

Biološka terapija i male molekule u liječenju umjerene do teške plak psorijaze

Jagodić, Leonarda

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:163:577214>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

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



Leonarda Jagodić

**Biološka terapija i male molekule u liječenju
umjerene do teške plak psorijaze**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Petre Turčić.

Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Petri Turčić, na stručnom vodstvu te pruženoj pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojim roditeljima, sestri i Stjepanu koji su u svakom trenutku bili uz mene i pružali mi neizmjernu ljubav i podršku.

Također želim zahvaliti ostatku obitelji i prijateljima na potpori i svim zajedničkim trenucima koji su mi uvelike uljepšali i olakšali ovo razdoblje života.

I za kraj, posebno hvala baki Jagici, na svojoj ljubavi i savjetima, koja bi sada bila najviše ponosna na mene i kojoj ovaj rad stoga posvećujem.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. OBRAZLOŽENJE TEME	4
3. MATERIJALI I METODE	5
4. REZULTATI I RASPRAVA	6
4.1. Etiopatogeneza.....	6
4.1.1. Rizični čimbenici	6
4.1.2. Genetika i farmakogenetika.....	7
4.1.3. Imunosni odgovor	8
4.2. Komorbiditetne bolesti.....	9
4.3. Klinička slika, oblici i dijagnoza psorijaze	10
4.3.1. Klinička slika.....	10
4.3.2. Oblici psorijaze	11
4.3.3. Dijagnoza i procjena težine bolesti	13
4.4. Liječenje psorijaze	14
4.4.1. Lokalna terapija	14
4.4.2. Fototerapija.....	17
4.4.3. Konvencionalna sustavna terapija.....	17
4.5. Biološka terapija	19
4.5.1. Antagonisti faktora nekroze tumora alfa (TNF- α).....	20
4.5.2. Inhibitori interleukina 12 (IL-12) i 23 (IL-23)	29
4.5.3. Inhibitori interleukina 23 (IL-23).....	30
4.5.4. Inhibitori interleukina 17 (IL-17).....	35
4.5.5. Ostali biološki lijekovi u fazama istraživanja.....	41
4.6. Male molekule	42
4.6.1. Inhibitori fosfodiesteraze 4 (PDE-4).....	43
4.6.2. Inhibitori JANUS kinaze (JAK)	46
4.6.3. Esteri fumaratne kiseline	50
4.6.4. Agonisti adenozijskih A3 receptora (A3AR).....	51
4.6.5. Antagonisti sfingozin-1-fosfat receptora 1 (S1PR1).....	51
4.6.6. Inhibitori RAR-srodnog <i>orphan</i> receptora gamma t (ROR γ t).....	52
4.6.7. Modulatori aril ugljikovodičnih receptora (AhR).....	53
4.6.8. Ostale male molekule u fazama istraživanja	55
5. ZAKLJUČCI.....	57
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA.....	59
7. LITERATURA.....	61
8. SAŽETAK/SUMMARY	74
TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

1. UVOD

Psorijaza je kronična, imunosno posredovana bolest s kožnim i sistemskim manifestacijama te kompleksnom genetskom pozadinom. Poglavitno zahvaća kožu i zglobove, a može se ispoljavati kroz različite fenotipove među kojima je plak psorijaza (*psoriasis vulgaris*) najčešći oblik. Karakteriziran je pojavom oštro obrubljenih eritematoskvamoznih plakova, a simptomi mogu uključivati svrbež, peckanje i bol (Greb i sur., 2016; Kurilić i sur., 2010). Uz fizičke simptome bolesti, psorijaza ima značajan emocionalni i psihosocijalni učinak na pacijenta, utječući na društveno funkcioniranje i međuljudske odnose, a povezuje se i s brojnim komorbiditetima poput hipertenzije, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti, psihosocijalnih poremećaja te psorijatičnog artritisa čime ostavlja negativne posljedice na pacijentovu kvalitetu života (Kaštelan, 2017; Kim i sur., 2017). Procjenjuje se da psorijaza pogađa oko 2,2% svjetske populacije što je približno 125 milijuna ljudi. Učestalost varira u različitim dijelovima svijeta, ali je primjećeno da je prevalencija veća među populacijama koje žive dalje od ekvatora te u razvijenim zemljama u kojima boluje približno 4,6% populacije (www.news-medical.net). U Hrvatskoj od psorijaze boluje oko 1,7% stanovništva što ju čini jednom od najčešćih kroničnih kožnih bolesti (<http://www.drustvo-psorijaticara.hr>). Iako se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, incidencija je najveća između 15. i 25. godine života, a psorijatrični artritis, koji zahvati približno 10-30% pacijenata s psorijazom, najčešće se razvija 10 ili više godina nakon početne dijagnoze psorijaze. Smatra se da se psorijaza podjednako javlja u oba spola, a utvrđena je snažna sklonost nasljeđivanja budući da 1 od 3 pacijenta ima bliskog člana obitelji koji također boluje od psorijaze (Michalek i sur., 2016; www.news-medical.net). Podaci iz Nacionalne ankete o zdravlju i prehrani u SAD-u upućuju na očigledan trend rasta učestalosti ove bolesti s obzirom na zabilježeno povećanje s 1,62% na 3,10% slučajeva u razdoblju od 2004. do 2010. godine. Nadalje, 30-godišnjim istraživanjem provedenim u Tromsøu u Norveškoj utvrđeno je da se u razdoblju od 1979. do 2008. godine prevalencija psorijaze tijekom života (u istoj skupini) povećala s 4,8% na 11,4%. Studija globalnog opterećenja bolešću (engl. Global Burden of Disease Study, GBD) mjerila je opseg invaliditeta ili gubitka zdravlja zbog različitih bolesti, a jedna od korištenih mjera bio je DALY (engl. Disability-Adjusted Life Years). DALY predstavlja godine života prilagođene na nesposobnost pri čemu 1 DALY označava 1 izgubljenom godinu života u stanju punog zdravlja. Analize GBD studije sugerirale su da je opterećenje psorijazom visoko s obzirom da je svjetski prosjek DALY za psorijazu u 2010.

godini procijenjen na 1 050 660 što je dvostruko više od, primjerice, akutnog hepatitisa C (Slika 1) (www.who.int).



Slika 1. Karta svijeta koja prikazuje stope DALY za psorijazu (sve dobi i oba spola) na 100 000 osoba (preuzeto s www.who.int).

S obzirom na višestruke posljedice koje ostavlja na kvalitetu života oboljelih i društvo općenito te činjenicu da je broj oboljelih u kontinuiranom porastu, psorijaza predstavlja vrlo važan javnozdravstveni problem. Većina oboljelih ima blagi oblik bolesti koji se može uspješno liječiti različitim oblicima lokalne terapije poput kartinolitika, topikalnih kortikosteroida te analoga vitamina D dok većina pacijenata s umjerenom do teškom plak psorijazom zahtijeva primjenu sistemskih lijekova ili fototerapije. Primarni izazov u liječenju takvih pacijenata je kronična priroda bolesti obilježena egzacerbacijama izazvanim infekcijama, stresom i lijekovima što često zahtijeva cijeloživotno liječenje (Kaštelan, 2017). Prema trenutnim smjernicama za dijagnostiku i liječenje psorijaze Hrvatskog dermatovenerološkog društva, tradicionalna sustavna terapija i foto(kemo)terapija su i dalje prvi izbor u liječenju srednje teške do teške psorijaze no kod nekih pacijenata njihova primjena nije prikladna zbog nepodnošljivosti, brojnih kontraindikacija, dugoročnih toksičnih učinaka te pojave rezistencije (Kaštelan i sur., 2013). Značajan napredak u razmišljanju uključenosti pojedinih komponenti imunskog sustava u patogenezi psorijaze omogućio je razvoj visoko ciljane i učinkovite

terapije. Biološka terapija i male sintetske molekule predstavljaju bitan napredak u liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odnosu na tradicionalne sistemske lijekove zahvaljujući visokoj učinkovitosti, poboljšanoj adherenciji i zadovoljavajućem sigurnosnom profilu (Kaštelan, 2017).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Psorijaza je kronična, multisistemska upalna bolest kože koja može imati značajan utjecaj na kvalitetu života pacijenata, posebice onih sa srednje teškim do teškim oblikom te prisustvom različitih komorbiditetnih bolesti. U liječenju psorijaze trenutno su dostupne brojne mogućnosti lokalne i sistemske terapije no posljednjih godina se pristup liječenju ubrzano mijenja. Nove terapijske mogućnosti liječenja srednje teškog do teškog oblika psorijaze uključuju biološku terapiju i male sintetske molekule koje zauzimaju sve značajnije mjesto u terapiji ove bolesti zahvaljujući svojoj učinkovitosti i povoljnoj podnošljivosti te mogućnostima koje pružaju u smislu unaprjeđenja individualizacije terapije kod svakog pacijenta. Zbog porasta incidencije psorijaze, brojnih komorbiditeta te značajnih psihosocijalnih posljedica koje ostavlja na svakodnevni život bolesnika, neophodno je razvijati nove lijekove koji će imati bolje ishode liječenja te profil sigurnosti u odnosu na postojeću terapiju.

Cilj ovog rada je upoznati se s novim terapijskim mogućnostima u liječenju srednje teške do teške plak psorijaze s naglaskom na trenutno odobrene biološke lijekove i male molekule te one u fazama istraživanja. U sljedećim poglavljima bit će detaljno opisan njihov mehanizam djelovanja, indikacije i kontraindikacije, način primjene, potencijalni štetni učinci te ostale relevantne informacije.

3. MATERIJALI I METODE

Za potrebe izrade ovog teorijskog diplomskog rada korišteni su različiti preglednici znanstvene literature kao što su PubMed, ScienceDirect i Medscape, knjige iz područja medicine i farmakologije te su pregledavane mrežne stranice srodne tematike poput stranice Europske agencije za lijekove (EMA). Pretraživanje bibliografskih baza podataka vršilo se prema različitim kombinacijama sljedećih ključnih riječi: *psoriasis, epidemiology, pathogenesis, genetics, immunology, diagnosis, clinical manifestations, comorbid diseases, treatment, topical therapy, systemic therapy, biologics i small molecules* na temelju čega su izdvojene najvažnije informacije vezane uz epidemiologiju, patogenezu, dijagnozu, kliničke manifestacije te liječenje psorijaze. Tijekom pisanja rada ukupno je pregledan i obrađen 121 literaturni navod, a u izradi se koristio program Microsoft Office Word 2016.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Etiopatogeneza

4.1.1. Rizični čimbenici

Rizični čimbenici za razvoj psorijaze uključuju genetske, okolišne i bihevioralne faktore pri čemu genetski imaju najveći doprinos. U većini slučajeva, za očitovanje kliničke slike u genetski podložne osobe potrebni su različiti vanjski (ekstrinzički) i/ili unutarnji (intrinzički) čimbenici koji pokreću prvi nastup bolesti ili svako sljedeće pogoršanje (Armstrong i Read, 2020). U ekstrinzičke čimbenike ubrajaju se: mehanički stres, onečišćivači zraka, izloženost suncu, određeni lijekovi, cjepiva, infekcije te životni stil. Kao posljedica mehaničkog stresa uzrokovanog grebanjem kože, pirsinzima, tetovažama, kemijskih iritansima, radioterapijom ili ultraljubičastim (UV) B zračenjem, na zdravoj koži mogu se pojaviti psorijatične lezije što se naziva Koebnerovim fenomenom (Kamiya i sur., 2019; Boehncke, 2015). Različiti zagađivači zraka poput policikličkih aromatskih ugljikovodika, hlapljivih organskih otapala, ozona i teških metala uzrokuju oksidativni stres te posljedično oštećenja kože čime mogu potaknuti psorijatični upalni proces i daljnji razvoj bolesti. Nadalje, smatra se da upotreba određenih lijekova kao što su beta blokatori, litij, antimalarici i nesteroidni protuupalni lijekovi također može izazvati razvoj psorijaze te uzrokovati egzacerbacije i stoga je kod takvih pacijenata potrebno razmotriti prekid terapije navedenim lijekovima (Boehncke, 2015). Okidač za psorijazu može biti i infekcija streptokokom, a tada se najčešće radi o eruptivnom ili kapljičastu obliku psorijaze. Infekcije *Staphylococcus aureusom*, *Candidom albicans*, *Malasseziom* te virusom humane imunodeficijencije (HIV) također se smatraju faktorima rizika. Brojna istraživanja ukazuju na postojanje pozitivne korelacije između količine i/ili trajanja pušenja i pojavnosti psorijaze, a primjećeno je i da je upotreba alkohola veća među psorijatičarima nego u općoj populaciji. Smatra se da prekomjerna konzumacija alkohola vodi do neuravnotežene prehrane uzrokujući crijevnu disbiozu koja posljedično može potaknuti promjene u lučenju određenih citokina uključenih u patogenezu psorijaze. Međutim, trenutno nema dovoljno dokaza da bi se sa sigurnošću moglo tvrditi da je pretjerana konzumacija alkohola uistinu rizičan čimbenik za razvoj psorijaze. Intrinzički rizični čimbenici uključuju pretilost, dijabetes, hipertenziju, dislipidemiju te stres (Kamiya i sur., 2019). Epidemiološke studije daju snažne dokaze da je pretilost jedan od predisponirajućih čimbenika za razvoj psorijaze te čimbenik koji može značajno pogoršati psorijatičnu upalu. Osobe s indeksom tjelesne mase (BMI) 35 ili

većim imaju 2,69 puta veći rizik oboljevanja u usporedbi s pacijentima normalne tjelesne težine (Kunz i sur., 2019). Pretilost pridonosi razvoju dislipidemije, dijabetesa mellitusa tipa 2 te hipertenzije koje se također smatraju čimbenicima rizika za no smatra se da i sama psorijaza povećava rizik oboljevanja od navedenih bolesti zbog čega može biti nejasno koja je bolest nastupila prva. Rizični čimbenici uključeni u razvoj psorijaze još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni i stoga su potrebne daljnje studije kako bi se mogli uspostaviti uspješni pristupi za prevenciju ove kronične bolesti (Kamiya i sur., 2019).

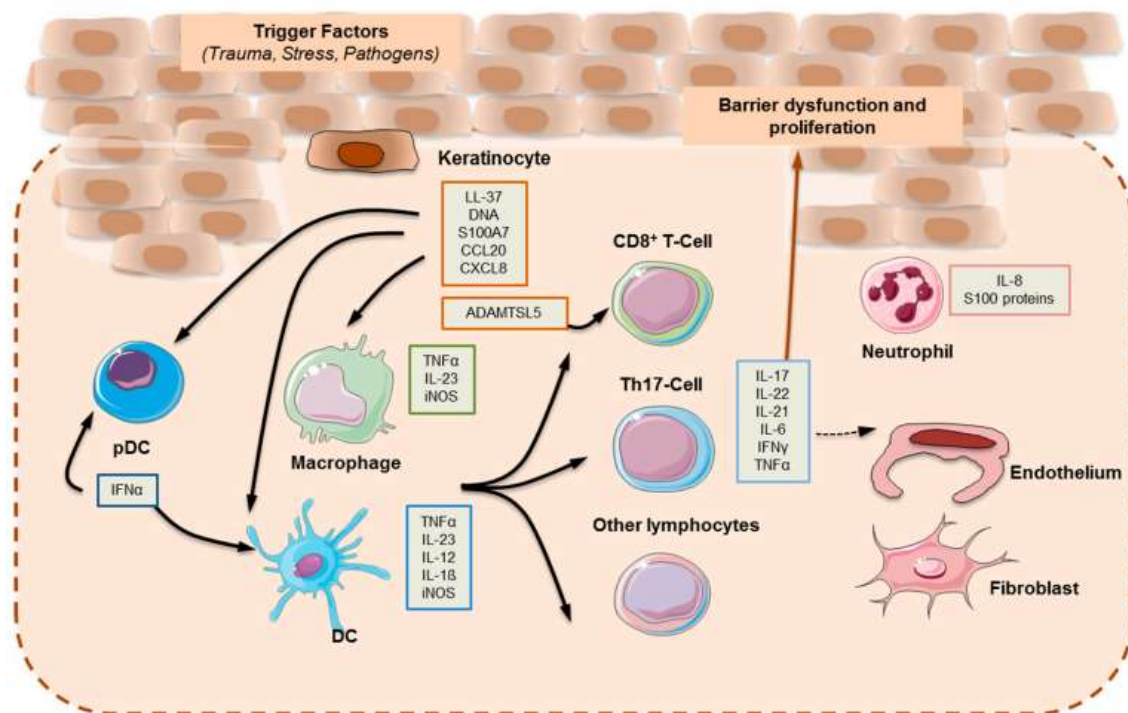
4.1.2. Genetika i farmakogenetika

Psorijaza je poligenetska bolest u kojoj više identificiranih alela (HLA-Cw6, HLADQ*02:01, CCHCR1 i CYP1A1) i lokusa (PSORS1-9, PSORSASI) predstavlja rizik za razvoj bolesti. Rizik za oboljevanje iznosi približno 40% u slučaju da oba roditelja boluju od psorijaze, 14% ako samo jedan roditelj boluje i 6% ako je oboljeli brat ili sestra (Armstrong i Read, 2020). Osim na pojavnost bolesti, smatra se da genetski čimbenici vrlo vjerojatno imaju utjecaj i na težinu bolesti budući da, u prosjeku, pacijenti s ranim nastupom bolesti (psorijazom tipa I) imaju teži tijek bolesti i pozitivnu obiteljsku anamnezu dok pacijenti s kasnim nastupom bolesti odnosno psorijazom tipa II većinom imaju blaži oblik bolesti te često negativnu obiteljsku anamnezu (Boehncke i Schön, 2015). Od velikog broja identificiranih podložnih genskih lokusa (engl. Psoriasis susceptibility gene, PSORS), smatra se da je najvažniji PSORS1 koji je u 35-50% slučajeva odgovoran za nasljeđivanje psorijaze, a povezuje s ranim nastupom bolesti (Ogawa i Okada, 2020). Brojne cjelogenomske analize povezanosti (engl. Genome wide association studies, GWAS) potvrdile su vezu između psorijaze i lokusa na kromosomu 6p te prepoznale HLA-Cw6 kao najvjerojatniji alel podložnosti u sklopu lokusa PSORS1 (Boehncke i Schön, 2015). Istraživanje polimorfizma gena HLA provedeno na pacijentima s psorijazom u Hrvatskoj utvrdilo je najveću učestalost alela Cw*0602 i produženog haplotipa EH (engl. Extended haplotype)-57.2 (Cw6-B57-DRB1*0701-DQA1*0201- DQB1*0201) te svih alela koji čine taj produženi haplotip. Osobe koje su heterozigoti za alel Cw*0602 nose 9 puta veći rizik oboljevanja od psorijaze dok homozigotni nosioci imaju čak 23 puta veći rizik (Kaštelan, 2017). Varijacije u mnogim drugim genima također se povezuju s razvojem psorijaze, primjerice varijacije u genu koji kodira za receptor za interleukin 23 te CDKAL1 genu koji se povezuje s rizikom od razvoja komorbiditeta poput dijabetesa mellitusa tipa 2 te Crohnove bolesti (Boehncke i Schön, 2015). Genetička podloga psorijaze trenutno predstavlja vrlo važan aspekt u sklopu razvoja novih terapija budući da su posljednjih godina provedene brojne

cjelogenomske studije povezanosti koje su pretpostavile povezanost više od 80 različitih genskih lokusa s rizikom razvoja psorijaze što otvara vrata za razvoj novih terapijskih mogućnosti (Ogawa i Okada, 2020). Također, nedavne farmakogenetičke studije dovele su do saznanja da određene varijacije u genomu mogu biti povezane i s terapijskim ishodom ili neželjenim reakcijama na određeni lijek, primjerice varijacije HLA-Cw6 alela se povezuju s bržim i jačim terapijskim odgovorom na biološki lijek ustekinumab (Boehncke i Schön, 2015).

4.1.3. Imunosni odgovor

Glavno obilježje psorijaze je kronična upala koja vodi do nekontrolirane proliferacije keratinocita te njihove abnormalne diferencijacije (Rendon i Schäkel, 2019). U normalnim okolnostima, epidermalna regeneracija odvija se svakih 21 do 28 dana dok se isti proces kod oboljelih od psorijaze ponavlja svaka 3 do 4 dana (Menter, 2016). Dugi niz godina vodila se rasprava je li dominantan proces u psorijazi primarna imunosna aktivacija sa sekundarnom hiperproliferacijom keratinocita ili obrnuto. Nakon što su određeni imunosupresivni lijekovi pokazali neočekivano dobru učinkovitost, pažnja je gotovo isključivo usmjerena na stanice imunosnog sustava što je posljedično dovelo do razjašnjenja mnogih patogenih imunosnih mehanizama psorijaze (Di Meglio i Nestle, 2017). Smatra se da se u psorijazi javlja poremećaj rada stanica urođenog i stečenog imunosnog sustava, posebice proupalnih T-limfocita, dendritičkih stanica, keratinocita i neutrofila, a uočene su i brojne abnormalnosti vezane uz prezentaciju antigena, aktivaciju signalnog puta nuklearnog faktora κ B (NF- κ B), diferencijaciju pomagačkih T limfocita (posebice Th17 stanica koje su izvor IL-17) te pojačana signalizacija putem IL-17 koji potiče infiltraciju imunosnih stanica (Kaštelan, 2017; Greb i sur., 2016). Slika 2. prikazuje psorijatični upalni proces. Određeni okidači, poput infekcije ili traume, oslobađaju epidermalne antigene koji stimuliraju imunosni sustav na oslobađanje citokina koji zatim aktiviraju dendritičke stanice dermisa. Zauzvrat, aktivirane dendritičke stanice proizvode upalne citokine poput faktora nekroze tumora α (TNF α), interferona α i β (IFN α i IFN β) te interleukina 6 i 23 (IL-6 i IL-23) koji induciraju proliferaciju i diferencijaciju efektorskih T stanica. Aktivirane T stanice zatim migriraju iz dermisa u epidermu i luče citokine poput IL-17, IFN- γ , TNF- α i IL-22 što vodi do aktivacije i hiperproliferacije keratinocita, povećane ekspresije endotelnih adhezijskih molekula i posljedično nakupljanja imunosnih stanica u koži, nakon čega se opisani proces ponavlja (Armstrong i Read, 2020; Balogh i sur., 2020).



Slika 2. Psorijatični upalni proces (preuzeto iz Rendon i Schäkel, 2019; <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

4.2. Komorbiditetne bolesti

Psorijaza se tipično manifestira na koži, međutim, sama upala nije ograničena isključivo na kožu već zahvaća različite organske sustave i stoga se psorijaza danas smatra sistemskom, a ne isključivo dermatološkom bolešću (Rendon i Schäkel, 2019). Posljednjih godina je brojnim studijama potvrđena povezanost psorijaze s povećanom prevalencijom metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti, što se može objasniti tzv. *psorijatičnim maršom*. Upalne bolesti kože, poput psorijaze i atopijskog dermatitisa, dovode do oslobađanja širokog spektra proupalnih citokina te kemokina u lezijama kože, ali i u sistemskoj cirkulaciji, uzrokujući sistemsku upalu, inzulinsku rezistenciju i endotelnu disfunkciju što naposljetku može voditi do ateroskleroze, infarkta miokarda i kardiovaskularnih komorbiditeta (Boechat, 2020). U usporedbi sa zdravom populacijom, oboljeli od psorijaze imaju 2 puta veći rizik razvoja hipertenzije, pretilosti i kardiovaskularnih poremećaja te 1,5 puta veći rizik oboljevanja od dijabetesa. Nadalje, rizik od infarkta miokarda posebno je visok kod pacijenata s teškim oblikom psorijaze, čak 7 puta veći nego kod zdravih osoba (Kaštelan, 2017). Uz kardiometaboličke poremećaje, psorijaza se povezuje i s povećanom prevalencijom kronične bubrežne bolesti te gastrointestinalnih bolesti, posebice Crohnove bolesti, što podupire činjenica da ove dvije bolesti dijele iste lokuse

osjetljivosti na 16. kromosomu (Rendon i Schäkel, 2019). Prema studiji objavljenoj 2017. godine, prevalencija upalnih bolesti crijeva među oboljelima od psorijaze bila je 1,0%-2,2%, u odnosu na 0,4% u općoj populaciji, što je 4 puta češće (Armstrong i Read, 2020). Brojna istraživanja potvrdila su negativan utjecaj psorijaze i na mentalno zdravlje oboljelih budući da su isti pod povećanim rizikom razvoja anksioznosti, depresije, niskog samopouzdanja, aleksitmije (nesposobnosti prepoznavanja i izražavanja emocija), samoozljeđivanja te suicidalnih misli. U usporedbi s osobama koje ne boluju od psorijaze, psorijatičari imaju dvostruko veću vjerojatnost ispoljavanja suicidalnih ideja te ponašanja (Amin i sur., 2020). Psorijatični artritis (PsA) razvija se u do 40% bolesnika sa psorijazom, a smatra se da je u oko 15% slučajeva nedijagnosticiran. Kožne manifestacije općenito prethode psorijatičnom artritisu koji zahtijeva sustavnu terapiju zbog potencijalne destruktivne progresije (Rendon i Schäkel, 2019). Uz nabrojane komorbiditete, oboljeli imaju povišen rizik razvoja još nekoliko drugih kroničnih i ozbiljnih zdravstvenih stanja poput metaboličkog sindroma, nealkoholne masne bolesti jetre i limfoma (Boehncke i Schön, 2015). Prisustvo različitih komorbiditeta koji doprinose psorijazi kao sistemske bolesti ima značajan utjecaj na pacijentovu kvalitetu života, a negativne posljedice koje psorijaza ostavlja na mentalno zdravlje oboljelih usporedive su s rakom, infarktomiokarda i depresijom (Rendon i Schäkel, 2019).

4.3. Klinička slika, oblici i dijagnoza psorijaze

4.3.1. Klinička slika

Psorijaza je papuloskvamozna bolest odnosno karakteriziraju je ljuskave papule (povišene lezije do 1 cm u promjeru) i plakovi (izdignute lezije promjera većeg od 1 cm) te je promjenjive morfologije, distribucije, težine i tijeka. Razlikuje se od drugih srodnih bolesti po tome što su psorijatične lezije u najvećem broju slučajeva vrlo jasno obrubljene, kružne, crvene papule ili plakovi sa sivom ili srebrno-bijelom, suhom ljuskom. Bolest se najčešće ispoljava u obliku lezija simetrično raspoređenih na laktovima, koljenima, tjemenu, lumbosakralnom području, naborima tijela te na mjestima traume ili ozljede kože. Osim navedenih područja, može zahvatiti i nokte, posebice ako je prisutan i psorijatični artritis, a u rijetkim slučajevima i sluznicu usne šupljine te jezik. Psorijaza se klasificira u više različitih klinički oblika budući da morfologija bolesti može značajno varirati od malih papula do pustula i generaliziranog eritema, a s obzirom na tijek može biti prisutna u obliku kroničnih, stabilnih plakova ili se pojaviti akutno s brzim napredovanjem i širokom zahvaćenošću (Langley i sur., 2005).

4.3.2. Oblici psorijaze

Postoji više kliničkih oblika psorijaze među kojima su najznačajniji: kronična plak psorijaza, kapljičasta psorijaza, psorijaza noktiju, inverzna psorijaza, lokalizirana i generalizirana pustulozna psorijaza i eritrodermijska psorijaza.

Plak psorijaza (*psoriasis vulgaris*) je najčešći oblik psorijaze, prisutan u približno 90% pacijenata (Slika 3). Lezije se obično najprije pojavljuju kao eritematozne makule ili papule koje se periferno šire i zatim povezuju u plakove. Karakterizirane su suhim i jasno ograničenim, okruglim ili ovalnim plakovima sa srebrno-bijelim ljuskama koji se mogu pojaviti na bilo kojem dijelu tijela, ali su većinom prisutni na laktovima, koljenima te tjemenu (Raychaudhuri i sur., 2014). Debljina ljuski i količina ljuskanja varira među pacijentima, pa čak i na različitim dijelovima tijela kod određenog pacijenta. U slučaju akutne upale ljuštenje kože može biti minimalno, s eritemom kao prevladavajućim kliničkim znakom (Langley i sur., 2005). Uz plak psorijazu se povezuje *Auspitzov fenomen* koji označava pojavu točkastog krvarenja već nakon blagog oštećenja površinskog sloja lezije (Raychaudhuri i sur., 2014). Na koži koja okružuje psorijatični plak može se primjetiti i bijeli prsten koji blijedi, poznatiji kao *Woronoffov prsten*.



Slika 3. Plak psorijaza (preuzeto s www.ljekarnik.hr).

Kapljičasta psorijaza (psoriasis guttata) je oblik psorijaze u kojem je prisutan velik broj malih lezija u obliku kapljica promjera 2-10 mm koje su obično raspoređene na centripetalni način. Okidač za ovaj oblik je većinom akutna infekcija ždrijela ili krajnika streptokokom grupe B, a broj lezija se može kretati od 5 ili 10 do preko 100. Psoriasis guttata čini 2% ukupnih slučajeva psorijaze. Jednom manom studijom je utvrđena povezanost kapljičaste psorijaze u djetinjstvu s povećanim rizikom za pojavu plak psorijaze u kasnijoj dobi (Langley i sur., 2005).

Inverzna ili fleksuralna psorijaza (psoriasis inversa) za razliku od uobičajeno zahvaćenih vanjskih površina kao što su koljena i laktovi, zahvaća kožne pregibe i nabore. Budući da su ta područja vlažna, lezije su crvene, sjajne i manje ljuskave u usporedbi s onima u plak psorijazi te su izgledom slične kandidoznim i dermatofitnim infekcijama (Raychaudhuri i sur., 2014; Langley i sur., 2005).

Pustularna psorijaza (psoriasis pustulosa) obuhvaća više kliničkih varijantni. *Generalizana pustularna psorijaza* je karakterizirana sterilnim pustulama veličine 2 do 3 mm koje prekrivaju bolnu, eritematoznu kožu, a kod oboljelih je prisutna visoka temperatura, malaksalost, neutrofilna leukocitoza, povišene razine C-reaktivnog proteina i periferna eozinofilija (Hoegler i sur., 2018). *Acrodermatitis continua Hallopeau* je rijedak oblik pustularne psorijaze prisutan u obliku sterilnih, pustularnih erupcija obično na vrhovima prstiju pri čemu su zahvaćeni i koža i nokti (Maliyar i sur., 2019). *Palmoplantarna pustulozna psorijaza* pogađa dlanove i/ili tabane na kojima se stvaraju žute pustule s priljepljenom ljuskom, a u oko 25% slučajeva je povezana s klasičnom psoriasis vulgaris.

Eritrodermijska psorijaza (psoriasis erythrodermica) je oblik psorijaze koji zahvaća gotovo cijelu površinu kože tijela, a može biti uzrokovana drugim bolestima kao što su atopijski dermatitis i kožni T-stanični limfom. Ovaj oblik psorijaze može biti životno ugrožavajuć budući da su narušene brojne funkcije kože što posljedično može dovesti do hipotermije, zatajenja srca, metaboličkih promjena uključujući hipoalbuminemiju i anemiju zbog gubitka željeza, vitamina B12 i folne kiseline te sepse (Griffiths i Barker, 2007; Langley i sur., 2005)

Promjene na noktima u sklopu psorijaze javljaju se u približno 50% pacijenata, najčešće kod onih s psorijatičnim artritismom. Uobičajene promjene su točkaste udubine na površini nokta,

odvajanje nokta od podloge (oniholiza), masne mrlje narančasto-žute boje i distrofija slična onoj kod onihomikoze (Griffiths i Barker, 2007).

4.3.3. Dijagnoza i procjena težine bolesti

Dijagnoza plak psorijaze se gotovo uvijek postavlja na temelju karakteristične kliničke slike odnosno morfologije i lokalizacije lezija, a ako je potrebno može se potvrditi biopsijom (Kaštelan i sur., 2013). U svrhu odabira prikladne terapije i kasnije praćenja učinkovitosti iste, vrši se klasifikacija težine bolesti na blagu, srednje tešku i tešku na temelju vrijednosti indeksa proširenosti i težine psorijaze (engl. Psoriasis Area and Severity Index, **PASI**), skale zahvaćenosti površine tijela psorijazom (engl. Body Surface Area, **BSA**) te indeksa kvalitete života (engl. Dermatological Quality of Life Index, **DLQI**).

- **PASI** je indeks koji se koristi u svrhu procjene težine kliničke slike i zahvaćenosti kože psorijazom pri čemu se u obzir uzima postotak površine kože određenog dijela tijela koja je zahvaćena psorijazom, težina eritema, infiltracija (zadebljanje) te ljuškanje. Konačna vrijednost dobiva se zbrajanjem vrijednosti PASI dobivenih za različite dijelove tijela: glavu, trup te gornje i donje ekstremitete. Minimalna vrijednost PASI-a je 0, a maksimalna 72.
- **BSA** predstavlja postotak površine kože cijelog tijela koja je zahvaćena psorijazom pri čemu vrijednost do 3% označava blagu, od 3 do 10% umjereno tešku, a iznad 10% tešku psorijazu.
- **DLQI** je validirani upitnik sastavljen od 10 pitanja kojim se procjenjuje utjecaj psorijaze na svakodnevni život bolesnika. Minimalna vrijednost DLQI iznosi 0, a maksimalna 30 pri čemu vrijednost već od 10 ili više označava značajne posljedice na kvalitetu života.

Psorijaza se klaficira kao blaga u slučaju da su vrijednosti BSA i/ili PASI i/ili DLQI jednake ili manje od 10 dok su kod umjerenog do teškog oblika vrijednosti BSA ili PASI veće od 10 uz DLQI vrijednost veću od 10 (Kaštelan i sur., 2013; www.drustvo-psorijaticara.hr). Učinkovitost terapije procjenjuje se 10 do 16 tjedana nakon početka liječenja, a terapija se nastavlja ukoliko je postignuto 75%-tno smanjenje PASI. Ukoliko smanjenje PASI vrijednosti iznosi između 50 i 74%, terapija se nastavlja samo ako DLQI vrijednost iznosi 5 ili manje, a modificira ako je DLQI veći od 5. U slučaju da je smanjenje PASI manje od 50%, tada je neovisno o DLQI

potrebno modificirati terapiju u smislu prilagodbe doze, dodatka druge terapije uz već postojeću ili prelaska na novi lijek ili pristup liječenju (Mrowietz i sur., 2010). U procjeni težine bolesti je potrebno uzeti u obzir i zahvaćenost posebnih dijelova tijela kao što su dlanovi, stopala, vlasište, genitalno područje te nokti budući da u tim slučajevima, bez obzira na malu površinu kože koja je zahvaćena, psorijaza može značajno utjecati na kvalitetu života pacijenta (Turčić, 2016). U kliničkim ispitivanjima često se koristi i PGA skala (engl. Physician Global Assessment) koja se primjenjuje u svrhu procjene sveukupnog odgovora na liječenje od strane liječnika ili drugih zdravstvenih djelatnika. PGA vrijednost se može kretati u rasponu od 0-5 pri čemu 0 predstavlja čistu kožu, 1 gotovo čistu, a 5 tešku psorijazu (www.assesschild.com).

4.4. Liječenje psorijaze

Približno 70-80% pacijenata koji boluju od psorijaze ima blagi oblik bolesti koji se može uspješno liječiti različiti oblicima lokalne terapije poput topikalnih kortikosteroida, analoga vitamina D, inhibitora kalcineurina, keratolitika i emolijensa. Topikalna terapija se može koristiti i kao dodatak fototerapiji te konvencionalnoj sistemskoj terapiji ili biološkim lijekovima u liječenju umjerenog do teškog oblika psorijaze, ali nikada kao monoterapija (Armstrong i Read, 2020; Kaštelan i sur., 2013). Prvi izbor u liječenju srednje teške do teške psorijaze je tradicionalna sustavna terapija u koju se ubrajaju retinoidi, metotreksat i ciklosporin. Uvođenje biološke terapije može se razmatrati tek u slučaju neučinkovitosti, prisutne kontraindikacije ili nepodnošenja barem 2 sustavna lijeka uključujući i PUVA-terapiju (Kaštelan i sur., 2013). Pristup određivanja terapije za bolesnike s umjerenom do teškom psorijazom mora biti individualan. Osim težine, anatomske lokalizacije i opsega bolesti, prije početka liječenja potrebno je u obzir uzeti i individualne potrebe pacijenta, razumijeti njegove preferencije, ciljeve i očekivanja te ga savjetovati o koristima i rizicima pojedine terapije (Higgins, 2017).

4.4.1. Lokalna terapija

Topikalni kortikosteroidi su glavna terapija za većinu pacijenata s blagom ili lokaliziranom psorijazom zahvaljujući protuupalnom, antiproliferativnom, imunosupresivnom i lokalnom vazokonstriktornom djelovanju. Dijele se prema potentnosti na 7 skupina pri čemu se u skupinu I ubrajaju superpotentni (vrlo jaki), a u skupinu VII niskopotentni (blagi) kortikosteroidi. U svrhu postizanja najboljeg učinka i istovremene minimizacije potencijalnih nuspojava, izbor odgovarajuće jačine i oblika kortikosteroidnog pripravka trebao bi se temeljiti na lokalizaciji i

težini lezija. Stoga se, primjerice, slabiji kortikosteroidi primjenjuju na lice, prepone i pazuhe dok se umjereni i visoko potentni koriste na ekstremitetima, trupu te u slučaju težih i zadebljanih plakova na ostalim dijelovima tijela (Armstrong i Read, 2020). Prema hrvatskim smjernicama za dijagnostiku i liječenje vulgarne psorijaze preporuča se liječenje započeti glukokortikoidima skupine III ili ako je potrebno skupine IV pri čemu se mogu kombinirati s drugim oblicima lokalne terapije ili sistemskim lijekovima (Kaštelan i sur., 2013). S obzirom na brojne i učestale nuspojave (atrofija, teleangiektazija), kontinuirana primjena se mora ograničiti, a kod pacijenata koji zahtijevaju učestalu primjenu snažnih glukokortikoida potrebno je razmotriti druge mogućnosti lokalne terapije (Higgins, 2017; Kaštelan i sur., 2013).

Salicilna kiselina se dugi niz godina koristi u lokalnoj terapiji psorijaze budući da dovodi do povećane hidratacije i mekšanja psorijatičnih plakova. Zahvaljujući opisanim keratolitičkim učincima, salicilna kiselina može poboljšati apsorpciju topikalnih kortikosteroida i inhibitora kalcineurina zbog čega se često koriste u kombinaciji. Primjenjuje se u obliku paste, kreme, masti ili losiona u koncentraciji od 3 do 10%. Potreban je oprez kada se primjenjuje na većoj površini tijela zbog mogućnosti akutne ili kronične sistemske intoksikacije, posebice u djece (Torsekar i Gautam, 2017; Kaštelan i sur., 2013).

Topikalni analozi vitamina D, kalcipotriol i takalcitol, inhibiraju proliferaciju keratinocita i potiču njihovu diferencijaciju vezanjem na receptore vitamina D na T limfocitima i keratinocitima (Lebwohl, 2018). Mogu se kombinirati s topikalnim glukokortikoidima ili fototerapijom u svrhu povećanja učinkovitosti. Kalcipotriol se primjenjuje jednom do dva puta dnevno, a takalcitol jednom dnevno. Maksimalne preporučene doze kod djece s psorijazom su 50 g tjedno, kod odraslih 100 g tjedno, a najčešće nuspojave povezane s njihovom primjenom uključuju peckanje i iritaciju koje se obično smanjuju s vremenom (Armstrong i Read, 2020; Kaštelan i sur., 2013).

Ditranol (antralin, cignolin) se najčešće primjenjuje u obliku kratkotrajne antralinske terapije (engl. Short contact anthralin therapy (SCAT) što podrazmijeva tretiranje lokaliziranih žarišta s pripravcima antralina koncentracije 1% ili više u trajanju od 20 minuta do 1 sata. Koristi se u terapiji lokaliziranih, ljuskavih plakova na tijelu ili vlasištu koji se nisu očistili drugim oblicima topikalne terapije, a kombinira se s UVB fototerapijom ili salicilnom kiselinom koja povećava

stabilnost i učinkovitost antralina. Najčešća nuspojava je iritacija kože ovisna o dozi (Torsekar i Gautam, 2017; Kaštelan i sur., 2013).

Takrolimus i pimekrolimus su lijekovi iz skupine inhibitora kalcineurina koji se primjenjuju u terapiji psorijaze na licu, pregibima te anogenitalnom području. Takrolimus za topikalnu primjenu je trenutno dostupan u obliku 0,03% i 0,1%-tne masti dok je pimekrolimus dostupan u obliku kreme koncentracije 10 mg/g. Preporučena primjena je jednom do dva puta dnevno, a najčešće nuspojave uključuju žarenje, svrbež te eritem na mjestu primjene (Kaštelan i sur., 2013; www.mediatel.co).

Tazaroten je topikalni retinoid koji inhibicijom proliferacije i normalizacijom diferencijacije keratinocita ublažava upalu i olakšava razbijanje čvrstih ljuskavih plakova (Lebwohl, 2018). Primjenjuje se jednom dnevno u koncentracijama od 0,05% i 0,1% u obliku gela ili kreme, a uobičajene nuspojave su peckanje i iritacija koje se mogu ublažiti smanjenjem doze, primjenom u obliku kreme, naizmjeničnim dnevnim doziranjem ili kombinacijom s topikalnim kortikosteroidima. Zbog mogućih teratogenih učinaka, tazaroten se ne smije primjenjivati kod trudnica i žena koje planiraju trudnoću (Torsekar i Gautam, 2017; Kaštelan i sur., 2013).

Ugljeni katran je u prošlosti bio široko primjenjivan, ali se danas izbjegava zbog nedostatka dokaza o djelotvornosti, nuspojava poput karcinogenosti te dugotrajne primjene i izraženog mirisa (Higgins, 2017; Kaštelan i sur., 2013).

Uz sve navedene terapije preporuča se istovremena njega kože s **hidratantnim sredstvima i emolijensima** poput tekućeg parafina, mineralnih ulja i vazelina, a dostupni su u obliku krema, masti, losiona, ulja za kupanje i sapuna. Hidratantne kreme pomažu u normalizaciji proliferacije i diferencijacije keratinocita, imaju protuupalno djelovanje i poboljšavaju barijernu funkciju kože, a emolijensi smanjuju ljuštenje, ublažavaju svrbež i poboljšavaju prodiranje drugih lokalnih agenasa poput topikalnih kortikosteroida čime se smanjuje potreba za istima. Ne postoje kontraindikacije za njihovu primjenu te se smatraju sigurnima za trudnice, dojilje i pedijatrijsku populaciju (Torsekar i Gautam, 2017).

4.4.2. Fototerapija

Fototerapija podrazumijeva liječenje ultraljubičastim (UV) zrakama koje se primjenjuje kod pacijenata sa srednje teškom do teškom psorijazom te u slučaju nezadovoljavajućeg odgovora na topikalnu terapiju. Fototerapija se može primjenjivati u obliku psoralenske fotokemoterapije (PUVA) ili fototerapije UVB zračenjem bez fotosenzibilizatora (Kim i sur., 2017).

PUVA fotokemoterapija je indicirana kada je zahvaćenost kože veća od 30%, a uključuje lokalnu ili peroralnu primjenu psoralena, koji djeluje kao fotosenzibilizator, nakon čega slijedi izlaganje kože UVA zrakama valnih duljina 330 do 360 nm. Od psoralena se najčešće primjenjuje 5- ili 8-metoksipsoralen pri čemu se doza temelji na tjelesnoj težini pacijenta, a početna doza UVA zračenja određuje se s obzirom na tip kože ili na temelju minimalne fototoksične doze (doza koja nakon 24 sata uzrokuje oštro ocrtan eritem). PUVA se često koristi u kombinaciji sa oralnim retinoidima budući da se na taj način povećava učinkovitost liječenja te smanjuje potreba za UV zrakama (www.drustvo-psorijaticara.hr; www.msd-prirucnici.placebo.hr).

Fototerapija UVB zračenjem bez dodatka fotosenzibilizatora primjenjuje se kada zahvaćenost kože plak-psorijazom ne prelazi 30% te kod pacijenata s kapljičastom psorijazom. U kliničkoj primjeni je nekoliko vrsta UVB zračenja od kojih se u terapiji psorijaze najčešće primjenjuje UVB zračenje uskog spektra (311 ± 1 nm), a u svrhu poboljšanja učinkovitosti se često koristi u kombinaciji s različitim oblicima lokalne i sustavne terapije (Kim i sur., 2017; Kaštelan i sur., 2013). Nuspojave fototerapije uključuju crvenilo, svrbež i stvaranje mjehura, a ponavljana primjena može dovesti do razvoja raka kože, fotostarenja te stvaranja katarakte (Rácz i Prens, 2017).

4.4.3. Konvencionalna sustavna terapija

Metotreksat djeluje kao antagonist folne kiseline čime ometa sintezu DNA u epidermalnim stanicama sprječavajući njihovu proliferaciju, a također ima određene imunosupresivne učinke na T stanice (www.uptodate.com). Indiciran je u liječenju teške psorijaze koja uzrokuje invalidnost i koja je rezistentna na druge oblike terapije kao što su fototerapija, fotokemoterapija i terapija retinoidima. Obično se daje jednom tjedno u dozi između 7,5 i 15 mg, a primjena može biti oralna, intramuskularna ili supkutana. Liječenje metotreksatom može rezultirati ozbiljnim nuspojavama poput supresije koštane srži, hepatotoksičnosti, nefrotoksičnosti, Stevens-Johnsonovog sindroma i mnogih drugih zbog čega je prije i tijekom

liječenja potrebna redovita procjena bolesnika pri čemu posebnu pozornost treba usmjeriti na bubrežnu i jetrenu funkciju. Metotreksat je snažan teratogen i stoga je njegova primjena apsolutno kontraindicirana tijekom trudnoće i dojenja, a spolno aktivnim pacijentima se preporuča korištenje kontracepcije tijekom i barem 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. Za razliku od ciklosporina, metotreksat nije prikladan za indukcijsko liječenje i primjenjuje se isključivo u dugoročnoj kontroli psorijaze (Kaštelan i sur., 2013; www.halmed.hr).

Acitretin pripada skupini sistemskih retinoida, a indiciran u liječenju teške psorijaze koja nije pokazala zadovoljavajuć odgovor na druge oblike liječenja te kod pacijenata s palmoplantarnom pustuloznom psorijazom. Budući da je terapijska doza acitretina blizu toksičnoj, većina pacijenata, posebice u razdoblju prilagodbe doze, osjeti nuspojave od kojih su najčešće zabilježene suhoća usta, žeđ, suhoća i upala sluznice oka i nosa, heilitis, pruritus, alopecija, ljuštenje kože te povišene razine jetrenih enzima i lipida (www.halmed.hr). Doziranje je individualno, a početna doza iznosi od 0,3 do 0,5 mg/kg dnevno tijekom 3 do 4 tjedna koja se zatim po potrebi može povećati sve do maksimalne doze od 1 mg/kg tjelesne težine dnevno (Kaštelan i sur., 2013). Acitretin se najčešće koristi u kombinaciji s fototerapijom čime se postiže veća djelotvornost i bolja podnošljivost uz smanjenje doze UV zračenja. Primjena je kontraindicirana u slučaju preosjetljivosti na acitretin ili druge retinoide, kod trudnica i dojilja, teškog oštećenja jetrene ili bubrežne funkcije te u bolesnika s kronično povišenim vrijednostima lipida u krvi (www.halmed.hr).

Ciklosporin je ciklički polipeptid koji djeluje imunosupresivno na T-limfocite inhibirajući sintezu interleukina 2 i IFN- γ , citokina uključenih u patogenezu psorijaze, a primjenjuje se u indukcijskom liječenju srednje teške do teške plak psorijaze. Preporučena početna dnevna doza iznosi 2,5–3 mg/kg tjelesne težine pri čemu je lijek potrebno primjenjivati intervalno tijekom 4 do 12 tjedana (Kaštelan i sur., 2013; Kurilić i sur., 2010). Zbog mogućih toksičnih učinaka, pacijenti ne smiju istodobno primiti fototerapiju, a potreban je oprez kada se ciklosporin kombinira s drugim lijekovima, posebice onima koji se metaboliziraju putem sustava citokroma P-450 ili djeluju kao njegovi induktori ili inhibitori kao što su blokatori kalcijevih kanala, doksiciklin, eritromicin, flukonazol, ketokonazol i drugi. Glavne nuspojave ciklosporina su nefrotoksičnost ovisna o dozi te hipertenzija blagog i umjerenog stupnja zbog čega je potrebno redovito nadziranje pacijenta mjerenjem krvnog tlaka te praćenjem kompletne krvne slike, serumskog kreatinina, ureje, natrija, magnezija i lipida (Kurilić i sur., 2010).

4.5. Biološka terapija

Biološki lijek je lijek čija se djelatna tvar proizvodi ili izlučuje iz nekog biološkog izvora (ljudskog, životinjskog ili mikrobiološkog), a u širem smislu biološkom terapijom se smatraju imunološki lijekovi, lijekovi iz ljudske krvi ili plazme, lijekovi dobiveni biotehnološkim postupcima, lijekovi za naprednu terapiju te ostali lijekovi dobiveni iz biološkog izvora (www.halmed.hr). U sklopu liječenja psorijaze, biološka terapija podrazumijeva liječenje velikim, složenim molekulama – monoklonskim protutijelima i fuzijskim proteinima koji postižu ciljano djelovanje blokiranjem specifičnih citokina ili citokinskih receptora uključenih u psorijatičnu upalu (Rønholt i Iversen, 2017). Prema smjernicama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, biološki lijekovi su indicirani za liječenje pacijenata sa srednje teškim do teškim oblikom psorijaze s vrijednostima PASI i/ili BSA većim od 15 i/ili DLQI većim od 15 te u iznimnim slučajevima kada su zahvaćeni posebni dijelovi tijela poput lica, vlasišta, dlanova, stopala, genitalne regije i noktiju (jaka zahvaćenost). Navedeni pacijenti su kandidati za biološku terapiju samo ako nisu pokazali zadovoljavajuć odgovor na najmanje dva prethodno primjenjena sustavna lijeka uključujući PUVA terapiju, metotreksat, retinoide i ciklosporin ili njihova primjena nije prikladna zbog prisutne kontraindikacije ili nepodnošljivosti. Tijekom liječenja biološkim lijekovima potrebno je procjenjivati učinkovitost terapije na temelju izračuna PASI, BSA i DLQI vrijednosti. Da bi se nastavilo, 12 do 14 tjedana nakon početka terapije potrebno je postići najmanje 50%-tno poboljšanje PASI uz poboljšanje DLQI veće od 5 bodova, a nakon 28 tjedana najmanje 75%-tno poboljšanje PASI ili najmanje 50% poboljšanje PASI uz pad DLQI vrijednosti ispod 5 (www.hzzo.hr). Prema britanskim NICE smjernicama, u slučaju neučinkovitosti, gubitka odgovora, nepodnošljivosti ili pojave kontraindikacije za primjenu prvog biološkog lijeka, potrebno je razmotriti primjenu alternativnog biološkog lijeka, a za sve daljnje korake potrebna je konzultacija sa subspecijalistom (www.nice.org.uk). Najčešće prijavljene nuspojave bioloških lijekova uključuju infekciju gornjih dišnih puteva, glavobolju, sinusitis i reakciju na mjestu injekcije, a neki od lijekova su povezani i s povećanom stopom infekcija, malignim bolestima, hematološkim te demijelinizirajućim poremećajima (Balogh i sur., 2020). Prije početka liječenja biološkim lijekom, potrebno je utvrditi postoje li kontraindikacije za njegovu primjenu te provesti niz pretraga kako bi se isključila određena stanja i bolesti, a koje su navedene u Tablici 1.

Tablica 1. Pretrage koje je potrebno provesti prije početka terapije biološkim lijekom (www.drustvo-psorijaticara.hr).

Procjena težine bolesti	Izračunavanje vrijednosti PASI, BSA i DLQI
Prisustvo kontraindikacija za određeni lijek	Detaljna anamnezu i klinički pregled
Kardiovaskularni pregled (prema potrebi)	Ehokardiogram kod zatajanje srca NYHA stadija I i II
Neurološki pregled (prema potrebi)	Isključiti prisustvo demijelinizirajućeg poremećaja
Infekcije	Prisustvo rizičnih faktora za tuberkulozu; anamneza spolnih bolesti, anamneza uzimanja droge i transfuzija krvi, postojeća akutna ili kronična infekcija
Maligne bolesti	Postojeće i preboljele maligne bolesti
Procjena latentne tuberkuloze	Quantiferon TB test
Pretrage krvi	Kompletna krva slika, kreatinin, urea, elektroliti, jetreni enzimi, hepatitis B i C, HIV, autoantitijela
Urin	Pregled urina, test na trudnoću
Radiologija	Rendgen srca i pluća

Uz originalne biološke lijekove, u primjeni su i bioslični lijekovi (biosimilari) kojima je dokazana sličnost u pogledu kakvoće, biološke aktivnosti, sigurnosti i djelotvornosti s odobrenim izvornim biološkim lijekom, a prednost im je povoljnija cijena (www.halmed.hr).

4.5.1. Antagonisti faktora nekroze tumora alfa (TNF- α)

Faktor nekroze tumora alfa (TNF- α) je član TNF superporodice koja se sastoji od najmanje 19 citokina koji reguliraju niz bioloških aktivnosti kao što su upala, apoptoza, metabolizam i proizvodnja kemokina, a izlučuju ga različite stanice uključujući makrofage, limfocite, endotelne stanice, fibroblaste, neurone, stanice masnog i mišićnog tkiva (Campanati i sur., 2019). Kod psorijaze i psorijatičnog artritisa, u koži i zglobovima dolazi do prekomjernog lučenja TNF- α koji vezanjem na TNF α receptore tipa 1 i 2 (TNFR1 i TNFR2) dovodi do povećane ekspresije adhezijskih molekula te kemokina i citokina poput IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1 i VEGF-a što naposljetku dovodi do prekomjernog obnavljanja kože i/ili oštećenja zglobnog tkiva (Nast i sur., 2012; www.psoriasis.org). Primjena anti-TNF lijekova kontraindicirana je u bolesnika s anamnezom reakcije preosjetljivosti na lijek, pacijenata s kongestivnim zatajenjem

srca NYHA klase III ili IV te onih s aktivnom tuberkulozom ili drugim teškim infekcijama (Gerriets i sur., 2020). Relativne kontraindikacije uključuju latentu tuberkulozu, maligne i limfoproliferativne poremećaje, povijest rekurentnih ili teških infekcija, lokaliziranih infekcija i stanja predisponirajućih za infekcije. Potreban je dodatan oprez kod bolesnika koji žive u geografskim područjima u kojima su raširene tuberkuloza i histoplazmoza, kod pacijenata s psorijazom i popratnim sistemskim eritemskim lupusom ili multiplom sklerozom te pacijenata koji su bili izloženi više od 200 tretmana PUVA terapije (Nast i sur., 2020). Antagonisti TNF- α se većinom dobro podnose, a najčešće nuspojave, koje se javljaju u više od 10% pacijenata uključuju glavobolju, reakciju na mjestu primjene, osip, anemiju, blago povišene vrijednosti jetrenih transaminaza, infekcije gornjih dišnih puteva, sinusitis, kašalj, faringitis, proljev, mučnina i bol u trbuhu. Međutim, postoji rizik od puno ozbiljnijih nuspojava kao što su teške bakterijske, virusne, gljivične ili druge infekcije i reaktivacija postojećih, povećan rizik od određenih malignih bolesti kao što su limfom i tumor kože te demijelinizirajućih poremećaja poput multiple skleroze i encefalitisa (Gerriets i sur., 2020). Stoga je ključno prije, tijekom i nakon terapije antagonistima TNF- α kontinuirano i pomno nadzirati stanje pacijenta te ga educirati o važnosti prijavljivanja bilo kakvih znakova infekcije, poput vrućice, umora, gubitka tjelesne težine i drugih znakova i simptoma infekcije (Gerriets i sur., 2020; www.ema.europa.eu). Pacijenti koji primaju anti-TNF lijekove se zbog rizika od ozbiljnih infekcija ne smiju cijepiti živim cjepivima i stoga je potrebno osigurati da pacijent primi sva potrebna živa cjepiva prije početka liječenja. Zbog istog rizika je u slučaju većih operacija, poput operacija zamjene kuka ili koljena, potrebno privremeno prekinuti terapiju antagonistima TNF- α te pomno nadzirati stanje bolesnika (Gerriets i sur., 2020). Iako se koriste u liječenju psorijaze, primjena antagonista TNF-alfa može, paradoksalno, potaknuti razvoj psorijaze što se događa kod 1,5-5% pacijenata. Smatra se da bi povećana proizvodnja interferona alfa mogla biti uzrok ovoj nuspojavi, a novonastale psorijatične lezije mogu se liječiti lokalnim ili konvencionalnim sistemskim antipsorijatičnim terapijama i/ili prelaskom na drugu biološki lijek, po mogućnosti iz druge klase (Nast i sur., 2020). Zbog povećanog rizika od ozbiljnih infekcija, ne preporuča se istodobna primjena antagonista TNF-alfa s drugim biološkim lijekovima i antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti kao što su anakinra i abatacept (www.ema.europa.eu).

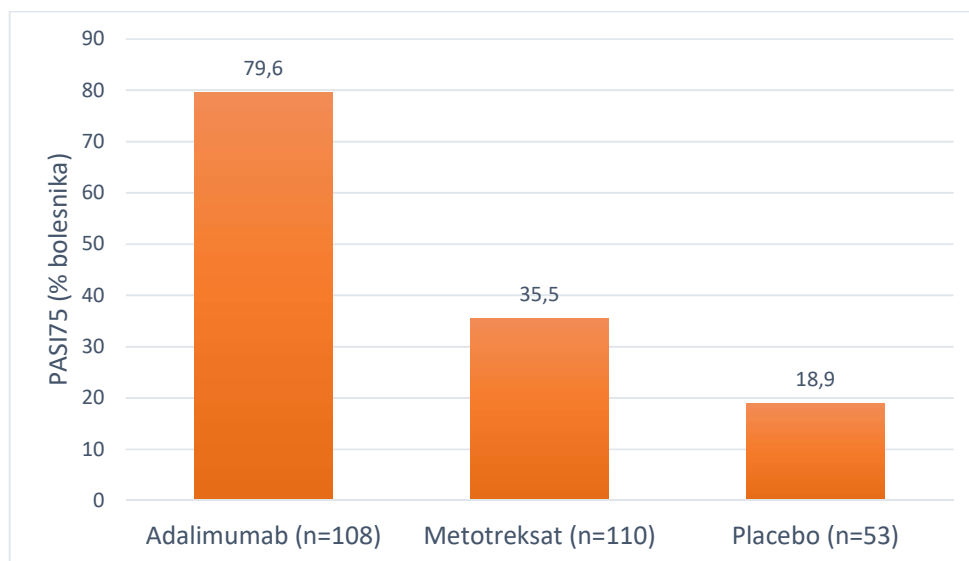
Etanercept (*Enbrel, Benepali, Erelzi, Nepexto*) je dimerni, topljivi fuzijski protein koji je prvi put sintetiziran početkom 1990-ih godina, a testiran na ljudima 1992. godine. Sastoji se od

ekstracelularnog veznoj dijela p75 TNF- α receptora spojenog s Fc fragmentom ljudskog IgG1. S visokim afinitetom veže topljivi i na membranu vezani TNF-alfa te neutralizira njegove učinke čime utječe na migraciju neutrofila, sazrijevanje dendritičkih stanica i T-limfocita te smanjuje prekomjerno lučenje proupalnih citokina (Campanati i sur., 2020). Etanercept je prvi TNF- α inhibitor koji je najprije odobren od strane FDA, a kasnije i EMA-e za liječenje psorijaze u odraslih pacijenata, a trenutno je indiciran i u liječenju kronične teške plak psorijaze u djece i adolescenata od navršene 6. godine života (Campanati i sur., 2020; www.ema.europa.eu). Etanercept se primjenjuje u obliku supkutane injekcije u područje nadlaktice, natkoljenice i trbuha, a preporučena početna doza iznosi 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno. Iznimno, u težim slučajevima te kod pacijenata prekomjerne tjelesne težine početna doza se može povisiti na 50 mg dva puta tjedno, ali najdulje u trajanju od 12 tjedana. Nakon 12 tjedana procjenjuje se učinkovitost i donosi odluka o prekidu ili nastavku liječenja (Kaštelan i sur., 2013). Nakon 12 tjedana terapije, značajno veći udio pacijenata liječenih etanerceptom u dozi 25 mg 2 puta tjedno (34%) te etanerceptom u dozi 50 mg 2 puta tjedno (49%) postiglo je PASI 75 u usporedbi s pacijentima koji su primali placebo (3%) (Segaert, 2020). Smatra se da među antagonistima TNF-alfa etanercept ima najmanji potencijal za razvoj imunogeničnosti odnosno razvoj protutijela na lijek čime se smanjuje rizik od gubitka terapijskog odgovora kao i mogućnost reakcija na mjestu primjene. Na temelju rezultata ukupno 68 ispitivanja u kojima je sudjelovao 14651 pacijent, antitijela na lijek razvila su se u 25.3% pacijenata liječenih infliksimabom, 14.1% liječenih adalimumabom, 6.9% liječenih certolizumabom, 3.8% liječenih golimumabom i 1.2% pacijenata liječenih etanerceptom (Thomas i sur., 2015). Poluvrijeme eliminacije etanercepta iznosi 4,3 dana što je kraće u usporedbi s drugim antagonistima TNF-alfa zbog čega etanercept zahtijeva nešto češću primjenu, ali se također brže eliminira što može biti povoljno u slučaju ozbiljnih nuspojava poput infekcija (Segaert, S., 2009). Prema ispitivanju provedenom od strane Kircik i sur. na 86 pacijenata, kombinacija etanercepta (50 mg 2 puta tjedno) s 12-tjednim režimom fototerapije UVB zračenjem može rezultirati bržim zacjeljivanjem psorijatičnih lezija (Nast i sur., 2012). Nisu primijećene interakcije etanercepta s glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfasalazina), nesteroidnim protuupalnim lijekovima, analgeticima ni metotreksatom. Kombinacija etanercepta i sulfasalazina može dovesti do značajnoj smanjenja broja leukocita te je stoga potreban oprez pri njihovoj istodobnoj primjeni (www.ema.europa.eu). Za razliku od infliksimaba, adalimumaba i certolizumaba, etanercept nije odobren u liječenju Crohnove bolesti koja se javlja kao čest komorbiditet kod pacijenata koji boluju od psorijaze te stoga nije prvi izbor kod

takvih pacijenata budući da postiže slabiju učinkovitost (Kaushik i Lebwohl, 2019). Etanercept prolazi kroz placentu te kao i ostali antagonisti TNF-alfa može utjecati na normalne imunološke odgovore djeteta i stoga se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno. Zbog nedovoljno podataka o kliničkom utjecaju na dojenčad, njegova primjena u dojilja se ne preporuča odnosno potrebno je donijeti odluku o prekidu dojenja ili prekidu liječenja etanerceptom, ovisno o procijenjenim koristima i rizicima za majku i dijete (www.ema.europa.eu).

Adalimumab je rekombinantno, humano monoklonsko IgG1 protutijelo koje s visokom specifičnošću i afinitetom veže topljivi i na membranu vezani TNF-alfa sprječavajući njegovo vezanje na p55 i p75 receptore i blokirajući biološki učinak (Nast i sur., 2012) Adalimumab se primjenjuje u liječenju niza bolesti, međuostalom i u liječenju umjerene do teške plak psorijaze kod odraslih pacijenta koji zadovoljavaju već ranije opisane kriterije za primanje biološke terapije. Studija provedena na 114 pedijatrijskih bolesnika pokazala je da je veći broj pacijenata liječenih adalimumabom pokazao pozitivan odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI75) u usporedbi s liječenima metotreksatom. Stoga se adalimumab može primjenjivati u djece i adolescenata u dobi od 4 ili više godina, ali samo u slučaju teškog oblika plak psorijaze koja nije regirala na topikalnu terapiju i foterapiju ili kada pacijenti nisu prikladni kandidati za istu (www.ema.europa.eu). Adalimumab se primjenjuje supkutanom injekcijom, a preporučena početna doza u odraslih pacijenta iznosi 80 mg. Tjedan dana nakon prve doze slijedi doza od 40 mg koja se zatim ponavlja svaka 2 tjedna, a nakon 16 tjedana je potrebno procijeniti učinkovitost i razmotriti opravdanost nastavka liječenja (www.ema.europa.eu). Tijekom kliničkih ispitivanja, protutijela na lijek zabilježena su u približno 8% odraslih i 13% pedijatrijskih pacijenata. Istraživanja su pokazala da konkomitantna primjena metotreksata s adalimumabom, kao i infliksimabom, smanjuje rizik od imunogeničnosti te smanjuje klirens tih lijekova čime se povećava njihova djelotvornost. Adalimumab je pogodan za dugotrajno liječenje psorijaze i visoko je učinkovit što je potvrdilo nekoliko nasumičnih, dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja (REVEAL, CHAMPION, REACH, Psoriasis study IV). Adalimumab (primijenjen supkutano u dozi od 40 mg svaka 2 tjedna, nakon početne doze od 80 mg) je pokazao značajno veću učinkovitost u ublažavanju znakova i simptoma psorijaze u odnosu na placebo i metotreksat (primijenjen u dozi od 7,5 mg do 24 mg jednom tjedno) nakon 16 tjedana liječenja (Slika 4). Također, na temelju mjerenja indeksa kvalitete života (DLQI) zaključeno je

da je adalimumab povezan sa značajno većim poboljšanjima u kvaliteti života pacijenata s plak psorijazom u usporebi s placebom i metotreksatom (Croom i McCormack, 2009).

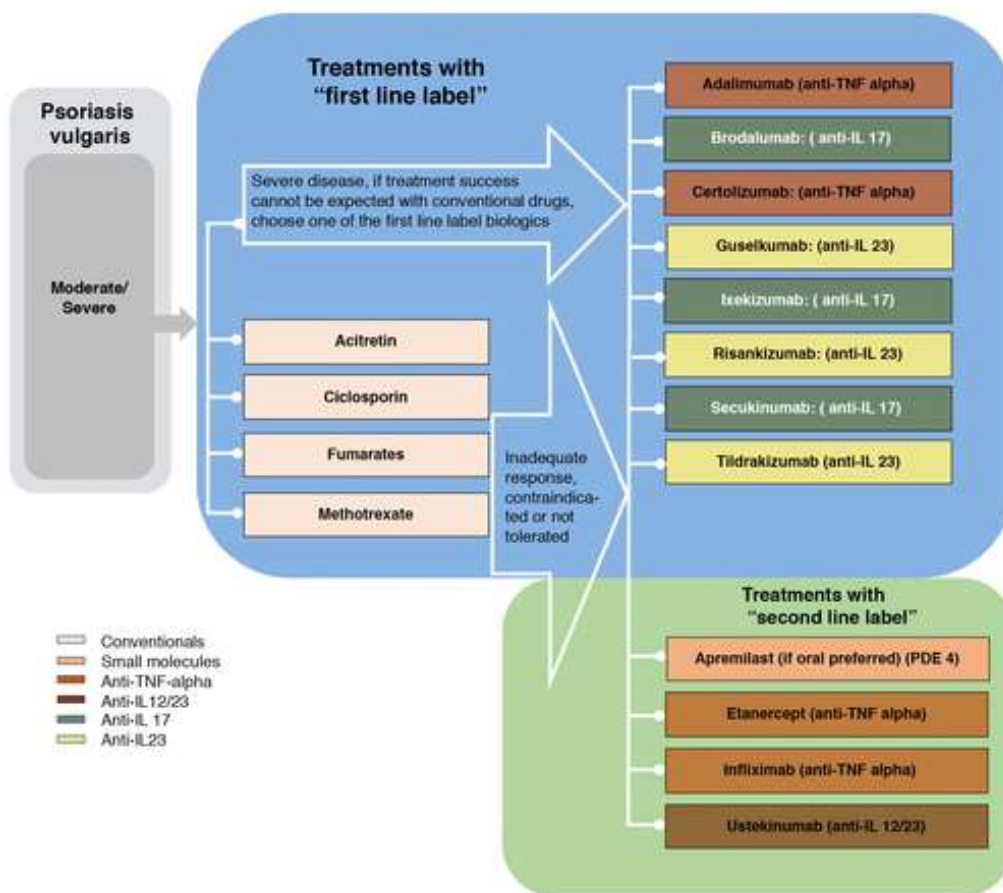


Slika 4. Ispitivanje Ps II (CHAMPION) - Rezultati djelotvornosti u 16. tjednu (www.ema.europa.eu).

Prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA) adalimumab se svrstava u kategoriju B rizika primjene u trudnoći. Unatoč tome što postoje podaci prikupljeni na približno 2100 trudnica izloženih adalimumabu koji ne ukazuju na povećanu stopu malformacija u novorođenčeta, kliničko iskustvo je i dalje nedostavno te primjenu adalimumaba u trudnica se treba uzeti u obzir samo ako je to posve neophodno. Primjena adalimumaba tijekom dojenja se smatra sigurnom budući da se u vrlo niskim koncentracijama izlučuje u majčino mlijeko (0,1% do 1% koncentracije u serumu majke) nakon čega se proteolitički razgrađuje u gastrointestinalnom traktu dojenčeta i posljedično ima nisku bioraspoloživost (www.ema.europa.eu). Na tržištu je dostupan originalni biološki lijek zaštićenog naziva *Humira* te niz biosimilara (*Amgevita, Idacio, Hulio, Imraldi...*), a nekoliko ih se trenutno nalazi u fazama istraživanja (BCD-057, BI695501...) (www.psoriasis.org).

Infliksimab (*Remicade, Remsima, Inflectra, Flixabi, Zessly*) je kimerično IgG1 monoklonsko protutijelo koje se visokom specifičnošću i afinitetom veže na topljivi i transmembranski oblik TNF- α . Odobren je za liječenje psorijatičnog artritisa te umjereno teške do teške plak psorijaze u odraslih bolesnika pri čemu je pokazao učinkovitost u indukcijskom liječenju i kao terapija

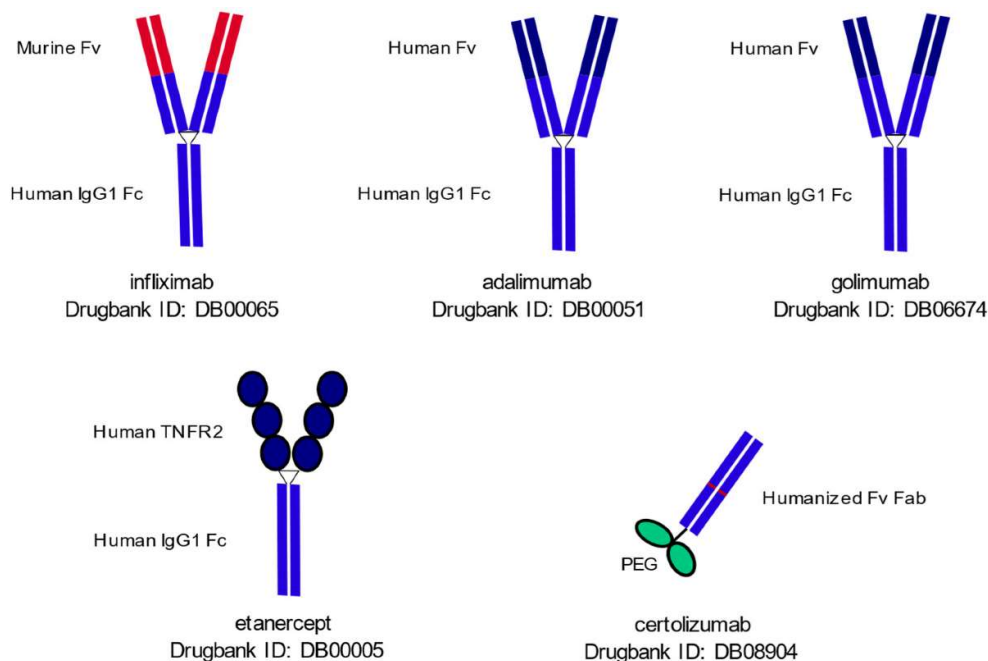
održavanja (Subedi i sur., 2019; www.ema.europa.eu). Više kliničkih ispitivanja potvrdilo je djelotvornost infliksimaba u liječenju umjerene do teške plak psorijaze kao i značajno poboljšanje kvalitete života bolesnika. Za razliku od ostalih lijekova iz ove skupine, infliksimab se daje u obliku intravenske infuzije u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu i svakih 8 tjedana nakon toga. U slučaju nezadovoljavajućeg odgovora nakon 14 tjedana (4 doze), ne preporuča se nastavak liječenja infliksimabom. Zbog mogućnosti pojave reakcija vezanih uz infuziju (bilo koja nuspojava koja se javlja tijekom ili unutar jednog sata nakon završetka infuzije), svi pacijenti nakon primitka infliksimaba moraju biti pod nadzorom (www.ema.europa.eu). Upravo su reakcije na infuziju tijekom kliničkih ispitivanja bile najčešći razlog prekida terapije, a uočene su u približno 18% pacijenata. Većina reakcija na infuziju uključivale su blage do umjerene nuspojave poput crvenila, svrbeža, groznice ili zimice dok su se teške nuspojave kao što su anafilaktičke reakcije, konvulzije i eritematozni osip pojavile u približno 1% bolesnika (Nast i sur., 2020). Dostupne su i supkutane formulacije infliksimaba (biosimilar *Remsima*) koje pacijenti mogu samostalno primjenjivati, a daju se u dozi od 120 mg svaka 2 tjedna, kao terapija održavanja koja slijedi 4 tjedna nakon primitka dvije intravenske infuzije (www.ema.europa.eu). Početak djelovanja infliksimaba nastupa nakon 3,5 tjedna što je kraće u usporedbi s drugim biološkim lijekovima poput adalimumaba, ustekinumaba, etanercepta i alefacepta (Subedi i sur., 2019). Također, infliksimab je, kao i svi inhibitori IL-17 (iksekizumab, sekukinumab, bimekizumab i brodalumab) te inhibitori IL-23 (rizankizumab i guselkumab, ali ne i tildrakizumab), pokazao superiornost u smislu postizanja PASI90 u odnosu na ostale antagoniste TNF-alfa (adalimumab, certolizumab i etanercept) i ustekinumab. Unatoč visokoj učinkovitosti, EuroGuiDerm smjernice objavljene 2020. od strane Europske akademije za dermatologiju i venerologiju svrstavaju infliksimab u biološke lijekove drugog izbora (u slučaju neučinkovitosti, nepodnošenja ili prisutne kontraindikacije na lijekove prve linije prikazane na slici 5).



Slika 5. Preporuke za liječenje umjerene do teške plak psorijaze objavljene od strane Europske akademije za dermatologiju i venerologiju (preuzeto iz Nast. i sur., 2020; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Svi antagonisti TNF-alfa (Slika 6) mogu se kombinirati s metotreksatom no ta kombinacija je posebice korisna u slučaju infliksimaba zbog najvišeg rizika stvaranja protutijela na lijek među lijekovima ove skupine. Bitno je naglasiti da postoji mogućnost da navedena kombinacija povećava rizik od razvoja infekcija no trenutno nema dovoljno dokaza koji to potvrđuju (Nast i sur., 2020). Primjena infliksimaba tijekom trudnoće se ne preporuča, a ženama reproduktivne dobi se savjetuje primjena odgovarajuće kontracepcije tijekom te najmanje 6 mjeseci nakon liječenja. Dojenčad koja je *in utero* bila izložena infliksimabu može biti pod povećanim rizikom razvoja infekcije uključujući i ozbiljnu diseminiranu infekciju koja može rezultirati smrtnim ishodom. Primjena infliksimaba tijekom dojenja se može razmotriti budući da su u majčinom mlijeku utvrđene niske razine infliksimaba te se očekuje vrlo niska bioraspoloživost u dojenčeta (www.ema.europa.eu).

Certolizumab pegol je humanizirani antigen-vežući fragment monoklonskog protutijela veličine 50 kDa konjugiran s polietilen glikolom (PEG) u svrhu produljenja vremena polueliminacije. Ovaj biološki lijek je u rujnu 2013. godine odobren od strane FDA za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa, a u svibnju 2018. godine i za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih pacijenata. Također se primjenjuje u terapiji aksijalnog spondiloartritisa, reumatoidnog artritisa te Crohnove bolesti (www.psoriasis.org). Na tržištu je trenutno dostupan isključivo originalni biološki lijek koji se prodaje pod nazivom *Cimzia*, a primjenjuje se u obliku supkutane injekcije. Liječenje plak psorijaze započinje udarnom dozom od 400 mg koja se daje u 0., 2. i 4. tjednu liječenja nakon čega se daje doza održavanja od 200 mg svaka 2 tjedna koja se može povisiti na 400 mg u slučaju nezadovoljavajućeg odgovora (www.ema.europa.eu). Certolizumab prepoznaje i veže TNF-alfa pomoću Fab' regije, a za razliku od ostalih antagonista TNF-alfa ne sadrži Fc regiju zbog čega ne uzrokuje aktivaciju komplementa, citotoksičnosti ovisne o protutijelima kao ni interakciju s neonatalnim Fc gamma receptorima. Time se značajno smanjuje mogućnost prijenosa lijeka preko posteljice što ga čini korisnom opcijom za liječenje plak psorijaze u trudnica kod kojih su druge mogućnosti liječenja ograničene (Menter i sur., 2019).



Slika 6. Strukturne različitosti antagonista TNF-alfa (preuzeto iz Wysocki i Paradowska-Gorycka, 2022; <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Kliničko ispitivanje provedeno na 17 dojilja pokazalo je da se certolizumab u vrlo niskim koncentracijama izlučuje u majčino mlijeko i stoga se njegova primjena tijekom dojenja smatra sigurnom (www.ema.europa.eu). CIMPASI-1, CIMPASI-2 i CIMPACT su ispitivanja koja su procjenjivala učinkovitost certolizumaba u liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih pacijenata tijekom 6 mjeseci. Značajno viši postotak pacijenata liječenih certolizumab pegolom u dozi od 400 mg i 200 mg svaka 2 tjedna je postiglo PASI75, PASI90 kao i PGA vrijednost 0/1 (čista/gotovo čista koža) u usporedbi s pacijentima koji su primali placebo. Također, pacijenti liječeni certolizumabom imali su značajna poboljšanja DLQI vrijednosti. Srednje vrijednosti smanjenja (poboljšanja) DLQI vrijednosti kretale su se u rasponu od -8,9 do -11,1 (certolizumab 200 mg svaka 2 tjedna) te od -9,6 do -10,0 (certolizumab 400 mg svaka 2 tjedna) naspram -2,9 do -3,3 za placebo. U CIMPACT ispitivanju, certolizumab u dozi od 400 mg jednom u 2 tjedna se pokazao superiorniji u odnosu na etanercept u najvišoj preporučenoj dozi dok certolizumab u dozi od 200 mg primjenjenih jednom u 2 tjedna nije pokazao superiornost, ali ni inferiornost u odnosu na etanercept (Esposito i sur., 2020; www.ema.europa.eu).

Golimumab (*Simponi*) je humano monoklonsko IgG1 κ protutijelo koje veže topljivi i membranski oblik humanog TNF-alfa što rezultira smanjenjem koncentracije interleukina-6 (IL6), C-reaktivnog proteina (CRP), vaskularne adhezijeske molekule 1 (VCAM1), metaloproteinaze matriksa 3 (MMP3) i endotelnih faktora rasta. Zbog navedenog se golimumab pokazao korisnim kod različitih autoimunih bolesti uključujući reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis te ulcerozni kolitis (Love i Kavanaugh, 2018., www.drugs.com). Preporučena doza golimumaba ovisi o bolesti koja se liječi, a u liječenju psorijatičnog artritisa se primjenjuje supkutanom injekcijom u dozi od 50 ili 100 mg jedanput na mjesec, uvijek istog dana u mjesecu. Klinički odgovor se obično postiže nakon 3 do 4 doze odnosno 12 do 14 tjedana liječenja. Učinkovitost i sigurnost golimumaba u liječenju psorijatičnog artritisa ispitivala se multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom studijom (GO-REVEAL) na 405 odraslih bolesnika. Nakon 14. tjedana liječenja, 40% pacijenata liječenih golimumabom postiglo je PASI75, a u 24. tjednu se udio takvih pacijenata povećao na 56%. Unatoč postignutim poboljšanjima PASI vrijednosti kod pacijenata s psorijatičnim artritismom, još uvijek nije utvrđena sigurnost i djelotvornost golimumaba u liječenju bolesnika s plak psorijazom (www.ema.europa.eu).

4.5.2. Inhibitori interleukina 12 (IL-12) i 23 (IL-23)

Nakon spoznaje da su IL-12 i IL-23 proupalni citokini uključeni u poticanje autoimunosti i s njom povezane upale, razvijena su monoklonska protutijela koja ciljaju podjedinicu zajedničku IL-12 i IL-23, a koja se koriste u liječenju kroničnih upalnih stanja kao što su psorijaza, spondiloarthritis, upalne bolesti crijeva i multipla skleroza. IL-12 je proupalni citokin koji potiče diferencijaciju naivnih CD4 T-stanica u TH1 stanice, a sastoji se od dvije kovalentno povezane podjedinice, p35 i p40, koje zajedno tvore aktivni heterodimer p70. Podjedinica p40 prisutna je i u IL-23, citokinu koji stimulira razvoj CD4 T stanica koje potiču otpuštanje proupalnog IL-17 (Schurich i sur., 2017). U psorijatičnim lezijama zabilježene su veće koncentracije IL-12/23p40 i IL-23p19 mRNA u usporedbi s normalnom kožom dok je IL-12p35 mRNA prisutna, ali smanjena u lezijskoj koži. Također su zabilježene povišene razine citokina induciranih od strane IL-12 (kao što je IFN- γ) i IL-23 (kao što su IL-17A, IL-17F i IL-22) što ih čini dobrim terapijskim metama u liječenju psorijaze (Teng i sur., 2015). Jedini lijek iz ove skupine, ustekinumab, cilja p40 podjedinicu čime blokira učinke IL-12 i IL-23, a pokazalo se da ima zadovoljavajuću učinkovitost i sigurnosni profil. Međutim, dokazi iz nekih studija sugeriraju da je prvenstveno inhibicija IL-23, a ne i IL-12, odgovorna za djelotvornost ustekinumaba (Papp i sur., 2017).

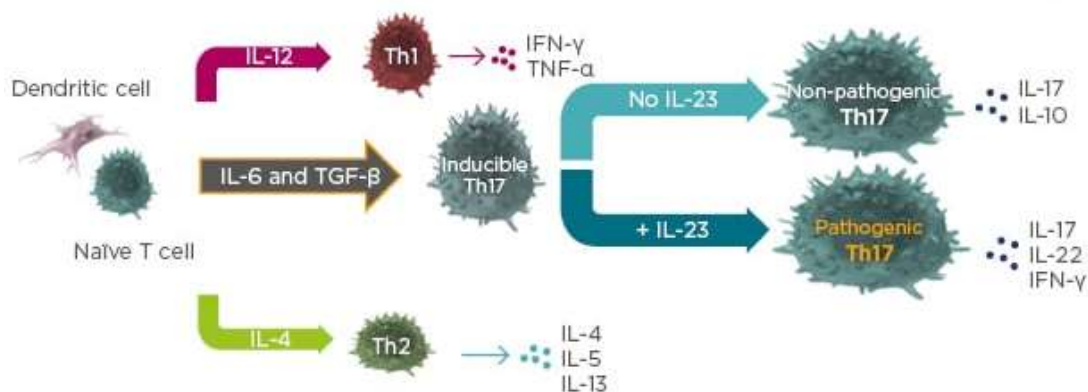
Ustekinumab (*Stelara*) je potpuno ljudsko IgG1 κ monoklonsko protutijelo usmjereno protiv IL-12 i IL-23, a indiciran je u liječenju umjereno teške do teške plak psorijaze kod odraslih i djece starije od 6 godina. U liječenju plak psorijaze i psorijatičnog artritisa ustekinumab se primjenjuje u obliku supkutane injekcije u početnoj dozi od 45 mg za odrasle pacijente dok se u djece doza određuje prema tjelesnoj masi. Prilagodba doze potrebna je i kod pacijenata tjelesne težine veće od 100 kg kojima se u svrhu povećanja djelotvornosti lijeka preporuča inicijalna doza od 90 mg. Nova doza ustekinumaba slijedi četiri tjedna nakon prve primjenjene injekcije, a nakon toga se ponavlja svakih 12 tjedana. U ispitivanjima provedenim na ukupno 1996 odraslih pacijenata, približno 69% bolesnika koji su primali ustekinumab je postiglo smanjenje simptoma psorijaze za 75% ili više nakon 12 tjedana liječenja. Visoka učinkovitost zabilježena je i u pedijatrijskoj populaciji, a dugoročnim ispitivanjima je potvrđena prikladnost ustekinumaba za dugotrajnu primjenu budući da je tijekom pet godina kontinuiranog liječenja zadržan klinički odgovor i povoljna sigurnost. Najčešće nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja su bile glavobolja i nazofaringitis dok je kao najopasnija nuspojava prijavljena ozbiljna alergijska reakcija. Primjena *Stelare* je kontraindicirana u slučaju

preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari te u prisutnosti klinički značajne, aktivne infekcije poput tuberkuloze. S obzirom na imunosupresivno djelovanje, potreban je oprez pri propisivanju ovog lijeka pacijentima s malignom bolešću te kroničnom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi. S obzirom na nedostatne podatke o utjecaju ustekinumaba na plodnost kod ljudi i sigurnost primjene tijekom trudnoće, preporuka je izbjegavati njegovu primjenu kod trudnica, a ženama fertile dobi savjetovati uzimanje odgovarajuće kontracepcije. (www.ema.europa.eu). CLEAR ispitivanjem utvrđena je slabija učinkovitost ustekinumaba primjenjenog u uobičajenoj preporučenoj dozi u usporedbi sa inhibitorom IL-17, sekukinumabom, primjenjenim u dozi od 300 mg. Nakon 16 tjedana liječenja, PASI90 postiglo je 79% pacijenata liječenim sekukinumabom u odnosu na 57,6% pacijenata liječenih ustekinumabom. U studiji faze III, IXORA-S, ustekinumab je također pokazao inferiornost u odnosu na drugi inhibitor IL-17, iksekizumab. U 12. tjednu liječenja, 90%-tno poboljšanje simptoma postignuto je kod 72,8% pacijenata liječenih iksekizumabom u usporedbi s 42,2% bolesnika liječenih ustekinumabom (Menter i sur., 2019). Budući da liječenje ustekinumabom aktivno suzbija rad imunskog sustava, bolesnicima koji ga primaju ne preporuča se istovremena primjena živih virusnih ili bakterijskih cjepiva. Nema dovoljno ispitivanja o istovremenoj primjeni s drugim lijekovima no budući da inhibicija IL-12 i IL-23 ne utječe na aktivnost CYP 450 enzima *in vitro*, ne očekuju se značajne interakcije ustekinumaba s lijekovima supstratima tih enzima (Nast i sur., 2020; www.ema.europa.eu).

4.5.3. Inhibitori interleukina 23 (IL-23)

Razvoju anti IL-23 protutijela prethodio je razvoj inhibitora IL-12 potaknut opažanjima da su miševi deficijentni na IL-12 p40 podjedinicu otporni na eksperimentalno inducirana autoimuna stanja uključujući induciranu paralizu, artritis, očnu bolest i različite crijevne bolesti što je sugeriralo da bi IL-12 mogao biti učinkovita terapijska meta. Međutim, miševi deficijentni na drugu podjedinicu IL-12, p35, nisu pokazali otpornost na autoimune poremećaje, a u nekim slučajevima su zabilježena i pogoršanja simptoma bolesti. Nakon otkrića da je p40 podjedinica zajednička IL-12 i IL-23 te da samo IL-23 sadrži podjedinicu p19, utvrđeno je da su miševi s nedostatkom IL-23, a ne IL-12 otporni na eksperimentalne imunološki posredovane bolesti (Teng i sur., 2015). Nadalje, smatra se da razvoj monoklonskih protutijela koja isključivo ciljaju IL-23, ali ne i IL-12, može biti od kliničke koristi zbog moguće zaštitne uloge IL-12 u tumorigenezi. Također, na miševima oboljelim od psorijaze pokazalo se da IL-12 ima zaštitno djelovanje budući da smanjuje upalu ograničavajući infiltraciju $\gamma\delta$ T stanica koje ekspimiraju

IL-17 (Girolomoni i sur., 2019). U usporedbi s protutijelima koja ciljaju IL-17, anti-IL-23 protutijela pokazuju niži rizik razvoja određenih infekcija. Primjerice, mukokutana kandidijaza se češće viđa s inhibitorima IL-17A nego s inhibitorima IL-23, a razlog može ležati u činjenici da anti-IL-17 antitijela inhibiraju IL-17 kojeg proizvode patogene, ali i nepatogene Th17 stanice. Blokadom IL-23, sprječava se sazrijevanje inducibilnih Th17 u patogene Th17 stanice, a potiče nastajanje IL-17 iz nepatogenih, protektivnih Th17 stanica što posljedično može rezultirati povoljnijim ishodima liječenja (Slika 7) (Iversen i Bachelez H, 2018).



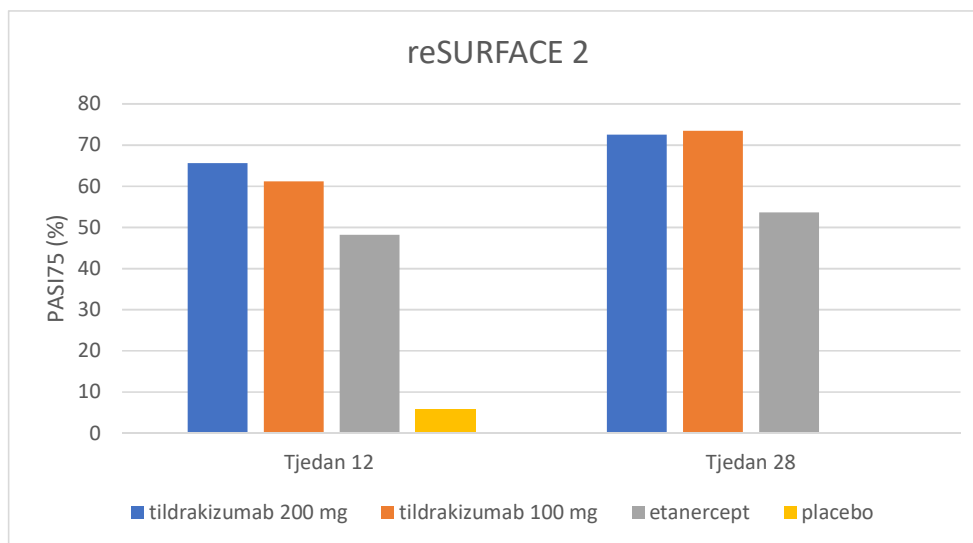
Slika 7. Utjecaj citokinskog okruženja na diferencijaciju limfocita u funkcionalne podskupine (preuzeto iz Iversen i Bachelez H, 2018; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Guselkumab (*Tremfya*) je prvi biološki lijek u klasi selektivnih inhibitora IL-23 odobren u liječenju umjerene do teške plak psorijaze, a odlikuje ga pogodan režim doziranja i izvrstan sigurnosni profil (Machado i Torres, 2018). Guselkumab je potpuno ljudsko imunoglobulinsko IgG1 lambda (IgG1 λ) monoklonsko protutijelo, a preporučena doza je 100 mg u nultom i četvrtom tjednu nakon čega slijedi doza održavanja svakih 8 tjedana (Menter i sur., 2019). Prilikom injiciranja savjetuje se izbjegavati područja kože zahvaćena psorijazom, a u slučaju nezadovoljavajućeg odgovora nakon 16 tjedana potrebno je razmotriti prekid liječenja (www.ema.europa.eu). Prije početka terapije guselkumabom potrebno je isključiti prisutnost tuberkuloze i drugih aktivnih infekcija, raka kože, limfadenopatije, provjeriti laboratorijske parametre (KKS, jetreni enzimi, serumski kreatinin, status urina, test na trudnoću, CRP, hepatitis B/C, HIV) i potrebu za cjepivima, preporučiti pouzdanu kontracepciju ženama reproduktivne dobi, a tijekom liječenja pomno nadzirati pacijenta (Nast i sur., 2020). U dvijema studijama treće faze, VOYAGE 1 i 2, veći udio pacijenata koji su primali guselkumab postigao je PASI75 u usporedbi s pacijentima liječenima adalimumabom ili placebo. U VOYAGE 1 ispitivanju, stope postizanja PASI75 iznosile su 91,2% za guselkumab naspram 73,1% za

adalimumab naspram 5,3% za placebo, dok su u VOYAGE 2 udjeli iznosili 86,3% za guselkumab, 68,5% za adalimumab i 8,1% za placebo. Osim toga, u 16. tjednu liječenja, čak 70,0% pacijenata liječenih guselkumabom postiglo je PASI90 u usporedbi s 46,8% liječenih adalimumabom i 2,4% pacijenata koji su primali placebo (Menter i sur., 2019). Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja bile su infekcije gornjih dišnih puteva ($\geq 1/10$ pacijenata), a nešto rjeđe su se javile glavobolja, proljev, artralgija, reakcije na mjestu injiciranja i povišene vrijednosti transaminaza ($\geq 1/100$ i $< 1/10$). Ukupan rizik od infekcija kod pacijenata liječenih anti-IL-23 antitijelima usporediv je s drugim klasama ciljanih terapija za psorijazu, međutim, nije zabilježen povećani rizik oboljevanja od tuberkuloze (za razliku od TNF inhibitora) kao ni povećan rizik od mukokutanih infekcija kandidom (za razliku od IL-17 inhibitora) (Nast i sur., 2020; www.ema.europa.eu). Guselkumab može biti korisna opcija kod pacijenata koji neadekvatno reagiraju na ustekinumab budući da se pokazalo da može poboljšati terapijske odgovore kod takvih pacijenata, a pokazao se korisnim i u liječenju psorijaze vlasišta, noktiju i palmoplantarne plak psorijaze (Menter i sur., 2019). Dokazano je prisustvo antiguselkumab antitijela. Gordon i sur. prijavili su antitijela na guselkumab u 6% bolesnika, iako neneutralizirajuća i u niskim titrima (Machado i Torres, 2018). U VOYAGE 1 i 2 prijavljene su stope razvoja antitijela u 5,3% pacijenata do 44. tjedna i 6,6% pacijenata do 48. tjedna. Pronađena su i neutralizirajuća antitijela no nisu bila povezana s promjenama kliničkog odgovora ili razvojem reakcija na mjestu injekcije (Menter i sur., 2019).

Tildrakizumab (*Ilumetri*) je humanizirano IgG1 κ monoklonsko anti-IL-23p19 antitijelo odobreno u liječenju odraslih osoba s umjereno teškom do teškom plak psorijazom, a koji su kandidati za sistemsku terapiju. Trenutno dostupna formulacija u obliku potkožne injekcije ima dug poluvijek (25 dana) što omogućava režim doziranja svakih 12 tjedana što predstavlja prednost u dugoročnom liječenju. Preporučena doza je 100 mg u jednoj injekciji, osim u bolesnika s vrlo ozbiljnim simptomima ili bolesnika tjelesne težine veće od 90 kg kod kojih se doza može povećati na 200 mg. Četiri tjedna nakon prve doze slijedi nova doza koja se zatim ponavlja svakih 12 tjedana. Tildrakizumab se pokazao sigurnim i dobro podnošljivim s incidencijom nuspojava usporedivom s drugim inhibitorima IL-23, a najčešće zabilježene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja bile su infekcije gornjeg respiratornog trakta, glavobolja, gastroenteritis, mučnina, proljev, bol na mjestu injiciranja i bol u leđima (Sinclair i Thirthar Palanivelu, 2019; www.ema.europa.eu). Također, tijekom liječenja tildrakizumabom nije zabilježeno značajno povećanje maligniteta ili velikih srčanih nuspojava u usporedbi s

placebom kao ni specifična povezanost s pojavom ili pogoršanjem uplanih bolesti crijeva (Sinclair i Thirthar Palanivelu, 2019). U dvama glavnim kliničkim ispitivanjima, reSURFACE 1 i reSURFACE 2, u kojima je sudjelovalo ukupno 1862 bolesnika, tildrakizumab je pokazao superiornost u usporedbi s placebom i etanerceptom na temelju mjerenja PASI75, PGA, PASI90, PASI100 i DLQI vrijednosti nakon 12 i 28 tjedana liječenja (Slika 8) (www.ema.europa.eu).



Slika 8. Prikaz odnosa učinkovitosti tildrakizumaba, etanercepta i placeba u liječenju plak psorijaze na temelju udjela pacijenata koji su postigli PASI75 (www.ema.europa.eu).

Tildrakizumab se pokazao kao jak konkurent u skupini bioloških lijekova za liječenje psorijaze s obzirom na povoljan sigurnosni profil, rjeđu učestalost doziranja, zadovoljavajuću učinkovitost, nisku imunogenost i mogućnost primjene u kombinaciji s drugim terapijama (Sinclair i Thirthar Palanivelu, 2019).

Risankizumab (*Skyrizi*) je humanizirano monoklonsko IgG1 protutijelo odobreno u liječenju umjerene do teške plak psorijaze i aktivnog psorijatičnog artritisa, a trenutno se procjenjuje i u bolesnika s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom (www.abbvie.com). Primjena risankizumaba je apsolutno kontraindicirana u prisustvu klinički značajne aktivne infekcije dok relativne kontraindikacije uključuju akutne, ponavljajuće ili kronične infekcije te trudnoću i dojenje (Nast i sur., 2020). Nakon 16 tjedana liječenja 75% bolesnika koji su primali *Skyrizi* pokazalo je barem 90%-tno poboljšanje simptoma u usporedbi s 45% pacijenata na ustekinumabu i 4% pacijenata na placebo. Osim toga, u oko 86% bolesnika liječenih

risankizumabom zabilježena je čista ili gotovo čista koža (www.ema.europa.eu). Studija provedena na ukupno 327 pacijenata iz 9 zemalja koja je uspoređivala djelotvornost risankizumaba i sekukinumaba u liječenju psorijaze nije utvrdila značajne razlike u učinkovitosti s obzirom na udio pacijenata koji su postigli PASI90 u 16. tjednu (73,8% za risankizumab naspram 65,6% za sekukinumab). Međutim, u 52. tjednu liječenja rizankizumab je pokazao superiornu učinkovitost uz sličnu sigurnost i rjeđe doziranje (Warren i sur., 2020). Risankizumab se primjenjuje supkutanom injekcijom, a bolesnici ne smiju ubrizgavati lijek u područja na koži koja su osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, eritematozna, otvrdnula ili zahvaćena psorijazom. Preporučena mjesta injiciranja su bedro ili trbuh, a doza 150 mg daje se supkutano u 0. i 4. tjednu, a nakon toga svakih 12 tjedana. Risankizumab se općenito dobro podnosi i pokazao se relativno sigurnim, a nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u Tablici 2.

Tablica 2. Nuspojave risankizumaba zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja (www.ema.europa.eu).

Vrlo često ($\geq 1/10$)	infekcija dišnih putova (virusna, bakterijska ili nespecificirana), sinusitis, rinitis, nazofaringitis, faringitis, tonzilitis, laringitis, traheitis
Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	infekcije <i>tinea pedis</i> , <i>tinea cruris</i> , <i>tinea corporis</i> , <i>tinea versicolor</i> , <i>tinea manuum</i> , onihomikoza, gljivična infekcija kože, glavobolja, tenzijska glavobolja, sinusna glavobolja, pruritus, umor, astenija, reakcije na mjestu injiciranja (nastanak modrica, eritem, hematoma, krvarenje, nadraženost, bol, pruritus, reakciju, oticanje, otvrdnuće i osip)
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	folikulitis

Ukupni rezultati nekoliko kliničkih ispitivanja upućuju na sličan sigurnosni profil rizankizumaba, adalimumaba i ustekinumaba. Većina svih zabilježenih nuspojava bile su blagog do umjerenog intenziteta, a u učestalost ozbiljnih nuspojava kretala se od 2,4% za

risankizumab do 5% ustekinumab. Od ozbiljnih infekcija, u skupini koja je primala rizankizumab zabilježena su 2 slučaja celulitisa te po 1 slučaj osteomijelitisa, sepse i herpes zostera dok je u kontrolnoj skupini (placebo) zabilježen 1 slučaj celulitisa. Jedan slučaj sepse zabilježen je u skupini pacijenata liječenih adalimumabom te 1 slučaj herpes zostera u skupini koja je primala ustekinumab. Dva pacijenta liječena rizankizumabom su razvila depresiju ili samoubilačke ideje i ponašanje što je usporedivo s ostala tri oblika liječenja. Nešto veće stope pojave malignih tumora zabilježene su kod pacijenata liječenih risankizumabom, a prijavljeni su invazivni lobularni karcinom dojke, maligni melanom in situ i karcinom jednjaka (Huang i Tsai, 2020). Potencijalni nedostatak risankizumaba je visoka razina antitijela na lijek i neutralizirajućih protutijela koja su pronađena u 24%, odnosno 14% pacijenata, no u većine bolesnika nisu bila povezana s promjenama u kliničkom odgovoru ili sigurnosti (www.ema.europa.eu).

Mirikizumab (LY3074828) je humanizirano IgG4 monoklonsko protutijelo koje cilja p19 podjedinicu IL-23, a koje je prema nedavno objavljenim rezultatima OASIS-2 studije pokazalo superiornost u odnosu na inhibitor IL-17 sekukinumab u terapiji umjerene do teške plak psorijaze. U 16. tjednu liječenja udio pacijenata koji su postigli PASI90 iznosio je 74,4% za mirikizumab, a 72,8% za sekukinumab. 58,8% pacijenata liječenih mirikizumabom postiglo je PASI100 do 52. tjedna liječenja u odnosu na 42,9% liječenih sekukinumabom. Najčešće nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja bile su nazofaringitis, infekcije gornjih dišnih puteva, glavobolja, bol u leđima i artralgiya, a učestalost ozbiljnih nuspojava bila je usporediva sa sekukinumabom i drugim inhibitorima IL-23 (<2,5% nakon 16 tjedana liječenja i <6% nakon 52 tjedna liječenja). Unatoč uspješnim rezultatima treće faze kliničkih ispitivanja, američka farmaceutska tvrtka Eli Lilly je odustala od traženja odobrenja za mirikizumab u liječenju plak psorijaze te se usmjerila na njegovu primjenu u liječenju upalnih bolesti crijeva, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (www.investor.lilly.com).

4.5.4. Inhibitori interleukina 17 (IL-17)

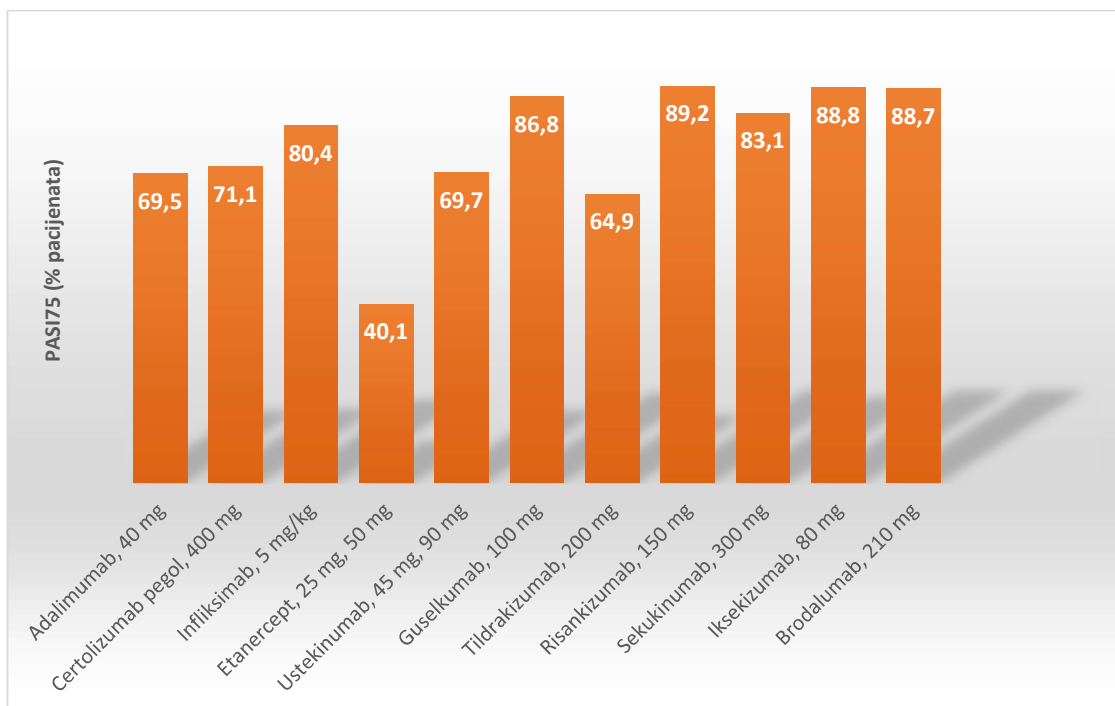
Iako je patogeneza psorijaze multifaktoriijelna, smatra se da imunološki put IL-23/Th17 igra posebno važnu ulogu u nastanku i razvoju bolesti, a IL-17A je prepoznat kao primarni efektorski citokin. Prekomjerna ekspresija IL-17A rezultira epidermalnom hiperplazijom i pretjeranim upalnim odgovorom što posljedično dovodi do nastanka kožnih plakova i razvoja sistemske upale. Uz IL-17A, porodica IL-17 citokina sastoji se od još pet članova: IL-17B, IL-

IL-17C, IL-17D, IL-17E i IL-17F. IL-17 uglavnom luče Th17 stanice, ali ga također proizvode Tc17 stanice, $\gamma\delta$ T stanice, stanice induktori limfoidnog tkiva, urođene limfoidne stanice tipa 3, prirodne stanice ubojice, mastociti i neutrofili (Ly i sur., 2019). Iako su u psorijatičnim lezijama uočene više razine IL-17C i IL-17F, IL-17A je biološki najaktivniji (do 30 puta aktivniji od IL-17F) i najpatogeniji podtip IL-17 (Ly i sur., 2019; Blauvelt i Chiricozzi, 2018). Poznato je da inhibitori-IL-17A moduliraju ekspresiju gena različitih citokina i kemokina i učinkovito čiste psorijatične lezije. Dva tjedna inhibicije IL-17A rezultirala su normalizacijom 765 gena, u usporedbi s manje od 200 u slučaju inhibicije TNF- α . Osim proupalnih učinaka, IL-17 ima važnu zaštitnu ulogu u crijevima i stoga je inhibitore IL-17A potrebno koristiti s oprezom u bolesnika s anamnezom upalnih bolesti crijeva. Blokatori IL-17A su također povezani s povećanim rizikom od mukokutane kandidijaze budući da je IL-17 ključan u obrani kože i sluznica od infekcije *Candida albicans*. Stoga je bolesnike potrebno redovito nadzirati na simptome i znakove kandidijaze, a većina pacijenata koji razviju ovu vrstu infekcije uspješno se liječi topikalnom ili oralnom antifungalnom terapijom te nije potreban prekid terapije (Blauvelt i Chiricozzi, 2018).

Sekukinumab (*Cosentyx*) je rekombinantno humano monoklonsko IgG1 κ antitijelo koje selektivno cilja IL-17A (Ly i sur., 2019). Indiciran je u liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih i djece te aktivnog psorijatičnog artritisa i aksijalnog spondiloartritisa u odraslih pacijenata. Primjenjuje se u obliku potkožne injekcije, a preporučena početna doza iznosi 300 mg svakih tjedan dana tijekom 5 tjedana nakon čega slijedi doza od 300 mg jedanput mjesečno. Doza za djecu se temelji na tjelesnoj težini, a režim doziranja je jednak kao u odrasloj populaciji (www.ema.europa.eu). Nastavak liječenja je moguć samo ukoliko je nakon 12 tjedana postignuto najmanje 50% poboljšanje PASI vrijednosti uz poboljšanje DLQI veće od 5 bodova te ukoliko je nakon 28 tjedana postignuto najmanje 75% poboljšanje PASI vrijednosti ili najmanje 50% poboljšanje PASI uz pad DLQI vrijednosti ispod 5 (www.hzzo.hr). Od nuspojava se najčešće javljaju infekcije gornjih dišnih puteva s upalom nosa i grla (nazofaringitis) i začepljenim nosom ili curenjem nosa. Infekcije su zabilježene u 47,5% bolesnika tijekom 52 tjedna liječenja od čega su ozbiljne infekcije zabilježene u svega 1,2% slučajeva. Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježeni su rijetki slučajevi neutropenije no većina takvih slučajeva bila je blaga i reverzibilna. U četirima ispitivanjima provedenima na 2403 odrasle osobe sa psorijazom, 79% pacijenata liječenih sekukinumabom je postiglo 75%-tno poboljšanje simptoma nakon 12 tjedana terapije, a njih čak 65% čistu ili gotovo čistu kožu.

Ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti sekukinumaba provedena na djeci starijoj od 6 godina s teškom psorijazom pokazala su vrlo slične rezultate (www.ema.europa.eu). Prema ERASURE i FIXTURE studijama, sekukinumab je pokazao veću učinkovitost naspram etanercepta, a prema CLEAR studiji i naspram ustekinumaba. Randomizirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje treće faze, ECLIPSE, uspoređivalo je učinkovitost i sigurnost sekukinumaba u odnosu na guselkumab što je bilo prvo međusobno usporedno ispitivanje inhibitora IL17A i inhibitora IL-23. 1048 bolesnika je bilo randomizirano na sekukinumab (300 mg u 0, 1, 2, 3 i 4 tjednu, a zatim svaka 4 tjedna) ili guselkumab (100 mg u 0. i 4. tjednu, a zatim svakih 8 tjedana). Nakon 48 tjedana liječenja utvrđena je superiornost guselkumaba nad sekukinumabom sa značajno većim udjelom pacijenata koji su postigli PASI90 u 48. tjednu (guselkumab: 84,0%, sekukinumab: 70,0%) (Ly i sur., 2019). Kao i ostali biološki lijekovi u liječenju psorijaze, sekukinumab se ne smije primjenjivati kod pacijenata s teškim infekcijama poput tuberkuloze. Iako ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak na plodnost i reprodukciju, preporuča se izbjegavati njegova primjena tijekom trudnoće i dojenja (www.ema.europa.eu).

Iksekizumab (*Taltz*) je rekombinantno, humanizirano IgG4 κ monoklonsko protutijelo koje također veže i neutralizira IL-17A. U ožujku 2016. je odobren od strane FDA u liječenju plak psorijaze kod odraslih pacijenata, a kasnije i kod djece u dobi 6 ili više godina. Daje se u obliku supkutane injekcije u dozi od 160 mg u nultom tjednu nakon čega slijedi 80 mg svaki drugi tjedan do 12. tjedna, a zatim 80 mg jedanput mjesečno. Za razliku od sekukinumaba i brodalumaba, koji su potpuno humana monoklonska protutijela, iksekizumab je humanizirano antitijelo zbog čega je potencijalno više imunogeničan i ima veći rizik gubitka terapijskog odgovora (Reddy i sur., 2016). Iksekizumab izaziva 75% smanjenje PASI vrijednosti kod 89% bolesnika nakon 12 tjedana liječenja. UNCOVER-1 i UNCOVER-2 studijama se procjenjivala djelotvornost iksekizumaba u usporedbi s etanerceptom pri čemu je značajno veći udio bolesnika liječenih iksekizumabom ostvarilo PASI 75, i to već od prvog tjedna liječenja. Nakon stavljanja lijeka u promet utvrđena je superiornost i nad ustekinumabom i guselkumabom što ukazuje da je iksekizumab jedan od najbržih i najučinkovitijih lijekova u liječenju umjerene do teške plak psorijaze (Blauvelt i sur., 2020; www.ema.europa.eu). Na slici 9 prikazan je odnos učinkovitosti različitih bioloških lijekova u terapiji psorijaze plaka s obzirom na udio pacijenata koji su postigli PASI75 u ključnim kliničkim ispitivanjima nakon 10 do 16 tjedana liječenja (Armstrong i sur., 2020).



Slika 9. Usporedba djelotvornosti bioloških lijekova u liječenju plak psorijaze na temelju stopa postizanja PASI75 nakon 10 do 16 tjedana terapije (Armstrong i sur., 2020).

U česte nuspojave iksekizumaba ubrajaju se reakcije na mjestu primjene (najčešće eritem i bol) te infekcije gornjih dišnih putova. U fazi III kliničkih ispitivanja infekcije su prijavljene u 27,2% bolesnika. Manje čestse nuspojave uključuju orofaringealnu bol, mučninu, tinea infekcije i mukokutani herpes simplex (Nast i sur., 2020). Tijekom liječenja iksekizumabom pacijenti ne smiju primati živa cjepiva, a utvrđeno je da istodobna primjena oralnih kortikosteroida, NSAID-ova, sulfasalazina ili metotreksata ne utječe na klirens iksekizumaba. Također je utvrđeno da istovremena primjena s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 ili CYP2D6 nema klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku tih lijekova (www.ema.europa.eu).

Brodalumab (*Kyntheum*) je ljudsko monoklonsko IgG2 protutijelo koje, za razliku od sekukinumaba i iksekizumaba, ne cilja IL-17 već IL-17A receptor čime blokira učinke IL-17A, IL-17F, IL-17A/F i IL-17E. Preporučena doza brodalumaba primjenjena u obliku supkutane injekcije je 210 mg jednom tjedno u prva 3 tjedna nakon čega slijedi 210 mg svaka 2 tjedna. Ukoliko se stanje ne popravi nakon 12 do 16 tjedana razmatra se prestanak liječenja (Menter i

sur., 2019). Više randomiziranih kontroliranih studija potvrdilo je djelotvornost brodalumaba u bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom. Ukupni rezultati iz AMAGINE-2 i AMAGINE-3 ispitivanja su pokazala da 86% bolesnika tijekom 12 tjedana postiže smanjenje PASI vrijednosti za 75%. Za usporedbu, u grupi koja je primala placebo PASI75 postiglo je 7% pacijenata, a u grupi koja je uzimala ustekinumab 70% pacijenata. Nadalje, 79% bolesnika liječenih brodalumabom postiglo je čistu ili gotovo čistu kožu nakon 12 tjedana dok je za placebo udio takvih pacijenata iznosio 4%, a za ustekinumab 59% (www.mediately.co/hr). Osim u terapiji plak psorijaze, brodalumab se pokazao djelotvornim u liječenju eritrodermijske psorijaze, generalizirane pustularne psorijaze te psorijaze noktiju i vlasišta, a postoje dokazi koji upućuju da je učinkovit i kod psorijatičnog artritisa (Menter i sur., 2019). Nuspojave brodalumaba slične su nuspojavama sekukinumaba i iksekizumaba, a njihov popis i učestalost su dani u tablici 3.

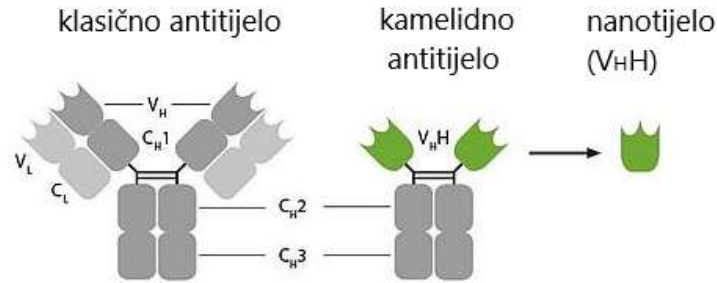
Tablica 3. Popis nuspojava brodalumaba iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka na tržište (www.mediately.co/hr).

Učestalost	Nuspojava
Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	gripa, tineja infekcije (tinea pedis, tinea versicolor, tinea cruris), glavobolja, orofaringealna bol, proljev, mučnina, artralgija, mialgija, umor, reakcije na mjestu injiciranja (eritem, bol, pruritus, stvaranje modrica, krvarenje na mjestu injiciranja)
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	kandidijaze (uključujući oralne, genitalne i ezofagealne infekcije), neutropenija, konjunktivitis
Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	anafilaktička reakcija

Posebnost brodalumaba su rijetki slučajevi suicidalnih ideja i izvršenih samoubojstva zabilježeni tijekom kliničkih ispitivanja. 4 slučaja samoubojstva i 10 slučajeva suicidalnog ponašanja su prijavljeni u ispitivanjima faze II i III među 4464 bolesnika. Većina takvih pacijenata je već ranije imala suicidalne ideje ili ponašanja i/ili depresiju. Iako nije utvrđena uzročna povezanost između liječenja brodalumabom i navedenih nuspojava, brodalumab se ne bi trebao razmatrati kao opcija liječenja u bolesnika sa poviješću samoubilačkih ideja ili ponašanja (Nast i sur., 2020; Menter i sur., 2019).

Bimekizumab (*Bimzelx*) je prvo odobreno monoklonsko protutijelo za umjerenu do tešku plak psorijazu koje selektivno inhibira IL-17A, IL-17F i IL17AF sprječavajući njihovu interakciju s receptorskim kompleksom IL-17RA/IL-17RC. *In vitro* ispitivanja su pokazala da inhibicija IL-17A i IL-17F u većoj mjeri inhibira ekspresiju gena povezanih sa psorijazom i proizvodnju citokina u usporedbi s inhibicijom isključivo IL-17A. Dostupan je u obliku otopine za injekciju koja se daje u bedro, abdomen ili nadlakticu u dozi od 320 mg u 0., 4., 8., 12., 16. tjednu i zatim svakih 8 tjedana. Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja bile su infekcije gornjih dišnih puteva koje su tijekom cijelog razdoblja liječenja u ispitivanjima faze III prijavljene u 63,2 % bolesnika. Većina tih infekcija (98,5%) su bile blage do umjerene. Česte nuspojave ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) uključivale su oralnu kandidijazu, tinea infekcije, infekcije uha, infekcije herpes simpleksom, orofaringealnu kandidijazu, gastroenteritis, folikulitis, glavobolju, dermatitis, ekcem, akne te reakcije na mjestu uboda. Kod osoba starije životne dobi je primjećena nešto veća učestalost oralne kandidijaze, dermatitisa i ekcema. Nakon 16 tjedana liječenja 92,2% pacijenata postiže PASI75, a njih 58,6% PASI100. Rezultati BE VIVID, BE READY i BE SURE ispitivanja ukazuju na veću učinkovitost bimekizumaba u svim mjerama ishoda naspram placeba, ustekinumaba i adalimumaba nakon 16 tjedana terapije. Bimekizumab je u kolovozu 2021. dobio odobrenje za stavljanje u promet u Europi, a očekuje se skoro odobrenje i od strane FDA (www.ema.europa.eu).

Sonelokimab (IL17MS3086) je trovalentno kamelidno nanotijelo koje cilja IL-17A i IL-17F, a trenutno se nalazi u fazi II kliničkih ispitivanja (Slika 10). Kamelidna protutijela potječu iz porodice sisavaca Camelidae koja uključuje ljame, deve i alpake, a građena su isključivo od teških lanaca. U odsutnosti lakih lanaca, antigen-vezujući dio (Fab regija) se reducira na samo jednu domenu koja se naziva V_HH domena (engl. Variable Domain of Heavy-chain-only antibody) ili nanotijelo. Nanotijela su nova generacija bioloških lijekova koja posjeduju veću stabilnost i bolju penetraciju u tkivima u usporedbi s klasičnim antitijelima. 76,5% pacijenata liječenih sonelokimabom u dozi od 120 mg postiže PASI 90 nakon 12 tjedana liječenja. Sigurnosni profil je sličan drugim inhibitorima IL-17, a kandidijazne infekcije su zabilježene u 17,4% pacijenata (Bellinato i sur., 2021).



Slika 10. Usporedba strukture klasičnog protutijela, kamelidnog protutijela i nanotijela (preuzeto i prilagođeno s www.chromotek.com).

Netakimab (BCD-085) je humanizirano IgG1 anti-IL-17A nanotijelo koje je u drugoj fazi kliničkih ispitivanja pokazalo terapijsku učinkovitost u liječenju plak psorijaze i ankilozantnog spondilitisa. U studiji PLANETA, netakimab je iskazao djelotvornost već u prvih nekoliko tjedana liječenja kao i povoljnu podnošljivost te sigurnosni profil. Već nakon 4 tjedna terapije pacijenti su postigli značajno smanjenje simptoma psorijaze, a učinkovitost se povećavala s nastavkom liječenja. U 52. tjednu, 95,5%, 81,8% i 65,9% pacijenata je postiglo PASI 75, 90 i 100. Sigurnosni profil netakimaba je bio usporediv s drugim inhibitorima IL-17. Preporučeni režim doziranja u bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom je 120 mg jednom tjedno tijekom prva 3 tjedna nakon čega slijedi 120 mg jednom mjesečno. Daljnja ispitivanja su u tijeku te se u narednom periodu očekuju podaci o učinkovitosti i sigurnosti pri dugotrajnoj primjeni (Puig i sur, 2020).

ABY-035 je novi bispesifični biološki agens koji cilja obje podjedinice IL-17A i albumin. ABY-035 se trenutno procjenjuje u dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj, 52-tjednoj studiji faze II (AFFIRM-35) koja uključuje 108 pacijenata s umjerenom do teškom psorijazom. Primarna mjera učinkovitosti je PASI90 nakon 12 tjedana. Iako rezultati AFFIRM-35 studije još nisu dostupni, ABY-035 se u prethodnim studijama pokazao sigurnim i podnošljivim u više doza i režima doziranja (Balogh i sur., 2020; www.clinicaltrials.gov)

4.5.5. Ostali biološki lijekovi u fazama istraživanja

Gevokizumab je monoklonsko antitijelo koje razvija korporacija XOMA, a koje specifično cilja IL-1 β . Ispituje se u liječenju niza bolesti poput metastatskog kolorektalnog i gastroezofagealnog karcinoma, karcinoma bubrega, skleritisa, acne vulgaris, dijabetesa tipa 1 i 2 i drugih. Trenutno se ne procjenjuje u liječenju plak psorijaze no postoje dokazi o njegovoj

učinkovitosti u generaliziranoj pustularnoj psorijazi. U dva pacijenta s generaliziranom pustularnom psorijazom liječenje gevokizumabom je dovelo do poboljšanja indeksa GPPASI (vrijednosti indeksa proširenosti i težine generalizirane pustularne psorijaze) za 79% i 65%. (Balogh i sur., 2020; www.clinicaltrials.gov).

Namilumab je humano IgG1 monoklonsko antitijelo koje s visokim afinitetom veže GM-CSF (faktor stimulacije granulocitno–makrofagnih kolonija) čime ga neutralizira i suzbija pretjerani upalni odgovor. Multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom i placebo kontroliranom studijom faze II NEPTUNE uspoređivala se učinkovitost namilumaba (20, 50, 80 i 150 mg) i placebo u liječenju umjerene do teške plak psorijaze. Nakon 12 tjedana liječenja PASI75 je zabilježen u svega 4-8% pacijenata. Rezultati ove studije upućuju da blokada puta GM-CSF nije održiv pristup liječenju plak psorijaze i trenutno nema kliničkih dokaza koji podržavaju GM-CSF kao moguću terapijsku metu (Balogh i sur., 2020).

Spesolimab (BI 655130) je humanizirano monoklonsko IgG1 anti-IL-36 receptor (anti-IL-36R) protutijelo. Primjenjen u pojedinačnoj dozi od 10 mg/kg tjelesne težine, spesolimab je izazvao brzo uklanjanje pustula kod 7 pacijenata s generaliziranom pustularnom psorijazom koji su imali akutni napad umjerenog do teškog intenziteta uz značajno poboljšanje i u drugim mjerama bolesti (Mrowietz i sur., 2021). Rezultati ovog istraživanja otvaraju mogućnost da blokada signalnog puta IL-36 također može biti terapijska strategija u bolesnika s plak psorijazom no potrebna su daljna ispitivanja koja bi potvrdila navedenu pretpostavku.

4.6. Male molekule

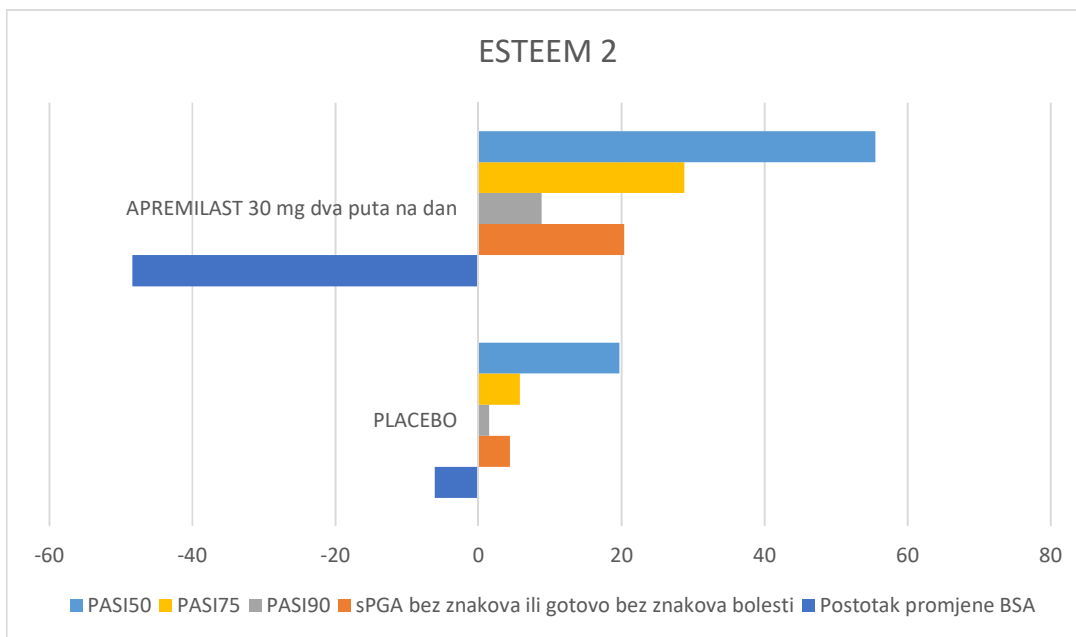
Iako su biološki lijekovi trenutno među najučinkovitijim i najsigurnijim opcijama za liječenje plak psorijaze, nisu bez nedostataka. Najčešće prijavljene nuspojave biološke terapije uključuju blaže nuspojave poput infekcija gornjih dišnih puteva, glavobolje i reakcija na mjestu primjene no zabilježene su i povećane stope ozbiljnijih nuspojava poput težih infekcija (tuberkuloza, aspergiloza), malignih bolesti (limfom, nemelanomski karcinom kože), hematoloških i demijelinizirajućih poremećaja (multipla skleroza). Nadalje, s obzirom na mogućnost razvoja neutralizirajućih protutijela, postoji mogućnost gubitka kliničkog odgovora (osobito s infliksimabom), a terapija biološkim lijekom može biti iznimno skupa za neke pacijente (s godišnjim troškovima koji mogu iznositi više od 50 000 američkih dolara). Monoklonska protutijela zahtijevaju supkutanu ili intravensku primjenu (budući da bi se razgradila u

gastrointestinalnom traktu nakon peroralne primjene) što pojedini pacijenti ne preferiraju. Zbog svih navedenih nedostataka, određeni pacijenti su bolji kandidati za terapiju drugom novom skupinom lijekova u liječenju psorijaze, malim molekulama (Balogh i sur., 2020). Za razliku od bioloških lijekova, male molekule su male molekularne mase (manje od 1000 Da), daju se oralno ili lokalno i njihov cilj je manje specifičan. Dok su mali molekularni lijekovi sposobni prijeći kroz staničnu membranu, biološki lijekovi djeluju izvan stanice ili na staničnoj površini. U usporedbi s monoklonskim protutijelima koja zahtijevaju složeni proces proizvodnje iz živih, specijaliziranih stanica, male molekule su značajno jednostavnije strukture i sintetiziraju se kemijskih putem (Rønholt i Iversen, 2017).

4.6.1. Inhibitori fosfodiesteraze 4 (PDE-4)

Inhibicija puta cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) bila je predložena kao obećavajuća terapijska strategija u liječenju psorijaze još prije više od dva desetljeća. cAMP je ključni sekundarni glasnik eksprimiran u svim stanicama uključen u regulaciju čitavog niza normalnih staničnih odgovora. Intracelularne koncentracije cAMP ovise o aktivnosti enzima adenilil ciklaze (AC) i fosfodiesteraze (PDE). Fosfodiesteraze su enzimi odgovorni za degradaciju cAMP, a od kojih je u imunološkim stanicama poput limfocita, granulocita i makrofaga najviše eksprimiran izoenzim PDE-4. PDE-4 inhibitori djeluju tako što blokadom razgradnje cAMP potiskuju stvaranje i izlučivanje upalnih citokina uključenih u patogenezu psorijaze kao što su IFN- γ , TNF- α i IL-2, IL-12 i IL-23 kao i proizvodnju superoksida te kemotaksiju. Nadalje, inhibitori PDE-4 potiču izlučivanje protuupalnih citokina poput IL-10 što u konačnici dovodi do ublažavanja psorijatične upale.

Apremilast (*Otezla*) je bio prvi oralno dostupan PDE-4 inhibitor kojeg je 2014. godine FDA, a kasnije i EMA, odobrila za liječenje umjerene do teške psorijaze plaka u odraslih bolesnika. Sigurnost i učinkovitost apremilasta u dozi od 30 mg 2 puta dnevno procjenjivala se dvijema randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima faze III, ESTEEM 1 i ESTEEM 2. Tijekom prvog razdoblja liječenja od 16 tjedana, 33,1% (ESTEEM 1), odnosno 28,8% (ESTEEM 2) pacijenata liječenih apremilastom postiglo je 75%-tno poboljšanje PASI vrijednosti (Slika 11). Zabilježena su i ostala značajna poboljšanja, primjerice u 70,8% pacijenata s početnom vrijednosti DLQI>5 postignuto je poboljšanje DLQI za više od 5 bodova (Milakovic i Gooderham, 2021).



Slika 11. Grafički prikaz kliničkog odgovora na apremilast i placebo u 16. tjednu ESTEEM 2 ispitivanja (www.mediatelly.co/hr).

Preporučena doza apremilasta je 30 mg primjenjena dvaput dnevno u razmaku od 12 sati, neovisno o hrani, a prilikom uvođenja terapije potrebna je postepena titracije doze počevši s 10 mg jednom dnevno (www.mediatelly.co/hr). Glavna prepreka primjeni apremilasta je njegova cijena, budući da je skuplji od mnogih drugih oralnih lijekova u liječenju psorijaze no još uvijek je u znatnoj mjeri jeftiniji od bioloških lijekova. Najčešće nuspojave su mučnina, gubitak težine i proljev, a obično se javljaju unutar prvih 15 dana nakon početka liječenja (Greb i sur., 2016). Potreban je poseban oprez prilikom primjene apremilasta u pacijenata u dobi od 65 godina i više budući da su takvi pacijenti pod povećanim rizikom od razvoja komplikacija. Također, zbog mogućnosti neobjašnjivog gubitka težine, potrebno je pažljivo nadzirati pothranjene pacijente, a bolesnici s poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli primati ovaj lijek. Apremilast je povezan i s povećanim rizikom od psihičkih poremećaja poput nesanice, depresije, suicidalnih ideja i ponašanja, uključujući samoubojstvo, a koji su zabilježeni kod bolesnika sa ili bez depresije u anamnezi. Zbog mogućeg smanjenja koncentracije apremilasta i posljedično gubitka kliničkog odgovora, ne preporuča se istodobna primjena s lijekovima koji su jaki induktori CYP3A4. Primjerice, kombinacija apremilasta i rifampicina je tijekom kliničkih ispitivanja rezultirala smanjenjem površine ispod krivulje koncentracija/vrijeme (AUC) apremilasta za oko 72% te smanjenjem maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) za približno 43%. Nisu zabilježene

druge kliničke značajne interakcije (www.mediatelly.co/hr). Učinkovitost apremilasta niža je od mnogih bioloških terapija no zahvaljujući peroralnoj primjeni i odsustvu povećanog rizika od infekcija i malignih bolesti predstavlja važnu terapijsku opciju kod nekih pacijenata (Greb i sur., 2016).

Roflumilast (*Daxas, Daliresp*) je selektivni PDE-4 inhibitor trenutno odobren isključivo u liječenju teške kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB). Učinak oralnog roflumilasta na psorijazu se trenutno procjenjuje studijom PSORRO koja uspoređuje učinkovitost roflumilasta u dozi od 500 mcg i placeba. Kao primarna krajnja točka ishoda definiran je udio pacijenata koji postignu PASI75 u 12. tjednu, ali rezultati još nisu dostupni. U tijeku je i ispitivanje faze IIb kojim se procjenjuje sigurnost i učinkovitost lokalno primjenjenog roflumilasta u obliku 0,3% i 0,15% kreme. Prosječna promjena u odnosu na početni PASI rezultat u 6. tjednu bila je -50,0% i -49,0% u skupini koja je liječena 0,3%-tnom odnosno 0,15%-tnom roflumilast kremom. Najčešće neželjene reakcije na roflumilast su nazofaringitis i infekcije gornjeg dišnog sustava, a učestalost gastrointestinalnih nuspojava poput mučnine i proljeve manja je od 1%, što je značajno manje nego što se obično viđa s apremilastom (Milakovic i Gooderham, 2021). Osim kreme, razvijena je i 0,3%-tna roflumilast pjena čija će se sigurnost i djelotvornost procjenjivati na 420 pacijenata s psorijazom tijela i vlasišta (www.clinicaltrials.gov).

Krisaborol (*Eucrisa*) je inhibitor PDE-4 odobren u obliku 2%-tne masti u liječenju blagog do umjerenog atopijskog dermatitisa. Učinkovitost krisaborola u plak psorijazi ispitivana je randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom studijom faze IIb u trajanju od 12 tjedana, a ispitanici su bili randomizirani na 0,5% ili 2% krisaborol mast te placebo. 2%-tna mast se pokazala kao najučinkovitija od navedenih tretmana s dobrom podnošljivošću i sigurnosnim profilom no daljnja ispitivanja nikada nisu provedena. Brojne druge studije su također ukazale na moguću djelotvornost krisaborola u liječenju psorijaze plaka, a zabilježena su i dva slučaja uspješne primjene krisaborola u psorijazi lica, intertriginoznoj psorijazi i palmoplantarnoj psorijazi (Milakovic i Gooderham, 2021).

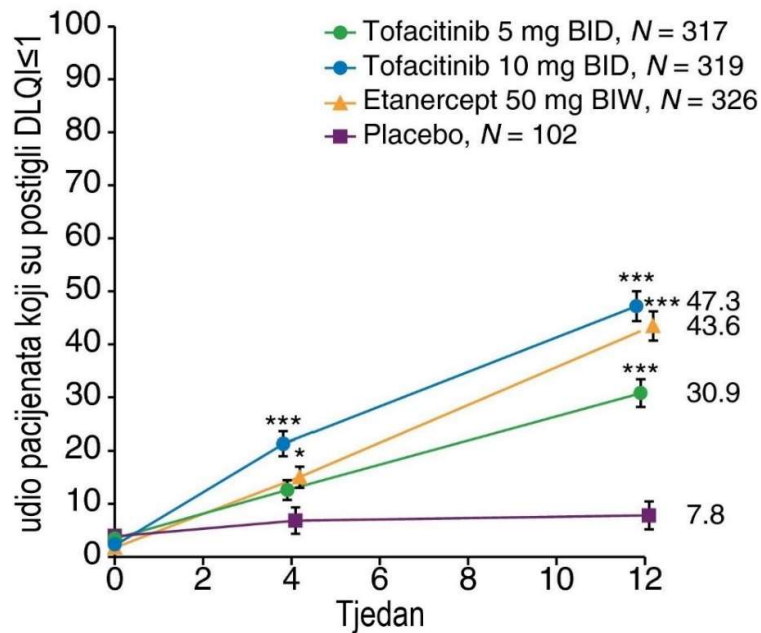
Orismilast je lijek u razvoju koji predstavlja novu generaciju PDE4 inhibitora s visokom selektivnošću za PDE4. Kako bi se minimizirala mogućnost pojave gastrointestinalnih nuspojava koje se povezuju s primjenom PDE4 inhibitora, orismilast je razvijen u obliku tablete s prilagođenim oslobađanjem. Trenutno se nalazi u fazi II kliničkih ispitivanja, a procjenjuje se

učinkovitost i sigurnost 3 različite doze u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom (www.uniontherapeutics.com; www.clinicaltrials.gov).

4.6.2. Inhibitori JANUS kinaze (JAK)

Os IL-23/Th17 se smatra ključnom u patogenezi psorijaze. IL-23 pokreće diferencijaciju Th17 stanica koje zatim proizvode IL-17 i IL-22 koji induciraju proliferaciju keratinocita i druge značajke tipične za ovu bolest. Prijenos signala IL-23 receptora ovisi o heterodimeru JAK2 i TYK2 što naglašava važnost JANUS kinaza u amplifikaciji i transdukciji signala citokina uključenih u patogenezu psorijaze i objašnjava terapijski potencijal inhibitora JAK. Obitelj JAK kinaza sastoji se od JAK1, JAK2, JAK3 i tirozin-kinaze 2 (TYK2), a od kojih je JAK3 značajnije uključena u upalu. Vežanjem liganda na IL-23 receptor dolazi do aktivacije JAK koje zatim fosforiliraju STAT molekule, a koje zauzvrat reguliraju transkripciju gena. Nekoliko oralnih malih molekula cilja ovaj put pri čemu je bitno naglasiti da JAK inhibitori prve generacije obično ciljaju dvije ili tri različite JAK kinaze i stoga imaju širi učinak, ali više nuspojava u usporedbi s novijom generacijom JAK inhibitora (npr. selektivni inhibitori TYK2) koji specifično ciljaju određenu JAK kinazu (Balogh i sur., 2020; Kvist-Hansen i sur., 2020).

Tofacitinib (*Xeljanz*) je JAK inhibitor prve generacije koji cilja JAK3, JAK2 i JAK1 te u manjoj mjeri TYK2. Najviše je proučavan JAK inhibitor za liječenje kronične plak psorijaze, a trenutno je indiciran u liječenju reumatoidnog artritisa, aktivnog psorijatičnog artritisa, ulceroznog kolitisa i juvenilnog idiopatskog artritisa. U nekoliko studija III faze, tofacitinib je imao učinkovitost od 39,5-54,3% (5 mg dvaput dnevno) i 59,2-81,1% (10 mg dvaput dnevno) u usporedbi s 5,6-12,5% za placebo u smislu postizanja PASI75 u 16 do 24. tjednu liječenja pri čemu su pacijenti azijske populacije pokazali najbolji klinički odgovor (Slika 12). Uz PASI75, liječenje tofacitinibom rezultiralo je značajnim poboljšanjima i u drugim mjerama ishoda uključujući dermatološki indeks kvalitete života (DLQI), indeks ozbiljnosti psorijaze noktiju (NAPSI) i PASI90 (Valenzuela i sur., 2016).



Slika 12. Usporedba udjela bolesnika koji su postigli DLQI \leq 1 (bez učinka psorijaze na kvalitetu života) među skupinama pacijenata liječenih tofacitinibom, etanerceptom te placebo (preuzeto i prilagođeno iz Valenzuela i sur., 2016; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tofacitinib se uglavnom dobro podnosi, a u većini studija uočene su sljedeće nuspojave: povišene razine ukupnog kolesterola, LDL-a, HDL-a i kreatin kinaze, a snižene razine hemoglobina i limfocita u krvi zbog čega je tijekom liječenja potrebno nadzirati navedene laboratorijske parametre te pratiti jetrenu funkciju. Bolesnike koji razviju hiperlipidemiju treba liječiti prema kliničkim smjernicama za liječenje hiperlipidemije. Primjena tofacitiniba kontraindicirana je u pacijenata s aktivnom tuberkulozom, ozbiljnim infekcijama, teškim oštećenjem jetre te u trudnica i dojilja. S obzirom na povećan rizik od ozbiljnih infekcija, infarkta miokarda i malignih bolesti, primjenu tofacitiniba kod osoba starijih od 65 godina treba razmotriti samo ukoliko nisu dostupne druge terapijske mogućnosti. Tofacitinib je dobio upozorenje crne kutije od strane FDA i EMA-e zbog primjećenog povećanog rizika od plućne embolije i ukupne smrtnosti u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali tofacitinib u dozi od 10 mg dvaput dnevno. Zabilježeni su ozbiljni događaji venske tromboembolije, ozbiljne i ponekad smrtonosne infekcije zbog bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih gljivičnih, virusnih ili drugih oportunističkih patogena i veliki kardiovaskularni štetni događaji. Nakon stavljanja lijeka na tržište primjećena je povećana incidencija infarkta miokarda u usporedbi s antagonistima TNF-alfa kod pacijenata s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili

starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika. Nadalje, primjena tofacitiniba se povezuje i s povećanom učestalošću malignih bolesti poput raka pluća, limfoma, raka dojke, melanoma, raka prostate i raka gušterače (Kvist-Hansen i sur., 2020; www.ema.europa.eu). Koncentracija tofacitiniba u krvi postiže maksimalnu razinu unutar 30 minuta od primjene dok poluvrijeme eliminacije iznosi 3 sata. Metabolizira se uglavnom u jetri i djelovanje mu se smanjuje tijekom istodobne primjene sa snažnim inductorima CYP3A4 (npr. rifampicin), a povećava istovremenom primjenom sa snažnim inhibitorima tog enzima (npr. ketokonazol i flukonazol). Tijekom liječenja tofacitinibom, preporuča se izbjegavati primjena drugih imunosupresivnih lijekova kao što su primjerice azatioprin, takrolimus, ciklosporin i biološki lijekovi zbog povećanog rizika od imunosupresije. Terapija tofacitinibom ne smije se započeti u slučaju aktivne infekcije, hematoloških poremećaja ili teškog oštećenja jetre (Słuczanska-Głąbowska i sur., 2021). Osim oralnog tofacitiniba, u trima kliničkim ispitivanjima testirana je i lokalna formulacija na ukupno 628 pacijenata s plak psorijazom. Unatoč povoljnom sigurnosnom profilu, rezultati studije su pokazali tek skromno poboljšanje simptoma bolesti (Nogueira i sur., 2020). S obzirom na potencijalno ozbiljne štetne učinke, FDA je zasad odbila odobrenje tofacitiniba u liječenju plak psorijaze (Kvist-Hansen i sur., 2020; www.ema.europa.eu).

Deukravacitinib (BMS-986165) je prvi u klasi, oralni, selektivni TYK2 inhibitor koji se za razliku od drugih JAK inhibitora ne veže na vezno mjesto ATP-a unutar katalitičke domene već na regulatornu domenu TYK2 što mu osigurava veću selektivnost. Randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija faze II pokazala je da u 12. tjednu 75% pacijenata liječenih deukravacitinibom u dozi od 12 mg dnevno postiže barem 75%-tno poboljšanje simptoma. Od nuspojava su se najčešće javili nazofaringitis, glavobolja, proljev, mučnina i infekcije gornjeg dišnog sustava (Bellinato i sur., 2021). Rezultati ispitivanja 3. faze (POETYK PSO-1 i POETYK PSO-2) upućuju na superiornost deukravacitiniba u usporedbi s apremilastom u postizanju PASI 75 i sPGA 0/1 u 16. i 24. tjednu. U 16. tjednu, 58,7% i 53,6% pacijenata koji su primali deukravacitinib postiglo je PASI75 u odnosu na 35,1% i 40,2% pacijenata liječenih apremilastom. Uz POETYK PSO-1 i POETYK PSO-2, Bristol Myers Squibb procjenjuje deukravacitinib u 3 druge studije faze III: POETYK PSO-3, POETYK PSO-4 i POETYK PSO-LTE. Osim u psorijazi, ispituje se njegova primjena u liječenju drugih imunološki posredovanih bolesti uključujući psorijatični artritis, lupus i upalnu bolest crijeva (<https://news.bms.com>).

Ruksolitinib je inhibitor JAK1/JAK2 čija se primjena u obliku kreme ispituje u liječenju psorijaze. Primjena 1,0%-tne ili 0,5%-tne kreme jednom dnevno ili 1,5% kreme dvaput dnevno uspoređivana je s 0,005%-tnom kremom kalcipotriena te 0,05%-tnom kremom betametazon dipropionata tijekom 28 dana pri čemu je ruksolitinib pokazao kliničku učinkovitost u terapiji psorijaze te nije bio inferioran u odnosu na druga dva tretmana. U drugoj studiji, provedenoj na 25 pacijenata, primjena rukosolitiniba rezultirala je smanjenjem epidermalne hiperplazije u većine bolesnika. Korištena je 1,0% ili 1,5% krema ruksolitinib fosfata primjenjena jednom ili dva puta dnevno tijekom 28 dana na 2-20% površine tijela. Psorijatske lezije su ocijenjivane na skali od 0-4 za eritem, debljinu i ljuštenje, a aktivnost bolesti kod svakog pacijenta procijenjena je PGA skalom. Sistemska apsorpcija bila je minimalna te nisu zabilježene značajnije nuspojave (Słuczanska-Głąbowska i sur., 2021).

Brepocitinib (PF-06700841) je oralni selektivni TYK2 i JAK1 inhibitor koji cilja signalizaciju više citokina uključujući IFN, IL-6, IL-12, IL-21, IL-22 i IL-23. U nedavnom ispitivanju prve faze, PF-06700841 se dobro podnosio pri pojedinačnim dozama do 200 mg jednom dnevno kod zdravih osoba i do 100 mg jednom dnevno kod bolesnika s psorijazom. Nakon 12 tjedana liječenja zabilježeno je znatno smanjenje PASI odgovora, a najveća promjena u odnosu na početnu vrijednost uočena je u skupini koja je primala 30 mg brepocitiniba jednom dnevno u kontinuitetu. U toj skupini zabilježen je i najviši udio pacijenata koji su postigli PASI75 i PASI90 (86,2% i 51,7 % pacijenata). Najčešće nuspojave povezane s liječenjem brepocitinibom su bile glavobolja, psorijaza, infekcije gornjeg respiratornog trakta, mučnina i umor. 5 pacijenata doživjelo je ozbiljne nuspojave od čega se smatra da su njih 3 (anemija, upala pluća i sepsa) povezane s liječenjem. Zaključno, brepocitinib se dobro podnosio pri svim dozama i režimima doziranja bez zabilježenih tromboembolijskih događaja ili infekcija herpes zoster virusom što je očekivana nuspojava JAK inhibitora (zbog potencijalne supresije IFN-a tipa I, citokina koji igra važnu ulogu u obrani od virusa). Međutim, potrebna su daljnja ispitivanja dugoročne učinkovitosti i sigurnosti primjene ovog lijeka u pacijenata s plak psorijazom. Uz oralni oblik, ispituje se i topikalna formulacija u obliku kreme (Forman i sur., 2020; <https://clinicaltrials.gov>).

Ropsacitinib (PF-06826647) je oralni, dvostruki inhibitor TYK2/JAK2. U dvijema ispitivanjima faze II na zdravim dobrovoljcima i pacijentima s umjerenom do teškom plak

psorijazom ropsacitinib se dobro podnosio uz prihvatljiv sigurnosni profil. Od nuspojava su najčešće zabilježene povećane razine kreatinina i alanin aminotransferaze te glavobolja, a nisu prijavljeni slučajevi ozbiljnih nuspojava, smrti, smanjenja doze ili privremenih prekida liječenja. Unatoč dobrim rezultatima već nakon 4 tjedna liječenja, Pfizer je obustavio daljnja ispitivanja PF-06826647 u liječenju psorijaze, a odluka je vjerojatno potaknuta trenutnom zabrinutošću oko toksičnosti JAK inhibitora (Krueger i sur., 2022; <https://www.evaluate.com>).

Pet drugih JAK inhibitora je također ispitivano kao moguća terapija za psorijazu: peficitinib (pan-JAK inhibitor), solcitinib (inhibitor JAK1), baricitinib (inhibitor JAK1 i JAK2), itacitinib (inhibitor JAK1) i abrocitinib (inhibitor JAK1). Učinkovitost ovih lijekova bila je slična ili inferiorna od one tofacitiniba, a u većini studija su primjećene slične promjene laboratorijskih parametara. Sve studije provedene na ovim lijekovima bile su studije faze II i prema trenutačnim saznanjima ne planiraju se daljnja ispitivanja vezana uz liječenje psorijaze (Kvist-Hansen i sur., 2020; Nogueira i sur., 2020; <https://clinicaltrials.gov>).

4.6.3. Esteri fumaratne kiseline

Dimetil fumarat (DMF) je oralni prolijek, ester fumaratne kiseline, koji *in vivo* prelazi u aktivnu sastavnicu, monometilfumarat. U Europi je 2017. godine za liječenje psorijaze odobren *Skilarence*, lijek koji sadrži samo DMF dok je u Njemačkog registrirana i mješavina DMF-a i 3 soli etilhidrogenfumarata (*Fumaderm*). Mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen no smatra se da su protuupalno i imunomodulatorno djelovanje posljedica interakcije s intracelularnim reduciranim glutationom koja dovodi do inhibicije transkripcijske aktivnosti nuklearnog faktora kappa B (NF- κ B). Također, smatra se da DMF potiče pomak Th stanica iz Th1 i Th17 u Th2 fenotip, smanjuje stvaranje upalnih citokina, inhibira proliferaciju keratinocita te smanjuje ekspresiju adhezijskih molekula. Nakon 16 tjedana liječenja, 33% bolesnika liječenih DMF-om postiglo je PGA rezultat „čisto“ ili „gotovo čisto“, a njih 37,5% PASI75. U svrhu poboljšanja podnošljivosti, liječenje se započinje primjenom niske doze koja se kasnije postepeno povećava, a maksimalna dopuštena dnevna doza je 720 mg. Najčešće nuspojave uključuju probavne smetnje (dijareja i povećana učestalost stolice) i navale crvenila. Zabilježeni su slučajevi leukocitopenije, limfocitopenije i eozinofilije i stoga je prije i tijekom liječenja potrebno provjeravati kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku. *Skilarence* je kontraindiciran tijekom trudnoće i dojenja budući da su ispitivanja na životinjama utvrdila

reproduktivnu toksičnost, a nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko (Nast i sur., 2020; www.ema.europa.eu).

4.6.4. Agonisti adenozijskih A3 receptora (A3AR)

Adenozin je endogeni purinski nukleozid koji se, nakon što se oslobodi iz stanica ili formira izvan stanica, veže na jedan od 4 tipa adenozijskih receptora (A1, A2A, A2B i A3). Svi članovi ove obitelji receptora su G spregnuti receptori, a ekprimirani su na površini imunskih stanica. Posljednjih godina A3 adenozijski receptor predložen je kao moguća i vrlo obećavajuća terapijska meta u terapiji psorijaze. Trenutno se ispituje primjena agonista A3AR u nekoliko bolesti uključujući reumatoidni artritis, psorijazu, glaukom i hepatocelularni karcinom. Dosadašnji rezultati pokazuju zadovoljavajuću sigurnost i učinkovitost (Borea i sur., 2015; Festugato, 2015).

Piklidenoson (CF101) je oralni, visokospecifični agonist A3 adenozijskog receptora spregnutog s Gi proteinom. Protuupalni učinci piklidenosona posredovani su smanjenjem regulacije signalnog puta NF- κ B te posljedično inhibicijom TNF- α . Piklidenoson razvija CanFite BioPharma i trenutno je u trećoj fazi kliničkih ispitivanja u liječenju umjerene do teške psorijaze plaka. Tijekom kliničkog istraživanja faze IIa, 75 ispitanika bilo je randomizirano na 1-, 2- ili 4 mg piklidenosona 2 puta dnevno ili placebo. Rezultati su pokazali da je samo skupina koja je primala 2 mg piklidenosona postigla značajnije poboljšanje u odnosu na placebo s obzirom na srednju promjenu PASI vrijednosti u 8. i 12. tjednu. PASI50 postiglo je 35,3% od 17 pacijenata liječenih dozom od 2 mg, od kojih je 1 ispitanik pokazao poboljšanje od 73%, a 1 je postigao PASI90. Učestalost nuspojava iznosila je 58,3%, 17,6% i 13,3% redom za skupine liječene s 1-, 2- i 4 mg piklidenosona u usporedbi s 21,1% u skupini koja je primala placebo. Većina prijavljenih nuspojava su bile blagog do umjerenog intenziteta (Bellinato i sur., 2021; Balogh i sur., 2020).

4.6.5. Antagonisti sfingozin-1-fosfat receptora 1 (S1PR1)

Ponesimod je prvi oralni, reverzibilni, selektivni antagonist sfingozin-1-fosfatnog receptora razvijan za liječenje umjerene do teške plak psorijaze. Blokodom S1P1 receptora, ponesimod onemogućava migraciju T-limfocita iz sekundarnih limfoidnih tkiva u cirkulaciju čime smanjuje njihovu infiltraciju u ciljne organe kao što je koža. U studiji faze II, 46% pacijenata liječenih s 20 mg ponesimoda i 48% liječenih s 40 mg ponesimoda postiglo je PASI75 nakon 16 tjedana liječenja. Nedostaci ponesimoda uključuju brz gubitak djelotvornosti nakon

prestanka uzimanja lijeka te kardiološke i pulmološke nuspojave zbog čega je primjena kontraindicirana u srčanih bolesnika. Ostale nuspojave koje se povezuju s liječenjem ponesimodom uključuju dispneju, povišene vrijednosti jetrenih enzima i vrtoglavicu (Bellinato i sur., 2021; Balogh i sur., 2020).

4.6.6. Inhibitori RAR-srodnog *orphan* receptora gamma t (ROR γ t)

ROR γ t receptor uključen je u diferencijaciju Th17 stanica, promicanje njihove proupalne funkcije te kontrolu ekspresije IL-23R i brojnih citokina uključenih u patogenezu psorijaze kao što su IL-17A, IL-17F, IL-22 i IL-26. Na životinjskim modelima primjećeno je da poremećaj signalizacije ROR γ t uzrokuje smanjenje ili potpunu eliminaciju psorijaze zbog čega blokada ovog puta predstavlja atraktivnu terapijsku strategiju.

Vimirogant (VTP-43742) je oralni, visoko potentni, selektivni, inverzni agonist ROR γ t. Rezultati randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja faze II ukazuju na statistički značajna smanjenja PASI vrijednosti u pacijenata liječenih vimirogantom u dozama od 350 i 700 mg u razdoblju od 4 tjedna. U skupini koja je primala 300 mg VTP-43742 zabilježeno je 23%-tno smanjenje PASI vrijednosti dok je u skupini liječenoj sa 700 mg zabilježeno smanjenje od 29%. Nuspojave su u većini slučajeva bile blage, a uglavnom se radilo o glavobolji i mučnini. U skupini pacijenata koja je primala 700 mg vimiroganta zabilježena su 4 slučaja povišenih vrijednosti jetrenih transaminaza koje su se normalizirale ubrzo nakon prestanka uzimanja lijeka.

JTE-451 je oralni inhibitor ROR γ t kojeg razvija Akros Pharma Inc (Bellinato i sur., 2021; Balogh i sur., 2020). Učinkovitost i sigurnost JTE-451 u liječenju plak psorijaze procjenjivala se IMPACT-PS ispitivanjem na ukupno 152 pacijenta nasumično podijeljena na primanje 200 ili 400 mg JTE-451 ili placebo dva puta dnevno kroz 16 tjedana, a rezultati ispitivanja prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Učinkovitost JTE-451 u liječenju psorijaze plaka.

	JTE-451 200 mg dva puta dnevno	JTE-451 400 mg dva puta dnevno	Placebo dva puta dnevno
Broj analiziranih pacijenata	51	50	51

PASI 75 u 16. tjednu (% bolesnika)	11,8	22,0	7,8
PASI 50 u 16. tjednu (% bolesnika)	33,3	42,0	17,6
PASI 90 u 16. tjednu (% bolesnika)	2,0	6,0	2,0
sPGA 0 ili 1 (% bolesnika)	25,5	28,0	5,9

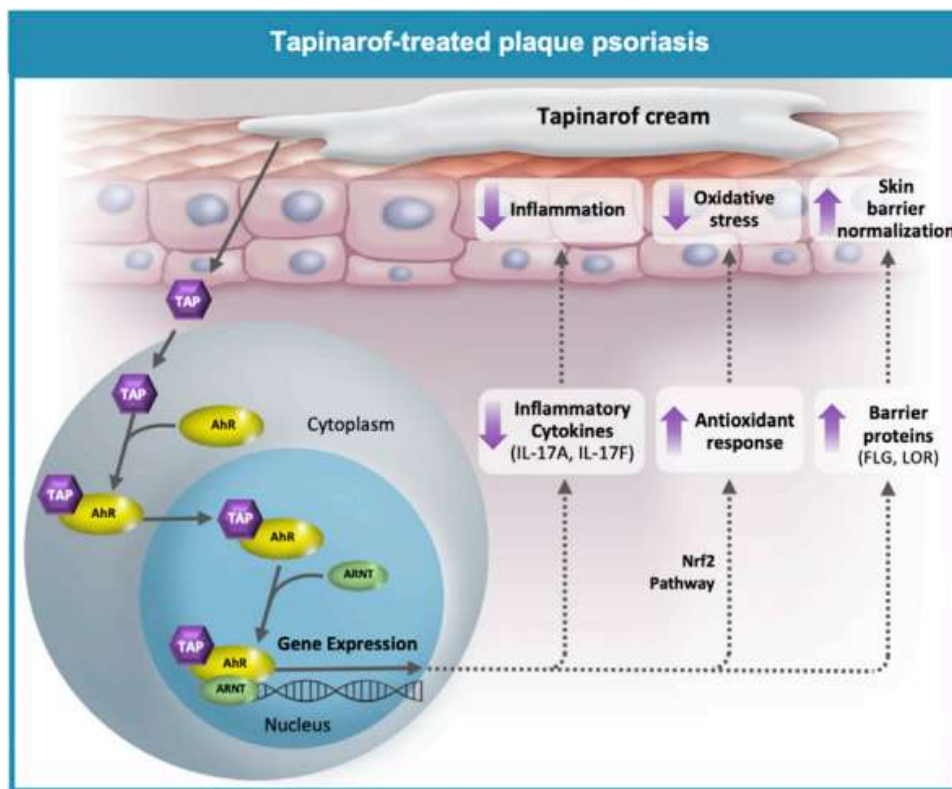
Uz vimirogant i JTE-451, još se dva inhibitora ROR γ t ispituju u liječenju psorijaze, **ABBV-157** i **BI 730357**, no rezultati studija još nisu dostupni (www.clinicaltrials.gov).

4.6.7. Modulatori aril ugljikovodičnih receptora (AhR)

Aril ugljikovodični receptor je transkripcijski faktor koji regulira ekspresiju gena niza stanica uključujući imunosne i epitelne stanice. U zdravoj koži, AhR igra važnu ulogu u održavanju homeostaze regulacijom djelovanja imunosnih stanica, diferencijacije keratinocita, održavanjem zaštitne funkcije te odgovora na oksidativni stres. AhR se aktivira širokim rasponom liganada uključujući endogene ligande, poput metabolita arahidonske kiseline i metabolita hema, i egzogene ligande, poput flavonoida i karotenoida iz hrane te policikličkih aromatski ugljikovodika i polikloriranih-bifenila unesenih iz okoliša. Nakon vezanja liganda u citoplazmi, aktivirani kompleks AhR-ligand heterodimerizira s AhR nuklearnim translokatorom (ARNT) što rezultira transformacijom kompleksa u transkripcijski faktor koji se veže na DNA. Ovisno o vezanom ligandu, dolazi do indukcije ili potiskivanja različitih gena uzrokujući različite biološke odgovore u brojnim tipovima tkiva. Jedan od predloženih mehanizama za klinički učinak modulatora AhR u bolesnika s psorijazom je supresija Th17/Th22 osi odnosno učinaka IL-17 i IL-22. U bolesnika s psorijazom identificirane su povišene AhR u serumu, a sve više dokaza ukazuje na važnost AhR signalizacije u regulaciji upalnog odgovora i održavanju homeostaze kože.

Tapinarof je prvi topikalni modulator AhR iz klase malih molekula, a koji je trenutno u kliničkim ispitivanjima za liječenje psorijaze i atopijskog dermatitisa. Glavni mehanizmi koji objašnjavaju učinkovitost tapinarofa u liječenju navedenih kožnih bolesti uključujući supresiju Th17/Th22 osi, izravno hvatanje reaktivnih kisikovih specija, indukciju ekspresije gena

antioksidativnih enzima poput nikotinamid adenin dinukleotid fosfat kinon oksidoreduktaze-1 i hem oksigenaze-1 te regulaciju ekspresije proteina kožne barijere poput filagrina i loricingina (Slika 13) (Bissonnette i sur., 2020).



Slika 13. Potencijalni mehanizmi djelovanja tapinarofa u liječenju psorijaze (preuzeto iz (Bissonnette i sur., 2020; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Studija faze IIb koja je ispitivala učinkovitost tapinarofa u bolesnika s blagom do teškom psorijazom je dala dobre rezultate. Pacijenti su bili randomizirani na 0,5% ili 1% tapinarof kremu jednom ili dva puta dnevno ili neutralni vehikl kroz 12 tjedana uz 4-tjedno praćenje bez liječenja. Udio pacijenata koji su postigli PGA vrijednost 0 ili 1 uz poboljšanje PGA za barem 2 boda bio je značajno veći u svim skupinama liječenim tapinarof kremom (65% [1% dva puta dnevno], 56% [1% jednom dnevno], 46% [0,5% dva puta dnevno] i 36% [0,5% jednom dnevno] u odnosu na 11% [vehikl dva puta dnevno] i 5% [vehikl jednom dnevno]), a odgovor se održao 4 tjedna nakon kraja liječenja osim u skupini koja je primala 0,5% kremu dvaput dnevno. Većina zabilježenih nuspojava bila je blagog ili umjerenog intenziteta. Trenutno je u tijeku studija treće faze kojom se procjenjuje učinkovitost i sigurnost 1%-tne tapinarof kreme

primjenjene jednom dnevno u odraslih i djece (Bissonnette i sur., 2020; www.clinicaltrials.gov).

4.6.8. Ostale male molekule u fazama istraživanja

Sotrastaurin (AEB071) je selektivni inhibitor protein kinaze C koji sprječava ranu aktivaciju T-stanica blokirajući izoforme protein kinaze C specifične za proizvodnju IL-2 i IFN- γ . U studijama faze I sotrastaurin se pokazao učinkovitim u smanjenju broja dermalnih stanica koje proizvode protein p40 što sugerira da može uzrokovati inhibiciju IL-12 i IL-23. Učinkovitost u liječenju psorijaze dokazana je ispitivanjem na 32 bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom koji su bili nasumično raspoređeni na 25, 100, 200 ili 300 mg sotrastaurina ili placebo 2 puta dnevno tijekom 2 tjedna. Pacijenti liječeni s 300 mg sotrastaurina postigli su najbolje rezultate (69% smanjenje PASI), a 6 pacijenata postiglo je PASI75. Zabilježena su i histološka poboljšanja uključujući smanjenje broja T limfocita, Langerhansovih stanica, debljine epiderme i indeksa proliferacije, a prijavljene nuspojave su bile blage. Završena je i studija faze II kojom se procjenjivala učinkovitost i sigurnost sotrastaurina (200, 300 i 400 mg) na ukupno 336 bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom no rezultati još nisu dostupni (Ortiz-Ibáñez i sur., 2013; www.clinicaltrials.gov).

BMS-582949 je oralni inhibitor p38 α MAP kinaze koja uz c-Jun N-terminalnu kinazu i protein kinaze 1 i 2 igra ulogu u patogenezi psorijaze. U tijeku je studija faze IIa kojom se ispituje učinkovitost, sigurnost i farmakokinetika BMS-582949 primjenjenog oralno u 3 različite doze kod bolesnika sa srednje teškom do teškom plak psorijazom (Feely i sur., 2015; www.clinicaltrials.gov).

Belumosudil (KD025) je prvi specifični inhibitor Rho-vezane protein kinaze 2 (ROCK2), a potencijalni je novi kandidat za primjenu kod pacijenata s psorijazom, idiopatskom plućnom fibrozom, kroničnom bolesti presatka protiv primatelja i sistemskom sklerozom. Rho proteini su članovi male obitelji proteina koji vežu GTP i djeluju preko nizvodnih medijatora, ROCK 1 i 2 kinaza koje igraju važnu ulogu u različitim staničnim funkcijama kao što su proliferacija, adhezija, migracija i apoptoza (Yoon i sur., 2020). Studija provedena na 110 odraslih osoba s umjerenom do teškom psorijazom plaka procjenjivala je učinkovitost belumosudila no rezultati nisu obećavajući. Nakon 16 tjedana liječenja PASI75 postiglo je 14,5% pacijenata liječenih belumosudilom u usporedbi s 30% pacijenata koji su primali placebo, a udio pacijenata koji su

postigli PGA 0 ili 1 iznosio je 4,3% za belumosudil, a 11,1% za placebo (www.clinicaltrials.gov).

Masitinib (AB1010) je inhibitor tirozin kinaze koji smanjuje upalu inhibirajući receptor faktora matičnih stanica (SCFR) i posljedično ograničavajući degranulaciju mastocita. Završena je studija druge faze kojom se procjenjivala učinkovitost masitiniba u obliku oralne formulacije na 25 bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom plaka no rezultati još nisu objavljeni (Feely i sur., 2015; www.clinicaltrials.gov).

5. ZAKLJUČCI

- Psorijaza je kronična upalna bolest promjenjive morfologije, distribucije, težine i tijeka s multisistemskim manifestacijama i negativnim posljedicama na kvalitetu života bolesnika.
- S obzirom na vidljive fizičke simptome, psorijaza ima značajan emocionalni i psihosocijalni učinak na bolesnika te lako dovodi do psihičkih poremećaja kao što su depresija i anksioznost, a povezuje se s brojnim drugim kroničnim i ozbiljnim zdravstvenim stanjima poput hipertenzije, dijabetesa te psorijatičnog artritisa.
- U genetičkih podložnih pojedinaca, izloženost različitim vanjskim i unutarnjim čimbenicima, poput traume kože, infekcija i stresa, uzrokuje poremećaj u imunskom odgovoru što posljedično dovodi do razvoja psorijatičnih lezija.
- Trenutačna istraživanja pokazuju da se u psorijazi javlja poremećaj rada stanica urođenog i stečenog imunskog sustava, posebice proupalnih T-limfocita, dendritičkih stanica, keratinocita i neutrofila zbog čega dolazi do nekontroliranog lučenja proupalnih citokina od kojih se smatra da su TNF- α , IL-17, IL-23 i IL-12 ključni.
- Psorijaza se klasificira u više klinički oblika od kojih je plak psorijaza najčešći oblik, karakteriziran suhim, jasno ograničenim okruglim ili ovalnim plakovima sa srebrno-bijelim ljuskama.
- Dostupne su brojne mogućnosti lokalne i sistemske terapije psorijaze, a odabir modaliteta liječenja ovisi o težini bolesti, prisustvu komorbiditeta, preferencijama pacijenta te prethodnom odgovoru na liječenje.
- Umjerena do teška plak psorijaza definirana je s PASI ili BSA rezultatom >10 uz DLQI vrijednost >10 i u većini slučajeva zahtijeva primjenu sistemskih lijekova.
- Tradicionalna sustavna terapija (metotreksat, ciklosporin i acitretin) može imati niz problematičnih nuspojava i kontraindikacija što ju čini nepovoljnom za mnoge pacijente zbog čega je neophodan razvoj učinkovitijih i sigurnijih sistemskih lijekova koji se mogu koristiti kao prva linija u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom plaka.
- Biološki lijekovi i male sintetske molekule, od kojih su brojne još uvijek u fazama istraživanja, u većini slučajeva pokazuju superiornu učinkovitost u odnosu na konvencionalne sistemske lijekove.
- Trenutno je više bioloških opcija odobreno u liječenju srednje teške do teške plak psorijaze uključujući antagoniste TNF-alfa (etanercept, infliksimab, adalimumab i certolizumab pegol), inhibitore IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab,

bimekizumab), inhibitore IL-12 i IL-23 (ustekinumab) te inhibitore IL-23 (guselkumab, tildrakizumab i risankizumab).

- Prema ukupnim rezultatima ključnih kliničkih ispitivanja, nakon 10 do 16 tjedana terapije, najveće stope postizanja PASI75 viđene su s risankizumabom, brodalumabom, iksekizumabom i guselkumabom.
- Nanotijela, netakimab i sonelokimab, su nova generacija bioloških lijekova u liječenju psorijaze koju odlikuje veća stabilnost i bolja penetracija u tkiva u usporedbi s klasičnim antitijelima i koja pokazuju obećavajuće podatke o učinkovitosti i sigurnosti.
- Iako biologici trenutno posjeduju najveću djelotvornost u borbi protiv psorijaze, potencijalne prepreke njihovoj primjeni uključuju veći rizik od maligniteta i infekcija u usporedbi s tradicionalnim sistemskim lijekovima i malim molekulama te potencijalni gubitak djelotvornosti zbog razvoja protutijela na lijek.
- Male molekule daju mogućnost oralne ili topikalne primjene, a trenutno su jedino apremilast (inhibitor fosfodiesteraze-4) i dimetil fumarat (ester fumaratne kiseline) odobreni za liječenje umjerene do teške plak psorijaze.
- Mnoge druge male molekule u razvoju, kao što su inhibitori PDE-4 (roflumilast, krisaborol, orismilast), JAK inhibitori (tofacitinib, deukravacitinib, rukolitinib, brepocitinib), agonisti adenozijskih A₃ receptora (piklidenoson), antagonisti S1P1 receptora (ponesimod), ROR γ t inhibitori (vimirogant, JTE-451), modulatori AhR receptora (tapinarof) te inhibitori protein kinaze C (sotrastaurin), pokazuju zadovoljavajuć terapijski učinak te potencijal da postanu sigurnije alternative biološkim terapijama.
- Za mnoge od ovih lijekova potrebna su daljnja klinička ispitivanja dugoročne sigurnosti i učinkovitosti, a budući da se patološki mehanizmi psorijaze i dalje razotkrivaju, očekuje se razvoj dodatnih terapijskih mogućnosti u liječenju ove česte i ograničavajuće bolesti.

6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

- A3AR – adenoziński A3 receptor (engl. A3 Adenosine Receptor)
- AC – adenilil-ciklaza (engl. Adenyl Cyclase)
- AhR – aril-ugljikovodični receptor (engl. Aril Hydrocarbon Receptor)
- ARNT – nuklearni translokator aril-ugljikovodičnog receptora (Aril Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator)
- ATP – adenzin-trifosfat (engl. Adenosine Triphosphate)
- BSA – skala zahvaćenosti površine tijela psorijazom (engl. Body Surface Area)
- cAMP – ciklički adenzin-monofosfat (engl. Cyclic Adenosine Monophosphate)
- CDKAL1 – engl. CDK5 Regulatory Subunit Associated Protein 1 Like 1
- CRP – C reaktivni protein (engl C-reactive Protein)
- CYP 450 – citokrom P-450 (engl. Cytochrome P450)
- DALY – godine života prilagođene na nesposobnost (engl. Disability-Adjusted Life Years)
- DLQI – indeks kvalitete života (engl. Dermatological Quality of Life Index)
- DMF – dimetil-fumarat (engl. Dimethyl Fumarate)
- EMA – Europska agencija za lijekove (engl. European Medicine Agency)
- FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration)
- GBD – Studija globalnog opterećenja bolešću (engl. Global Burden of Disease Study)
- GM-CSF – faktor stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (engl. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
- GTP – gvanozin-trifosfat (engl. Guanosine triphosphate)
- GWAS – cjelogenomske analize povezanosti (engl. Genome wide association studies)
- HDL – lipoprotein visoke gustoće (engl. High-density Lipoprotein)
- HIV – virus humane imunodeficijencije (engl. Human Immunodeficiency Virus)
- IFN – interferon (engl. Interpheron)
- IL – interleukin (engl. Interleukin)
- JAK – Janus kinaza (engl. Janus Kinase)
- KKS – kompletna krvna slika
- KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest
- LDL – lipoprotein niske gustoće (engl. Low-density lipoprotein)
- MAPK – mitogenom aktivirana protein kinaza (engl. Mitogen-activated Protein Kinase)
- MCP-1 – engl. Monocyte chemoattractant protein-1
- MMP-3 – metaloproteinaza matriksa 3 (engl. Matrix Metalloproteinase-3)

NF- κ B – nuklearni faktor kapa-B (engl. Nuclear factor kappa B)

NICE – engl. National Institute for Health and Care Excellence

NYHA – engl. New York Heart Association

PASI – indeks proširenosti i težine psorijaze (engl. Psoriasis Area and Severity Index)

PDE-4 – fosfodiesteraza-4 (engl. Phosphodiesterase-4)

PEG – polietilen glikol (engl. Polyethylene Glycol)

PGA – engl. Physician Global Assessment

PsA – psorijatični artritis (engl. Psoriatic Arthritis)

PSORS – podložni genski lokusi (engl. Psoriasis Susceptibility Gene)

RAR – receptor retinoične kiseline (engl. Retinoic Acid Receptor)

ROCK – Rho-vezana proteinska kinaza (engl. Rho-associated Protein Kinase)

ROR γ t – RAR-srodni *orphan* receptor gamma-t (engl. Retinoic-acid-receptor-related Orphan Receptor gamma-t)

S1PR1 – sfingozin-1-fosfat receptor 1 (engl. Sphingosine 1-Phosphate Receptor 1)

SCAT – kratkotrajna antralinska terapija (engl. Short contact anthralin therapy)

SCFR – receptor faktora matičnih stanica (engl. Stem Cell Factor Receptor)

STAT – engl. Signal Transducer and Activator of Transcription

TNF α – faktor nekroze tumora alfa (engl. Tumor Necrosis Factor alpha)

TNFR – receptor faktora nekroze tumora (engl. Tumor Necrosis Factor Receptor)

TYK2 – tirozin kinaza 2 (engl. Tyrosine kinase 2)

VCAM-1 – vaskularna stanična adhezijska molekula 1 (engl. Vascular Cell Adhesion Molecule 1)

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta (engl. Vascular Endothelial Growth Factor)

V_HH – engl. Variable Domain of Heavy-chain-only antibody

7. LITERATURA

Amgevita 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, sažetak opisa svojstava lijeka, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amgevita-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 13.12.2021.

A Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of Belumosudil in Subjects With Moderate/Severe Chronic Plaque Psoriasis, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02852967?term=Belumosudil&draw=2&rank=5>, pristupljeno 27.2.2022.

A Study to Evaluate ABY-035 in Subjects With Moderate-to-severe Plaque Psoriasis (AFFIRM-35), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04713072>, pristupljeno 13.2.2022.

Amin M, Lee EB, Tsai TF, Wu JJ. Psoriasis and Co-morbidity. *Acta Derm Venereol*, 2020, 100, 80-86.

Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, Betts KA, Augustin M. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis. *JAMA Dermatol*, 2020, 156, 258-269.

Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis. *JAMA*, 2020, 323, 1945-1960.

Bachelez H. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. *Acta Derm Venereol*, 2020, 100, 87-92.

Balogh EA, Bashyam AM, Ghamrawi RI, Feldman SR. Emerging systemic drugs in the treatment of plaque psoriasis. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2020, 25, 89–100.

Bellinato F, Gisondi P, Girolomoni G. Latest Advances for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis with Biologics and Oral Small Molecules. *Biologics*, 2021, 15, 247–253.

Biologics for psoriasis treatment, <https://www.psoriasis.org/biologics/>, pristupljeno 13.12.2021.

Biološki i bioslični lijekovi, <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bioloski-i-bioslicni-lijekovi/>, pristupljeno 6.12.2021.

Bissonnette R, Gold LS, Rubenstein DS, Tallman AM, Armstrong A. Tapinarof in the treatment of psoriasis: A review of the unique mechanism of action of a novel therapeutic AhR modulating agent. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 84, 1059-1067.

Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 55, 379–390.

Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, Jarell A, Reich K, Maari C, Gordon KB, Ferris LK, Langley RG, Tada Y, Lima RG, Elmaraghy H, Gallo G, Renda L, Park SY, Burge R, Bagel J, Vender R, Lomaga MA, Delorme I. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol*, 2020, 182, 1348–1358.

Boechat JL. Psoriatic March, Skin Inflammation and Cardiovascular Events – Two Plaques for one Syndrome. *Int J Cardiovasc Sci*, 2020, 42, 109-111.

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

Borea PA, Varani K, Vincenzi F, Baraldi PG, Tabrizi MA, Merighi S, Gessi S. The A3 adenosine receptor: history and perspectives. *Pharmacol Rev*, 2015, 67, 74–102.

Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet*, 2015, 386, 983-994.

Bristol Myers Squibb Presents Positive Data from Two Pivotal Phase 3 Psoriasis Studies Demonstrating Superiority of Deucravacitinib Compared to Placebo and Otezla® (apremilast), 2021., <https://www.fiercepharma.com/pharma/bristol-myers-squibb-enters-fda-review-high-stakes-autoimmune-drug-amid-jak-classwide-safety>, pristupljeno 21.2.2022.

Bronckers IMGJ, Paller AS, Geel van MJ, Kerkhof van de PCM, Seyger MMB. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. *Pediatr Drugs*, 2015, 17, 373–384.

Campanati A, Diotallevi F, Martina E, Paolinelli M, Radi G, Offidani A. Safety update of etanercept treatment for moderate to severe plaque psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19, 439–448.

Campanati A, Paolinelli M, Diotallevi F, Martina E, Molinelli E, Offidani A. Pharmacodynamics OF TNF α inhibitors for the treatment of psoriasis. *Expert Opi Drug Metab Toxicol*, 2019, 15, 913–925.

Cimzia 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, sažetak opisa svojstava lijeka, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 20.12. 2021.

Cosentyx 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, sažetak opisa svojstava lijeka, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 1.2.2022.

Cosentyx (sekukinumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cosentyx-epar-medicine-overview_hr.pdf, pristupljeno 2.2.2022.

Croom KF, McCormack PL. Adalimumab. *Am J Clin Dermatol*, 2009, 10, 43–50.

Di Meglio P, Nestle FO. Immunopathogenesis of Psoriasis. U: Clinical and Basic Immunodermatology: Second Edition. Springer International Publishing Switzerland, 2017, str. 373–395.

Enbrel 25 mg prašak za otopinu za injekciju, sažetak opisa svojstava lijeka, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 20.12.2021.

Esposito M, Carubbi F, Giunta A, Alunno A, Giacomelli R, Fagnoli MC. Certolizumab pegol for the treatment of psoriatic arthritis and plaque psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2020, 16, 119–128.

Feely MA, Smith BL, Weinberg JM, Novel Psoriasis Therapies and Patient Outcomes, Part 3: Systemic Medications, *Cutis*, 2015, 96, 47-53.

Festugato, M. Adenosine: an endogenous mediator in the pathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol*, 2015, 90, 862–867.

Fototerapija – liječenje ultraljubičastim svjetlom, <http://www.drustvo-psorijaticara.hr/fototerapija.html>, pristupljeno 2.12.2021.

Forman SB, Pariser DM, Poulin Y, Vincent MS, Gilbert SA, Kieras EM, Qiu R, Yu D, Papacharalambous J, Tehlirian C, Peeva E. TYK2/JAK1 Inhibitor PF-06700841 in Patients with Plaque Psoriasis: Phase IIa, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Invest Dermatol*, 2020, 140, 2359-2370.

Gerriets V, Goyal A, Khaddour K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. Treasure Island, StatPearls Publishing, 2021, str. 1-15.

Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, Prinz JC. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31, 1616–1626.

Global report on psoriasis, <https://www.who.int/publications/i/item/global-report-on-psoriasis>, pristupljeno 11.3.2022.

Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, Mehta NN, Finlay AY, Gottlieb AB. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2, 1-17.

Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*, 2007, 370, 263–271.

Higgins E. Psoriasis. *Medicine*, 2017, 45, 368–378.

Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32, 1645–1651.

Huang YW, Tsai TF. A drug safety evaluation of risankizumab for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19, 395–402.

Indikacije smjernice, <https://hzzo.hr/indikacije-smjernice>, pristupljeno 8.12.2021.

Iversen L, Bachelez H. Is Complete Skin Clearance in Psoriasis the Answer? *EMJ Dermatol*, 2018, 6, 53-61.

Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*, 2019, 20, 1-14.

Kaštelan M. Psorijaza. *Reumatizam*, 2017, 64, 31-36.

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

Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80, 27–40.

Kim WB, Jerome D, Yeung, J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*, 2017, 63, 278-285.

Krueger JG, McInnes IB, Blauvelt A. Tyrosine kinase 2 and Janus kinase–signal transducer and activator of transcription signaling and inhibition in plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 86, 148–157.

Kunz M, Simon JC, Saalbach A. Psoriasis: Obesity and Fatty Acids. *Front Immunol*, 2019, 10, 1807.

Kurilić M, Prpić-Massari L, Brajac I, Kaštelan M. Sustavna terapija u liječenju psorijaze: lijekovi predbiološke ere. *Liječ Vjesn*, 2010, 132, 246–251.

Kvist-Hansen A, Hansen PR, Skov L. Systemic Treatment of Psoriasis with JAK Inhibitors: A Review. *Dermatol Ther*, 2020, 10, 29–42.

Kyntheum 210 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki šprica, <https://mediately.co/hr/drugs/H3MK01En6lhS2apGLSKKoN7xiHi/kyntheum-210-mg-otopina-za-injekciju-u-napunjenoj-strcaljki-sprica>, pristupljeno 4.2.2022.

Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64, 18-23.

Lebwohl M. Psoriasis. *Ann Intern Med*, 2018, 168, 50-68.

Lilly's Mirikizumab Superior to Cosentyx® (secukinumab) in a Phase 3 Study for Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis, 2020., <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-mirikizumab-superior-cosentyxr-secukinumab-phase-3-study>, pristupljeno 29.1. 2022.

Love TJ, Kavanaugh A. Golimumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14, 893–898.

Ly K, Smith MP, Thibodeaux Q, Reddy V, Liao W, Bhutani T. Anti IL-17 in psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15, 1185–1194.

Machado Á, Torres T. Guselkumab for the Treatment of Psoriasis. *BioDrugs*, 2018, 32, 119–128.

Maliyar K, Crowley EL, Rodriguez-Bolanos F, O'Toole A, Gooderham MJ. The Use of Biologic Therapy in the Treatment of Acrodermatitis Continua of Hallopeau: A Review. *J Cutan Med Surg*, 2019, 23, 428–435.

Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet*, 2007, 37, 272–284.

Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care*, 2016, 22, 216-224.

Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, Armstrong AW, Connor C, Cordoro KM, Davis DMR, Elewski BE, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Kavanaugh A, Kiselica M, Korman NJ, Kroshinsky D, Lebwohl M, Leonardi CL. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80, 1029–1072.

Metotreksat Cipla 10 mg tablete, sažetak opisa svojstava lijeka, <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Metotreksat-Cipla-10-mg-tablete-SPC.pdf>, pristupljeno 4.12. 2021.

Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 3, 205-212.

Milakovic M, Gooderham MJ. Phosphodiesterase-4 Inhibition in Psoriasis. *Psoriasis (Auckl)*, 2021, 11, 21–29.

Mrowietz U, Burden AD, Pinter A, Reich K, Schäkel K, Baum P, Datsenko Y, Deng H, Padula SJ, Thoma C, Bissonnette R. Spesolimab, an Anti-Interleukin-36 Receptor Antibody, in Patients with Palmoplantar Pustulosis: Results of a Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2021, 11, 571–585.

Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Daudén E, Gisondi P, Iversen L, Kemény L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*, 2010, 303, 1–10.

Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Muller S, Orzechowski H-D, Rosumeck S, Schmid-Ott G. S3 - Guidelines on the

treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Deutsch Dermatol Ges*, 2012, 10, 1-95.

Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, De Jong E, Garcia-Doval I, Gisondi P, Kaur-Knudsen D, Mahil S, Mälkönen T, Maul JT, Mburu S, Mrowietz U, Reich K, Remenyik E, Rønholt KM, Sator PG, Schmitt-Egenolf M. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34, 2461–2498.

Neotigason 10 mg tvrde kapsule, sažetak opisa svojstava lijeka,
<https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Neotigason-SPC-zajednicko-za-IB-C-I-3z-Art-5-i-IB-C-I-1a.pdf>, pristupljeno 4.12. 2021.

Nogueira M, Puig L, Torres T. JAK Inhibitors for Treatment of Psoriasis: Focus on Selective TYK2 Inhibitors. *Drugs*, 2020, 80, 341–352.

Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci*, 2020, 9, 2–8.

Ortiz-Ibáñez K, Alsina MM, Muñoz-Santos C. Tofacitinib and Other Kinase Inhibitors in the Treatment of Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*, 2013, 104, 304–310.

Otezla 10 mg filmom obložene tablete,
<https://mediately.co/hr/drugs/K1USDJzyV1GCRyNQ7wCuasB5EBN/otezla-10-mg-filmom-oblozene-tablete>, pristupljeno 16.2. 2022.

Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, Menter A, Philipp S, Sofen H, Tying S, Berner BR, Visvanathan S, Pamulapati C, Bennett N, Flack M, Scholl P, Padula SJ. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*, 2017, 376, 1551–1560.

Pfizer bows out of the Tyk2 race, 2021.,

<https://www.evaluate.com/vantage/articles/news/snippets/pfizer-bows-out-tyk2-race>, pristupljeno 24.2.2022.

Pimekrolimus, <https://mediately.co/hr/drugs?q=pimekrolimus>, pristupljeno 1.12.2021

Psoriasis: assessment and management, 2012.,

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-pdf-35109629621701>, pristupljeno 9.12. 2021.

Psoriasis epidemiology, 2021., <https://www.news-medical.net/health/Psoriasis-Epidemiology.aspx>, pristupljeno 27.10.2021.

Psoriasis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology, 2019.,

<https://emedicine.medscape.com/article/1943419-overview>, pristupljeno 24.11. 2021.

Psorijaza, <http://www.drustvo-psorijaticara.hr/psorijaza.html>, pristupljeno 28.10.2021.

Psorijaza, <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/dermatologija/psorijaza-i-bolesti-pracene-ljuskanjem/psorijaza>, pristupljeno 2.12.2021.

Puig L, Bakulev AL, Kokhan MM, Samtsov AV, Khairutdinov VR, Morozova MA, Zolkin NA, Kuryshev IV, Petrov AN, Artemeva AV, Zinkina-Orikhan AV. Efficacy and Safety of Netakimab, A Novel Anti-IL-17 Monoclonal Antibody, in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Results of A 54-Week Randomized Double-Blind Placebo-Controlled PLANETA Clinical Trial. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2021, 11, 1319–1332.

Rácz E, Prens EP. Phototherapy of Psoriasis, a Chronic Inflammatory Skin Disease. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 996, 287-294.

Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*, 2014, 13, 490–495.

Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*, 2019, 20, 1-28.

Reddy SP, Shah VV, Wu JJ. Ixekizumab. U: Therapy for Severe Psoriasis. Wu JJ, Feldman SR, Lebwohl MG, urednici, Amsterdam, Elsevier, 2016, str. 153-162.

Risankizumab, <https://www.abbvie.com/our-science/pipeline/risankizumab.html>, pristupljeno 27.1.2022.

Rønholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci*, 2017, 18, 1-23.

Schurich A, Raine C, Morris V, Ciurtin C. The role of IL-12/23 in T cell-related chronic inflammation: implications of immunodeficiency and therapeutic blockade. *Rheumatology*, 2017, 57, 246–254.

Segaert S. Etanercept, improved dosage schedules and combinations in the treatment of psoriasis: an update. *J Inflamm Res*, 2009, 2, 29–36.

Sienna Biopharmaceuticals Announces Its Topical, Non-Steroidal TrkA Inhibitor SNA-120 (0.05%) Demonstrated Significant Impact on Psoriasis in Phase 2b Study and Plans to Initiate Phase 3 Psoriasis Trials in Second Half of 2019, 2018., <https://www.globenewswire.com/en/news-release/2018/12/03/1660673/0/en/Sienna-Biopharmaceuticals-Announces-Its-Topical-Non-Steroidal-TrkA-Inhibitor-SNA-120-0-05-Demonstrated-Significant-Impact-on-Psoriasis-in-Phase-2b-Study-and-Plans-to-Initiate-Phase.html>, pristupljeno 2.3.2022.

Simponi 45 mg/0,45 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, sažetak opisa svokstava lijeka, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 27.12.2021.

Simponi FDA Approval History, 2021., <https://www.drugs.com/history/simponi.html>, pristupljeno 27.12.2021.

Sinclair R, Thirthar Palanivelu V. Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15, 5–12.

Skilarence 30 mg želučanootporne tablete, sažetak opisa svojstava lijeka, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skilarence-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 26.2.2022.

Skyrizi 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, sažetak opisa svojstava lijeka, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 28.1.2022.

Skyrizi (risankizumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/skyrizi-epar-medicine-overview_hr.pdf, pristupljeno 28.1.2022.

Śluczанowska-Głabowska S, Ziegler-Krawczyk A, Szumilas K, Pawlik A. Role of Janus Kinase Inhibitors in Therapy of Psoriasis. *J Clin Med*, 2021, 10, 4307.

Ständer S, Spellman MC, Kwon P, Yosipovitch G. The NK1 receptor antagonist serlopitant for treatment of chronic pruritus. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28, 659–666.

Stelara 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju, sažetak opisa svojstava lijeka, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 24.1.2022.

Stelara (ustekinumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/stelara-epar-medicine-overview_hr.pdf, pristupljeno 24.1.2022.

Study to Assess the Efficacy and Safety of Orismilast in Psoriasis (IASOS), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05190419?term=Orismilast&draw=2&rank=2>, pristupljeno 27.2.2022.

Study to Evaluate the Efficacy and Safety of JTE-451 in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (IMPACT-PS),

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03832738?term=JTE-451&draw=2&rank=1>, pristupljeno 27.2. 2022.

Subedi S, Gong Y, Chen Y, Shi Y. Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: efficacy, loss of efficacy, and adverse events. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13, 2491–2502.

Takrolimus, <https://mediately.co/hr/drugs?q=takrolimus>, pristupljeno 1.12.2021.

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, sažetak opisa svojstava lijeka, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 2.2.2022.

Teng MWL, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova J-L, Cooper AM, Cua DJ. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*, 2015, 21, 719–729.

Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, Bardales R, Elashoff D, Vangala S, Furst DE. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*, 2015, 29, 241–258.

Torsekar R, Gautam M. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatology Online Journal*, 2017, 8, 235-245.

Tremfya 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, sažetak opisa svojstava lijeka, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 26.1.2022.

Turčić P. Terapijske mogućnosti u liječenju psorijaze, 2016, 1-11.

Treatments in Phase 3 Trials, <https://www.psoriasis.org/treatments-in-phase-3-trials/>, pristupljeno 21.12.2021.

Treatment of psoriasis in adults, <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults#H45>, pristupljeno 3.12.2021.

UNION therapeutics announces enrollment of first patient in the IASOS Phase 2b study of oral orismilast in psoriasis patients, <https://uniontherapeutics.com/union-therapeutics-announces-enrollment-of-first-patient-in-the-iasos-phase-2b-study-of-oral-orismilast-in-psoriasis-patients/>, pristupljeno 27.2.2022.

Valenzuela F, Paul C, Mallbris L, Tan H, Papacharalambous J, Valdez H, Mamolo C. Tofacitinib versus etanercept or placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: patient-reported outcomes from a Phase 3 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30, 1753–1759.

Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, Geng Z, Paul C. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): Results from a phase 3, randomised, open-label, efficacy assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*, 2021, 184, 50-59.

Wu JJ, Feldman SR, Koo J, Marangell LB. Epidemiology of mental health comorbidity in psoriasis. *J Dermatolog Treat*, 2017, 29, 487–495.

Wysocki T, Paradowska-Gorycka A. Pharmacogenomics of Anti-TNF Treatment Response Marks a New Era of Tailored Rheumatoid Arthritis Therapy. *Int J Mol Sci*, 2022, 23, 1-15.

Xeljanz 5 mg filmom obložene tablete, sažetak opisa svojstava lijeka, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 18.2.2022.

Yoon J-H, Nguyen T-T-L, Duong V-A, Chun K-H, Maeng H-J. Determination of KD025 (SLx-2119), a Selective ROCK2 Inhibitor, in Rat Plasma by High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry and Its Pharmacokinetic Application. *Molecules*, 2020, 25, 1369.

8. SAŽETAK/SUMMARY

SAŽETAK

Psorijaza je kompleksna, imunološki posredovana upalna bolest koja se javlja u genetski podložnih pojedinaca, a globalno pogađa približno 2,2% populacije. Tipično se manifestira na koži i zglobovima no također se povezuje s brojnim komorbiditetnim bolestima ostavljajući negativne posljedice na kvalitetu života bolesnika, posebice onih s umjerenim do teškim oblikom. S obzirom na prisustvo komorbiditeta, nuspojave liječenja, različite preferencije te često neadherenciju pacijenata, liječenje psorijaze još uvijek predstavlja veliki izazov. U većini slučajeva, terapija uključuje primjenu lokalnih sredstava, fototerapije ili konvencionalnih sistemskih lijekova no napredak u razumijevanju patofiziologije psorijaze doveo je do razvoja novih, visoko učinkovitih ciljanih tretmana. Biološki lijekove i male sintetske molekule revolucionirale su liječenje psorijaze zahvaljujući izvrsnoj djelotvornosti, povoljnom sigurnosnom profilu te poboljšanoj adherenciji pacijenata. Iako ne pokazuju učinkovitost bioloških lijekova, male molekule posjeduju određene prednosti poput peroralne i topikalne primjene, manjeg rizika od teških nuspojava te povoljnije cijene. U biološke lijekove i male molekule odobrene za liječenje plak psorijaze ubrajaju se: antagonisti TNF- α , inhibitori IL-17, inhibitori IL-12 i IL-23, inhibitori IL-23, inhibitor PDE-4 (apremilast) te ester fumaratne kiseline (dimetil fumarat). Brojni drugi biološki lijekovi i male molekule koje su trenutno u fazama razvoja pokazuju obećavajuću učinkovitost te potencijal da postanu sigurnije alternative trenutno dostupnih terapija.

SUMMARY

Psoriasis is a complex, immune-mediated inflammatory disease that occurs in genetically susceptible individuals and affects approximately 2.2% of the world's population. It typically manifests on the skin and joints but is also associated with a number of comorbid diseases leaving negative consequences on the quality of life of patients, especially those with moderate to severe form. Given the presence of comorbidities, treatment side effects, different patient preferences and frequent noncompliance, treating psoriasis remains a major challenge. In most cases, treatment involves the use of topical agents, phototherapy and conventional systemic medications but advances in understanding the pathophysiology of psoriasis have led to the development of new highly effective targeted treatments. Biologics and small synthetic molecules have revolutionized the treatment of psoriasis thanks to their excellent efficacy, favorable safety profile and improved patient adherence. Although they do not show the

effectiveness of biologics, small molecules have certain advantages such as oral and topical administration, lower risk of severe side effects and more favorable price. Biologics and small molecules approved for the treatment of plaque psoriasis include: TNF- α antagonists, IL-17 inhibitors, IL-12 and IL-23 inhibitors, IL-23 inhibitors, PDE-4 inhibitor (apremilast) and fumaric acid ester (dimethyl fumarate). Numerous other biologics and small molecules currently under development show promising efficacy and the potential to become safer alternatives to currently available therapies.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

BIOLOŠKA TERAPIJA I MALE MOLEKULE U LIJEČENJU UMJERENE DO TEŠKE PLAK PSORIJAZE

Leonarda Jagodić

SAŽETAK

Psorijaza je kompleksna, imunološki posredovana upalna bolest koja se javlja u genetski podložnih pojedinaca, a globalno pogađa približno 2,2% populacije. Tipično se manifestira na koži i zglobovima no također se povezuje s brojnim komorbiditetnim bolestima ostavljajući negativne posljedice na kvalitetu života bolesnika, posebice onih s umjerenim do teškim oblikom. S obzirom na prisustvo komorbiditeta, nuspojave liječenja, različite preferencije te često neadherenciju pacijenata, liječenje psorijaze još uvijek predstavlja veliki izazov. U većini slučajeva, terapija uključuje primjenu lokalnih sredstava, fototerapije ili konvencionalnih sistemskih lijekova no napredak u razumijevanju patofiziologije psorijaze doveo je do razvoja novih, visoko učinkovitih ciljanih tretmana. Biološki lijekove i male sintetske molekule revolucionirale su liječenje psorijaze zahvaljujući izvrsnoj djelotvornosti, povoljnom sigurnosnom profilu te poboljšanoj adherenciji pacijenata. Iako ne pokazuju učinkovitost bioloških lijekova, male molekule posjeduju određene prednosti poput peroralne i topikalne primjene, manjeg rizika od teških nuspojava te povoljnije cijene. U biološke lijekove i male molekule odobrene za liječenje plak psorijaze ubrajaju se: antagonisti TNF- α , inhibitori IL-17, inhibitori IL-12 i IL-23, inhibitori IL-23, inhibitor PDE-4 (apremilast) te ester fumaratne kiseline (dimetil fumarat). Brojni drugi biološki lijekovi i male molekule koje su trenutno u fazama razvoja pokazuju obećavajuću učinkovitost te potencijal da postanu sigurnije alternative trenutno dostupnih terapija.

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

Rad sadrži: 75 stranica, 13 grafičkih prikaza, 4 tablice i 121 literaturni navod. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Psorijaza, patogeneza psorijaze, konvencionalna sistemska terapija, biološka terapija, male molekule

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

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

Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Živka Juričić, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: travanj 2022.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Biological therapy and small molecules in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis

Leonarda Jagodić

SUMMARY

Psoriasis is a complex, immune-mediated inflammatory disease that occurs in genetically susceptible individuals and affects approximately 2.2% of the world's population. It typically manifests on the skin and joints but is also associated with a number of comorbid diseases leaving negative consequences on the quality of life of patients, especially those with moderate to severe form. Given the presence of comorbidities, treatment side effects, different patient preferences and frequent noncompliance, treating psoriasis remains a major challenge. In most cases, treatment involves the use of topical agents, phototherapy and conventional systemic medications but advances in understanding the pathophysiology of psoriasis have led to the development of new highly effective targeted treatments. Biologics and small synthetic molecules have revolutionized the treatment of psoriasis thanks to their excellent efficacy, favorable safety profile and improved patient adherence. Although they do not show the effectiveness of biologics, small molecules have certain advantages such as oral and topical administration, lower risk of severe side effects and more favorable price. Biologics and small molecules approved for the treatment of plaque psoriasis include: TNF- α antagonists, IL-17 inhibitors, IL-12 and IL-23 inhibitors, IL-23 inhibitors, PDE-4 inhibitor (apremilast) and fumaric acid ester (dimethyl fumarate). Numerous other biologics and small molecules currently under development show promising efficacy and the potential to become safer alternatives to currently available therapies.

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

Thesis includes: 75 pages, 13 figures, 4 tables and 121 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Psoriasis, psoriasis pathogenesis, conventional systemic therapy, biological therapy, small molecules

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

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Juričić, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: April 2022.