektivnih biomarkera, otvara mogućnosti za personalizirano liječenje atopijskog dermatitisa u budućnosti.



Uloga ljekarnika u liječenju atopijskog dermatitisa važna je u više segmenata. Temelj liječenja atopijskog dermatitisa leži u tome koliko dobro bolesnik razumije odnosno poznaje svoju bolest kako bi mogao pravilno njegovati kožu, izbjegavati za njega bitne okidače bolesti i na ispravan način koristiti propisane lijekove. Dakle, ključno je educirati bolesnika, a ljekarnici kao najpristupačniji zdravstveni radnici imaju važnu ulogu u tom procesu kako bi se postigla što bolja adherencija bolesnika.

## 6. LITERATURA

Abdallah F, Mijouin L, Pichon C. Skin Immune Landscape: Inside and Outside the Organism. *Mediators Inflamm* 2017(4):1-17.

Arkwright PD, Motala C, Subramanian H, Spergel J, Schneider LC, Wollenberg A; Atopic Dermatitis Working Group of the Allergic Skin Diseases Committee of the AAAAI. Management of difficult-to-treat atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013 Mar;1(2):142-51.

Assmann T, Ruzicka T. New immunosuppressive drugs in dermatology (mycophenolate mofetil, tacrolimus): unapproved uses, dosages, or indications. *Clin Dermatol* 2002 Sep-Oct;20(5):505-14.

Bernard LA, Bergman JN, Eichenfield LF. Pimecrolimus 1 % cream (Elidel) for atopic dermatitis. *Skin Therapy Lett* 2002 Apr;7(4):1-3.

Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, Hotchkiss K, Graham-Brown RA. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002 Aug;147(2):324-30.

Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Paller AS, Pariser D, Silverberg JI, Lebwohl M. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017 Nov - Dec;5(6):1519-1531.

Braddock M, Hanania NA, Sharafkhaneh A, Colice G, Carlsson M. Potential Risks Related to Modulating Interleukin-13 and Interleukin-4 Signalling: A Systematic Review. *Drug Saf* 2018 May;41(5):489-509.

Broeders JA, Ahmed Ali U, Fischer G. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2016 Aug;75(2):410-419.e3.

Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2017 Apr;139(4S):S65-S76.

Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs* 2013 Aug;15(4):303-10.

Celakovska J, Bukač J. The severity of atopic dermatitis evaluated with the SCORAD index and the occurrence of bronchial asthma and rhinitis, and the duration of atopic dermatitis. *Allergy Rhinol (Providence)* 2016 Spring; 7(1): e8–e13.

D'Auria E, Banderali G, Barberi S, Gualandri L, Pietra B, Riva E, Cerri A. Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016 Jun;34(2):98-108.

D'Erme AM, Romanelli M, Chiricozzi A. Spotlight on dupilumab in the treatment of atopic dermatitis: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2017 May 15;11:1473-1480.

Dupixent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, Sažetak opisa svojstava lijeka, datum revizije teksta 3.10.2019. Dostupno s internet stranice EMA-e. Dostupno na poveznici:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent#product-information-section>

Datum pristupa 10.11.2019.

Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, Berger TG, Bergman JN, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014a Feb;70(2):338-51.

Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, Bergman JN, Chamlin SL, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Margolis DJ, Silverman RA, Simpson EL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014b Jul;71(1):116-32.

Eichenfield LF, Boguniewicz M, Simpson EL, Russell JJ, Block JK, Feldman SR, Clark AR, Tofte S, Dunn JD, Paller AS. Translating Atopic Dermatitis Management Guidelines Into Practice for Primary Care Providers. *Pediatrics* 2015 Sep;136(3):554-65.

Elidel 10 mg/g krema, Sažetak opisa svojstava lijeka, datum revizije teksta: siječanj 2018. Dostupno s internet stranice HALMED-a. Dostupno na poveznici:

<http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC-UP-I-530-09-14-02-63.pdf>

Datum pristupa: 10.11.2019.

Ezzo D. Treatment and managed care issues of atopic dermatitis. *Am J Manag Care* 2017 Jun;23(8 Suppl):S124-S131.

Forsythe P, Paterson S. Ciclosporin 10 years on: indications and efficacy. *Vet Rec* 2014 Mar; 174(Suppl 2):13–21.

Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Kadono T. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int* 2017 Jul;66(3):398-403.

Furue M, Ulzii D, Vu YH, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T. Pathogenesis of Atopic Dermatitis: Current Paradigm. *Iran J Immunol* 2019 Jun;16(2):97-107.

Gisoni P, Ellis CN, Girolomoni G. Pimecrolimus in dermatology: atopic dermatitis and beyond. *Int J Clin Pract* 2005 Aug;59(8):969-74.

Grassberger M, Steinhoff M, Schneider D, Luger TA. Pimecrolimus - an anti-inflammatory drug targeting the skin. *Exp Dermatol* 2004 Dec;13(12):721-30.

Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: A review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:493-503.

Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol Alergol* 2013 Jun;30(3):165-9.

Hanifin JM, Ellis CN, Frieden IJ, Fölster-Holst R, Stein Gold LF, Secci A, Smith AJ, Zhao C, Kornyeveva E, Eichenfield LF. OPA-15406, a novel, topical, nonsteroidal, selective phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitor, in the treatment of adult and adolescent patients with mild to moderate atopic dermatitis (AD): A phase-II randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2016 Aug;75(2):297-305.

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Baza lijekova. Dostupno na poveznici: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>  
Datum pristupa: 10.11.2019.

Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M. Management of itch in atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2011 Jun;30(2):71-86.

Kanchongkittiphon W, Gaffin JM, Phipatanakul W. Child with Atopic Dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015 Jan; 114(1):6–11.

Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14(Suppl 2):52.

Korfitis C, Gregoriou S, Rallis E, Rigopoulos D. Pimecrolimus versus topical corticosteroids in dermatology. *Expert Opin Pharmacother* 2007 Jul;8(10):1565-73.

Krensky AM, Bennett WM, Vincenti F. Immunosuppressants, Tolerogens, and Immunostimulants. U: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. ur. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics*. McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011, str. 1005-1030.

Kuanprasert N, Herbert O, Barnetson RS. Clinical improvement and significant reduction of total serum IgE in patients suffering from severe atopic dermatitis treated with oral azathioprine. *Australas J Dermatol* 2002 May;43(2):125-7.

Lake DF, Briggs AD, Akporiaye ET. Immunopharmacology. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. ur. *Basic & Clinical Pharmacology*. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2012, str. 977-996.

Lalan M, Baweja J, Misra A. Atopic Dermatitis: Drug Delivery Approaches in Disease Management. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2015;32(4):323-61.

Leung TNH, Hon KL. Eczema therapeutics in children: what do the clinical trials say?. *Hong Kong Med J* 2015 Jun;21(3):251–60.

Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1048.

Lipozenčić J, Gorgievska Sukarovska B. Lokalna kortikosteroidna terapija u dermatovenerologiji – kada, zašto i koji oblik?. *Medicus* 2007;16(1):95-99.

Lipozenčić J, Ljubojević S, Gregurić S. Atopijski dermatitis u djece i odraslih. *Acta Med Croatica* 2011;65:87-96.

Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015 Feb;35(1):161-83.

Luger T, Boguniewicz M, Carr W, Cork M, Deleuran M, Eichenfield L, Eigenmann P, Fölster-Holst R, Gelmetti C, Gollnick H, Hamelmann E, Hebert AA, Muraro A, Oranje AP, Paller AS, Paul C, Puig L, Ring J, Siegfried E, Spergel JM, Stingl G, Taieb A, Torrelo A, Werfel T, Wahn U. Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2015 Jun;26(4):306-15.

Margolis DJ, Abuabara K, Hoffstad O, Wan J, Raimondo D, Bilker W. No significant association between malignancy and topical use of pimecrolimus. *JAMA Dermatol* 2015 Jun 1;151(6):594–599.

Marsland AM, Griffiths CEM. Therapeutic potential of macrolide immunosuppressants in dermatology. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13(2):125-137.

Moreno AS, McPhee R, Arruda LK, Howell MD. Targeting the T Helper 2 Inflammatory Axis in Atopic Dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171(2):71-80.

Munivrana Škvorc, Helena. Čimbenici rizika atopijskih bolesti u školske djece. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu. Središnja medicinska knjižnica; 2014.

Dostupno na poveznici: <http://medlib.mef.hr/2130>

Datum pristupa 13.11.2019.

Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, Jutel M, Ong PY, Poulsen LK, Schmid-Grendelmeier P, Simon HU, Seys SF, Agache I. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016 May;137(5):1347-58.

Murat-Sušić S. Atopijski dermatitis u djece-dijagnoza i liječenje. *Medicus* 2007; 16(1):13-20.

Nahm DH. Personalized Immunomodulatory Therapy for Atopic Dermatitis: An Allergist's View. *Ann Dermatol* 2015 Aug;27(4):355-63.

Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002 Feb;46(2):228-41.

Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, Sokołowska-Wojdyło M, Ługowska-Umer H, Barańska-Rybak W, Kaczmarek M, Kowalewski C, Kruszewski J, Maj J, Silny W, Śpiewak R, Petranyuk A. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Postepy Dermatol Alergol* 2015 Aug; 32(4):239–249.

Nygaard U, Deleuran M, Vestergaard C. Emerging Treatment Options in Atopic Dermatitis: Topical Therapies. *Dermatology* 2017a;233(5):333-343.

Nygaard U, Vestergaard C, Deleuran M. Emerging Treatment Options in Atopic Dermatitis: Systemic Therapies. *Dermatology* 2017b;233(5):344-357.

Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab* 2015;66 Suppl 1:8-16.

Page S, Weston S, Loh R. Atopic dermatitis in children. *Aust Fam Physician* 2016 May; 45(5):293-6.

Patil US, Jaydeokar AV, Bandawane DD. Immunomodulators: A pharmacological review. *Int J Pharm Pharm Sci* 2012 Jan; 4(1):30-36.

Pelc J, Czarnecka-Operacz M, Adamski Z. Structure and function of the epidermal barrier in patients with atopic dermatitis – treatment options Part one. *Postepy Dermatol Alergol* 2018 Feb; 35(1):1–5.

Protopic 0.03 % mast, Protopic 0.1 % mast, Sažetak opisa svojstava lijeka, datum revizije teksta: 3.9.2018. Dostupno s internet stranice EMA-e. Dostupno na poveznici:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/protopic-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/protopic-epar-product-information_hr.pdf)

Datum pristupa: 10.11.2019.

Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen* 2017; 37: 14.

Reynolds NJ, Al-Daraji WI. Calcineurin inhibitors and sirolimus: mechanisms of action and applications in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2002 Oct;27(7):555-61.

Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J, Luger T, Oranje AP, Schäfer T, Schwennesen T, Seidenari S, Simon D, Ständer S, Stingl G, Szalai S, Szepietowski JC, Taïeb A, Werfel T, Wollenberg A, Darsow U; European Dermatology Forum (EDF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); European Federation of Allergy (EFA); European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD); European Society of Pediatric Dermatology (ESPD); Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012a Aug;26(8):1045-60.

Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J, Luger T, Oranje AP, Schäfer T, Schwennesen T, Seidenari S, Simon D, Ständer S, Stingl G, Szalai S, Szepietowski JC, Taïeb A, Werfel T, Wollenberg A, Darsow U; European Dermatology Forum; European Academy of Dermatology and Venereology; European Task Force on Atopic Dermatitis; European Federation of Allergy; European Society of Pediatric Dermatology; Global Allergy and Asthma European Network. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012b Sep;26(9):1176-93.

Richmond JM, Harris JE. Immunology and skin in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014 Dec 1;4(12):a015339.

Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, Galus R, Etoh T, Mihara R, Yoshida H, Stewart J, Kabashima K; XCIMA Study Group. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2017 Mar 2;376(9):826-835.

Sandimmun Neoral 25 mg, 50 mg i 100 mg meke kapsule, Sažetak opisa svojstava lijeka, datum revizije teksta: veljača 2016. Dostupno s internet stranice HALMED-a.

[http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-15-02-211.pdf](http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-02-211.pdf)

Datum pristupa 10.11.2019.

Sauder DN. Mechanism of action and emerging role of immune response modifier therapy in dermatologic conditions. *J Cutan Med Surg* 2004;8 Suppl 3:3-12.

Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, Chamlin SL, Cooper KD, Feldman SR, Hanifin JM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Simpson EL, Tom WL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Begolka WS, Eichenfield LF; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014 Aug;71(2):327-49.

Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, Vertruyen A, Schuttelaar ML, Zhu X, Schauer U, Qaqundah P, Poulin Y, Kristjansson S, von Berg A, Nieto A, Boguniewicz M, Paller AS, Dakovic R, Ring J, Luger T. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics* 2015 Apr;135(4):597-606.

Silverberg JI, Nelson DB, Yosipovitch G. Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. *J Dermatolog Treat* 2016 Nov;27(6):568-576.

Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, Ardern-Jones MR, Barbarot S, Deleuran M, Bieber T, Vestergaard C, Brown SJ, Cork MJ, Drucker AM, Eichenfield LF, Foelster-Holst R, Guttman-Yassky E, Nosbaum A, Reynolds NJ, Silverberg JI, Schmitt J, Seyger MMB, Spuls PI, Stalder JF, Su JC, Takaoka R, Traidl-Hoffmann C, Thyssen JP, van der Schaft J, Wollenberg A, Irvine AD, Paller AS. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol* 2017 Oct;77(4):623-633.

Tollefson MM, Bruckner AL; Section On Dermatology. Atopic dermatitis: skin-directed management. *Pediatrics* 2014 Dec;134(6):e1735-44.

Werfel T, Schwerek N, Hansen G, Kapp A. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Dtsch Arztebl Int* 2014 Jul 21;111(29-30):509-20.

Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists

(UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018a May;32(5):657-682.

Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018b Jun;32(6):850-878.

Yu K, Wang Y, Wan T, Zhai Y, Cao S, Ruan W, Wu C, Xu Y. Tacrolimus nanoparticles based on chitosan combined with nicotinamide: enhancing percutaneous delivery and treatment efficacy for atopic dermatitis and reducing dose. *Int J Nanomedicine* 2018;13:129–142.



## KRATICE

CRTH2	kemoatraktantne receptorske molekule na površini Th2-stanica (engl. <i>chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2-cells</i> )
EMA	Europska agencija za lijekove (engl. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	američka Agencija za hranu i lijekove (engl. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
FKBP	FK506-vezni protein (engl. <i>FK506-binding protein</i> )
FLG	filagrin
FTU	engl. <i>finger tip unit</i>
GM-CSF	faktor stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (engl. <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF</i> )
HALMED	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
IFN- $\gamma$	interferon-gama
IgE	imunoglobulin E
IL	Interleukin
JAK/STAT	engl. <i>The Janus kinase-signal transducer and activator of transcription</i>
MFK	mikofenolatna kiselina
MMF	mikofenolat mofetil
NFAT	nuklearni faktor aktiviranih T-stanica (engl. <i>nuclear factor of activated Tcells</i> )
PDE4	fosfodiesteraza-4
TGF	transformirajući faktor rasta (engl. <i>transforming growth factor, TGF</i> )
LIK	lokalni inhibitori kalcineurina
LKS	lokalni kortikosteroidi
TNF- $\alpha$	faktor nekroze tumora-alfa (engl. <i>tumor necrosis factor-alpha</i> )
TPMT	tiopurin metiltransferaza
TSLP	timusni stromalni limfopoetin (engl. <i>thymic stromal lymphopoietin</i> )