

# Pregled farmakoekonomskih analiza terapije atopijskog dermatitisa

---

**Matas, Elena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:525960>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-01**



*Repository / Repozitorij:*

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



Elena Matas

**Pregled farmakoeкономskih analiza terapije  
atopijskog dermatitisa**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019

Ovaj rad je prijavljen na kolegiju Farmakoekonomika, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Petre Turčić i suvoditeljstvom prim. dr. sc. Nives Pustišek.

*Veliku zahvalnost, u prvom redu, dugujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Petri Turčić i komentorici prim. dr. sc. Nives Pustišek koje su mi pomogle svojim savjetima pri izradi ovog diplomskog rada. Također zahvaljujem se svim svojim prijateljima i prijateljicama koji su uvijek bili uz mene i bez kojih cijeli ovaj tijek mog studiranja ne bi prošao tako lako i zabavno. Posebnu zahvalu iskazujem cijeloj svojoj obitelji koja me je uvijek podržavala i usmjeravala na pravi put.*

# SADRŽAJ:

<b>1. UVOD</b> .....	<b>5</b>
1.1 DEFINICIJA .....	6
1.2. EPIDEMIOLOGIJA .....	6
1.3.ETIOPATOGENEZA.....	8
1.3.1. Nasljeđe .....	8
1.3.2. Oštećena epidermalna barijera .....	8
1.3.3. Imunosni odgovor .....	10
1.3.4. Mikrobiom kože .....	11
1.3.5. Okolišni čimbenici .....	11
1.4. KLINIČKA SLIKA .....	12
1.4.1. Infantilni AD .....	12
1.4.2. Dječji AD.....	13
1.4.3. Odrasli AD .....	14
1.4.4. Komorbiditeti .....	16
1.5. DIJAGNOSTIKA.....	16
1.5.1. Dijagnostički kriteriji .....	16
1.6. LIJEČENJE.....	18
1.6.1. Topikalna terapija .....	18
1.6.1.1. Nefarmakološka topikalna terapija.....	18
1.6.1.2. Lokalni kortikosteroidi .....	18
1.6.1.3. Inhibitori kalcineurina .....	20
1.6.1.4. Lokalna antimikrobna i antiseptička terapija.....	21
1.6.2. Sistemska terapija .....	21
1.6.2.1. Sistemski imunosupresivi.....	21
1.6.2.2. Sistemski antimikrobni lijekovi .....	23
1.6.2.3. Sistemski antihistaminici.....	24
1.6.2.4. Biološka terapija.....	24
1.6.3. Fototerapija.....	25
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	<b>26</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>28</b>
<b>4. REZULTATI I DISKUSIJA</b> .....	<b>30</b>
4.1. DEFINICIJA FARMAKOEKONOMIKE .....	31
4.2. VRSTE FARMAKOEKONOMSKIH ANALIZA .....	33
4.2.1. Analiza minimalizacije troškova (engl. <i>cost-minimization analysis</i> , CMA) .....	33
4.2.2. Analiza troška i učinkovitosti (engl. <i>cost-effectiveness analysis</i> , CEA) .....	33
4.2.3. Analiza troška i koristi (engl. <i>cost-utility analysis</i> , CUA).....	34
4.2.4. Analiza troška i dobiti (engl. <i>cost-benefit analysis</i> , CBA).....	35

4.2.5. <i>Cost-of-illness</i> (COI).....	35
<b>4.3. PROVEDBE FARMAKOEKONOMSKIH ANALIZA .....</b>	<b>35</b>
4.3.1. Analiza troška i učinkovitosti profilaktičkog korištenja hidratacijskih sredstava u atopijskom dermatitisu.....	35
4.3.2. Analiza troška i koristi pimekrolimusa .....	37
4.3.3. Analiza troška i učinkovitosti ciklosporina A.....	40
4.3.4. Analiza troška i učinkovitosti dupilumaba .....	42
<b>5. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>45</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>48</b>
<b>7. SAŽETAK/SUMMARY .....</b>	<b>53</b>
<b>TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD</b>	

## **1.UVOD**

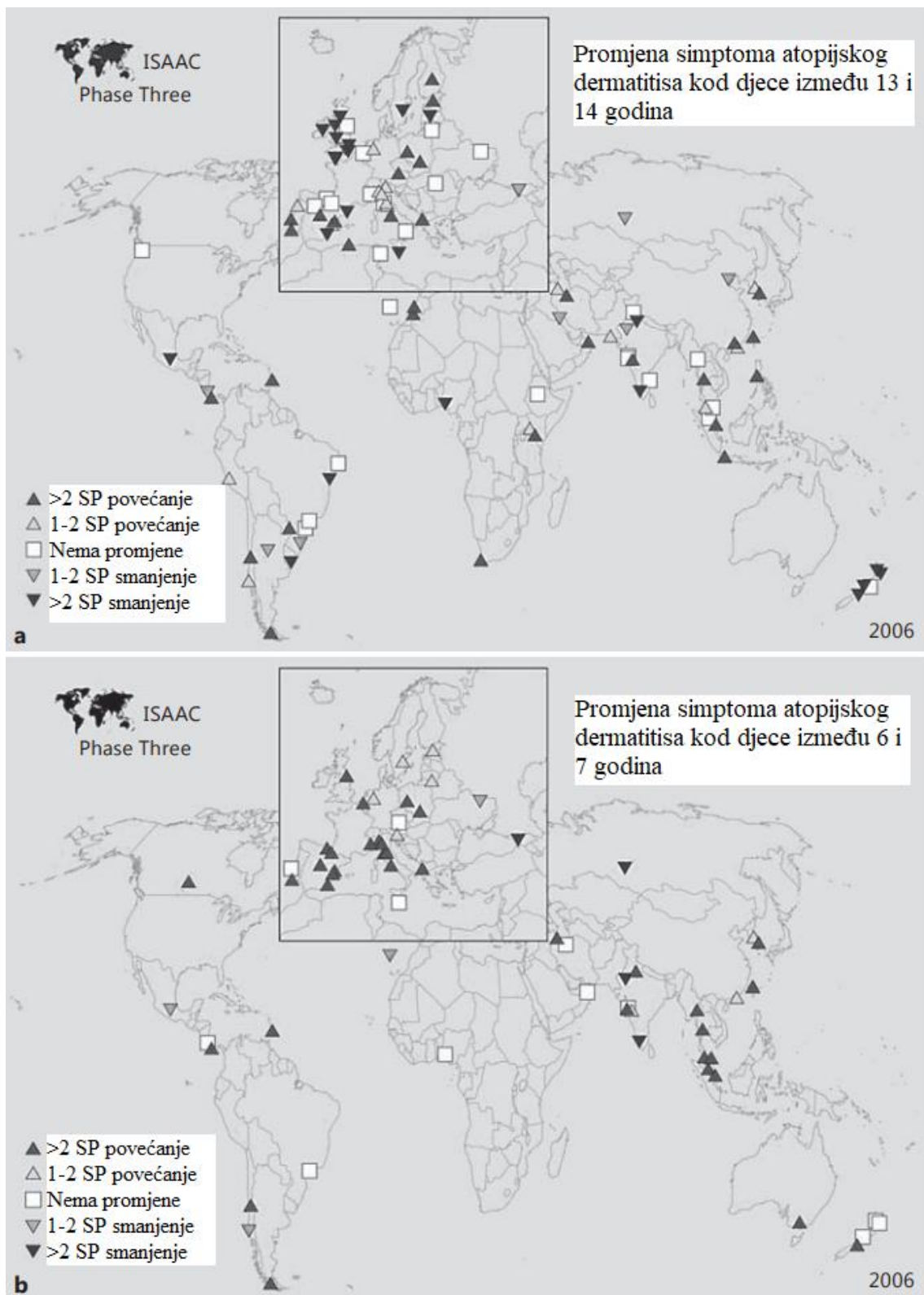
## 1.1 DEFINICIJA

Atopijski dermatitis (AD) je kronična, recidivirajuća, upalna bolest kože, a zbog poremećaja kožne barijere se javlja suhoća kože te IgE posredovana senzitivizacija na hranu i okolišne alergene (Bieber, 2008). Osim naziva AD, često se koriste i nazivi egzem i atopijski egzem. Riječ egzem dolazi od grčke riječi eksein, što znači vrenje pa taj naziv bez riječi atopijski nije prikladan za korištenje jer sugerira da se radi o akutnoj bolesti s jasno vidljivim mjehurima kao glavnim simptomom. Preporučuje se koristiti naziv AD ili atopijski egzem. (Bieber, 2017). Klinička slika AD-a varira ovisno o dobi bolesnika, a češća je u djece. Glavni simptomi su crvenilo, svrbež i suha koža koji traju tijekom cijelog dana, a tijekom noći se dodatno pojačavaju te uzrokuju gubitak sna i smanjuju kvalitetu života oboljelog, a posljedično i njegove obitelji.

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Prevalencija AD-a u posljednjih 30 godina se povećala duplo ili čak trostruko u industrijskim zemljama (Slika 1). Zahvaćeno je 15-30% djece te 2-10% odraslih. Bolest se čak kod 45% djece javlja već do šestog mjeseca života, kod 60% tijekom prve godine života, a 85% do pete godine života. Često s godinama dolazi do povlačenja simptoma, tako do 70% djece ozdravi do adolescentne dobi (Bieber, 2008). AD je često samo prva bolest u atopijskom maršu što znači da postoji mogućnost da se kasnije u životu razviju astma i alergijski rinitis. Gotovo 30% djece, s AD-om u ranijoj dobi, kasnije razvije astmu, a 66% razvije alergijsku senzitivizaciju i rinitis (Spergel, 2010). Najnovije studije kao glavne rizični čimbenik za rast prevalencije AD-a navode zapadnjački način života kao što su zapadnjačka prehrana, antibiotici širokog spektra, smanjena raznolikost bakterijske flore u crijevima, zagađenje zraka (NO<sub>2</sub>, CO), nedovoljna tjelovježba itd. (Flohr i Mann, 2013).

*International Study of Asthma and Allergies (ISAAC)* je najveća studija (provedena na približno 2 milijuna djece u 100 zemalja svijeta) i jedina studija koje je procijenila prevalenciju AD-a na globalnoj razini. U zemljama s velikom prevalencijom AD je dosegno plato, ali nastavlja se povećavati kod mlađe djece (djeca od 6-7 godina u usporedbi s djecom od 13-14 godina, slika 1) i manje razvijenim zemljama kao što su Južna Amerika i Jugoistočna Azija (Nutten, 2015).



**Slika 1.** Karta svijeta koja pokazuje promjene u prevalenciji simptoma atopijskog dermatitisa kod djece između 13 i 14 godina (a) te 6 i 7 godina (b) u uzastopnim istraživanjima prevalencije provedenih unutar 5 do 10 godina (između faze 1 i faze 3 ISAAC studije). SP = standardna pogreška promjene (preuzeto i prilagođeno prema Nutten, 2015).



## 1.3. ETIOPATOGENEZA

Etiopatogeneza AD-a je složena i nije u potpunosti razjašnjena. Bolest je uvjetovana kombinacijom genetičkih i okolišnih čimbenika koje dovode do poremećaja funkcije epidermalne barijere, poremećaja imunosnog odgovora, poremećene kolonizacija kože mikroorganizmima te čestih infekcija kože.

### 1.3.1. Nasljeđe

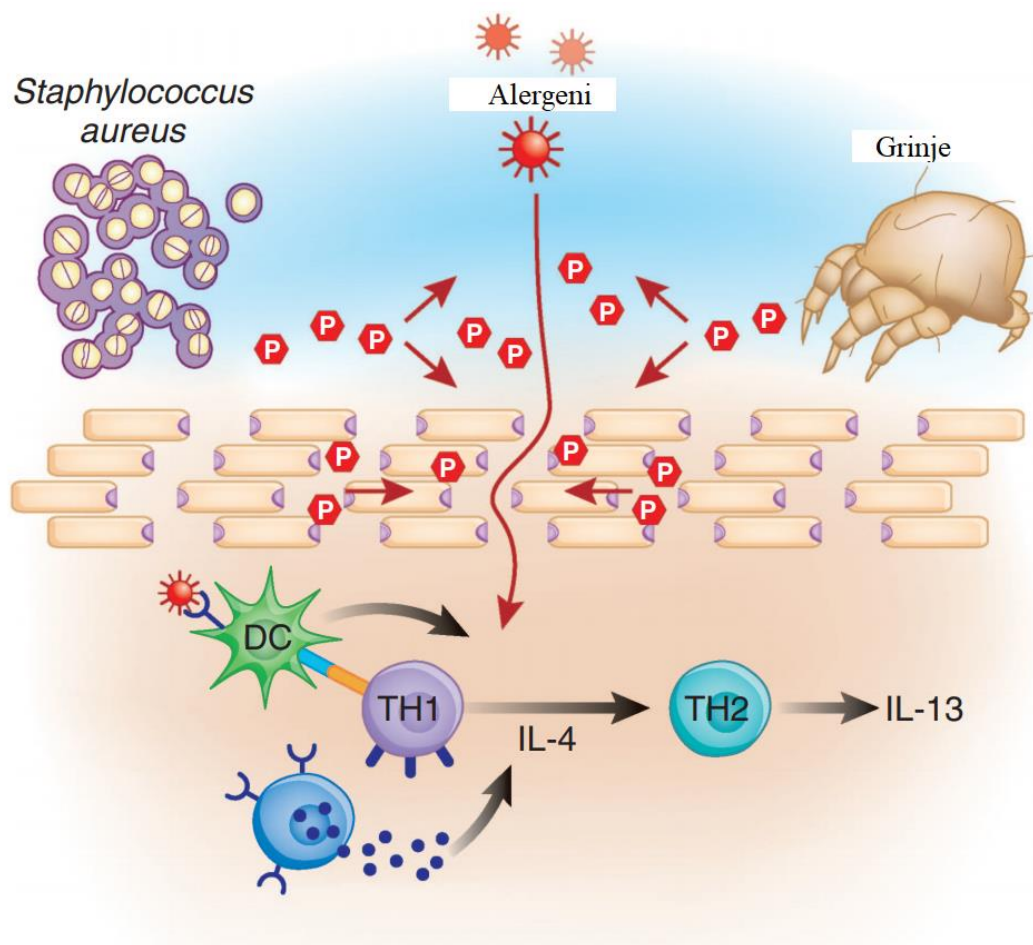
Nasljeđe igra veliku ulogu u razvoju AD-a. Kao što vidimo u studiji provedenoj na blizancima stopa nasljeđivanja je visoka među monozigotima (77%), a niska među dizigotima (15%). Također provedena je studija u kojoj se istraživala povezanost između razvoja AD-a u djece od 0 do 4 godine s roditeljima koji imaju AD u anamnezi. Utvrdila je djeca koja imaju roditelje bez AD-a mogu razviti AD u 27,1% slučajeva, djeca kojima jedan roditelj ima AD 37,9%, a oba roditelja 50% (Böhme i sur, 2003).

Skeniranjem genoma otkriveno je nekoliko lokusa na genomu koji bi mogli biti povezani s AD-om, ali najviše se povezuje kromosomska regija 1q21 koja uključuje gene koji reguliraju epidermalnu homeostazu, te filagrin koji je kodiran genom na kromosomskoj regiji 1q21.3. Filagrin je protein u terminalnoj diferencijaciji keratinocita te se njegova mutacija povezuje s ranim nastankom AD-a te kasnijeg razvitka astme. Provelo se istraživanje u Europi gdje se otkrilo da samo 30% ljudi oboljelih od AD-a ima mutaciju filagrina pa se počelo pridodavati na važnosti i drugim epidermalnim strukturama kao npr. novi epidermalni kolagen (Bieber, 2008).

### 1.3.2. Oštećena epidermalna barijera

Ljudska koža je primarna barijera između našeg tijela i okoliša, a najvažniji sloj te barijere je vanjski sloj ili *stratum corneum* (SC). Dvije najvažnije funkcije SC-a su sprječavanje gubitka vode preko epidermisa te sprječavanje prodiranja čestica iz okoliša duboko u epidermalne i dermalne slojeve gdje bi izazvale imunosni odgovor (Van Smeden i Bouwstra, 2016). Strukturni integritet SC-a se održava prisutnošću korneodezmosoma koji drže korneocite zajedno te pružaju čvrstoću SC-u. SC se najbolje može opisati strukturom zida gdje su korneociti analogni ciglama, a lipidni matriks djeluje kao žbuka (Slika 2). Proširivanjem ovog

modela, korneodezmosomi se mogu shvatiti kao željezne šipke koje prolaze kroz rupe u ciglama (Cork i sur., 2009).



**Slika 2.** Prikazuje oštećenu epidermalnu barijeru kod ljudi s atopijskim dermatitisom. Zbog hiperaktivnosti epidermalnih i egzogenih proteaza (egzogene proteaze mogu potjecati od *S. Aureus* i grinja) dolazi do olakšanog cijepanja korneodezmosoma te prodiranja alergena kroz epidermalnu barijeru te pokretanja imunskog odgovora (preuzeto i prevedeno prema Cork i sur., 2009).

Lipidni matriks se sastoji od 3 lipidne komponente: kolesterol, slobodne masne kiseline i ceramidi koje su visoko organizirane u trodimenzionalnu strukturu, a glavni strukturni proteini koji izgrađuju korneocite su keratin i filagrin. Filagrin je najistraživanija komponenta kožne barijere. To je protein koji je nastao iz profilagrina. Sa smanjenjem gradijenta vode u vanjskim slojevima epidermisa pro-filagrin se razgrađuje do polikarbonskih kiselina koje se ponašaju kao prirodni ovlaživači (engl. *natural moisturizing factors*, NMF) koji su odgovorni za vezanje

vode, održavanje pH rožnatog sloja te stvaranje produkata koji imaju inhibitorni učinak na rast *Staphylococcus (S.) aureus*. Normalan pH ima ulogu u održavanju normalne kožne barijere, smanjuje rast patogenih bakterija, potiče razvitak normalne kožne flore te održava serinske proteaze u koži inaktivnim. Serinske proteaze u manje kiselom pH se jače aktiviraju te dovode do degradacije kornedezmosoma koji drže korneocite zajedno te održavaju čvrstoću SC (Boothe i sur., 2017). Zato poremećaj u ekspresiji filagrina rezultira oštećenom kožnom barijerom, smanjenom hidracijom SC-a, odnosno povećanim transepidermalnim gubitkom vode (engl. *transepidermal water loss*, TEWL), a to sve dovodi do rane pojave atopijskih bolesti kao što su AD, astma, alergije na hranu itd. (Zaniboni i sur., 2016).

Drugi mogući uzrok oštećenja epidermalne barijere je oštećenje lamelarnih tjelešaca što može uzrokovati manjak kiselina, lipida i enzima koji su potrebni za normalnu barijernu funkciju. Ovi mehanizmi dovode do pojačanog prolaska alergena kroz kožu te pokretanje Th2 posredovanog upalnog odgovora te se tako počnu izlučivati Th2 upalni citokini koji dalje oštećuju kožnu barijeru (Cork i sur., 2009).

### **1.3.3. Imunosni odgovor**

Imunosni odgovor kod AD-a najlakše je opisati ciklusom amplifikacije. Ciklus započinje sa svrbežom, uobičajenim simptomom AD-a. Bolesnici s AD-om se svrbe te stvaraju mehanička oštećenja na koži, što uzrokuje lučenje proupalnih citokina (IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ , GM-CSF) te kemokina (CCL27). Nakon toga kemokini s nizom adhezijskih molekula usmjeravaju leukocite na mjesto upale. Leukociti se mogu aktivirati na nekoliko načina: epitelne stanice mogu lučiti citokine odgovorne za aktivaciju dendritičkih stanica (DC) i diferencijaciju Th2 stanica; stanice sjećanja (engl. memory T cells) dođu u susret s antigenom; dendritičke stanice stvore kompleks s antigenom i prezentiraju ga T-stanicama; antigen se poveže s IgE kompleksom te aktivira mast stanice koje nakon aktivacije i degranulacije otpuštaju upalne medijatore kao što su serotonin i histamin; efektorski citokini (IL-4 i IL-13) koje luče aktivirane Th2 stanice smanjuju produkciju antimikrobnih peptida (defenzina) te virusi, gljivice i bakterije (*S. aureus*) iskoriste smanjenu koncentraciju antimikrobnih peptida u koži te koloniziraju već oštećenu kožu. Nastavljaju se lučiti proupalni citokini što rezultira još većom aktivacijom leukocita. Aktivacija leukocita uzrokuje daljnje lučenje proupalnih medijatora što pojačava svrbež te održava upalnu reakciju (Homey i sur., 2006).

### 1.3.4. Mikrobiom kože

Površina kože je naseljena brojnim vrstama bakterija, gljivica i virusa što se skupa naziva mikrobiom kože (Williams i Gallo, 2015). Mikrobiom kože se pojavljuje brzo nakon rođenja, gdje se djeca, rođena prirodnim putem, koloniziraju mikroorganizmima kao što je *Lactobacillus*, a djeca rođena carskim rezom su kolonizirana mikroorganizmima s majčine kože kao što su *Staphylococcus* i *Propionibacterium*. *Staphylococcus* i *Propionibacterium* su ujedno i najviše rasprostranjeni živi organizmi na površini kože (Thomas i Fernández-Peñas, 2016). Mikrobiom kože može ući u tzv. stanje disbioze, definirano kao promjena u sastavu mikroorganizama tijekom bolesti kao što je AD, u usporedbi s normalnim mikrobiomom. 1970. je prvi put primijećena povećana naseljenost *S. aureusom* na lezijama pacijenata s AD-om. Daljnjim istraživanjima je potvrđeno da je povećana kolonizacija *S. aureus* kod 80-100% bolesnika, a smanjenja je kolonizacija *S. epidermidis*. Povećana kolonizacija *S. aureus* je usko povezana s težinom bolesti, ali ne možemo reći da je ona uzrok bolesti jer njenom eliminacijom ne dolazi do ozdravljenja. Koža bolesnika s AD-om ima različito okruženje za rast bakterija od normalne. Disfunkcionalna kožna barijera dovodi do povećanog pH na površini kože što je povoljno za rast patogenih bakterija.

Osim pH, važnu ulogu u kolonizaciji kože *S. aureus* imaju promjene u imunološkom sustavu. Endogeni AMP (katelicidin i DEFB) su važni za obranu kože od patogenih mikroorganizama. Kod bolesnika s AD-om zbog pojačanog lučenja Th2 citokina IL-4, IL-5, i IL-13 je smanjena ekspresija AMP-a što je drugi razlog za povećanu kolonizaciju *S. aureus*. Također, *S. aureus* može pojačati stupanj težine bolesti lučenjem različitih virulentnih faktora kao što su superantigeni engl. *superantigens*, Sags. To dovodi aktivacije T-stanica te lučenja proupalnih citokina (TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ ) (Williams i Gallo, 2015).

### 1.3.5. Okolišni čimbenici

Okolišni čimbenici isto igraju veliku ulogu u oštećenju epidermalne barijere u AD-u. Dugo izlaganje niskoj vlažnosti zraka može ubrzati transepidermalni gubitak vode engl. *transepidermal water loss*, TEWL. Stres također može uzrokovati probleme s kožnom barijerom što se često vidi kod bolesnika s AD-om. Stresom uzrokovane promjene u koncentracijama glukokortikoida mogu inhibirati sintezu ceramida, kolesterola i slobodnih masnih kiselina koji se inače nalaze u zdravoj koži. To uzrokuje još veći gubitak vode iz kože zbog narušene hidrofobne barijere. Vanjski faktori također imaju veliku ulogu u razvoju AD-a

tu možemo ubrojiti tvrdoću vode, odnosno koncentraciju kalcijevog karbonata (CaCO<sub>3</sub>) i kloru u vodi, industrijsko zagađenje zraka, izloženost duhanskom dimu tijekom trudnoće i u djetinjstvu, kontakti alergeni (npr. nikal).

Osim okolišnih i vanjskih čimbenika važnu ulogu u AD-u imaju hrana i proizvodi za osobnu njegu čije supstancije i konzervansi mogu biti uzrok raznih alergija te nastanka i pogoršanja AD-a. Također uporaba alkalnih sapuna povećava pH kože te može dovesti do stanjenja SC, a to dovodi do pogoršanja AD-a (Boothe i sur., 2017).

## **1.4. KLINIČKA SLIKA**

Klinička manifestacija AD-a varira s dobi, te se mogu identificirati tri faze: infantilna faza (1), dječja faza (2) te odrasla faza (3) (Bieber, 2010).

### **1.4.1. Infantilni AD**

Infantilnom fazom se definira AD koji se javlja između nulte i druge godine života (Slika 3). Karakteriziraju ga akutni ekcemi, papule, mjehuri, svrbež uz stvaranje eksudata i krasta. Lezije na glavi i vratu započinju kao eritem na obrazima, pa se šire na čelo, vlasište i vrat. Također zbog jakog svrbeža često su prisutne i kraste koje se javljaju usred grebanja. Kod infantilne faze zahvaćeni su ekstremiteti više nego pregibna područja te je tako pošteđeno područje oko prepona i pelena, moguće zbog toga što je to područje više hidratizirano te nedostupno za grebanje. To nam omogućuje da lakše razlikujemo AD od alergijskog kontaktnog dermatitisa (Ahn i Huang, 2017).



**Slika 3.** Dojenče s atopijskim dermatitisom na području obraza (preuzeto s [www.merckmanulas.com](http://www.merckmanulas.com))

### **1.4.2. Dječji AD**

Dječja faza AD-a traje od druge godine do puberteta. Za razliku od infantilne faze, dječja faza je morfološki slična odraslom tipu AD-a (Slika 4). Karakterizirana je suhim, lihenificiranim papulama i plakovima, a bolest se najčešće razvija oko koljena i laktova, ali su zahvaćena i ostala pregibna područja, npr. zglobovi, glutealno područje i vrat. Lice je zahvaćeno rjeđe nego u infantilnom AD-u, i na drugom području. Zahvaćen je perioralni i periorbitalni dio, a ne obrazi, brada i čelo. Zbog jakog svrbeža često dolazi do grebanja i to najčešće tijekom noći što smanjuje kvalitetu sna i dovodi do kroničnog umora. A posljedično se javljaju zadebljanja kože odnosno lihenifikacija što je teže liječiti (Ahn i Huang, 2017).



**Slika 4.** Karakteristična distribucija lezija kod djece s atopijskim dermatitisom (preuzeto i prevedeno prema Lyons i sur., 2015).

### **1.4.3. Odrasli AD**

Odrasla faza AD-a započinje u pubertetu i traje do odrasle dobi (Slika 5). Distribucija lezija je uglavnom u pregibnim područjima, te se pojavljuje na licu, vratu i ekstremitetima. Također kod starije populacije se može pojaviti na lokaliziranim područjima kao što su ruke, bradavice ili vjeđe (Slika 6). Lezije su simetrične i suhe. Također zbog grebanja kao i kod ostalih faza može doći do zadebljanja odnosno lihenifikacije. Kod težih oblika i uznapredovalih infekcija su prisutne kraste i eksudati koji su inače rijetko prisutni kod odrasle faze AD (Ahn i Huang, 2017).





**Slika 5.** Atopijski dermatitis odrasle osobe na vratu i rukama (prevedeno i preuzeto prema Kanwar i Narang, 2013).



**Slika 6.** Dermatitis vrškova prstiju i dlanova kod odraslog muškarca (prevedeno i preuzeto prema Kanwar i Narang, 2013).



#### **1.4.4. Komorbiditeti**

Već smo prije spominjali kako se AD javlja u ranijoj životnoj dobi te predstavlja samo prvi korak u tzv. atopijskom maršu koji je karakteriziran razvojem drugih bolesti, a to su alergije na hranu, astma i alergijski rinitis (Fuxench, 2017).

Bolesnici s AD-om imaju veći rizik od pojave infekcija, posebno bakterijskih koje se javljaju u 90% slučajeva (*S. Aureus*), ali i gljivičnih i virusnih.

Od komorbiditeta najvažnije je, osim prethodno spomenutih, istaknuti neuropsihijatrijske bolesti koje se često povezuju s AD, a to su: poremećaj hiperaktivnosti, engl. *Attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD, spektar autizma, engl. *autistic spectrum disorder*, ASD, depresija i anksioznost.

AD također ima loš utjecaj na duljinu i kvalitetu sna bolesnika te njegove obitelji. Kao glavni uzrok tog utjecaja navodi se svrbež, ali smatra se da osim svrbeža ulogu igraju i promjene u cirkadijalnom ritmu, disreguliran imunološki sustav te povećan gubitak vode (Fuxench, 2017).

Ostale bolesti koje su povezane s AD-om u odraslih pacijenata su kardiovaskularne bolesti. Dokazano je da pacijenti s AD-om imaju veći rizik od pojave kardiovaskularnih bolesti, uključujući koronarnu arterijsku bolest, infarkt miokarda i periferalnu vaskularnu bolest. Ne zna se je li povezanost postoji zbog kroničnog upalog stanja ili samo zbog lošijeg načina života (pretilost, pušenje) koji se često javlja u pacijenata s AD-om (Fuxench, 2017).

### **1.5. DIJAGNOSTIKA**

#### **1.5.1. Dijagnostički kriteriji**

Dijagnoza AD se postavlja na temelju kliničke slike pacijenta i bazirana je na anamnezi, morfologiji i distribuciji kožnih lezija te drugim pridruženim kliničkim značajkama. Razvijeni su različiti setovi kriterija od strane različitih grupa ljudi kao pomoć pri klasifikaciji AD-a (Eichenfield i sur., 2014).

Najranije razvijen i najprepoznatljiviji dijagnostički kriterij je iz 1980. godine prema Hanfinu i Rajki. On zahtjeva da budu prisutni 3 od 4 glavna kriterija i 3 od 23 sporedna. Glavnim kriterijima se smatraju svrbež, tipična morfologija i distribucija, kronični ili kronično relapsirajući dermatitis i prisutnost atopije u obiteljskoj anamnezi, a neki od sporednih kriterija

su: keratoza, povećane serumske vrijednosti IgE, hiperlinearnost dlanova, intolerancija na hranu itd. (Andersen i sur., 2015).

Iako su sveobuhvatni i često se koriste, toliko veliki broj kriterija je nepraktičan za korištenje u kliničkoj praksi. Također primijećeno je da su neki od sporednih kriterija loše definirani i nespecifični kao što je *Pityriasis alba* ili su jako specifični, ali se prerijetko pojavljuju kao npr. egzem bradavica dojki i helitis.

Zatim je 1994. razvijen britanski dijagnostički kriterij koji je pojednostavio kriterije po Hanfinu i Rajki te ih sveo na osnovni set kriterija za koje nisu potrebna laboratorijska testiranja (Eichenfield i sur., 2014). Svrbež se navodi kao osnovni kriterij, a moraju biti prisutna još najmanje 2 ili 3 sporedna kriterija. Većinu kriterija kao što su vidljivi dermatitis, prisutnost atopije u obiteljskoj anamnezi, tipična distribucija dermatitisa na pregibnim područjima kod odraslih te rani početak bolesti su zajednički s kriterijima prema Hanfinu i Rajki.

2003. godine revidirani su kriteriji po Hanfinu i Rajki te je Američka akademija za dermatologiju predložila da se uzimaju kao glavni kriteriji jer su moderniji i primjenjivi na sve faze AD od infantilne do odrasle. Predloženi dijagnostički kriteriji uključuju osnovne, važne i udružene kriterije. Osnovni kriteriji su svrbež, dermatitis, tipična morfologija i distribucija te kronično ili kronično relapsirajući tijek bolesti; važni kriteriji su rani početak bolesti, atopija (osobna ili obiteljska anamneza, povišena razina ukupnog IgE), kseroza. Te ostali udruženi kriteriji koji pomažu u postavljanju dijagnoze, ali nisu dovoljno specifični da bi se koristili u postavljanju dijagnoze. Također spominju se i isključujuće bolesti kao što su npr. svrab, seboreični dermatitis i psorijaza.

Naknadno su predloženi kriteriji *Millennium* za postavljanje dijagnoze koji predlaže da je disregulacija IgE najbitnija u patogenezi AD-a te da je glavni kriterij povišena vrijednost serumskog IgE. A prisutnost dva od tri klinička kriterija bez povišenih vrijednosti IgE je AD koji nije udružen s IgE-om, koji je kasnije po novim klasifikacijama je nazvan nealergijski oblik AD-a (Andersen i sur., 2015).

## **1.6. LIJEČENJE**

### **1.6.1. Topikalna terapija**

Kao što je prethodno rečeno patofiziologiju AD-a obuhvaća interakciju okolišnih i genetskih čimbenika koji uzrokuju narušavanje kožne barijere i imunskog sustava. Čišćenje i njega kože emolijensima i ovlaživačima je primarna topikalna terapija, ali pošto je koža često pod upalom, prije korištenja emolijensa, koža se treba tretirati topikalnim kortikosteroidima ili topikalnim inhibitorima kalcineurina (Gelmetii i Wollenberg, 2014). Također pravilnom upotrebom emolijensa, može se smanjiti potrošnja topikalnih kortikosteroida (Ng i sur., 2014).

#### **1.6.1.1. Nefarmakološka topikalna terapija**

Svakodnevno temeljito, ali nježno i pažljivo čišćenje kože neophodno je kako bi se uklonile ljuske, kruste, iritansi, alergeni i bakterije koje kontaminiraju kožu bolesnika s AD-om. Preporučuje se korištenje sredstava koji ne sadrže sapune, primjerice sintetski deterdženti (sindeti) koji su pH neutralni (pH 4-6), hipoalergeni i bez mirisa što ih čini tolerantnijima za kožu bolesnika s AD-om. Kupanje se provodi u mlakoj vodi (27-30°C), najviše 5 minuta, kako bi se izbjeglo daljnje isušivanje kože. Kako se nakon kupanja ili tuširanja povećava transepidermalni gubitak vode, izuzetno je važno što prije, po mogućnosti dok je koža još uvijek vlažna, nanijeti sredstvo za njegu (pravilo 3 minute) (Mayba i Gooderham, 2016; Wollenberg i sur, 2018).

Sredstva za njegu kože sastoje se od omekšavajućih, okluzivnih i ovlažujućih sastojaka te čine osnovu terapije održavanja u liječenju AD-a. Emolijensi su lokalni pripravci koji ne sadržavaju aktivne sastojke. Obično sadržavaju humektante koji poboljšavaju hidrataciju rožnatog sloja (urea i glicerol) i okludente koji smanjuju evaporaciju (npr. vazelin). Izravna primjena emolijensa na upaljenu kožu se ne podnosi dobro pa se prije nanošenja preporučuje tretirati upaljeno područje. Također kako bi se postigla zadovoljavajuća hidratacija kože emolijensi se moraju nanositi dva puta dnevno, u određenoj količini koja iznosi 100 grama tjedno za djecu te čak do 500 grama tjedno za odraslu osobu (Wollenberg i sur, 2018).

#### **1.6.1.2. Lokalni kortikosteroidi**

Topikalni kortikosteroidi su predstavljani 1950. godine i od tad su ostali prva linija liječenja AD-a. Topikalni kortikosteroidi imaju protuupalno, antiproliferativno i imunosupresivno

djelovanje (Mayba i Gooderham, 2016), a efikasnost terapije se bazira na tri temeljna načela terapije: dostatna jačina, dovoljna doza i ispravna primjena. Ispravna terapija kortikosteroidima brzo djeluje na poboljšanje akutnih i kroničnih kožnih promjena i kontroliranje svrbeža te tako poboljšavaju kvalitetu sna.

Topikalni kortikosteroidi se dijele prema jačini djelovanja na kortikosteroide: blagog (grupa I), srednje jakog (grupa II), jakog (grupa III) i vrlo jakog djelovanja (grupa IV). Također postoji i Američka grupacija koja je obrnuta te je podijeljena u 7 grupa, od vrlo jakog (grupa I) do slabog djelovanja (grupa VII) (Gelmetti i Wollenberg, 2014). Kortikosteroidi slabog djelovanja se obično koriste kod djece i pacijenata sa slabom akutnom egzacerbacijom ili ako su zahvaćena osjetljiva područja kao npr. lice ili prepone. Srednje jako djelujući kortikosteroidi obično se koriste kod djece ili odraslih kraći vremenski period, osim kod kroničnih lezija trupa i ekstremiteta gdje se smiju koristiti duže. Kortikosteroidi jakog i vrlo jakog djelovanja obično se koriste kod odraslih ljudi na lihenificiranim područjima šake ili stopala.

Kortikosteroidi postoje u različitim oblicima kao što su masti, kreme, losioni, gelovi, sprejevi itd. Masti su prikladnije za nanošenje na područja bez dlaka (dlanovi i tabani) i jako suhe dijelove tijela (trup i ekstremiteti), a kreme se mogu nanositi na razne dijelove tijela, uključujući pregebna područja i genitalne dijelove tijela (Mayba i Gooderham, 2016).

Neki pacijenti s teškim oblikom akutnih egzacerbacija s ciljem postizanja brzog terapijskog odgovora primjenjuju posebnu lokalnu terapiju – okluzija vlažnim povojima, engl. *wet wrap technique*, WWT. Okluzija vlažnim povojima se izvodi tako da se lokalni kortikosteroid slabog djelovanja nanese na kožu te se zatim taj dio tijela omota s dva zavoja, prvi navlažen, a drugi suh. To omogućava bolje prodiranje lokalnog pripravka u kožu, smanjuje gubitak vode te fizički sprječava grebanje kože. Uobičajeno terapija traje 2 do 3 dana, ali ako je potrebno može se produžiti do 14 dana, a metoda se pokazala izrazito učinkovitom bez ikakvih nuspojava (Gelmetti i Wollenberg, 2014).

Postoje dva oblika terapije kortikosteroidima, a to su reaktivni i proaktivni oblik. U novije vrijeme se reaktivni oblik, u kojem se lokalni pripravci primjenjuju samo dok su promjene na koži vidljive te se naglo ili postupno prekida čim se promjene povuku, sve više zamjenjuje proaktivnim oblikom koji podrazumijeva dugoročnu, povremenu primjenu topikalnih pripravaka, u malim dozama, na prethodno zahvaćenu kožu uz redovitu primjenu emolijensa na nezahvaćena područja (Gelmetti i Wollenber, 2014). S proaktivnim oblikom terapije, u kojem se topikalni kortikosteroidi uobičajeno koriste dva puta tjedno, se započinje nakon što

su sve lezije uspješno izliječene reaktivnim oblikom. Reaktivni oblik terapije je terapija u kojoj se topikalni kortikosteroidi koriste dva put dnevno uz obavezno korištenje emolijensa na nezahvaćenu kožu.

Što se tiče količine pripravka treba se pratiti tzv. *Finger-tip unit rule*, FTU. FTU je količina pripravka koji se istisne iz tube (promjera otvora 5mm) duž jagodice prsta odrasle osobe. 1 FTU odgovara 0,5 grama pripravka. To je dovoljna količina za aplikaciju na dva dlana odrasle osobe što odgovara otprilike 2% površine tijela.

Svrbež je glavni simptom po kojem možemo procijeniti djelotvornost terapije te se terapija ne smije mijenjati dok svrbež ne nestane. Nakon što svrbež nestane smije se započeti s postepenim smanjivanjem terapije na dva načina, ili se smanji učestalost korištenja kortikosteroida jednake jakosti, ili se nastavi koristiti kortikosteroid slabijeg djelovanja svakodnevno (Ring i sur., 2012).

### **1.6.1.3. Inhibitori kalcineurina**

Topikalni inhibitori kalcineurina (engl. *Topical calcineurin inhibitors*, TCIs) pripadaju drugoj liniji protuupalnog liječenja AD-a. TCIs inhibiraju aktivaciju T-stanica ovisnu o kalcineurinu te tako blokiraju stvaranje proupalnih citokina kao što je IL-2 i posrednika odgovornih za upalnu reakciju u AD-u. Trenutno su dva TCIs odobrena za liječenje AD-a: takrolimus 0.03% mast za djecu iznad 2 godine i odrasle i 0.1% mast za bolesnike starije od 15 godina (srednje teški do teški oblik AD-a) te pimekrolimus krema 1% za bolesnike starije od 2 godine (blaži oblici AD-a). I jedan i drugi lijek se mogu koristiti u kratkotrajnoj terapiji AD-a, dok se takrolimus koristi i za kroničnu terapiju (Mayba i Gooderham, 2016).

Tijekom terapije, TCIs se primjenjuju dva put dnevno na mjesta zahvaćena AD-om kod neimunokompromitiranih bolesnika koji nisu adekvatno reagirali na ostale topikalne terapije ili kada korištenje ostale terapije nije preporučljivo. Također se koriste kad je AD zahvatio osjetljiva područja kao što su lice ili pregibna područja gdje je veći rizik od nuspojava pri primjeni TCSs. TCIs imaju prednost zbog toga što nemaju rizik od atrofije kože. Uobičajene nuspojave ovih pripravaka su lokalni osjećaj žarenja i pečenja kože na mjestu primjene, ali nakon nekoliko aplikacija lokalna reakcija se smanjuje. Također se može smanjiti prethodnim nanošenjem lokalnih kortikosteroida. Bitno je pacijentima naglasiti koje su moguće nuspojave kako bi se izbjegao prerani prekid terapije i nesuradljivost.

Najveća zabrinutost oko primjene TCIs se javila nakon što je FDA (engl. *Food and drug administration*) 2006. objavila upozorenje o povezanosti malignih bolesti i lokalne uporabe inhibitora kalcineurina. Nakon toga provela su se brojna istraživanja gdje se nije našao dokaz o povećanom riziku od malignih bolesti (Eichenfield i sur., 2014).

#### **1.6.1.4. Lokalna antimikrobna i antiseptička terapija**

Pacijenti s AD-om imaju predispoziciju za nastanak bakterijskih infekcija zbog narušene fizičke barijere i nepravilnog rada imunološkog sustava. *S. aureus* je najčešća bakterija koja kolonizira kožu atopičara. Nakon pregleda *Cochrane* istraživanja, 2010., nije se pronašlo dovoljno dokaza o pozitivnom djelovanju topikalnih antibiotika, antiseptika, antibakterijskih sapuna ili kupki. Iako primjena topikalnih antibiotika smanjuje koncentraciju *S. Aureus*, korištenje kombinacije kortikosteroida i antimikrobnih preparata nije pokazalo prednost u povlačenju simptoma nad korištenjem samih kortikosteroida.

Jedina iznimka u korištenju antimikrobnih preparata su tzv. *bleach baths* (kupke s 0,005% natrijevim hipokloritom) uz intranazalnu primjenu mupirocina ,samo kod srednje teških do teških oblika AD-a s učestalim bakterijskim infekcijama. Manja je mogućnost za razvoj bakterijske rezistencije nego kod korištenja sistemskih i lokalnih antibiotika (Eichenfield i sur., 2014).

### **1.6.2. Sistemska terapija**

Većina pacijenata s AD-om može kontrolirati ili poboljšati simptome s nefarmakološkim mjerama kao što je ispravno korištenje emolijensa, optimiziranje topikalne terapije i izbjegavanje čimbenika uzroka bolesti. Ako se sve od prethodno navedenog pokaže neučinkovito uvodi se fototerapija za akutni i kronični oblik bolesti kod djece i odraslih. Ako simptomi bolesti i dalje nisu kontrolirani uvode se sistemski imunosupresivi. Također sistemski imunosupresivi se mogu koristiti kod pacijenata čija je kvaliteta život bitno ugrožena zbog stanja kože uzrokovano AD-om. Katkad se u sistemskom liječenju AD-a za smirivanje simptoma primjenjuju i oralni antibiotici i antihistaminici (Sidbury i sur., 2014).

#### **1.6.2.1. Sistemski imunosupresivi**

Oralni kortikosteroidi se koriste u liječenju AD-a jer brzo dovode do poboljšanja kliničke slike, ali njihova primjena treba biti ograničena i razumna. Korištenje je dozvoljeno samo kao kratkotrajna terapija (ne duže od dva tjedna) dok se uvodi ili optimizira terapija s oralnim

imunomodulatorima. Doziranje se određuje prema tjelesnoj masi, a najčešće se kreće između 0.5 i 1 mg/kg. Pri predugačkom ili nekontinuiranom uzimanju kortikosteroida često se javlja povratni učinak, engl. *rebound effect* i pojačanje intenziteta bolesti. Iako su privremeno jako učinkoviti, njihova primjena bi se trebala izbjegavati u djece i odraslih zbog velikih nuspojava koje nadmašuju pozitivne učinke. Neke od najznačajnijih nuspojava su hipertenzija, smanjenje tolerancije glukoze, gastritis, povećanje tjelesne mase, smanjenje gustoće kostiju, supresija adrenalne žlijezde, emocionalna nestabilnost. Djeca većinom trebaju izbjegavati korištenje kortikosteroida zbog opasnosti od usporenja rasta i supresije nadbubrežne žlijezde (Sidbury i sur., 2014).

Ciklosporin A, CSA djeluje imunosupresivno na lučenje proupalnih citokina iz T-limfocita (IL-2). Primarno se primjenjuje kao terapija protiv odbacivanja presatka u transplantiranih bolesnika, ali registriran je i za liječenje raznih imunološki posredovanih kožnih bolesti kao što je i AD (Sidbury i sur., 2014). Koristi se kao primarna linija liječenja kod pacijenata s teškim, kroničnim oblikom AD-a koji ne reagiraju na lokalnu terapiju i fototerapiju, a bolest ima veliki utjecaj na kvalitetu života pacijenta (Wollenberg i sur., 2018). Pacijenti liječeni ciklosporinom A primjećuju značajno smanjene simptome, smanjenje zahvaćene kožne površine te stupnja upale dva do šest tjedana nakon početka primjene terapije. Uobičajena doza CSA varira od 3 do 6 mg/kg/dne, a početna doza i doza održavanja se trebaju odrediti na temelju nekoliko faktora koji uključuju stupanj težine bolesti te ostale komorbiditete. Veće početne doze rezultiraju bržim postizanjem kontrole nad bolesti te poboljšanje kvalitete života tako da smanjuju svrbež te poboljšavaju san. Potencijalne nuspojave koje se mogu javiti su: infekcija, nefrotoksičnost, hipertenzija, tremor, glavobolja, hiperplazija gingive, povećan rizik od limfoma (Sidbury i sur., 2014).

Azatioprin, AZA je analog purina koji inhibira stvaranje DNA pa tako smanjuje proliferaciju stanica koje sudjeluju u imunom odgovoru (B i T-limfocita). Osim za liječenje reumatoidnog artritisa i kao terapija protiv odbacivanja presatka koristi se i *off label* za liječenje AD-a ako liječenje ciklosporinom nije učinkovito ili je kontraindicirano. Dokazano je da AZA popravlja kvalitetu života i smanjuje simptome bolesti kad se koristi kao monoterapija. Kao i kod ostalih sistemskih lijekova doza koja se daje pacijentima je individualna, najčešće od 1 do 3 mg/kg/dne. Bitno je postepeno povećavati dozu jer velike početne doze mogu uzrokovati nuspojave kao što su mučnina i povraćanje te posljedično i nesuradljivost. Nuspojave najviše ovise o aktivnosti tiopurin-metil-transferaze, TPMT, zato se prije početka korištenja AZA ispituje njena aktivnost (Sidbury i sur., 2014).

Metotreksat, MTX je metabolit, analog folne kiseline koji blokira sintezu DNA, RNA i purina te tako inhibira proliferaciju stanica. Odobren je za liječenje mnogih malignih bolesti i upalnih bolesti, a jedna od *off-label* primjena je terapija AD-a kod odraslih i djece. MTX je dostupan u obliku otopine (i.m., i.v. primjena) ili tableta. Pacijenti uobičajeno žele izbjeći injekcije ako mogu, zato preferiraju oralni oblik primjene iako ima manju bioraspoloživost. Uobičajeno doziranje je između 7.5 i 25 mg jednom tjedno. Kod oralne primjene lijeka nuspojave su najčešće gastrointestinalne, a to se može smanjiti promjenom načina primjene u parenteralni. Mogu se javiti i teže nuspojave kao što je mijelosupresija i povećan rizik od limfoma (Sidbury i sur., 2014).

Mikofenolat-mofetil, MMF je imunosupresiv koji inhibira inozin monofosfat dehidrogenazu što dovodi do blokade biosinteze purina selektivno u B i T stanicama. Kao i većina drugih oralnih imunomodulatora registriran je kao profilaksa odbacivanja organa nakon transplantacije, a *off-label* se koristi u liječenju teških refraktornih oblika AD također ako liječenje ciklosporinom nije učinkovito ili je kontraindicirano. Zbog premalo podataka doza nije točno određena, ali kreće se između 0.5 i 3g/dne. MMF je dostupan u obliku oralnih suspenzija, kapsula, tableta, a primjenjuje se dva puta dnevno. MMF je većinom dobro podnošljiv, a kao najčešće nuspojave pojavljuju se mučnina, povraćanje i grčevi (Sidbury i sur., 2014).

#### **1.6.2.2. Sistemski antimikrobni lijekovi**

Kao što je prethodno naglašeno, zbog narušene kožne barijere pacijenti s AD-om imaju predispoziciju za nastanak sekundarnih bakterijskih i virusnih infekcija, najčešće sa *S. Aureus* i *Herpes simplex* virusom, HSV. Bakterija *S. Aureus* može se naći na koži kod 5% ljudi koji ne pate od AD-a, a kod oboljelih je prisutna čak u 90% slučajeva. Unatoč tome primjena sistemskih antibiotika u neinfektivnom AD-u nije preporučljiva jer ne dovodi do poboljšanja kliničke slike, a nakon prestanka uzimanja antibiotika broj kolonija na koži se opet povećava te dugotrajnom primjenom dovodi do opasnosti od razvoja bakterijske rezistencije. Može se preporučiti kod pacijenata koji imaju bakterijsku infekciju s jasno vidljivim kliničkim znakovima.

Može doći i do diseminacije HSV infekcije (eczema herpeticum), gdje su osim kožnih simptoma, prisutni su i sistemski znakovi bolesti. Zbog opasnosti od komplikacija liječenje se mora hitno započeti i provodi se antivirusnim lijekovima (acikovir) (Sidbury i sur., 2014).



### **1.6.2.3. Sistemski antihistaminici**

Kao jedan od glavnih simptoma AD-a je svrbež koji znatno utječe na kvalitetu života pacijenta. Posljedično grebanje tog područja dovodi do povećanja intenziteta svrbeža, ali i dodatnog narušavanja kožne barijere. Zato se već dugo vremena koriste oralni antihistaminici da bi pacijentima smanjio svrbež i poboljšala kvaliteta života. No brojne studije na sedirajućim i nesesdirajućim antihistaminicima su pokazale da imaju slab ili nikakav učinak na svrbež kod pacijenata s AD-om, dok sedirajući antihistaminici mogu poboljšati kvalitetu sna. Zato se nesesdirajući antihistaminici ne preporučuju u rutinskoj terapiji AD-a ako nisu prisutna druga atopijska stanja, a sedirajući antihistaminici se mogu povremeno koristiti za poboljšanje kvalitete sna (samo kao dodatna terapija kod djece oboljele od AD-a). Uobičajene nuspojave koje se mogu javiti su neželjena sedacija i antikolinergični simptomi kao što su: suhoća usta, zamagljenje vida, tahikardija (Sidbury i sur., 2014).

### **1.6.2.4. Biološka terapija**

Biološki lijekovi, BL se koriste u dermatologiji više od 10 godina za liječenje upalnih kožnih bolesti (posebno psorijaze). BL su nova skupina rekombinantnih proteina stvoreni biološkim procesom kao npr. protutijela ili fuzijski proteini koji specifično djeluju na upalne stanice, njihove medijatore i receptore. Pomažu u smanjenju upale tako što djeluju na broj, aktivaciju i funkciju imunskih stanica ili na djelovanje citokina. BL su indicirani za liječenje srednje teškog do teškog oblika AD-a koji nisu reagirali na odgovarajuću sistemsku i lokalnu terapiju. (Wollenberg i sur., 2018).

Dupilumab je prvi registrirani biološki lijek za liječenje srednje teškog do teškog oblika AD-a. To je humano monoklonsko protutijelo koje blokira alfa podjedinicu receptora za citokine IL-4 i IL-13, odgovornih za Th2 imunski odgovor. Proveden je veliki broj kliničkih istraživanja gdje je dokazano da dupilumab učinkovito djeluje na poboljšanje kliničke slike AD-a unutar dva tjedna (kvaliteta sna i svrbež) (Wollenberg i sur., 2018).

Nemolizumab je humano monoklonsko protutijelo koje blokira receptor A IL-31 te se pokazalo učinkovito u liječenju srednje teškog do teškog oblika AD-a (2 x 1000 mg), posebno simptoma svrbeža. Trenutno nije registriran ni za jednu indikaciju (Wollenberg i sur., 2018).

Rituksimab je anti-CD20 protutijelo koje dovodi do smrti B-stanica te se pokazalo da uspješno smanjuje upalu na razdoblje od 5 mjeseci. Trenutno nije registriran za liječenje AD-a (Wollenberg i sur., 2018).

Mepolizumab je anti-IL5 protutijelo koje je nakon kratkotrajne primjene (2 x 750 mg) dovelo do znatnog poboljšanja kliničkih simptoma te do smanjenja broja eozinofila. Mepolizumab nije registriran za liječenje AD-a (Wollenberg i sur., 2018).

Omalizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo koje inhibira vezanje IgE na receptor FcεRI koji se nalazi na mast stanicama i bazofilima. Studije nisu pokazale značajno poboljšanje kliničke slike simptoma unatoč tome što je koncentracija slobodnog serumskog IgE bila manja te se zbog toga omalizumab ne preporučuje u liječenju AD-a (Boguniewicz, 2017).

Ustekinumab blokira IL-12 i IL-23 te tako može regulirati Th1, Th2 i Th22 odgovore koji su aktivni u bolesnika s AD-om. Rezultati kliničkih istraživanja su konfliktni, neka su pokazali značajno poboljšanje kliničkih simptoma, a neka nisu te se zbog toga također ne preporučuje u liječenju AD-a (Wollenberg i sur., 2018).

### **1.6.3. Fototerapija**

Većina oboljelih od AD-a tijekom ljetnih sunčanih dana imaju znatno poboljšanje simptoma pa se umjetno UV zračenje često koristi kao terapija AD-a. Mehanizam djelovanja nastupa kroz apoptozu imunskih stanica, inhibiciju Langerhansovih stanica i smanjenje produkcije citokina. UV svjetlo također ima i antimikrobno djelovanje jer smanjuje kolonizaciju *S. aureus* te poboljšava kožnu barijeru (Ring i sur., 2012). Osim prirodnog svjetla razni oblici fototerapije su pogodni za liječenje AD-a, a to su: široki spektar UVB zračenja, uski spektar UVB zračenja, UVA, topički ili sistemski psoralen (fotosenzibilizirajuće sredstvo) u kombinaciji s UVA (PUVA) te UVAB zračenje (UVA+UVB). Teško je odrediti jedan oblik zračenja kao najefikasniji. UVA i UVAB zračenje imaju veći rizik od razvoja nuspojava, a UVAB je teško dostupno pa se najčešće koristi UVB zračenje uskog spektra jer je široko dostupno, relativno učinkovito i mali je rizik od nastanka nuspojava.

Najčešće nuspojave koje se javljaju kod svih oblika fototerapije su: lokalni eritem, napetost kože, svrbež, osjećaj žarenja i pečenja, a manje česte nuspojave uključuju karcinom kože, melanom kože, folikulitis, fotoonihoza, reaktivacija HSV-a i hipertrihoza lica (Sidbury i sur., 2014). Fototerapija se provodi tri do pet puta tjedno kroz 6 do 12 tjedana što je ujedno i jedan od većih nedostataka jer pacijent mora često odlaziti na mjesta gdje se nalazi uređaj za fototerapiju (Ring i sur., 2012).

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

AD je kronična, upalna bolest kože koja zahvaća 15-30% djece i 2-10% odraslih te se smatra jednom od najčešćih kožnih bolesti. AD možda nije životno ugrožavajuća bolest, ali njeni simptomi mogu bitno utjecati na kvalitetu života pacijenata i njihovih obitelji. Liječenje AD-a neprestano napreduje te je sve više novih terapijskih mogućnosti koje su puno skuplje od tradicionalnih pa osim loše kvalitete života predstavlja veliki trošak kako za pacijenta tako i za zdravstveni sustav.

Ti troškovi uključuju izravne i neizravne troškove. Izravni troškovi uključuju terapiju lijekovima, posjete doktoru ili specijalistu, hospitalizaciju i prijevoz, a indirektni troškovi uključuju propuštene dane ili lošu produktivnost na poslu ili u školi, te smanjenu kvalitetu života npr. kronični nedostatak sna.

Provođenjem farmakoekonomskih analiza mjere se i uspoređuju troškovi i ishodi terapije lijekovima na zdravstveni sustav i društvo. Cilj farmakoekonomskih analiza je pridonijeti racionalnoj uporabi lijekova istraživanjem odnosa između troškova i rezultata liječenja uz bolju učinkovitost i sigurnost. Rezultati farmakoekonomske analize koriste se za planiranje i odlučivanje proračunskih sredstava za lijekove, odabir terapije, izračunavanje isplativosti polica zdravstvenog osiguranja ili određivanje cijene novog lijeka prilikom stavljanja na tržište.

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

Za izradu ovog diplomskog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura, koja uključuje brojne udžbenike iz farmakologije te priručnici iz farmacije i medicine. Uz knjige i udžbenike, za istraživanje su se koristili relevantni znanstveni i stručni članci koji su prikupljeni pretraživanjem *PubMed* i *Medscape* baza podataka prema ključnim riječima: *atopic dermatitis*, *atopic dermatitis treatment*, *atopic dermatitis guidelines*, *burden of atopic dermatitis*, *pharmacoeconomics*, *atopic dermatitis cost-effectiveness analysis*, *dupilumab*...

## **4. REZULTATI I DISKUSIJA**

## 4.1. DEFINICIJA FARMAKOEKONOMIJE

Farmakoeconomika je grana ekonomije koja utvrđuje, mjeri i uspoređuje troškove i posljedice terapijskih odluka (zdravstvenih intervencija) za pojedinca, zdravstveni sustav i društvo. Ekonomski pristup u farmakoeconomici se primjenjuje da bi se mogla preraspodijeliti često ograničena sredstva u zdravstvu (Arenas-Guzman i sur., 2005).

Zdravstveni sustav RH ne funkcionira isključivo prema jednom modelu financiranja, već je kombinacija Bismarckovog modela (temeljenog na doprinosima koje građani izdvajaju iz plaće) te Beveridgeovog modela koji se temelji na proračunskim prihodima, a sve zbog manjka prihoda po osnovi isključivo Beveridge-ovog modela financiranja ([www.HZZO.hr](http://www.HZZO.hr)). Upravo zbog tih ograničenih sredstva bitno je što pametnije ih raspodijeliti.

U farmakoeconomskoj analizi prvo je važno definirati troškove. Troškovi se dijele na izravne (direktne), neizravne (indirektne) i nematerijalne troškove. Direktni troškovi su troškovi koji su vezani uz zdravstvenu zaštitu te uključuju medicinske proizvode i usluge koje se koriste za sprječavanje, otkrivanje i liječenje bolesti. Ti troškovi se najlakše mjere i često se upotrebljavaju u farmakoeconomskim analizama troška bolesti. Indirektni troškovi su troškovi vezani uz pacijenta i njegovu obitelj, a uključuju troškove transporta, gubitak radne sposobnosti i nemogućnost obavljanja svakodnevnih poslova. Nematerijalni troškovi su povezani sa psihološkim promjenama i bitno utječu na kvalitetu života. Kod teškog oblika AD-a ovi troškovi mogu biti veliki (Tablica 1). Iako ih je teško kvantificirati vrlo ih je važno uključiti u konačan sud farmakoeconomске analize (Rademaker i sur., 2002).



**Tablica 1.** Troškovi uključeni u liječenje atopijske dermatitisa (preuzeto i prevedeno prema Rademaker i sur. 2002).

<p><b>Izravni troškovi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Terapija</b> Emolijensi; uljne kupke; topikalni kortikosteroidi; antibiotici; sistemski kortikosteroidi; fototerapija; ciklosporin A; azatioprin; mikofenolat mofetil</li> <li>- <b>Nova terapija</b> Inhibitori leukotriena; takrolimus; pimekrolimus</li> <li>- <b>Intervencije u okolišu</b> Zaštita od grinja; promjena sapuna; prašak za pranje; čišćenje tepiha i zavjesa; odvlaživači prostora; usisavači; promjene u prehrani</li> <li><b>Konzultacije</b> Doktor opće prakse; specijalist</li> <li><b>Hospitalizacija</b></li> <li><b>Homeopatija/alternativna medicina</b></li> </ul>
<p><b>Neizravni troškovi</b></p> <p>Transport; vrijeme potrebno za nanošenje krema; gubitak zarade pacijenta/roditelja</p>
<p><b>Nematerijalni troškovi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Djeca</b> Psihološki; smanjen rast; edukacija; manjak sna</li> <li>- <b>Odrasle osobe</b> Stres/depresija; manjak sna</li> </ul>

Procijenjeno je da jedna od tri osobe u SAD-u ima neku kožnu bolest, pa su razne studije pokušale kvantificirati njihov ekonomski utjecaj. Godišnji trošak kožnih bolesti, u 2004. godini, iznosi \$39.3 milijarde, s tim da \$29.1 milijarda odlazi na izravne troškove, a \$10.2 milijarde na neizravne. Ako se nadodaju faktori kvalitete života (QALY) troškovi se povećavaju na \$96 milijardi.

Zbog rastuće prevalencije atopije u razvijenim zemljama, AD postaje sve veći teret za zdravstvo. Procijenjeno je da je ukupni trošak AD-a u SAD-u, 2004. godine, bio \$4228 milijardi, a u 2016. je iznosio \$5368 (Adamson, 2017). Kako nam rastu saznanja o patogenezi AD-a, sve je više novih terapijskih mogućnosti koje su puno skuplje od tradicionalnih. Zato se provode farmakoekonomske analize koje će usporediti trošak i učinkovitost nove i već

postojeće (tradicionalne) terapije (Rademaker i sur., 2002). Razumijevanje troškova AD-a može pomoći pacijentima u donošenju pametnijih odluka o potrošnji svog ograničenog budžeta na bolest. A na društvenoj razini može pomoći službenicima u javnom zdravstvu da pravilno preraspodjele ograničene resurse predviđene za liječenje AD-a (Adamson, 2017).

## **4.2. VRSTE FARMAKOEKONOMSKIH ANALIZA**

Cilj farmakoeekonomskih analiza je napraviti najbolji odabir liječenja ili lijeka unutar definiranih parametara (Arenas-Guzman i sur., 2005). Postoje četiri glavne varijante farmakoeekonomskih analiza: analiza minimalizacije troškova (engl. *cost-minimization analysis* – CMA), analiza odnosa troška i dobiti (engl. *cost-benefit analysis* – CBA), analiza troška i učinkovitosti (engl. *cost-effectiveness analysis*, CEA) i analiza odnosa troška i koristi (engl. *cost-utility analysis*, CUA).

### **4.2.1. Analiza minimalizacije troškova (engl. *cost-minimization analysis*, CMA)**

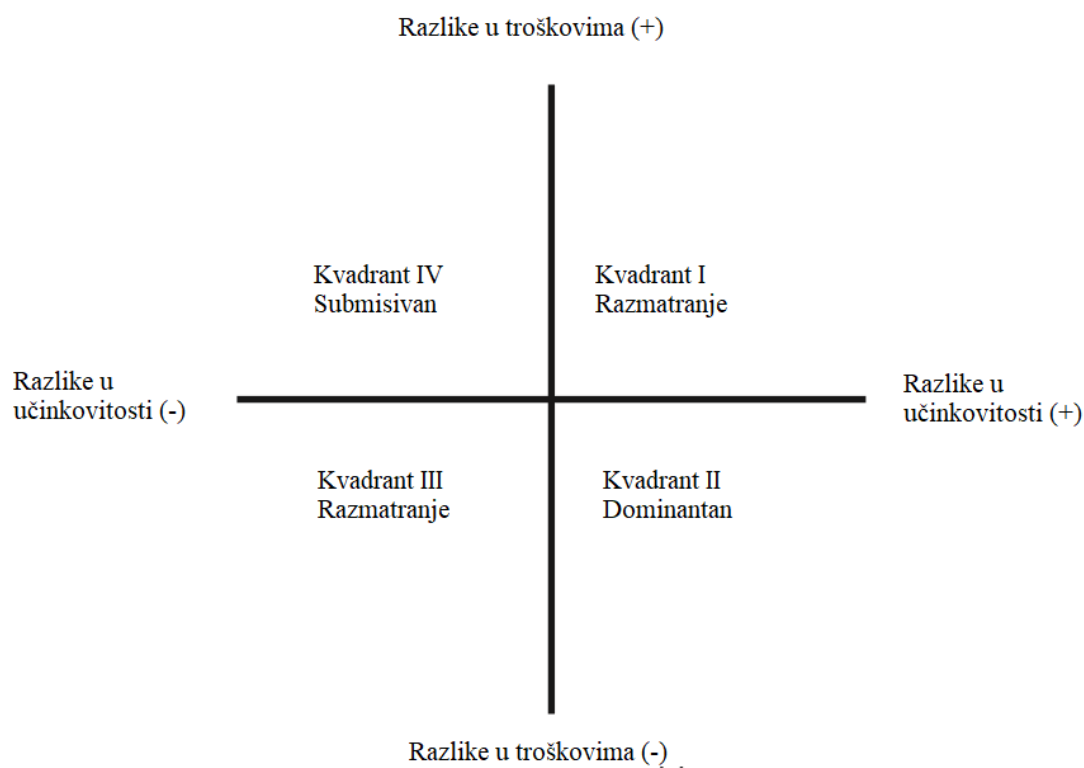
CMA je najjednostavnija farmakoeekonomska analiza za izvođenje jer uspoređuje troškove postupka liječenja s istim ishodom te utvrđuje koji je jeftiniji. Najčešće se koristi kod uspoređivanja dvaju ekvivalentnih generičkih lijekova. Nakon što se ekvivalentnost potvrdi, jedino razlika u cijeni igra ulogu u odabiru lijeka. Ako se uspoređuju lijekovi koji imaju zabilježene različite ishode, CMA nije prikladna za korištenje (Raskati, 2014).

### **4.2.2. Analiza troška i učinkovitosti (engl. *cost-effectiveness analysis*, CEA)**

CEA uspoređuje troškove liječenja s kliničkim prednostima za pacijenta. Mjeri ishode u jedinicama kao što su razina kolesterola, broj dana bez simptoma, broj dobivenih godina života. Glavna prednost ovakvog pristupa je lakša kvantifikacija ishoda u usporedbi s CUA i CBA, i lakše je prikupljati ishode jer se već dugo rutinski prikupljaju u raznim kliničkim istraživanjima (Raskati, 2014). Rezultati CEA se također mogu izražavati kao omjer inkrementnih troškova i dobiti (engl. *incremental cost-effectiveness ratio* – ICER). ICER opisuje dodatna ulaganja za određene dobiti i uspoređuje druge terapijske opcije sa standardnom terapijom ili placeboom (Turčić i sur., 2016). ICER formula glasi:

$$\text{ICER} = (\text{trošak A} - \text{trošak B}) / (\text{učinak A} - \text{učinak B}) = \text{razlika troškova} / \text{razlika ishoda}$$

Ako je nova terapija učinkovitija, a jeftinija, to je tzv. dominantna alternativa te se takva terapija prihvaća (kvadrant II), a obrnuto ako je nova terapija manje učinkovita i skuplja tzv. submisivna alternativa, ona se odbacuje (kvadrant IV). S druge strane, ako je terapija učinkovitija i skuplja ona podliježe razmatranju te se postavlja pitanje je li veća učinkovitost vrijedna veće cijene (kvadrant I). Također ako je terapija manje učinkovita i jeftinija opet se postavlja pitanje je li cijena dovoljno niska da prevlada manju učinkovitost (kvadrant III) (Slika 7) (Raskati, 2014). Zaključujemo da najisplativija zamjena nije uvijek najjeftinija, te da isplativost ne podrazumijeva smanjenje troškova, već optimizaciju troškova (Turčić i sur., 2016).



**Slika 7.** Koordinatni sustav odnosa troška i učinkovitosti je vizualna metoda usporedbe dviju alternativa liječenja (preuzeto i prevedeno prema Raskati, 2014).

#### 4.2.3. Analiza troška i koristi (engl. *cost-utility analysis*, CUA)

CEA pri mjerenju ishoda liječenja uzima u obzir za koliko godina je pacijentov život produžen, ali uzima u obziri i kvalitetu života (Raskati, 2014). Zato CUA razmatra odnos između troškova liječenja i kvalitete života povezane sa zdravljem (engl. *Health Related Quality of Life*,

HRQOL), kao i rizika od nuspojava, uključujući fizičke, emocionalne i društvene učinke na pacijenta. Ishodi su izraženi kao “godine zdravog života“ (engl. *Quality Adjusted Life Year – QALYs*), a konačni rezultati najčešće se prikazuju kao ICER gdje je ishod izražen kao QALY (Turčić i sur., 2016). Jedini nedostatak ovakve metode je što ne postoji dogovor o preciznoj mjeri za mjerenje kvalitete života, nego je to više gruba procjena.

#### **4.2.4. Analiza troška i dobiti (engl. *cost-benefit analysis, CBA*)**

CBA je jedinstvena analiza jer ne mjeri samo troškove novčano, nego i ishode. To ima dvije velike prednosti: prvo, lako je utvrditi jesu li koristi programa veće od troškova. Drugo, mogu se uspoređivati različiti programi sa sličnim ili nepovezanim ishodima jer su svi ishodi pretvoreni u novčanu vrijednost. Najveći nedostatak ove analize je subjektivnost u određivanju novčane vrijednosti određenom zdravstvenom ishodu (Raskati, 2014).

#### **4.2.5. *Cost-of-illness (COI)***

COI evaluacija se još naziva i teret bolesti, identificira i procjenjuje ukupni trošak pojedine bolesti za definiranu populaciju i uključuje mjerenje izravnih i neizravnih troškova koji se mogu pripisati određenoj bolesti (Turčić i sur., 2016).

### **4.3. PROVEDBE FARMAKOEKONOMSKIH ANALIZA**

#### **4.3.1. Analiza troška i učinkovitosti profilaktičkog korištenja hidratacijskih sredstava u atopijskom dermatitisu**

Kao što je već rečeno AD je najčešća kronična upalna bolest kože s prevalencijom od 8.7% do 18.1% u djece do 18 godina. Najčešće se javlja u prvoj godini života te je popraćen ostalim atopijskim bolestima (astma i alergije na hranu). U novije vrijeme sve se više istraživanja provodi o prevenciji AD-a kod novorođenčadi visokog rizika (odnosno novorođenčadi kojem jedno ili oba roditelja imaju AD). Istraživanja su oprečna, neka pokazuju da nanošenjem hidratacijskog sredstva na cijelo tijelo, u periodu od rođenja do šestog mjeseca života, smanjuje učestalost AD-a, a neka ne.

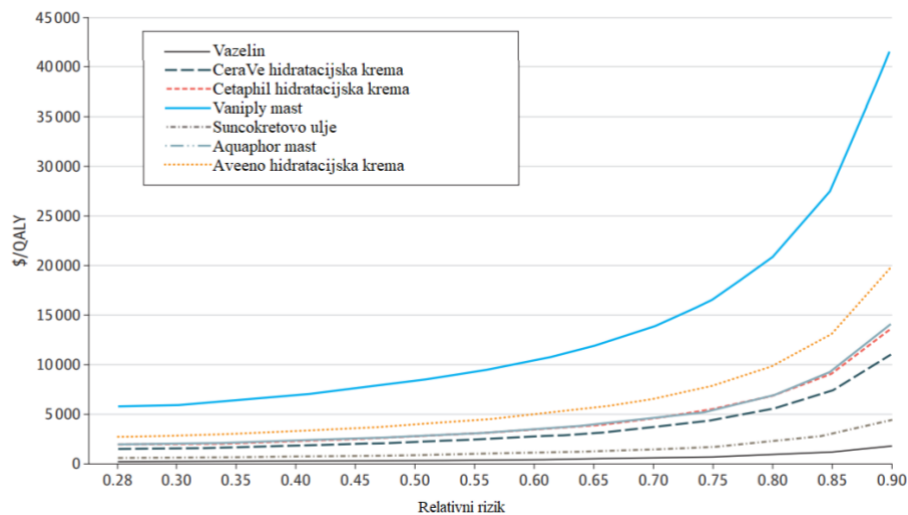
Cilj ove analize bilo je istražiti odnos troška i učinkovitosti svakodnevnog korištenja hidratacijskih sredstava kao prevencije od razvoja AD-a. Ishodi su izraženi kao omjer

inkrementnih troškova i dobrobiti (\$/QALY) za svako hidratacijsko sredstvo u rasponu od 6 mjeseci.

Izračunata količina dnevne količine hidratacijskog sredstva pri rođenju je 3.6 g (0.12 oz) po nanošenju, te se povećava na 6.6 g (0.22 oz) u šestom mjesecu života. 7 hidratacijskih sredstva koji su se koristili u analizi su: vazelin, Vaniply mast, Aveeno hidratacijska krema za terapiju ekcema, Cetaphil hidratacijska krema, CeraVe hidratacijska krema, suncokretovo ulje te Aquaphor mast. Od ovih 7 sredstava, prosječna cijena je 1.07\$/oz (0.13\$/oz – 2.96\$/oz). Vazelin je imao najniži odnos između troška i učinkovitosti (353\$/QALY), te se smatra najisplativijim, a Vaniply mast najmanje isplativa (8386\$/QALY) (Tablica 2, Slika 8) (Xu i sur, 2017).

**Tablica 2.** Analiza troška i učinkovitosti za 7 hidratacijskih sredstava kroz 6 mjeseci korištenja (preuzeto i prilagođeno prema Xu i sur, 2017).

Hidratacijsko sredstvo	\$/oz	Prosječna cijena po aplikaciji, \$	Ukupna cijena, \$	\$/QALY (95% CI)
Vazelin	0.13	0.04	7.30	353 (244-1769)
Suncokretovo ulje	0.25	0.10	18.25	882 (610-4423)
CeraVe hidratacijska krema	0.79	0.25	45.63	2206 (1526-11 060)
Aquaphor mast	0.94	0.31	56.58	2737 (1892-13 714)
Cetaphil hidratacijska krema	1.00	0.32	58.41	2825 (1953-14 158)
Aveeno hidratacijska krema za terapiju ekcema	1.40	0.45	82.13	3972 (2746-19 908)
Vaniply mast	2.96	0.95	173.39	8386 (5797-42 028)



**Slika 8.** Relativni rizik od razvoja atopijskog dermatitisa s korištenjem hidratacijskih sredstava kao profilakse u odnosu na trošak u dolarima po godinama zdravog života (\$/QALY) za 7 različitih hidratacijskih sredstava (preuzeto i prilagođeno prema Xu i sur 2017).

Rezultati su pokazali da je, korištenjem bilo kojeg od navedenih hidratacijskih sredstava, intervencija i dalje manja od praga isplativosti određenog od strane britanskog Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost, engl. *National Institute for Health and Care Excellence* (45000\$/QALY). Zaključak je da se svakodnevno nanošenje hidratacijskog sredstva smatra kao isplativa metoda za prevenciju AD-a u prvoj godini života (Xu, Immaneni, 2017).

#### 4.3.2. Analiza troška i koristi pimekrolimusa

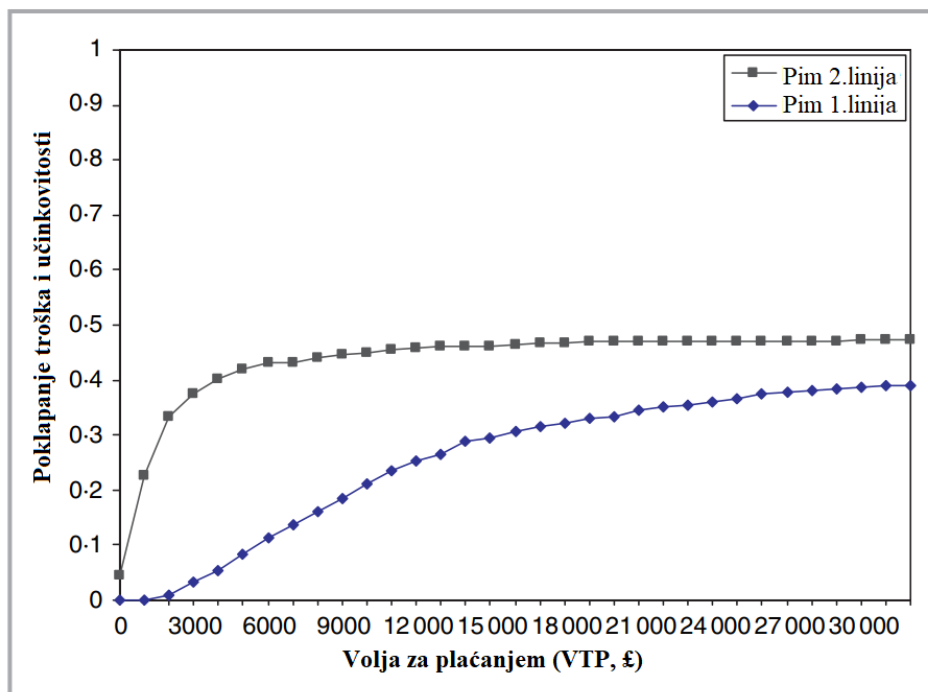
Trenutna terapija blagog do umjerenog oblika AD-a sastoji se od korištenja emolijensa i topikalnih kortikosteroida (engl. *topical steroids*, TCS) TCS su izrazito učinkoviti, ali zbog svojih nuspojava često se raspravlja o njihovom korištenju na osjetljivim područjima tijela (lice) ili kod djece. Jedna od najčešćih nuspojava koja se javlja je stanjenje kože. Pimekrolimus je imunosupresiv, te se koristi kao alternativna terapija kod AD-a. Koristi se u obliku 1% kreme.

U ovoj analizi cilj je usporediti odnos troška i koristi pimekrolimusa u odnosu na topikalne kortikosteroide i emolijense u terapiji blagog do umjerenog oblika AD-a.

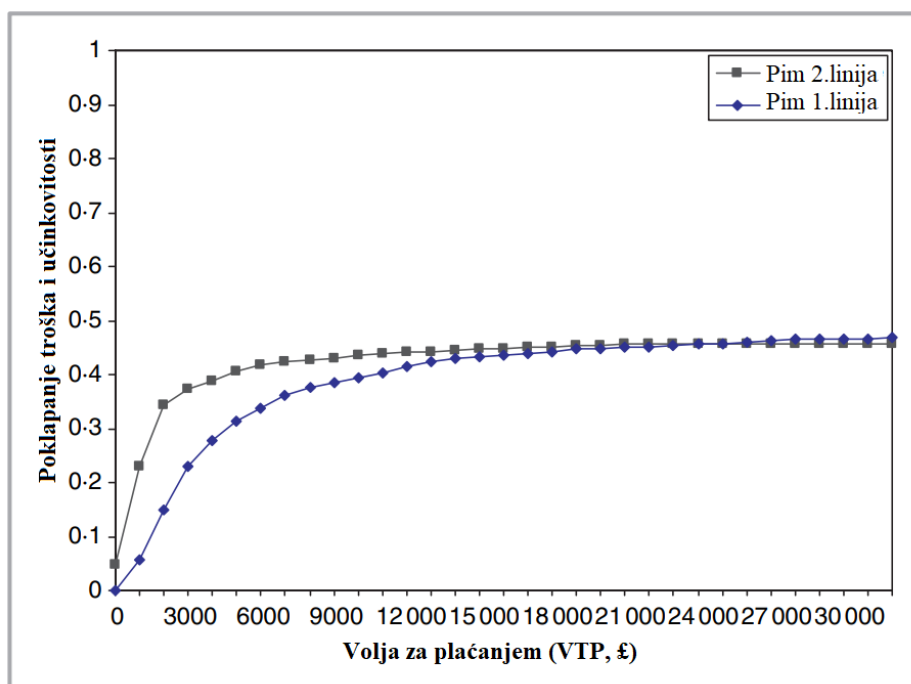
Kako bi se procijenio odnos troška i koristi pimekrolimusa u odnosu na tradicionalnu terapiju topikalnim kortikosteroidima, koristio se Markovljevi model. Da bi se uzele u obzir ključne razlike u liječenju između različitih skupina bolesnika, modelirane su četiri podskupine: djeca s blagim do umjerenim AD-om na licu, djeca s blagim do umjerenim AD-om na tijelu, odrasli

s blagim do umjerenim AD-om na tijelu i odrasli s blagim do umjerenim AD-om na licu. AD na licu podrazumijeva zahvaćenost osjetljivih područja tijela, uključujući lice, pregibna područja, prepone itd.

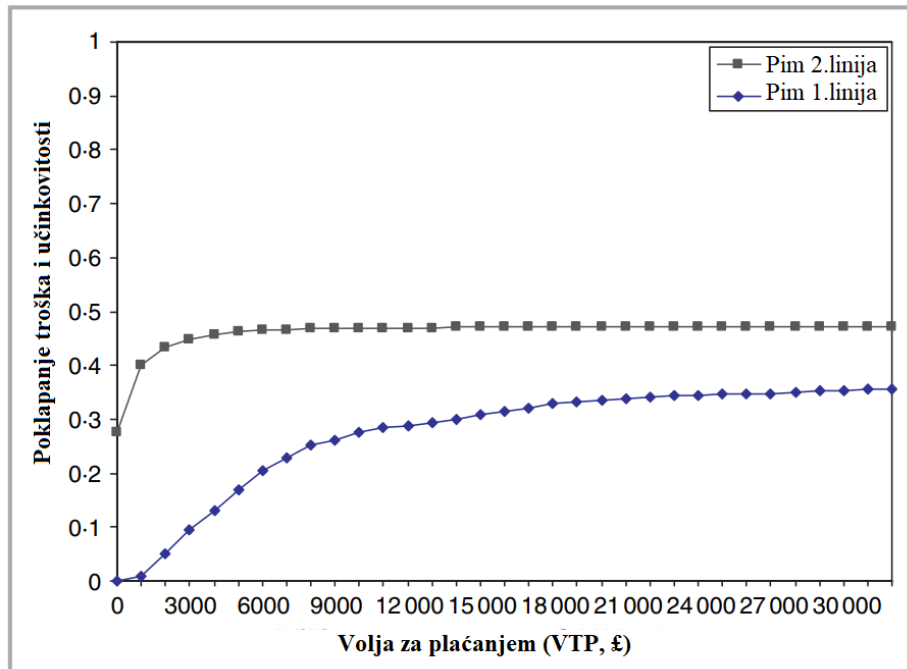
Ishod koji se mjerio je inkrementalni odnos troška i učinkovitosti (engl. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER). On se računa kao razlika između troškova liječenja podijeljena s razlikom koristi (godine zdravog života, QALYs). U svim rezultatima, za sve modelirane scenarije u kojima se topikalni kortikosteroidi uspoređuju direktno s pimekrolimusom topikalni kortikosteroidi su dominantni izbor terapije (jeftiniji su i učinkovitiji). Jedino se u usporedbi pimekrolimusa s terapijom emolijensima, pimekrolimus smatra isplativim odabirom, i to onda kada prag volje za plaćanjem iznosi 30000\$ po QALY (Pitt i sur., 2006).



**Slika 9.** Analiza prihvatljivosti omjera troška i učinkovitosti za različit VTP kod odraslih s atopijskim dermatitisu na tijelu, gdje se pimekrolimus koristi kao prva ili druga linija liječenja (preuzeto i prilagođeno prema Pitt i sur., 2006).

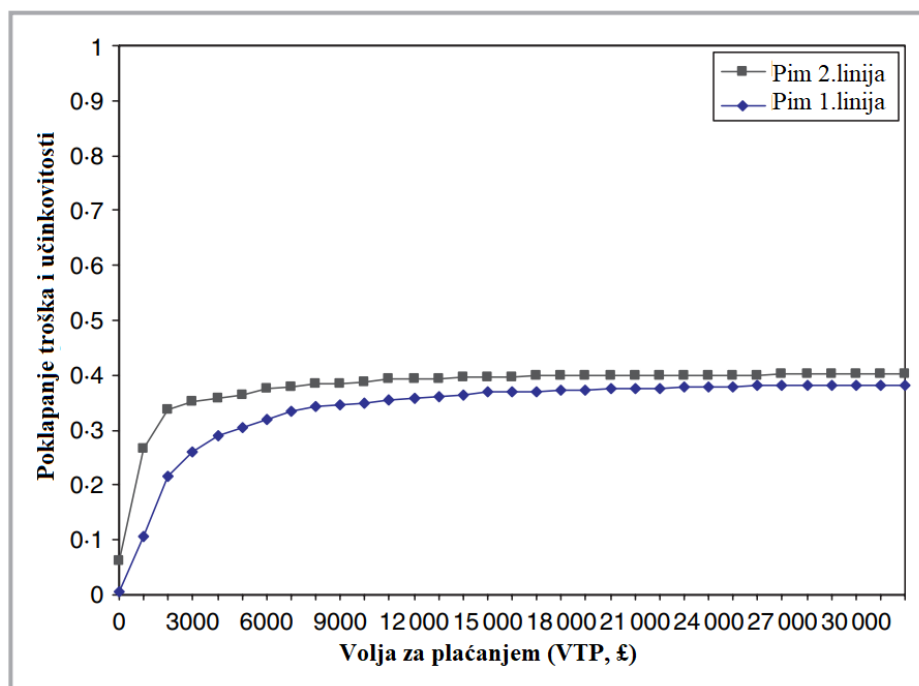


**Slika 10.** Analiza prihvatljivosti omjera troška i učinkovitosti za različit VTP kod odraslih s atopijskim dermatitisu na licu, gdje se pimekrolimus koristi kao prva ili druga linija liječenja (preuzeto i prilagođeno prema Pitt i sur., 2006).



**Slika 11.** Analiza prihvatljivosti omjera troška i učinkovitosti za različit VTP kod djece s atopijskim dermatitisu na tijelu, gdje se pimekrolimus koristi kao prva ili druga linija liječenja (preuzeto i prilagođeno prema Pitt i sur., 2006).





**Slika 12.** Analiza prihvatljivosti omjera troška i učinkovitosti za različit VTP kod djece s atopijskim dermatitisu na licu, gdje se pimekrolimus koristi kao prva ili druga linija liječenja (preuzeto i prilagođeno prema Pitt i sur., 2006).

Krivulje prihvatljivosti omjera troška i učinkovitosti (engl. *cost-effectiveness acceptability curves*, CEACs) su česta metoda kojom se računa vjerojatnost da će se određena terapija primijeniti za neki maksimalni prag VTP (volja za plaćanje) (Slika 9, Slika 10, Slika 11, Slika 12). CEACs prikazuju kako će terapija pimekrolimus biti to isplativija što je VTP veći, ali ni u jednom slučaju vjerojatnost da će biti isplativa ne prelazi 0.5 (50%) za prag VTP od 30000£.

Liječenje topikalnim kortikosteroidima košta manje, i učinkovitije je pa se ne preporučuje korištenje pimekrolimusa umjesto topikalnih kortikosteroida u liječenju AD-a u većini slučajeva. Zaključak ove analize za sve modelirane scenarije i za sve analizirane podgrupe je da TCS dominira nad terapijom pikrolimusom kao prvim ili drugim izborom liječenja (Pitt i sur., 2006).

### 4.3.3. Analiza troška i učinkovitosti ciklosporina A

UVAB fototerapija se koristi kao alternativna terapija AD-a kada pacijent ne odgovara na standardnu terapiju emolijensima i topikalnim kortikosteroidima. Najveći problem UVAB terapije je vrijeme koje se mora potrošiti na odlazak u bolnicu ili mjesta koja pružaju takvu terapiju te nemogućnost davanja terapije pacijentima s fotosenzitivnošću.

Ciklosporin A je imunosupresiv koji je učinkovit i siguran za korištenje (do godinu dana) u liječenju teškog oblika AD-a.

Cilj ove analize je procijeniti isplativost (engl. *cost-effectiveness*) ciklosporina A u odnosu na UVAB terapiju (Tablica 3) (Salo i sur., 2004).

**Tablica 3.** Isplativost (engl. *cost-effectiveness*) ciklosporina A u odnosu na UVAB terapiju (u am. dolaru) (preuzeto i prilagođeno prema Salo i sur., 2004).

	Terapija ciklosporinom A	UVAB terapija
Ukupni godišnji troškovi/pacijentu (A)	5,438	5,635
Izravni godišnji troškovi/pacijentu (B)	4,935	3,124
Godišnji broj dana remisije/pacijentu (C)	191	123
Isplativost (engl. <i>cost-effectiveness</i> )		
Ukupni troškovi (A/C)	28	46
Izravni troškovi (B/C)	26	25

Za procjenu isplativosti potrebno je sagledati detaljnu analizu troškova terapije ciklosporinom A i UVAB terapije (Tablica 3, Tablica 4). Uspoređujemo ukupne i izravne troškove koji su definirani godišnjim brojem dana remisije. Gledajući izravne troškove, vrijednost dana remisije je USD 26 kod liječenja ciklosporinom A, a USD 25 kod UVAB terapije. A gledajući ukupni trošak, vrijednost dana remisije je USD 28 kod liječenja ciklosporinom, a USD 46 kod UVAB terapije.

Pošto je ciklosporin A učinkovitiji i skuplji u pogledu izravnih troškova od UVAB terapije u liječenju AD-a, nužno je izračunati omjer inkrementalnih troškova i učinkovitosti (engl. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER). Razlika u danima remisije je 68 dana ( $\Delta E$ ), a razlika u izravnim troškovima USD 1811 ( $\Delta C$ ), pa je omjer inkrementalnih troškova ( $\Delta C / \Delta E$ ) USD 27 što označava dodatni izravni trošak po dodatnom danu remisije.

Ciklosporin A je u pogledu ukupnih troškova učinkovitiji i jeftiniji od terapije UVAB pa nije potrebno izračunati omjer inkrementalnih troškova i učinkovitosti (Salo, Pekurinen i sur., 2004).

Tablica 4. Detaljni prikaz godišnjih troškova Ciklosporina A i UVAB fototerapije po pacijentu (preuzeto i prilagođeno prema Salo, Pekurinen i sur., 2004).

	Terapija ciklosporinom A (n = 28)		UVAB terapija (n = 27)		Razlika u troškovima USD	P-vrijednost
	USD	CI 95%	USD	CI 95%		
Izravni troškovi	4,935	(4,244, 5,626)	3,124	(2,554, 3,695)	1,811	<0.001
Troškovi terapije	3,979	(3,350, 4,608)	2,319	(1,857, 2,782)	1,660	<0.001
- Terapija ciklosporinom A	3,710	(3,078, 4,343)			3,710	
- UVAB terapija			1,726	(1,410, 2,041)	-1,726	
- Emolijensi	125	(90, 159)	306	(183, 429)	-181	0.006
- Topikalni steroidi	145	(108, 181)	288	(141, 435)	-143	0.074
Ostali troškovi	956	(775, 1,136)	805	(617, 993)	151	0.194
- Psihoterapija	668	(574, 763)	730	(572, 889)	-62	0.511
- Laboratorijske pretrage	203	(181, 224)	0		203	
- Stacionarna lječnička skrb	85	(-82, 252)	75	(-29, 179)	10	0.918
Neizravni troškovi	503	(405, 602)	2,511	(2,017, 3,005)	-2,008	<0.001
- Vrijeme (psihoterapija)	342	(287, 396)	336	(245, 427)	6	0.972
- Vrijeme (UVAB terapija)			1,618	(1,264, 1,972)	-1,618	
- Vrijeme (bez radne sposobnosti)	46	(-11, 103)	113	(20, 205)	-66	0.200
- Putni troškovi (psihoterapija)	73	(48, 97)	137	(91, 184)	-65	0.022
- Putni troškovi (UVAB terapija)	43	(37, 49)	49	(39, 59)	-6	0.340
Ukupni troškovi	5,438	(4,716, 6,160)	5,635	(4,630, 6,641)	-197	0.913

Zaključak ove analize je da liječenje ciklosporinom A daje veći broj godišnjih dana remisije od UVAB. U pogledu izravnih troškova liječenje ciklosporinom A je skuplje, ali u pogledu ukupnih troškova je povoljnije zbog toga što UVAB fototerapija zahtjeva odvajanje puno vremena za odlaske na terapije (Tablica 3). Zato zaključujemo da je korištenje ciklosporina A u terapiji teškog oblika AD-a u periodu od godinu dana učinkovito i sigurno te je isplativije od UVAB terapijom zbog boljeg odnosa troška i učinkovitosti (Salo i sur., 2004).

#### 4.3.4. Analiza troška i učinkovitosti dupilumaba

Kao što je već rečeno pacijenti sa srednje teškim do teškim oblikom AD-a imaju velike nuspojave koje im narušavaju kvalitetu života kao što su svrbež, loša kvaliteta sna, prisutnost simptoma anksioznosti i depresije, te općenito smanjenu kvalitetu života povezanu sa zdravljem (engl. *Health Related Quality of Life* – HRQOL)

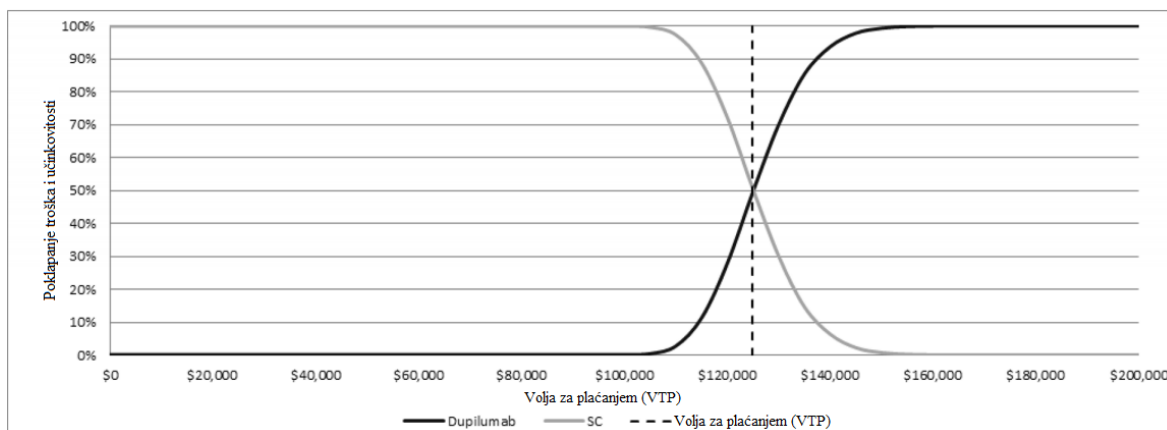
Unatoč razvitku smjernica za liječenje AD-a, trenutne farmakološke opcije za liječenje umjerenog do teškog oblika AD-a nisu optimalne pa se sve više kao najnovija skupina lijekova počinju primjenjivati biološki lijekovi. Dupilumab učinkovito djeluje na poboljšanje kliničke slike i svrbeža unutar četiri tjedna.

Za analizu se koristilo tzv. stablo odlučivanja (engl. *decision tree*) povezano s Markovljevim modelom da bi se procijenili godišnji, na vrijednosti utemeljeni, troškovi za održavanje terapije srednje teškog do teškog oblika AD-a dupilumabom.

Cilj ove analize je bio procijeniti koji je raspon cijene u kojem bi se dupilumab smatrao isplativim u odnosu na potpornu terapiju (engl. *supportive care*, SC), u ovoj analizi emolijense, u liječenju umjerenog do teškog oblika AD-a u odraslih za određeni prag potrošnje od 100000\$ do 150000\$ po godini zdravog života (QALY) (Tablica 5) (Kuznik i sur., 2017).

**Tablica 5.** Rezultat osnovnog slučaja (preuzeto i prilagođeno prema Kuznik i sur., 2017).

<b>Ishod</b>	<b>Dupilumab</b>	<b>SC</b>	<b>Razlika</b>
Ostali medicinski troškovi	\$299,155	\$331,430	-\$32,275
Administracijski troškovi	\$73	\$0	\$73
Troškovi nuspojava	\$221	\$108	\$112
Ukupni troškovi koji ne potječu od dupilumaba	\$299,449	\$331,538	\$32,089
Ukupni QALY	15.95	14.83	1.12
Godine s odgovorom na terapiju	7.21	3.05	4.16
Godišnja cijena održavanja terapije dupilumabom utemeljena na vrijednosti			
Prag od 100000\$ po dobivenoj QALY	\$28,769		
Prag od 150000\$ po dobivenoj QALY	\$39,941		



**Slika 13.** Analiza prihvatljivosti omjera troška i učinkovitosti dupilumaba (preuzeto i prilagođeno prema Kuznik i sur., 2017).

Rezultati studije su pokazali da dupilumab može produžiti QALY za 1.12 više u usporedbi s potpornom terapijom (15.95 u usporedbi s 14.83) te da pacijenti liječeni dupilumabom ostaju 4 godine dulje u remisiji (preko 7 godina kada su liječeni dupilumabom, a samo 3 godine liječeni potpornom terapijom). Također ukupni troškovi liječenja (koji ne potječu od dupilumaba) bili su za 32000\$ manji te su se mogli upotrijebiti za neke druge medicinske troškove. Istraživanja pokazuju da za određeni prag potrošnje od 100000\$/QALY, godišnja potrošnja dupilumaba od 29000\$ se smatra isplativom, a za prag od 150000\$/QALY se povisuje na 40000\$ (Slika 13) (Kuznik i sur., 2017).

## **5. ZAKLJUČCI**

AD je kronična, recidivirajuća, upalna bolest kože, visoke incidencije, kompleksne etiopatogeneze, kliničke slike i terapije. Karakterizirana je suhom kožom, crvenilom i svrbežom.

Prevalencija AD-a se u zadnjih 30 godina znatno povećala, te je tako zahvaćeno 15-30% djece, te 2-10% odraslih.

Zbog velike i dalje rastuće prevalencije sve je veći *cost-of-illness* AD-a odnosno sve su veći ukupni troškovi bolesti, uključujući izravne i neizravne troškove. Izravni troškovi uključuju terapiju, posjete doktoru i hospitalizacije, a neizravni lošiju produktivnost te posljedično gubitak zarade pacijenta ili njegovih roditelja.

AD možda nije životno ugrožavajuća bolest, ali njeni simptomi mogu bitno utjecati na kvalitetu života bolesnika i njihovih obitelji pa tako treba biti oprezan s izborom terapije. Liječenje AD-a neprestano napreduje te je sve više novih terapijskih mogućnosti koje su puno skuplje od tradicionalnih.

Zato se provode farmakoekonomske analize, kojima je cilj usporediti troškove i učinkovitost terapije te pronaći onu najisplativiju.

Zbog toga što je jedan od glavnih simptoma AD-a suha koža, osnovu terapije čini svakodnevno nanošenje emolijensa. U novije vrijeme sve se više istraživanja provodi o prevenciji AD-a kod novorođenčadi visokog rizika. U analizi troškovne učinkovitosti pokazalo se isplativim koristiti širok spektar hidratacijskih sredstava kao metodu prevencije razvijanja AD-a izdvajajući vazelin kao najisplativiji (\$353/QALY).

Što se tiče lokalne terapije, zlatni standard su topikalno primijenjeni kortikosteroidi. U analizi troška i koristi pimekrolimusa za liječenje blagog do umjerenog oblika AD-a u odnosu na tradicionalnu terapiju (topikalne kortikosteroide), dokazano je da pimekrolimus skuplji i manje učinkovit u odnosu na topikalne kortikosteroide te se ne smatra isplativom zamjenom.

Ako se nefarmakološke mjere i topikalna terapija pokažu neučinkovitim, uvodi se fototerapija ili sistemski imunosupresivi. Ciklosporin A je jedini imunosupresiv registriran za liječenje AD-a te je siguran i učinkovit za korištenje. Provedena je analiza troška i učinkovitosti ciklosporina A u odnosu na UVAB fototerapiju te je dokazano da je korištenje ciklosporina A isplativije jer daje veći broj dana remisije te je jeftinije u pogledu ukupnih troškova (UVAB terapija zahtjeva odvajanje puno vremena za odlaske na terapije).

Biološki lijekovi su najnovija terapija za liječenje AD-a te su indicirani za liječenje umjerenog do teškog oblika AD-a kod pacijenata koji nisu reagirali na odgovarajuću sistemsku i lokalnu terapiju. U analizi troškovne učinkovitosti dupilumab se smatra isplativim u odnosu na potpurnu terapiju (emolijense) ako godišnja potrošnja dupilumaba ne prelazi 2900\$ za određeni prag od 10000\$/QALY, i 4000\$, za određeni prag od 150000\$/QALY.

Svi resursi u zdravstvu su ograničeni, uključujući novac, vrijeme, tehnologiju i prostor. Zato razumijevanje ekonomskog utjecaja kožne bolesti, posebno kronične kožne bolesti kao što je AD može pomoći liječnicima, pacijentima i zdravstvu da donose što bolje i pametnije odluke o tome kako raspodijeliti i u konačnici potrošiti te ograničene resurse te pacijentima omogućiti što više godina kvalitetnog života.



## **6. LITERATURA**

- Adamson AS. The Economics Burden of Atopic Dermatitis. U: Management of Atopic Dermatitis. Fortson E, Feldman SR, Strowd LC, urednici, New York, Springer International Publishing, 2017, str. 79-92.
- Ahn C, Huang W. Clinical Presentation of Atopic Dermatitis. U: Management of Atopic Dermatitis. Fortson E, Feldman SR, Strowd LC, urednici, New York, Springer International Publishing, 2017, str. 39–46.
- Andersen RM, Thyssen JP, Maibach HI. Qualitative vs. quantitative atopic dermatitis criteria - in historical and present perspectives. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2015, 30(4), 604–618.
- Arenas-Guzman R, Tosti A, Hay R, Haneke E. Pharmacoeconomics - an aid to better decision-making. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2005 19(s1), 34–39.
- Atopic dermatitis (eczema), 2017, <https://www.merckmanuals.com/home/quick-facts-skin-disorders/itching-and-dermatitis/atopic-dermatitis-eczema>, pristupljeno 1.rujna 2019.
- Bieber T. Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 2008, 385(14), 1483-1494.
- Bieber T. How to Define Atopic Dermatitis? *Dermatologic Clinics*, 2017, 35(3), 275-281.
- Boguniewicz M. Biologic Therapy for Atopic Dermatitis: Moving Beyond the Practice. Parameter and Guidelines. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2017, 5(6), 1477-1487.
- Böhme M, Wickman M, Lennart NS, Svartengren M, Wahlgren CF. Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Department of Dermatology and Venerology*, 2003, 33(9), 1226-1231
- Boothe DW., Tarbox JA., Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. U: Management of Atopic Dermatitis. Fortson E, Feldman SR, Strowd LC, urednici, New York, Springer International Publishing, 2017, str. 21–37.
- Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, et al. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *Journal of Investigative Dermatology*, 2017, 137(1), 18–25.

- Chiesa Fuxench ZC. Atopic Dermatitis: Disease Background and Risk Factors. U: Management of Atopic Dermatitis. Fortson E, Feldman SR, Strowd LC, urednici, New York Springer International Publishing, 2017, str. 11–19.
- Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al. Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 2009, 129(8), 1892–1908.
- Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014, 71(1), 116–132.
- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014, 70(2), 338–351.
- Financiranje zdravstvene zaštite, 2019, <https://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/financiranje-zdravstvene-zastite/>, pristupljeno 28.kolovoza 2019.
- Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*, 2013, 69(1), 3–16.
- Gavrilova T. Immune Dysregulation in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Dermatitis*, 2018, 29(2), 57-62.
- Gelmetti C, Wollenberg A. Atopic dermatitis - all you can do from the outside. *British Journal of Dermatology*, 2014, 170, 19–24.
- Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DYM. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2006, 118(1), 178–189.
- Kanwar A, Narang T. Adult onset atopic dermatitis: Under-recognized or under-reported? *Indian Dermatology Online Journal*, 2013, 4(3), 167-171.
- Kuznik A, Bégo-Le-Bagousse G, Eckert L, et al. Economic Evaluation of Dupilumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults. *Dermatology and Therapy*, 2017, 7(4), 493-505.
- Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic Dermatitis in Children. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 2015, 35(1), 161–183.
- Mayba JN., Gooderham MJ. Review of Atopic Dermatitis and Topical Therapies. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 2016, 21(3), 227-236.

Ng JPX, Liew HM, Ang SB. Use of emollients in atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2014, 29(5), 854-857.

Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2015, 66(1), 8–16.

Park CO, Noh S, Jin S, et al. Insight into newly discovered innate immune modulation in atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*, 2012, 22(1), 6–9.

Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy*, 2015, 45(3), 566-574.

Pitt M, Garside R, Stein K. A cost-utility analysis of pimecrolimus vs. topical corticosteroids and emollients for the treatment of mild and moderate atopic eczema. *British Journal of Dermatology*, 2006, 154(6), 137-146.

Rademaker M, Lamb SR. Pharmacoeconomics of drug therapy for atopic dermatitis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2001, 3(3), 249-255.

Rascati KL. Essentials of Pharmacoeconomics. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2014, str. 45-130.

Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2012, 26(8), 1045–1060.

Salo H, Pekurinen M, Granlund H, Nuutinen M, Erkkö P, Reitamo S. An economic evaluation of intermittent cyclosporin A therapy versus UVAB phototherapy in the treatment of patients with severe atopic dermatitis, *Acta Derm Venereol*, 2004, 84(2), 138-141.

Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014, 71(2), 327-349.

Skabytska Y, Kaesler S, Volz T, Biedermann T. The role of innate immune signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis and consequences for treatments. *Seminars in Immunopathology*, 2015, 38(1), 29–43.

Spergel JM. Epidemiology of Atopic Dermatitis and Atopic March in Children. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 2010, 30(3), 269–280.

Thomas CL, Fernández-Peñas P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. *Australasian Journal of Dermatology*, 2016, 58(1), 18-24.

Turčić P, Benković V, Brborović O, Valent A. Farmakoeconomika - izazovi za zdravstvene djelatnike. *Acta Med Croatica*, 2016, 70, 117-123.

Van Smeden J, Bouwstra JA. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. *Skin Barrier Function*, 2016, 49, 8-26.

Williams MR, Gallo RL. The Role of the Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2015, 15(11), 65.

Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*, 2018, 32(5). 657-682.

Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2018, 32(6), 850-878.

Xu S, Immaneni S, Hazen GB, Silverberg JI, Paller AS, Lio PA. Cost-effectiveness of Prophylactic Moisturization for Atopic Dermatitis. *JAMA Pediatrics*, 2017, 171(2).

Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2016, 91(4), 472-478.

## **7. SAŽETAK/SUMMARY**

## SAŽETAK

AD je česta, kronična, recidivirajuća, upalna bolest kože koja se pojavljuje u osoba s atopijskom konstitucijom. Prevalencija je u djece 15 do 30%, a u odraslih 2 do 10%. AD je karakteriziran svrbežom, suhom kožom i crvenilom te je često udružen s drugim atopijskim bolestima kao što su alergija na hranu, astma i alergijski rinitis. Etiopatogeneza je složena i još nije u potpunosti razjašnjena. Klinička slika se može mijenjati od blagih do teških oblika bolesti. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, a procjena bolesti određuje se prema standardiziranim kriterijima i testovima za procjenu težine bolesti. AD ne samo da utječe na kvalitetu života oboljelog i njegove obitelji, već je i teret za zdravstveni sustav. Zato se provode farmakoekonomske analize, kojima je cilj usporediti troškove i učinkovitost terapije te pronaći onu najisplativiju.

U jednoj *cost-effectiveness* analizi dokazana je isplativost profilaktičkog nanošenja hidratacijskog sredstva na novorođenčad visokog rizika oboljevanja od AD-a. Niskim ulaganjem u hidratacijska sredstva prvih šest mjeseci života, smanjuje se pojavnost bolesti te posljedično manje pacijenta ima potrebu za skupocjenom terapijom u budućnosti.

Kao najisplativija topikalna terapija smatra se upotreba topikalnih kortikosteroida, te se analizom troška i koristi (*cost-utility analysis*, CUI) dokazala prednost korištenja topikalnih kortikosteroida u odnosu na inhibitore kalcineurina (pimekrolimus) jer terapija košta manje i učinkovitija je.

Ako se nefarmakološke mjere i topikalna terapija pokažu neuspješnima, u terapiju se uvodi ciklosporin A ili UVAB fototerapija. Analizom troška i učinkovitosti dokazana je prednost korištenja ciklosporina A u odnosu na UVAB fototerapiju zbog velike količine vremena utrošenog u odlaske na mjesta gdje se nalazi uređaj za fototerapiju.

U liječenju AD-a, kao najnovija skupina lijekova, počinju se primjenjivati biološki lijekovi. Ekonomskom analizom procijenjena je cijena dupilumaba, ovisna o vrijednosti, koja se smatra isplativom u odnosu na potpurnu terapiju (emolijense) te je dokazano da za prag potrošnje od 100000-150000\$/QALY godišnja potrošnja dupilumaba mora biti između 29000-40000\$ da bi se terapija smatrala isplativom.

## **SUMMARY**

Atopic dermatitis is a common, chronic, recurrent, inflammatory skin disease that occurs in people with atopic constitution. Prevalence is 15 to 30% in children and 2 to 10% in adults. Atopic dermatitis is characterized by itching, dry skin and redness, and is often associated with other atopic diseases such as food allergy, asthma and allergic rhinitis. Etiopathogenesis is complex and not fully understood. The clinical picture may change from mild to severe type of atopic dermatitis. The diagnosis is made on the basis of clinical images, and the disease is determined according to standardized criteria and tests for the evaluation of diseases. Atopic dermatitis does not only affect the quality of life of the patient and his family, but is also an economic burden on the health system.

Pharmacoeconomic analyzes are conducted to find the most cost-effective therapy.

Studies suggest that prophylactic moisturization of high-risk newborns was cost-effective. Therefore, this type of low-cost intervention after birth (first six months) reduce the incidence of the disease and it is possible that fewer patients will require more expensive therapy in the future.

The most cost-effective topical therapy are topical corticosteroids, and a cost-utility analysis has shown that topical corticosteroids are more cost-effective over calcineurin inhibitors (pimecrolymus).

If non-pharmacological measures and topical therapy prove unsuccessful, cyclosporin A or UVAB phototherapy is administered. Cyclosporin A compares favorably with UVAB in term of cost-effectiveness because of time-consuming nature of UVAB phototherapy.

The newest group of drugs in treatment of atopic dermatitis are biological drugs. Economic evaluation of dupilumab versus supportive therapy (emollients) reported that dupilumab is cost-effective at an annual price range of 29000-40000\$ at the 100000-150000\$/QALY threshold range.



**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA  
KARTICA / BASIC DOCUMENTATION  
CARD**

## Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

### PREGLED FARMAKOEKONOMSKIH ANALIZA TERAPIJE ATOPIJSKOG DERMATITISA

Elena Matas

#### SAŽETAK

AD je česta, kronična, recidivirajuća, upalna bolest kože koja se pojavljuje u osoba s atopijskom konstitucijom. Prevalencija je u djece 15 do 30%, a u odraslih 2 do 10%. AD je karakteriziran svrbežom, suhom kožom i crvenilom te je često udružen s drugim atopijskim bolestima kao što su alergija, astma i alergijski rinitis. Etiopatogeneza je složena i još nije u potpunosti razjašnjena. Klinička slika se može mijenjati od blagih do teških oblika bolesti. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, a procjena bolesti određuje se prema standardiziranim kriterijima i testovima za procjenu težine bolesti. AD ne samo da utječe na kvalitetu života oboljelog i njegove obitelji, već je i teret za zdravstveni sustav. Zato se provode farmakoeekonomske analize, kojima je cilj usporediti troškove i učinkovitost terapije te pronaći onu najisplativiju. U jednoj *cost-effectiveness* analizi dokazana je isplativost profilaktičkog nanošenja hidratacijskog sredstva na novorođenčad visokog rizika oboljevanja od AD-a. Niskim ulaganjem u hidratacijska sredstva prvih šest mjeseci života, smanjuje se pojavnost bolesti te posljedično manje pacijenta ima potrebu za skupocjenom terapijom u budućnosti. Kao najisplativija topikalna terapija smatra se upotreba topikalnih kortikosteroida, te se analizom troška i koristi (*cost-utility analysis*, CUI) dokazala prednost korištenja topikalnih kortikosteroida u odnosu na inhibitore kalcineurina (pimekrolimus) jer terapija košta manje i učinkovitija je. Ako se nefarmakološke mjere i topikalna terapija pokažu neuspješnima, u terapiju se uvodi ciklosporin A ili UVAB fototerapija. Analizom troška i učinkovitosti dokazana je prednost korištenja ciklosporina A u odnosu na UVAB fototerapiju zbog velike količine vremena utrošenog u odlaske na mjesta gdje se nalazi uređaj za fototerapiju. U liječenju AD-a, kao najnovija skupina lijekova, počinju se primjenjivati biološki lijekovi. Ekonomskom analizom procijenjena je cijena dupilumaba, ovisna o vrijednosti, koja se smatra isplativom u odnosu na potpurnu terapiju (emolijense) te je dokazano da za prag potrošnje od 100000-150000\$/QALY godišnja potrošnja dupilumaba mora biti između 29000-40000\$ da bi se terapija smatrala isplativom.

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

Rad sadrži: 55 stranica, 13 slika, 5 tablica i 40 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Atopijski dermatitis, farmakoeconomika, trošak liječenja, trošak bolesti

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Komentor: **Dr. sc. Nives Pustišek**, *znanstvena suradnica, Klinika za dječje bolesti Zagreb*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Nives Pustišek**, *znanstvena suradnica, Klinika za dječje bolesti Zagreb*

**Dr. sc. Ivan Pepić**, *izvanderni profesor, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2019.

## Basic documentation card

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

Diploma thesis

### REVIEW OF PHARMACOECONOMIC ANALYSIS FOR ATOPIC DERMATITIS THERAPY

**Elena Matas**

#### SUMMARY

Atopic dermatitis is a common, chronic, recurrent, inflammatory skin disease that occurs in people with atopic constitution. Prevalence is 15 to 30% in children and 2 to 10% in adults. Atopic dermatitis is characterized by itching, dry skin and redness, and is often associated with other atopic diseases such as food allergy, asthma and allergic rhinitis. Etiopathogenesis is complex and not fully understood. The clinical picture may change from mild to severe type of atopic dermatitis. The diagnosis is made on the basis of clinical images, and the disease is determined according to standardized criteria and tests for the evaluation of diseases. Atopic dermatitis does not only affect the quality of life of the patient and his family, but is also an economic burden on the health system. Pharmacoeconomic analyzes are conducted to find the most cost-effective therapy. Studies suggest that prophylactic moisturization of high-risk newborns was cost-effective. Therefore, this type of low-cost intervention after birth (first six months) reduce the incidence of the disease and it is possible that fewer patients will require more expensive therapy in the future.

The most cost-effective topical therapy are topical corticosteroids, and a cost-utility analysis has shown that topical corticosteroids are more cost-effective over calcineurin inhibitors (pimecrolimus). If non-pharmacological measures and topical therapy prove unsuccessful, cyclosporin A or UVAB phototherapy is administered. Cyclosporin A compares favorably with UVAB in term of cost-effectiveness because of time-consuming nature of UVAB phototherapy. The newest group of drugs in treatment of atopic dermatitis are biological drugs. Economic evaluation of dupilumab versus supportive therapy (emollients) reported that dupilumab is cost-effective at an annual price range of 29000-40000\$ at the 10000-15000\$/QALY threshold range.

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

Thesis includes: 55 pages, 13 figures, 5 table and 40 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Atopic dermatitis, pharmacoeconomy, treatment, cost of illness, cost of treatment

Mentor: **Petra Turčić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Co-Menthor: **Nives Pustišek, Ph.D.** Research associate, Children's Hospital Zagreb

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Nives Pustišek, Ph.D.** Research associate, Children's Hospital Zagreb

**Ivan Pepić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2019.