

# Biološka terapija u liječenju atopijskog dermatitisa

---

Rajčić, Marita

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:793229>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-11**



Repository / Repozitorij:

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



**Marita Rajčić**

**Biološka terapija u liječenju atopijskog  
dermatitisa**

**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 mentorici izv. prof. dr. sc. Petri Turčić na stručnoj pomoći, savjetima, strpljenju i uloženom vremenu.*

*Najviše zahvaljujem svojoj obitelji na svim molitvama i bezuvjetnoj podršci tijekom cijelog studija.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija atopijskog dermatitisa .....	2
1.2. Oblici atopijskog dermatitisa .....	2
1.3. Etiologija atopijskog dermatitisa.....	2
1.3.1. Genetska pozadina.....	2
1.3.2. Mehanizmi imunskog sustava .....	3
1.3.3. Vanjski čimbenici.....	4
1.4. Patogeneza atopijskog dermatitisa .....	5
1.5. Klinička slika bolesti .....	5
1.6. Dijagnostika bolesti.....	8
1.6.1. Klinička dijagnostika.....	8
1.6.2. Laboratorijska dijagnostika .....	9
1.7. Liječenje atopijskog dermatitisa.....	10
1.7.1. Lokalna terapija.....	10
1.7.2. Sistemska terapija.....	11
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	13
3. MATERIJALI I METODE .....	15
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	17
4.1. Biološka terapija.....	18
4.1.1. Inhibitori IL-13.....	18
4.1.2. Inhibitori IL-17.....	20
4.1.3. Inhibitori IL-22.....	22
4.1.4. Inhibitori IL-12/23.....	22
4.1.5. Inhibitori IL-31.....	24
4.1.6. Inhibitori IL-33.....	26
4.1.7. Protutijela za IgE.....	27
4.1.8. Inhibitori OX40 .....	29
4.2. Male molekule.....	30
4.2.1. Inhibitori Janus kinaze .....	30
5. ZAKLJUČCI .....	37
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA .....	41
7. LITERATURA.....	44
8. SAŽETAK/SUMMARY .....	50
TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

# **1. UVOD**

## **1.1. Definicija atopijskog dermatitisa**

Atopijski dermatitis (AD) kronična je recidivirajuća upalna kožna bolest čiji su simptomi suhoća kože, zatezanje i svrbež. Bolest pogađa 15-20 % djece i 1-3 % odraslih osoba diljem svijeta (Murat-Sušić, 2007). Bolest obično započinje u djetinjstvu i početni je korak u atopijskom maršu te se kasnije u životu mogu razviti alergijski rinitis i bronhalna astma (Nutten, 2015). U 50% bolesnika javlja se prije navršene 1. godine života. Vjerojatnost da će dijete izgubiti simptome atopijskog dermatitisa do puberteta je 60 %, a ukoliko simptomi do tada ne nestanu, bolest vjerojatno ostaje doživotno.

## **1.2. Oblici atopijskog dermatitisa**

Većina pacijenata s atopijskim dermatitisom ima visoku koncentraciju ukupnih i antigen specifičnih IgE protutijela u serumu te pozitivne rezultate na uobičajene okolišne alergene na prick testu, no postoji podgrupa pacijenata s kliničkim značajkama koje nalikuju na kožne lezije i obrasce koji su karakteristični za atopijski dermatitis. Takav oblik naziva se „čistim“ tipom atopijskog dermatitisa te je okarakteriziran bez popratnih respiratornih alergija. „Miješani“ tip obuhvaća popratne respiratorne alergije koje uključuju astmu i rinokonjuktivitis. Čisti atopijski dermatitis nadalje se može podijeliti na intrinzični i ekstrinzični. Intrinzični tip pogađa 20-30% pacijenata koji nemaju popratne respiratorne probleme kao što su astma ili rinokonjuktivitis te nemaju specifična IgE protutijela za inhalatorne alergene i alergene iz hrane. Ekstrinzični tip pogađa 70-80 % pacijenata koji, iako nemaju respiratorne teškoće poput astme i rinokonjuktivitisa, imaju specifična IgE protutijela na inhalatorne alergene i alergene iz hrane. Intrinzični tip bolesti nastupa u kasnijoj dobi od ekstrinzičnog, a obiteljska anamneza i klinička slika se ne razlikuju bitno.

2001. godine Europska akademija za alergologiju i kliničku imonologiju podijelila je atopijski dermatitis na alergijski oblik kod kojeg su povišene vrijednosti IgE protutijela i nealergijski kod kojeg te vrijednosti nisu povišene (Lipozenčić i Ljubojević, 2008).

## **1.3. Etiologija atopijskog dermatitisa**

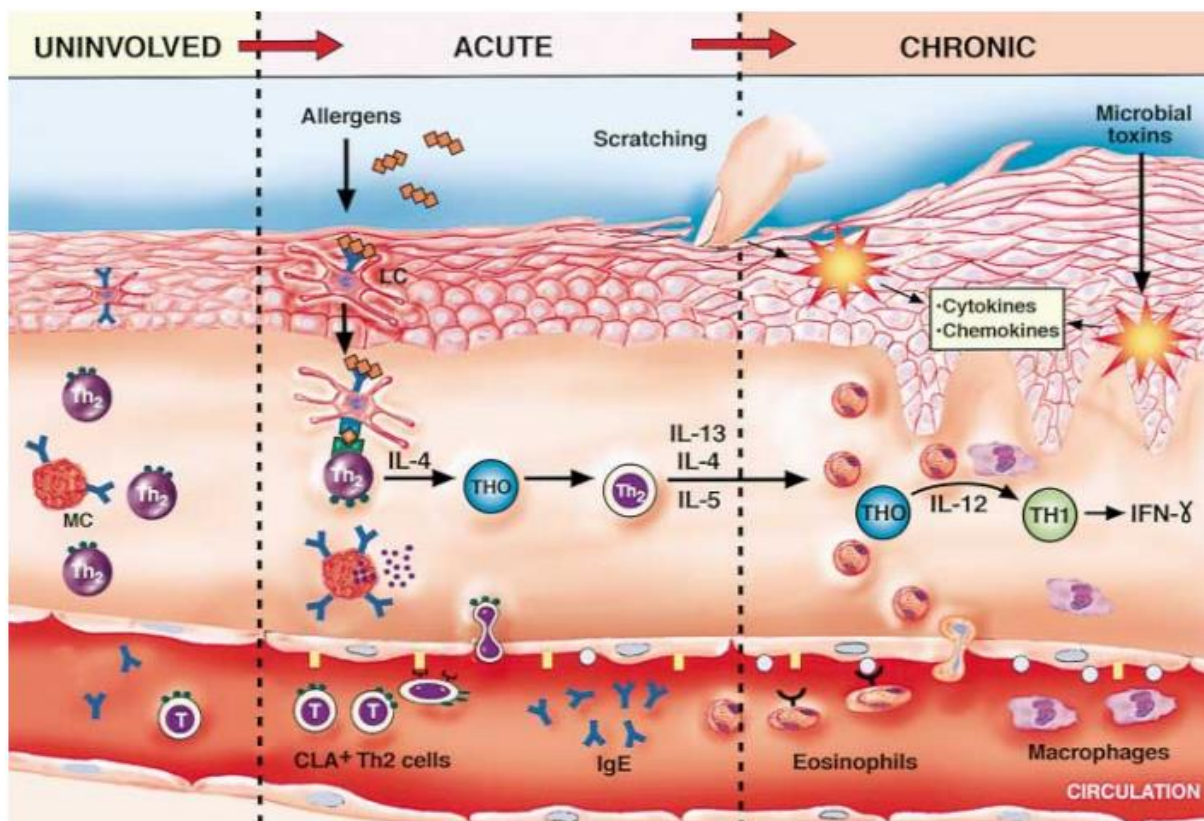
### **1.3.1. Genetska pozadina**

Dokazano je 30 gena koji su odgovorni za izražajnost atopijskog dermatitisa (Lipozenčić i sur., 2011). 50 % pacijenata koji boluju od atopijskog dermatitisa imaju mutaciju na genu za filagrin. Filagrin je epidermalni protein koji ima važnu ulogu u izgradnji kožne

barijere i sudjeluje u povezivanju korneocita rožnatog sloja. Ostali geni povezani s atopijskim dermatitisom su SPINK5. Također, različit obrazac metilacije DNK identificiran je kao prvi dokaz važnosti epigenetskih promjena atopijskog dermatitisa (Nutten, 2015). Serinska proteaza koja mijenja pH kože od 5,0 do 5,5 genski je uvjetovana te to uvjetuje transepidermalni gubitak vode i smanjenje vlažnosti kože što rezultira oštećenom kožnom barijerom (Lipozenčić i sur., 2011).

### **1.3.2. Mehanizmi imunosnog sustava**

Th2 odgovor dominantan je u početnoj i akutnoj fazi atopijskog dermatitisa, dok je u kroničnoj fazi dominantan Th1/Th0 odgovor. Th2 stanice proizvode upalne citokine ključne za atopijski dermatitis, odnosno IL-4 i IL-13 (Nutten, 2015). U nezahvaćenoj koži povišena su IgE protutijela, prisutna je eozinofilija i niska ekspresija Th2 citokina. Akutne lezije povezane su s izrazitom infiltracijom Th2 stanica (Leung, 2000). Kod kroničnih lihenificiranih kožnih lezija, manje je prisutnih citokina IL-4 i IL-13, a više IL-5, IL-12 i IFN-gama koji podržavaju rast eozinofila i makrofaga te potiču Th1 upalni odgovor koji je karakterističan za kronični AD (Fiset i sur., 2006). T stanice pacijenata s nealergijskim dermatitisom proizvode manje Th2 citokina IL-4 i IL-13 za koje je poznato da povećavaju sintezu IgE protutijela nego T stanice pacijenata s alergijskim dermatitisom. To bi moglo biti objašnjenje niže razine IgE protutijela kod pacijenata s nealergijskim dermatitisom (Novak i Bieber, 2003) (Slika 1).



Slika 1: Imunološki putevi uključeni u napredovanje atopijskog dermatitisa (preuzeto iz Leung, 2000)

### 1.3.3. Vanjski čimbenici

Stres utječe na pacijente s AD, ali kompletan mehanizam nije razjašnjen. U plazmi pacijenata s AD povišene su razine NGF-a i supstancije P koje pozitivno koreliraju s aktivnošću bolesti (Akdis i sur, 2006). 50-70 % djece s atopijskim dermatitisom senzibilizirano je na jedan ili više alergena. To su uglavnom alergeni iz hrane kao što su kravlje mlijeko, jaja i kikiriki, ali i prašina, pelud i dlake kućnih ljubimaca. Kožne reakcije mogu biti različite, a samo neke će pogoršati atopijski dermatitis. U svakom slučaju, mogu dovesti do prekomjernog grebanja i pogoršati već postojeći ekcem (Nutten, 2015). Osim alergena iz hrane, okidači za pogoršanje atopijskog dermatitisa su i inhalacijski alergeni te gljivice, bakterije i virusi. Kod pacijenata s atopijskim dermatitisom česte su infekcije s *Trichophyton rubrum*, *Malassezia furfur* i *Staphylococcus aureus*. *S. aureus* izlučuje enterotoksine A i B koji su poznati kao superantigeni koji aktiviraju T stanice i makrofage. Superantigeni koji se izlučuju prodiru u upaljenu kožu makrofaga i Langerhansovih stanica na lučenje IL-1, IL-12 i TNF-a (Lipozenčić i sur, 2011).



Gruba i vunena odjeća može dovesti do mehaničkih iritacija i pogoršanja atopijskog dermatitisa te bi u obzir trebalo uzeti i kemijske iritanse poput sredstava za čišćenje (Akdis i sur, 2006).

#### **1.4. Patogeneza atopijskog dermatitisa**

Patogeneza atopijskog dermatitisa nije još potpuno razjašnjena. Uvjetovana je kombinacijom genetske predispozicije i okolišnih čimbenika. Glavni znak atopijskog dermatitisa suha je koža s povećanim gubitkom vode iz epidermisa (Transepidermal water loss – TEWL). Aktivnost sfingomijelin deaciklaze abnormalno je izražajna i hidrolizira sfingomijelin u sfingosilfosforilklorid umjesto u ceramid te je zaštitna funkcija rožnatog sloja oslabljena. Lakše je omogućen ulaz alergenima, iritansima i mikroorganizmima. Zbog defekta u pretvorbi profilagrina u filagrin i defekta u metabolizmu filagrina dolazi do ljuškanja kože. Metabolizam masnih kiselina je poremećen te su snižene vrijednosti gamalinolenske i digamalinolenske kiseline (Lipozenčić i sur, 2011).

#### **1.5. Klinička slika bolesti**

Klinička slika razlikuje se kod dojenčadi, djece i odraslih pacijenata, a promjene mogu biti akutne ili kronične. U razdoblju djeteta od 3 do 6 mjeseci u akutnoj fazi prisutna je eritematozna koža s papulama, a kronične promjene obuhvaćaju suhe, eritematozne, ljuskave plakove s plosnatim papulama najčešće na obrazima i čelu (Slika 2). Pelenska regija najčešće je pošteđena, no može se razviti kontaktni iritativni dermatitis. Tijekom druge i treće godine razvijaju se karakteristične papule na pregibima velikih zglobova, vratu, laktovima, zapešćima i koljenima (Slika 3). Koža cijeloga tijela je suha. U adolescenciji dolazi do kroničnih promjena u pregibima velikih zglobova te promjene na vjeđama, periorbitalnim dijelovima, šakama i stopalima te se često vide pustule. Bilo kada izgled može biti promijenjen uslijed svrbeža i grebanja te dolazi do lihenifikacije, hiperpigmentacija i hipopigmentacija (Slika 4 i 5). Bolest kod odraslih osoba ima kronično recidivirajući tijek te se razdoblja egzacerbacije i regresije smjenjuju uz prisutan svrbež. Kod nekih pacijenata egzacerbacije se javljaju najčešće u proljeće i jesen. Za akutne lezije karakterističan je intenzivan svrbež, papule, erozije te serozni eksudat (Slika 6). Subakutne lezije sastoje se od eritematoznih, ljuskavih papula, a kronične lezije obuhvaćaju lihenificirane i plosnate papule (Lipozenčić i sur, 2011). Svrbež je vrlo važan simptom kod pacijenata s atopijskim dermatitisom. Najčešće je prisutan tijekom cijeloga dana, a noću je intenzivniji i prekida san. Pojačavaju ga iritansi, alergeni, smanjena vlažnost zraka i znojenje (Murat-Sušić, 2007). Poteškoće u spavanju javljaju se jer je svrbež prisutan zbog

topline tijela tijekom spavanja. Grebanje tijekom noći nesvjesni je pokret dok grebanje tijekom dana uključuje svjesne elemente. Radi se o fenomenu grebanja koje se izvodi nenamjerno, ali poželjno (ovisnost o grebanju) (Katayama i sur, 2014).



Slika 2: Atopijski dermatitis na obrazima (preuzeto s [www.nationaleczema.org](http://www.nationaleczema.org))



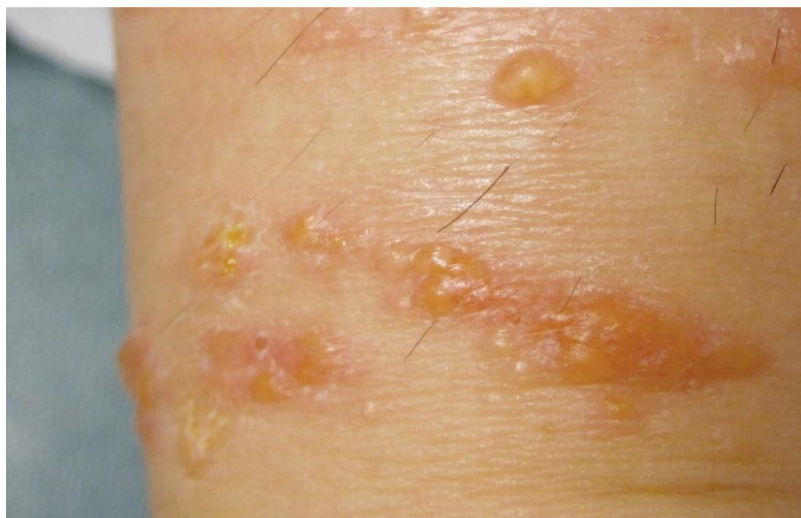
Slika 3: Atopijski dermatitis na koljenskim zglobovima (preuzeto s [www.sciencephoto.com](http://www.sciencephoto.com))



Slika 4: Lihenifikacija (preuzeto s [www.healthline.com](http://www.healthline.com))



Slika 5: Hipopigmentacija (preuzeto s [www.contemporarypediatrics.com](http://www.contemporarypediatrics.com))



Slika 6: Serozni eksudat (preuzeto s [www.aafp.org](http://www.aafp.org))

## 1.6. Dijagnostika bolesti

### 1.6.1. Klinička dijagnostika

Dijagnoza atopijskog dermatitisa postavlja se na temelju pozitivne obiteljske anamneze, rane pojavnosti kod pacijenta te na temelju dijagnostičkih kriterija koje su postavili Hanifin i Rajka 1980. godine (Tablica 1) (Lipozenčić i sur, 2011). Prema njihovim dijagnostičkim kriterijima, pacijent bi trebao imati 3 ili više glavnih obilježja te 3 ili više manje karakterističnih obilježja. Prema njima, glavne karakteristike atopijskog dermatitisa uključuju svrbež, lihenifikaciju pregiba ili pojačan kožni crtež u odraslih, zahvaćenost lica u dojenčadi i male djece, kroničan ili kronično recidivirajući tijek bolesti te pozitivnu osobnu ili obiteljsku anamnezu za atopijske bolesti. Među ostale kriterije ubrajaju se suhoća kože, ihtioza, povišen IgE u serumu, svrbež pri znojenju, osjetljivost na hranu i ostali (Hanifin i Rajka, 1980) (Tablica 1).

Prema radnoj skupini iz Velike Britanije, dobro razlikovanje atopijskog dermatitisa od ostalih upalnih dermatitisa moguće je pomoću šest značajki koje obuhvaćaju anamnezu fleksuralne zahvaćenosti, početak bolesti prije druge godine života, povijest osipa koji uključuje svrbež, osobna povijest astme, povijest suhe kože te vidljivi fleksuralni dermatitis (Williams i sur, 1994).

Američka akademija za dermatologiju predložila je revidirane kriterije Hanifina i Rajke za atopijski dermatitis koji su pojednostavljeni i primjenjivi u potpunom rasponu zahvaćene dobi. Njihovi osnovni kriteriji uključuju svrbež i ekcem. U većini slučajeva javlja se rani nastup bolesti, osobna ili obiteljska povijest bolesti, povišen IgE u serumu i suhoća kože. Također, navode karakteristike koje pomažu u uspostavi dijagnoze atopijskog dermatitisa, ali su nespecifični da bi se koristili za definiranje bolesti u istraživanjima i epidemiološkim studijama te stanja o kojima ovisi dijagnoza bolesti (Eichenfield i sur, 2014).

**Tablica 1. Kriteriji za dijagnozu atopijskog dermatitisa po Hanifinu i Rajki (Lipozenčić i sur., 2011)**

I. Osnovni kriteriji (moraju biti prisutna tri ili više)
Tipične kožne promjene i njihova distribucija
-lihenifikacija pregiba ili pojačan kožni crtež u odraslih
-zahvaćenost lica i ekstenzornih površina u dojenčadi i male djece

Kronični ili kronično recidivirajući tijek dermatitisa
Pozitivna osobna ili obiteljska anamneza za atopijske bolesti (astma, alergijski rinitis ili AD)
II. Sporedni kriteriji (moraju biti prisutna tri ili više)
Suhoća kože
Ihtioza (pojačana izbrazdanost dlanova), pilarna keratoza
Rana (tip I) reaktivnost u kožnim testovima
Povišen IgE u serumu
Početak u ranoj životnoj dobi
Sklonost kožnim infekcijama (osobito <i>Staph. aureus</i> i virus <i>Herpes simplex hominis</i> ; oslabljena celularna imunost)
Sklonost nespecifičnom dermatitisu šaka i stopala
Ekcem bradavica dojki
Heilitis
Recidivirajući konjuktivitis
Dennie-Morganova infraorbitalna brazda
Keratokonus
Katarakta
Zatamnjenja orbita
Bljedoća lica/eritem lica
Pityriasis alba
Nabori prednjega dijela vrata
Svrbež pri znojenju
Nepodnošenje vune i lipidnih otapala
Naglašenost perifolikularnih areala
Preosjetljivost na hranu
Tijek ovisan o okolišnim ili emocionalnim čimbenicima
Blijedi dermografizam

### 1.6.2. Laboratorijska dijagnostika

Laboratorijski testovi koji pomažu pri dijagnozi atopijskog dermatitisa odabiru se prema podacima iz anamneze i na temelju fizičkog pregleda (Lipozenčić i Ljubojević, 2008). In vitro

testovi koji se provode radioimunološki su testovi za ukupni IgE (RIST), za specifični IgE (RAST), enzimski ELISA test za dokaz IgE, RAST i ELISA testovi za dokazivanje IgG protutijela, testovi za određivanje limfocita te testovi za određivanje imunoglobulina (IgA, IgM, IgG, IgE). Testovi in vivo koji se primjenjuju su prick test ili metoda ubodom, scratch test ili skarifikacijski test, metoda ogrebotinom, intradermalni test, patch ili epikutani test i atopijski patch test na inhalacijske i nutritivne alergene (Lipozenčić i sur, 2011).

## **1.7. Liječenje atopijskog dermatitisa**

Atopijski dermatitis ne može se u potpunosti izliječiti već je cilj liječenja ublažiti i ukloniti simptome te postići dugotrajnu kontrolu bolesti. Načini postizanja toga su kontinuirani popravak epidermalne barijere pomoću emolijensa, izbjegavanje individualnih okidačkih čimbenika bolesti te protuupalna terapija lokalnim kortikosteroidima i inhibitorima kalcineurina. Neuspjeh liječenja povezan je sa slabim pridržavanjem lokalne terapije, iracionalnim strahom od kortikosteroida i s nedovoljnom količinom informacija koje pacijent dobije (Weidinger i Novak, 2015). Pacijentima se savjetuje da izbjegavaju zadimljene prostore, kontakt s perjem, izloženost kućnoj prašini, visoku temperaturu okoline jer pojačava znojenje, stoga i svrbež, te suhi zrak koji isušuje kožu. Povoljan učinak na bolest kod većine pacijenata pokazali su boravak na moru, kupanje u morskoj vodi i umjereno izlaganje suncu (Murat-Sušić, 2007).

### **1.7.1. Lokalna terapija**

Emolijensi i preparati za njegu kože trebali bi se nanositi do 3 minute nakon kupanja (pravilo 3 minute) kako bi došlo do željene hidracije kože, u suprotnom kupanje dovodi do isušivanja kože. Najbolja penetracija kortikosteroida u kožu je nakon kupanja zbog čega je ono također vrlo bitno. Sapuni koji se koriste trebali bi biti neutralnog pH. Preparati koji se koriste za njegu kože sadrže ureu, omega masne kiseline, lipide, cink i bakar (Lipozenčić i Ljubojević, 2008). Emolijensi mekšaju kožu dostavom lipida i smanjuju gubitak vode formiranjem okluzivnog sloja. Humektansi poput ureje, glicerina i laktatne kiseline mogu povećati vezanje vode u rožnatom sloju epidermisa. Ceramidi, esencijalne masne kiseline te antiseptičke i antimikrobne tvari dodaju se pripravcima za njegu kože, no nema dokaza o njihovoj superiornosti nad tradicionalnim emolijensima (Weidinger i Novak, 2015).

Lokalno liječenje kortikosteroidima provodi se prema stadiju bolesti. U akutnoj fazi terapija kod djece traje 7-10 dana, a kod odraslih 21 dan. Uz kortikosteroidne pripravke koriste

se indiferentne kreme te hidrofilne kreme-emulzije. U subakutnom stadiju koriste se antiflogističke kreme i meke paste, a u kroničnom masti i preparati s katranom. U svim stadijima preporučuju se uljne kupke. Lokalni kortikosteroidi najučinkovitiji su pripravci u liječenju atopijskog dermatitisa, djeluju protuupalno i ublažavaju svrbež (Lipozenčić i sur, 2011). Kod srednje aktivne bolesti količina topikalnih kortikosteroida koja se mjesečno može nanijeti za novorođenčad iznosi 15 g, za djecu 30 g te 60-90 g za adolescente i odrasle (Lipozenčić i Ljubojević, 2008).

Inhibitori kalcineurina, takrolimus i pimekrolimus, imunomodulatori su za lokalno liječenje. Prednost u odnosu na lokalne kortikosteroide je to što ne uzrokuju atrofiju kože i teleangiektazije. Daju se kod pacijenata koji ne reagiraju povoljno na primjenu kortikosteroida, na osjetljivim područjima poput lica, vrata i pregiba (Murat-Sušić, 2007). Terapija pimekrolimusom pokazala se učinkovitijom od srednje potentnih kortikosteroida u dugoročnom liječenju atopijskog dermatitisa (Kapp i sur, 2002). Pimekrolimus se koristi na području vjeđa jer, za razliku od kortikosteroida, nema povećanog rizika za nastanak glaukoma ili katarakte. Nuspojave koje se najčešće javljaju osjećaj su topline i pečenja. Za razliku od kortikosteroida, ne pojačavaju rizik od bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija te se smanjuje upotreba antimikrobnih lijekova, trajanje liječenja i pogoršanje bolesti (Rezaković i sur, 2014). Pimekrolimus i takrolimus nemaju dokaze koji bi poduprli hipotezu o povećanom riziku za karcinom kod djece (Paller i sur, 2020).

### **1.7.2. Sistemska terapija**

Pacijenti s atopijskim dermatitisom imaju česte kožne infekcije uzrokovane bakterijom *S. aureus* stoga je opravdano korištenje oralnih antibiotika eritromicina, azitromicina i cefalosporina.

Sistemske antihistaminici koriste se kako bi se ublažio svrbež te se uglavnom propisuju antihistaminici sedirajućeg djelovanja poput difenhidramina (Lipozenčić i Ljubojević, 2008). Njihova djelotvornost nije velika jer blokiranjem H1 receptora smanjuju samo djelovanje histamina koji je tek jedan od medijatora koji ublažavaju svrbež (Murat-Sušić, 2007). Svrbež je najizraženiji tijekom noći pa se sedirajući antihistaminici difenhidramin i hidoksizin uzimaju prije spavanja (Leung i Bieber, 2003). Korisni su u kontroli reakcija koje su pokrenute degranulacijom mastocita, ali ne i kod upalnih procesa posredovanih T-limfocitima (Lipozenčić

i Ljubojević, 2003). Doksepin hidroklorid koji je triciklički antidepresiv te blokator H1 i H2 histaminskih receptora također ima učinak kod atopijskog dermatitisa (Leung i Bieber, 2003).

Sistemske kortikosteroidi poput oralnog prednizolona koriste se u liječenju teškog kroničnog atopijskog dermatitisa. Djeci se rijetko daju u akutnoj fazi (Lipozenčić i Ljubojević, 2008). U rijetkim slučajevima, dok se uspostavljaju druge mjere liječenja, prikladni su kod akutnih egzacerbacija. U tom slučaju, važno je smanjeno dozirati te započeti s prikladnom njegom kože, odnosno tretirati topikalnim kortikosteroidima te kupanje nakon kojeg se primjenjuju emolijensi kako bi se spriječila ponovna pojava bolesti (Leung i Bieber, 2003).

Heliomarinoterapija (terapija suncem i morem), UVB i kombinirano UVAB zračenje korisno je kod pacijenata s atopijskim dermatitisom. PUVA terapija, odnosno fotokemoterapija oralnim metoksipsoralenom s UVA zračenjem može biti indicirana kod teškog atopijskog dermatitisa kojem nije pomogla lokalna steroidna terapija ili je došlo do značajnih nuspojava (Lipozenčić i Ljubojević, 2008). Kratkotrajni štetni učinci su eritem, bol u koži, svrbež i pigmentacija dok su dugoročni prerano starenje kože te maligne kožne bolesti (Leung i Bieber, 2003).

Ciklosporin je potentni imunosupresivni lijek koji primarno djeluje na T stanice potiskujući transkripciju citokina. Koristi se kod teškog oblika bolesti kojem ne pomaže lokalna kortikosteroidna terapija. Diskontinuirano liječenje uglavnom rezultira brzim povratom bolesti (Lipozenčić i Ljubojević, 2008). Specifične nuspojave koje se javljaju povišen su serumski kreatinin, značajnije oštećenje bubrega i hipertenzija (Leung i Bieber, 2003).

Interferon gama poznat je po tome da suprimira odgovor IgE protutijela i snižava T2 proliferaciju i funkciju. Liječenje rezultira kliničkim poboljšanjem i smanjuje broj cirkulirajućih eozinofila. U liječenju se također pojavljuju ekstrakorporealna fotofereza i imunoterapija alergenima (Lipozenčić i Ljubojević, 2008).

Atopijski dermatitis otporan na liječenje topikalnim, oralnim steroidima i PUVA terapiju može se liječiti oralnim imunosupresivom mikofenolat mofetilom. Lijek se dobro podnosi s izuzetkom pojave herpesa retinitisa. Uočena je i supresija koštane srži ovisna o dozi. S obzirom da nemaju svi pacijenti korist od liječenja, ukoliko nema pozitivnog odgovora nakon 4 do 8 tjedana, liječenje se prekida. Metotreksat je antimetabolit koji djeluje inhibitorno na sintezu upalnih citokina i kemotaksiju stanica. Azatiporin ima protuupalne i antiproliferativne učinke (Leung i Bieber, 2003).



## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Atopijski dermatitis česta je bolest u djetinjstvu, ali i kod mnogih odraslih osoba. Koža je suha, crvena, ljuskava te sklona iritacijama i svrbežu. Učestalost atopijskog dermatitis porasla je dva do tri puta u posljednjih 50 godina. Život s atopijskim dermatitisom može biti vrlo težak i značajno utječe na kvalitetu života. Osim iritacije kože koju bolest izaziva, može dovesti do fizičkih i psihičkih nedostataka kao što je nedostatak sna, diskriminacije, stresa i manjka samopouzdanja. Važno je naglasiti i pojavu *atopijskog marša* koji označava prijelaz iz jedne u drugu atopijsku bolest. Što se atopijski dermatitis javi u ranijoj dobi, što je oblik bolesti teži, veća je vjerojatnost da će se pojaviti i druga bolest iz skupine atopijskih bolesti kao što su bronhalna astma i alergijski rinitis. Svaka dodatna bolest i komplikacija značajno utječe na pacijenta i njegovo fizičko i emocionalno stanje. Svaka težina i faza bolesti ima svoju terapiju, a za teže oblike bolesti nedavno je postala dostupna nova, biološka terapija. U ovom radu bit će predstavljena biološka terapija u liječenju srednje teškog i teškog oblika atopijskog dermatitisa čiji se broj povećava. Biološka terapija trebala bi pacijentima omogućiti bezbolan i miran život te poboljšati njegovu kvalitetu.

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

Tijekom izrade ovog diplomskog rada korištena je znanstvena literatura koja uključuje udžbenike iz područja imunologije, dermatologije i farmakologije. Korištene su informacije iščitane iz mnoštva znanstvenih radova koji su objavljeni u bibliografskim bazama kao što su Hrčak, PubMed i MedScape. Ključne riječi koje su korištene prilikom proučavanja znanstvenih radova su *atopic dermatitis*, *patofisiology of atopic dermatitis*, *atopic dermatitis in children*, *treatment of atopic dermatitis* i dr. Od velikog značaja bila je Mediatelly baza lijekova iz koje su korištene informacije o primjeni, doziranju i mehanizmima pojedinih lijekova. Pri izradi rada koristio se program Microsoft Office Word.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

## 4.1. Biološka terapija

Biološka terapija koristi se u dermatologiji već više od deset godina za upalne kožne bolesti, a za atopijski dermatitis za sada je registriran samo jedan lijek u Europi, dupilumab. Na tržište dolazi nova grupa terapeutika kreiranih koristeći biološke procese koji uključuju rekombinantne proteine kao što su protutijela i fuzijski proteini. Ciljana mjesta upalne su stanice te medijatori upale. Biološka terapija može biti korisna tako što će smanjiti upalu modulirajući broj, aktivaciju i funkciju stanica imunskog sustava te djelovanje citokina i protutijela relevantnih za bolest (Wollenberg i sur., 2018).

### 4.1.1. Inhibitori IL-13

IL-13 je prikladna ciljna molekula u liječenju atopijskog dermatitisa jer razine IL-13 pozitivno koreliraju s težinom bolesti. Sprječavanje signalizacije za IL-13 osnova je za monoklonska protutijela u liječenju atopijskog dermatitisa (dupilumab, tralokinumab i lebrikizumab) (Newsom i sur., 2020).

#### 4.1.1.1. Dupilumab

Dupilumab je humano monoklonsko protutijelo koje se veže za alfa lanac zajedničkog receptora za IL-4 i IL-13. Odobren je kao prva linija liječenja srednje teškog do teškog atopijskog dermatitisa u ožujku 2017. u SAD-u te u Europi u rujnu 2017. Ranije je pokazao uspješnost liječenja kod pacijenata s astmom i povišenim eozinofilima, a sada i u liječenju atopijskog dermatitisa (Wollenberg i sur., 2018). U kliničkim ispitivanjima za atopijski dermatitis primijećeno je smanjenje koncentracija bioloških biljega imunosti tipa 2 kao što su TARC/CCL17 (*thymus and activation-regulated chemokine*), ukupnog serumskog IgE-a te serumskog IgE-a specifičnog za alergene. U liječenju odraslih i adolescenata primijećen je i pad vrijednosti laktatne dehidrogenaze (LDH) koja je biološki biljeg povezan s aktivnošću i težinom atopijskog dermatitisa ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Za odrasle osobe početna doza u liječenju je 600 mg, nakon čega se primjenjuje doza od 300 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom. Doziranja za djecu i adolescente navedena su u Tablicama 2 i 3.

Tablica 2: Doza dupilumaba za supkutanu primjenu u adolescentnih bolesnika s atopijskim dermatitisom u dobi od 12 do 17 godina ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze (svaka dva tjedna)
manje od 60 kg	400 mg	200 mg
60 kg ili više	600 mg	300 mg

Tablica 3: Doza dupilumaba za supkutanu primjenu u djece s atopijskim dermatitisom u dobi od 6 do 11 godina ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

Tjelesna težina bolesnika	Početna doza	Sljedeće doze
15 kg do manje od 60 kg	300 mg na 1. dan nakon čega slijedi 300 mg na 15. dan	300 mg svaka 4 tjedna počevši 4 tjedna nakon doze primijenjene na 15. dan
60 kg ili više	600 mg	300 mg svaka dva tjedna

Može se primjenjivati zajedno s topikalnim kortikosteroidima ili s topikalnim inhibitorima kalcineurina, međutim, topikalne inhibitore kalcineurina treba čuvati isključivo za problematična područja kao što su lice, vrat i genitalna područja ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). U dvostruko slijepoj studiji koja je trajala 12 tjedana, u kojoj su lokalni kortikosteroidi kombinirani s dupilumabom ili s placebom, skupina liječena dupilumabom imala je bolji učinak na aktivnost bolesti i svrbež. Provedene SOLO studije završile su program kliničkog razvoja dupilumaba te su potvrdile učinkovitost terapije i značajno poboljšanje kvalitete života kod pacijenata s atopijskim dermatitisom. Kvaliteta života i simptomi svrbeža značajno se smanje 2 tjedna nakon početka liječenja (Wollenberg i sur., 2018).

Dupilumab ima prihvatljiv sigurnosni profil u kliničkim studijama. Kao nuspojave mogu se pojaviti idiopatski i alergijski konjuktivitis zbog kojih se terapija prekida veoma rijetko (Newsom i sur., 2020).

#### 4.1.1.2. Tralokinumab

Tralokinumab je humanizirano monoklonsko IgG protutijelo koje sprječava signalizaciju za IL-13 (Newsom i sur., 2020). Signalizaciju sprječava vežući se direktno za IL-13 te sprječava njegovo vezanje za IL-13R $\alpha$ 1 i IL-13 $\alpha$ 2 (Puar i sur., 2021). Preporučena doza

tralokinumaba za odrasle pacijente je 600 mg nakon koje slijedi doza od 300 mg primijenjena svaka dva tjedna kao supkutana injekcija ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). U dvije paralelne kliničke studije koje su trajale 16 tjedana gdje su pacijenti primali svaka dva tjedna 300 mg tralokinumaba, pacijenti su postigli IGA score 0 ili 1 u 15,8% i 22,2% slučajeva u odnosu na kontrole gdje je to postignuto u 12,7% i 11,4% pacijenata. Također, pacijenti koji su u terapiji imali tralokinumab imali su značajno bolji EASI75 odgovor i smanjenje NRS vrijednosti. Reakcije na mjestu primjene i konjuktivitis bili su češće pojavnosti kod pacijenata na terapiji tralokinumabom, ali kožne infekcije su se rjeđe javljale (Puar i sur., 2021). Tralokinumab je odobrila Europska komisija u lipnju 2021., a FDA u prosincu 2021. za liječenje srednje teškog do teškog atopijskog dermatitisa (MedScape).

#### **4.1.1.3. Lebrikizumab**

Lebrikizumab je monoklonsko protutijelo koje veže IL-13, inhibirajući dimerizaciju IL-13R $\alpha$ 1 i IL-4R $\alpha$  (Newsom i sur., 2020). U kliničkoj studiji faze 2 kliničkih ispitivanja pacijenti su primali supkutane injekcije lebrikizumaba u dozama od 125 mg svaka 4 tjedna, 250 mg svaka 4 tjedna i 250 mg svaka 2 tjedna. U odnosu na placebo, terapija lebrikizumabom imala je značajno bolji rezultat uzimajući u obzir EASI 75, IGA 0/1 i NRS vrijednost za svrbež (Yassky i sur., 2020). Skupina koja je uzimala lebrikizumab u dozi od 250 mg svaka 2 tjedna imala je IGA score 0 ili 1 u 44,6 % slučajeva za razliku od placeba gdje je to vrijedilo u 15,3 % slučajeva. EASI poboljšanje od 75 % za lebrikizumab bilo je 60,6 %, a za placebo 24,3 %. Terapija lebrikizumabom imala je poboljšanje NRS vrijednosti za svrbež za 4 boda ili više u 70 % slučajeva za razliku od placeba gdje je to bilo u 27,3 % slučajeva. Lebrikizumab je imao više boli na mjestu primjene i pojavnosti konjuktivitisa, ali kožne infekcije bile su rjeđe. (Puar i sur., 2021).

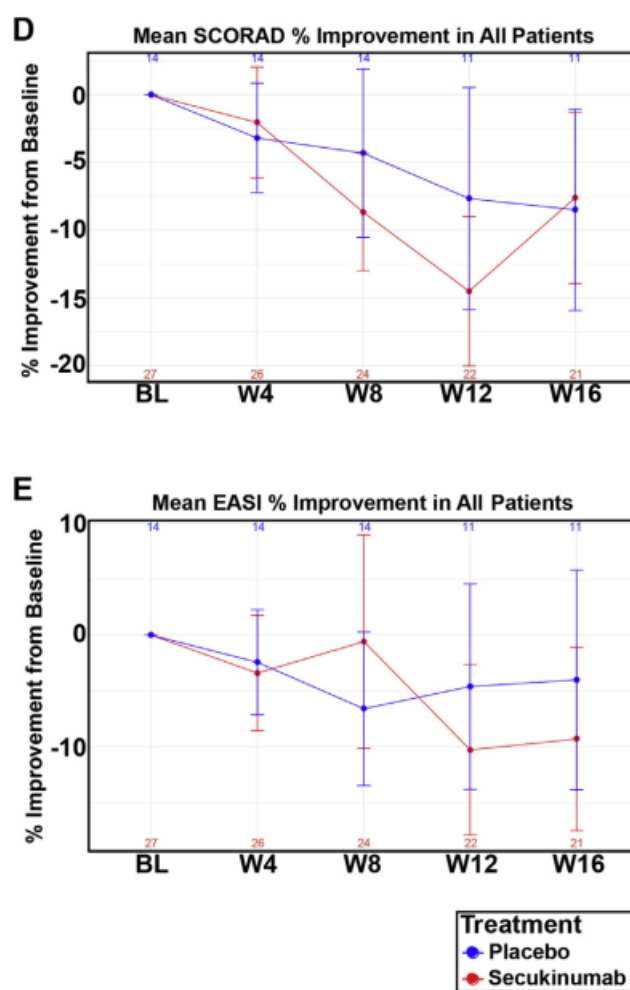
#### **4.1.2. Inhibitori IL-17**

Nedavne studije pokazale su pojačani Th17 odgovor kod pacijenata s atopijskim dermatitisom. Th17 markeri značajno koreliraju s težinom bolesti te se proučava utjecaj inhibitora IL-17 na bolest.



### 4.1.2.1. Sekukinumab

Placebo kontrolirana studija faze 2 proučavala je utjecaj sekukinumaba, antagonista IL-17, na tijek intrinzičnog i ekstrinzičnog atopijskog dermatitisa. Sudjelovalo je 15 ispitanika s intrinzičnim dermatitisom (10 ispitanika primalo je sekukinumab, a 5 placebo) te 26 ispitanika s ekstrinzičnim dermatitisom (17 ispitanika primalo je sekukinumab, a 9 placebo). Randomizirano su jednom tjedno dobivali 300 mg sekukinumaba ili placebo svaka 4 tjedna kroz 16 tjedana. Za sada, nije uočena razlika između sekukinumaba i placeba (Slika 7) (Ungar i sur., 2020).



Slika 7: Promjena u SCORAD i EASI vrijednostima kod pacijenata koji su primali placebo i sekukinumab tijekom 16 tjedana (preuzeto s Ungar i sur., 2020)

### **4.1.3. Inhibitori IL-22**

U zdravoj koži IL-22 ima bitnu ulogu u upalnim procesima kože i cijeljenju rana. Također, to je citokin koji je snažno pojačan tijekom akutne i kronične faze atopijskog dermatitisa. Smatra se da doprinosi bolesti potičući epidermalnu hiperplaziju te inhibirajući diferencijaciju keratinocita. IL-22 povišen je u biopsiji kože pacijenata s atopijskim dermatitisom u usporedbi s onima s psorijazom te zdravima (Uppal i sur., 2020).

#### **4.1.3.1. Fezakinumab**

Fezakinumab je humano monoklonsko protutijelo koje se veže za IL-22 i sprječava nastajanje IL-22/IL-22 receptorskog kompleksa (IL-22R1). Posljedično, inhibirano je vezanje za IL-10R2 te nizvodna signalizacija.

U fazi 2a kliničkih ispitivanja pacijenti u dobi od 18-75 godina kojima je dijagnosticiran umjereni do teški atopijski dermatitis unazad više od 6 mjeseci, SCORAD>30, te IGA>3, intravenski je primijenjen fezakinumab ili placebo u dozi od 600 mg, praćen s 300 mg nakon 2, 4, 6, 8 i 10 tjedana. Ishod studije procijenjen je nakon 12. tjedna s praćenjem do 20. tjedna. Primarni cilj bio je promjena SCORAD vrijednosti u 12. tjednu. U 12. tjednu pad SCORAD vrijednosti za ispitanike koji su primali fezakinumab iznosio je 13,8 %, a za one koji su primali placebo 8.0%. Rezultati su bili značajno jači kod pacijenata sa SCORAD>50. Također, vidljiva su poboljšanja kod BSA i IGA vrijednosti. Nuspojave koje su se javljale bile su uglavnom infekcije gornjeg respiratornog trakta kod otprilike 10% ispitanika (Uppal i sur., 2020).

### **4.1.4. Inhibitori IL-12/23**

#### **4.1.4.1. Ustekinumab**

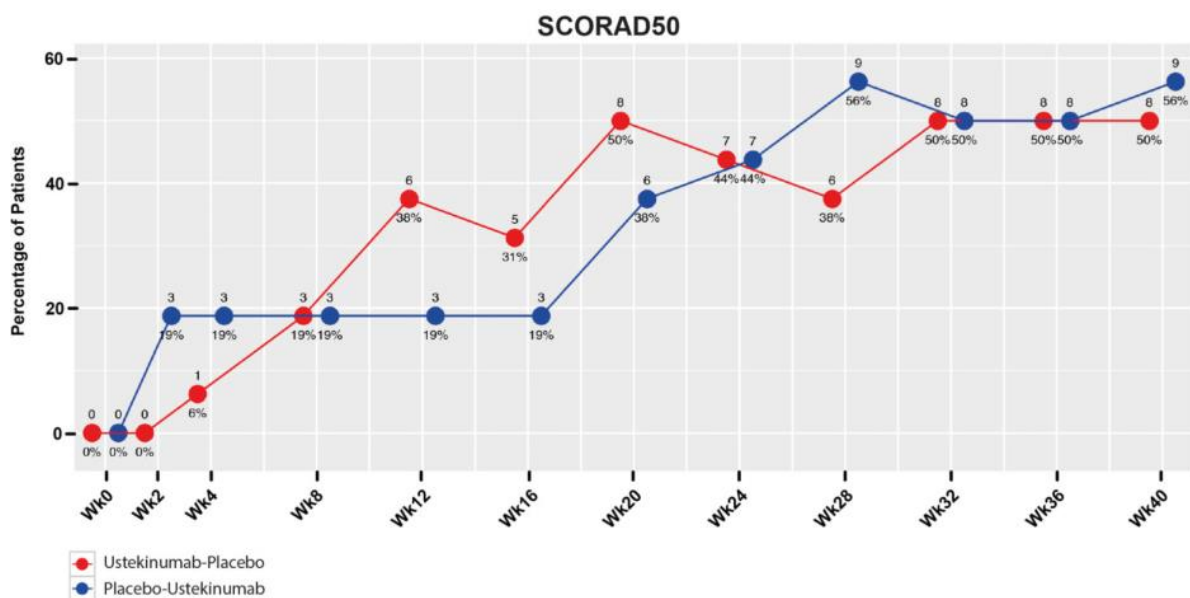
Ustekinumab je humano IgG1 monoklonsko protutijelo koje se veže na podjedinicu IL-12 i IL-23. Regulira Th1 i Th2 upalne puteve blokirajući IL-12 i IL-23 i mogao bi biti potencijalna terapijska opcija za pacijente s atopijskim dermatitisom (Saeki i sur., 2017).

U studiji faze 2 kliničkih ispitivanja sudjelovali su pacijenti u dobi od 18-75 godina s dijagnozom kroničnog umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa kojima konvencionalna terapija nije pomagala. Ispitanici su supkutano primili ustekinumab ili placebo na početku ispitivanja te nakon 4 i 16 tjedana i nakon 16, 20 i 32 tjedna placebo ili ustekinumab. Doze koje

su pacijenti primali su bile 45 mg ili 90 mg ovisno o težini. Cilj ispitivanja bio je postići poboljšanje od 50% u SCORAD vrijednosti nakon 16 ili 32 tjedna. Rezultati ispitivanja pokazali su značajna poboljšanja za ustekinumab u odnosu na placebo (Slika 8 i 9) (Khattri i sur., 2017).

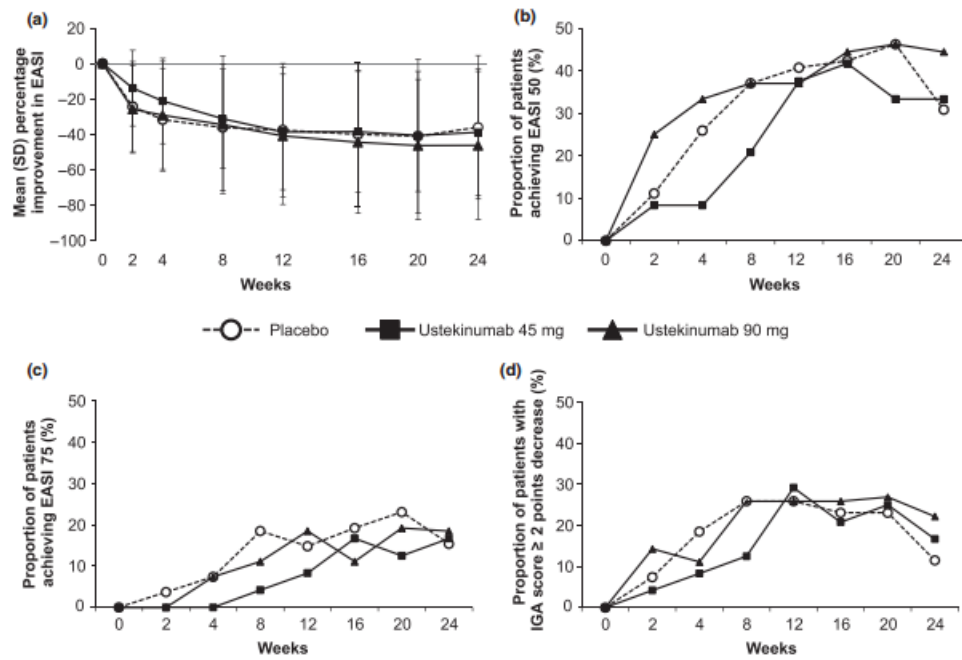


Slika 8: Kliničke slike ispitanika koji su primali placebo i ustekinumab na početku studije te nakon 16 tjedana (preuzeto iz Khattri i sur., 2017)



Slika 9: Grafički prikaz postotka ispitanika koji su postigli SCORAD50 odgovor nakon ustekinumaba i placeba (preuzeto iz Khattri i sur., 2017)

Studija iz Japana obuhvaćala je ispitanike u dobi od 18-75 godina s teškim ili jako teškim atopijskim dermatitisom. Ispitanici su također primali 45 ili 90 mg ustekinumaba, ali rezultati su bili usporedivi s placebom (Slika 10) (Saeki i sur., 2017).



	Weeks							
No. of patients	0	2	4	8	12	16	20	24
Ustekinumab 45 mg	24	24	24	24	24	24	24	24
Ustekinumab 90 mg	28	28	27	27	27	27	26	27
Placebo	27	27	27	27	27	26	26	26

Slika 10: Grafovi djelotvornosti usteinumaba nakon 24 tjedna primjene 45 mg i 90 mg usteinumaba ispitanicima iz Japana (preuzeto sa Saeki i sur., 2017)

#### 4.1.5. Inhibitori IL-31

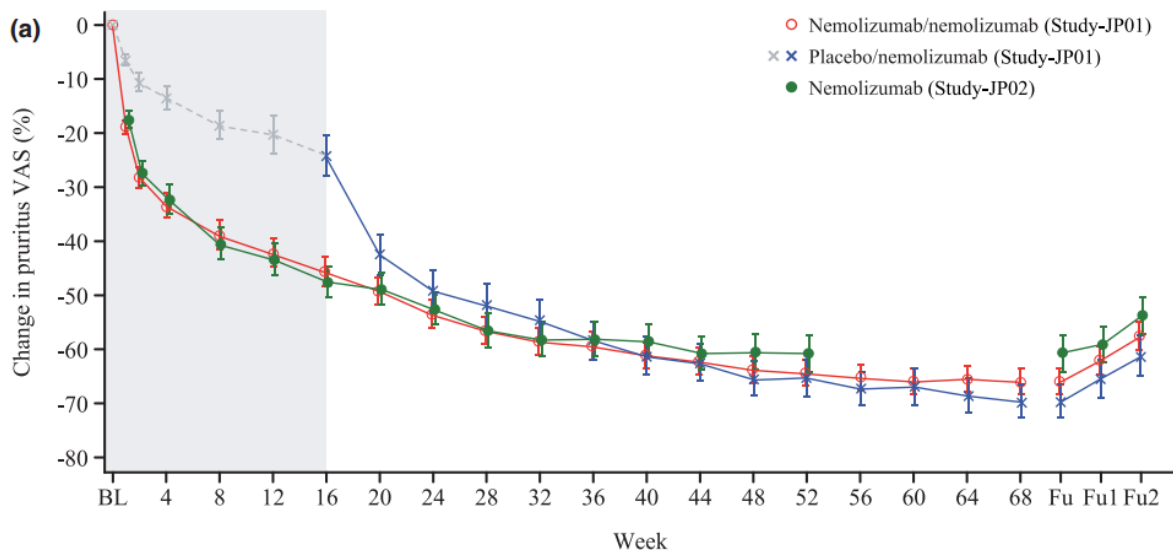
IL-31 je citokin koji ima važnu ulogu u simptomatologiji svrbeža te su on i njegov receptor postali potencijalne terapijske mete za bolesti povezane sa svrbežom. U bolestima kao što je atopijski dermatitis, povišene su razine IL-31 i njegovog receptora u serumu pacijenata. Svrbež za pacijente ima negativan utjecaj na svakodnevni život, san i mentalno zdravlje. S obzirom na mnoge neuspješne terapije koje djeluju na svrbež, pacijentima su potrebne nove te se, kao rezultat, lijekovi koji ciljaju IL-31 razvijaju brzo (Kabashima i Irie, 2021).

#### 4.1.5.1. Nemolizumab

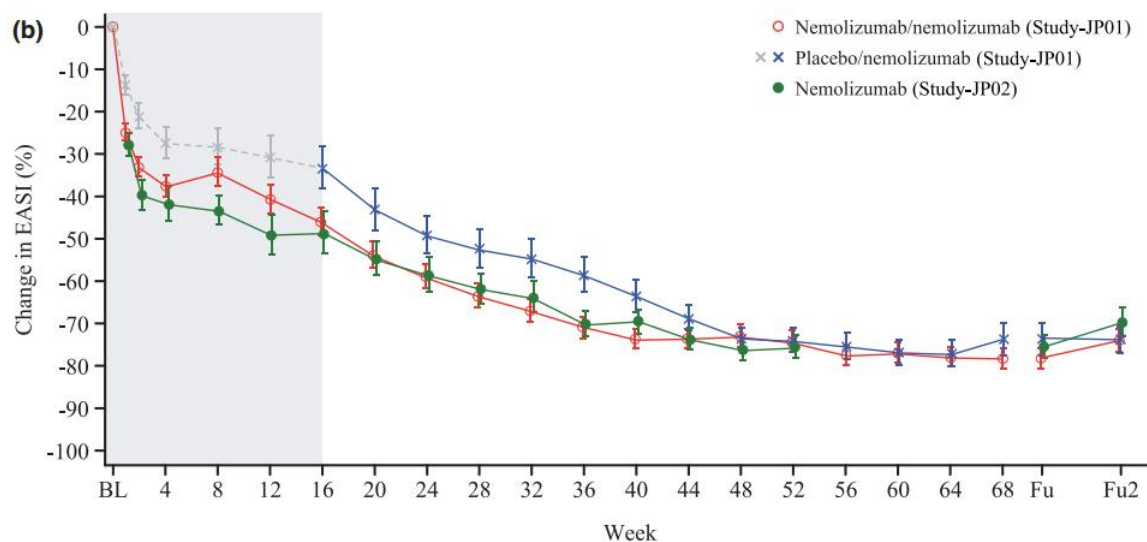
Nemolizumab je monoklonsko protutijelo koje veže  $\alpha$  komponentu receptora za IL-31 čime sprječava djelovanje IL-31 na neurone što inhibira potenciranje svrbeža (Newsom i sur., 2020).

U studiji faze 2 kliničkih ispitivanja pacijenti su primali 0.1, 0.5 ili 2.0 mg/kg svakih 4 ili 8 tjedana. Skupina koja je primala 0.5 mg/kg svaka 4 tjedna imala je najveće smanjenje svrbeža na VAS skali (73.0%, 89.6%, 74.7% i 79.1% za 0.1, 0.5 i 2.0 mg/kg svaka 4 tjedna i 2.0 mg/kg svakih 8 tjedana). Također, poboljšanje je vidljivo i na promjeni EASI vrijednosti (68.5%, 75.8%, 78.9% i 69.3% za 0.1, 0.5 i 2.0 mg/kg svaka 4 tjedna i 2.0 mg/kg svakih 8 tjedana) (Kabashima i sur., 2018).

U dvije studije faze 3 kliničkih ispitivanja pacijenti su primali 60 mg nemolizumaba tijekom 4 tjedna. U dvostrukoj slijepoj JP01 studiji pacijenti su primali nemolizumab ili placebo 16 tjedana nakon čega su svi tijekom 52 tjedna primali nemolizumab (grupe nemolizumab/nemolizumab i placebo/nemolizumab). U drugoj studiji JP02 pacijenti su primali nemolizumab tijekom 52 tjedna. Pacijenti su praćeni dodatnih 8 tjedana. U grupi nemolizumab/nemolizumab iz JP01 studije svrbež se smanjio za 66%, a EASI za 78% (Slika 11 i 12) (Kabashima i sur., 2021).



Slika 11: Grafički prikaz promjene svrbeža (VAS) kod ispitanika iz studija JP01 i JP02 (preuzeto iz Kabashima i sur., 2021)



Slika 12: Grafički prikaz promjene EASI vrijednosti kod ispitanika iz studija JP01 i JP02 (preuzeto iz Kabashima i sur., 2021)

U studiji faze 1 najviše prijavljivane nuspojave bile su infekcije. Nazofarngitis i herpes simplex nuspojave su koje su prijavljene u skupini koja je primala terapiju, ali ne i u skupini koja je primala placebo. Najčešće nuspojave u fazi 2 kliničkih ispitivanja uključivale su glavobolju, edeme donjih ekstremiteta, povišene razine fosfokinaze, nazofaringitis i infekcije gornjeg dišnog sustava. U fazi 2b prijavljene su egzacerbacije astme (Newsom i sur., 2020).

#### 4.1.6. Inhibitori IL-33

IL-33 je citokin uključen u patogenezu atopijskog dermatitisa. Nakuplja se u jezgri epidermalnih keratinocita u lezijama pacijenata s atopijskim dermatitisom, no nejasno je doprinosi li on izravno patogenezi AD-a (Dai i sur., 2022). Oslobođaju ga oštećene epidermalne stanice koje mogu inducirati patologiju posredovanu citokinima tipa 2 na površinskim barijerama (Zheng i sur., 2021).

##### 4.1.6.1. Etokimab

Etokimab je humano monoklonsko IgG1 protutijelo koje neutralizira aktivnost IL-33. Utječe na stanice uključene u patogenezu atopijskog dermatitisa i otpuštanje citokina tipa 2, IL-4, IL-5 i IL-13. Smanjuje infiltraciju neutrofila u koži te inhibira migraciju neutrofila u intersticijsku tekućinu.

U studiji faze 2a kliničkih ispitivanja ispitivana je djelotvornost i sigurnost etokimaba kod pacijenata s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom tijekom 140 dana. Pacijenti su prvo primali placebo, a zatim 7 dana nakon placeba dobili su 300 mg etokimaba intravenski. Primarni cilj studije bio je EASI-50 odgovor nakon 29 dana. Nakon jedne primljene doze etokimaba 83.3% i 33% pacijenata do 29. dana postigli su EASI-50 i EASI-75 odgovor. Također, postignuta je redukcija od 40% u SCORAD vrijednosti. Ispitanici su dobro podnijeli etokimab te nisu prijavljene ozbiljne nuspojave. 25% ispitanika prijavilo je glavobolju, a zabilježen je samo jedan slučaj depresije koji je povezan s pacijentovom prijašnjom anamnezom te se ne povezuje s primjenom lijeka.

U fazi 2b ispitivana je djelotvornost i sigurnost na ispitanicima u dobi od 18-75 godina s dijagnozom umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa, s EASI>16, BSA>10% i IGA>3. Cilj je bio postići promjenu u EASI vrijednosti što nije uspjelo. Daljnja ispitivanja trenutno su obustavljena (Uppal i sur., 2020).

#### **4.1.6.2. Tezepelumab**

Tezepelumab je humano monoklonsko protutijelo koje veže TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*), citokin koji je zaslužan za proizvodnju citokina tipa 2, IL-4, IL-5, IL-13 i TNF- $\alpha$  od strane dendritičkih stanica. Sprječavajući vezanje TSLP-a za njegov receptor, inhibira svrbež i upalu kod atopijskog dermatitisa.

Studija ALLEVIAD, faze 2a kliničkih ispitivanja, ispitivala je djelotvornost i sigurnost tezepelumaba na pacijentima u dobi od 18-75 godina s dijagnozom umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa i BSA>10%. Pacijenti su primali 280 mg tezepelumaba supkutano ili placebo svaka dva tjedna zajedno s topikalnim kortikosteroidima. Cilj je bio postići EASI-50 odgovor nakon 12 tjedana. Rezultat nije bio statistički značajan u odnosu na placebo. Nakon 16 tjedana *post hoc* analiza pokazala je poboljšanje s 60.9% pacijenata koji su postigli EASI-50 odgovor u usporedbi s placebom gdje je postotak pacijenata bio 51.9%. Nuspojave su uključivale nazofaringitis, infekcije gornjeg respiratornog trakta, eritem na mjestu primjene, dijareju i glavobolje. Većina nije smatrana povezana s primjenom lijeka osim eritema na mjestu primjene koji se javio kod 5.4% pacijenata (Uppal i sur., 2020).

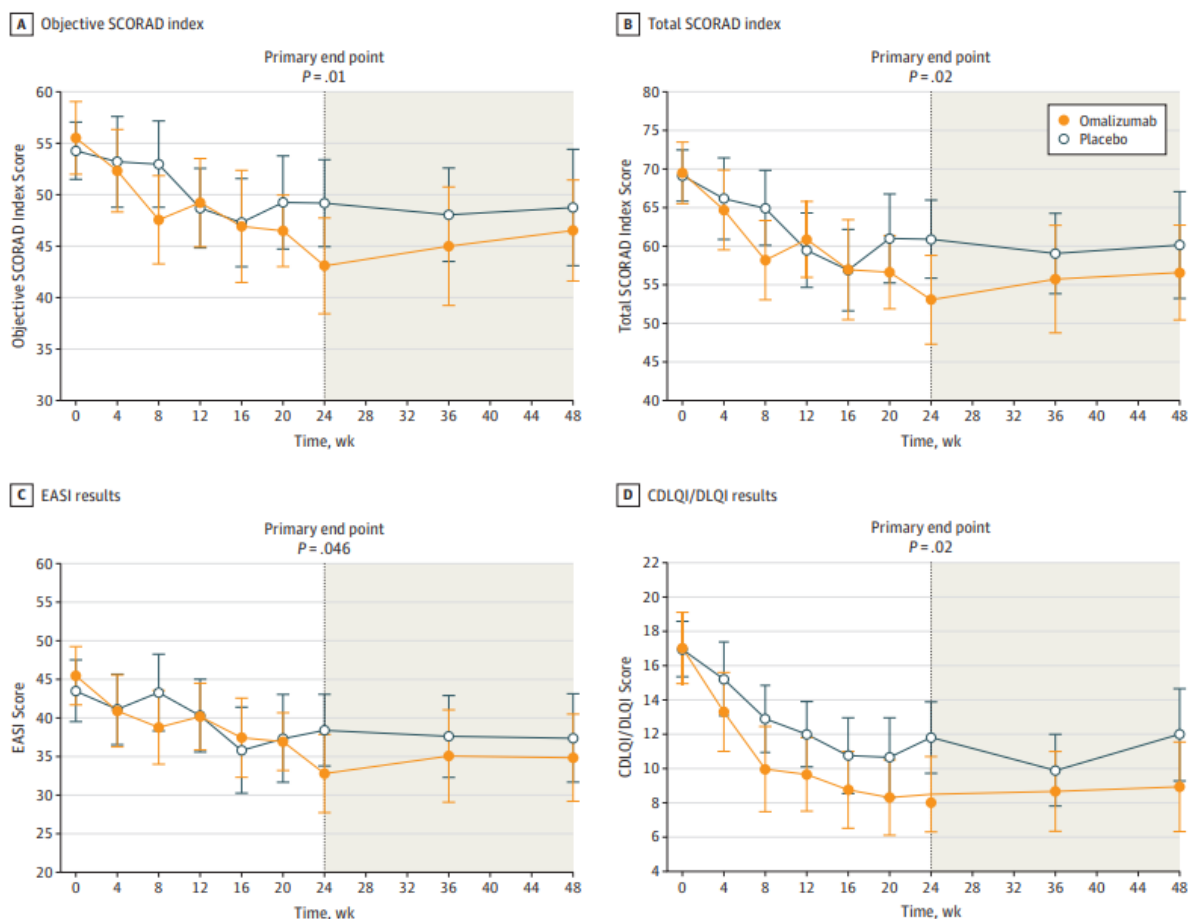
#### **4.1.7. Protutijela za IgE**

Anti-IgE terapija dizajnirana je da veže i neutralizira slobodan cirkulirajući IgE.

#### **4.1.7.1. Omalizumab**

Omalizumab je anti-IgE protutijelo čija je djelotvornost i sigurnost za djecu s teškim atopijskim dermatitisom proučavana u studiji ADAPT. Studija je obuhvaćala 62 djeteta u dobi od 4-19 godina s teškim atopijskim dermatitisom (SCORAD>40) koji nije odgovarao na konvencionalne terapije i trajala je 24 tjedna. Tijekom 24 tjedna ispitanici su primali supkutano omalizumab ili placebo, a doza je određena prema IgE levelu i tjelesnoj težini pacijenata. Rezultati SCORAD vrijednosti bili su značajno u korist omalizumaba. ADAPT je bila najveća studija omalizumaba za atopijski dermatitis i prva koja je imala pozitivan klinički ishod. Pozitivni rezultati uočeni su unatoč postojanju visokih početnih ukupnih razina IgE koje su bile više od 5 puta veće od razine za čije je liječenje namijenjena maksimalna doza omalizumaba, te značajno smanjene upotrebe lokalnih kortikosteroida u skupini koja je primala omalizumab. Ispitanici su zbog sigurnosti primali maksimalnu preporučenu dozu proizvođača te je ciljana maksimalna ukupna razina IgE od 1500 IU/mL iako su ukupne razine IgE bile znatno veće. Sudionici s nižom početnom razinom IgE reagirali su povoljnije što sugerira da bi anti IgE protutijela mogla biti učinkovitija kada je doza dovoljno visoka da neutralizira IgE koji slobodno cirkulira. Utvrđeno je da bi upotreba omalizumaba poboljšala težinu bolesti i kvalitetu života bolesnika. Studije s više ispitanika, duljim trajanjem i verzijama omalizumaba s većim afinitetom razjasnile bi preciznu ulogu anti-IgE terapije i njezinu idealnu ciljnu populaciju te bismo došli do optimalnog trajanja terapije, dobi liječenja i početne razine ukupnog IgE (Slika 13) (Chan i sur., 2020).

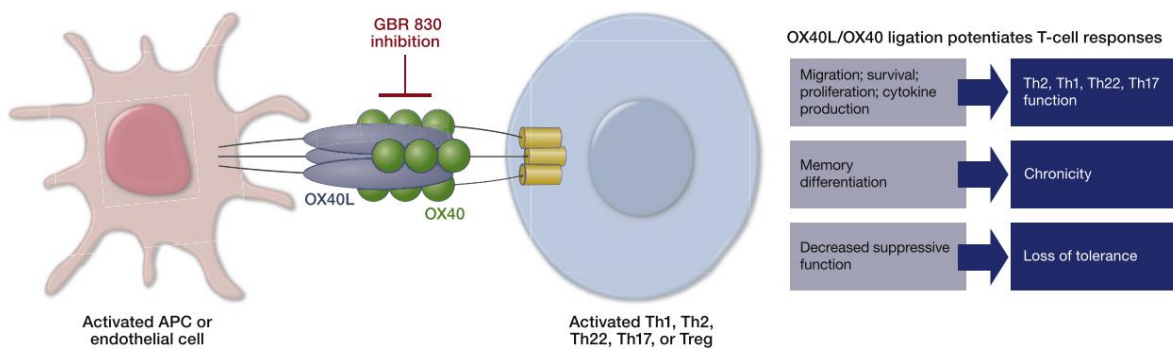




Slika 13: Grafički prikazi SCORAD vrijednosti i kvalitete života kod ispitanika koji su primali omalizumab tijekom 24 tjedna te su praćeni do 48. tjedna (preuzeto iz Chan i sur., 2020)

#### 4.1.8. Inhibitori OX40

OX40 je jedna od kostimulacijskih molekula esprimirana na T stanicama imunskog sustava, a veže se za OX40L koji je esprimiran na antigen prezentirajućim stanicama. Vežanje OX40 molekule za OX40L ubrzava diferencijaciju Th1 i Th2 stanica (Slika 14). Nedavno su postignuti klinički uspjesi protutijela za OX40 kod pacijenata s atopijskim dermatitisom te donose nove mete lijekova za liječenje atopijskog dermatitisa (Furie i Furie, 2021).



Slika 14: GBR 830 inhibicija vezanja OX40-OX40L (preuzeto iz Guttman-Yassky i sur., 2018)

GBR830 je humanizirano monoklonsko protutijelo protiv OX40. U studiji iz faze 2a kliničkih ispitivanja pacijenti su primili 2 intravenske doze lijeka u dozi od 10 mg/kg u razmaku od 4 tjedna odraslim osobama sa srednje teškim do teškim atopijskim dermatitisom. Pokazano je da je lijek siguran te je nakon analize lezija kože pokazana smanjena aktivnost mRNA za Th1, Th2 i Th17/Th22 biomarkere što pokazuje utjecaj lijeka na akutnu i kroničnu fazu atopijskog dermatitisa.

Prijavljivane nuspojave su glavobolja i infekcije, a od težin nuspojava supraventrikularna tahikardija u placebo skupini i koronarna arterijska okluzija u skupini koja je primala terapiju (Guttman-Yassky i sur., 2018).

## 4.2. Male molekule

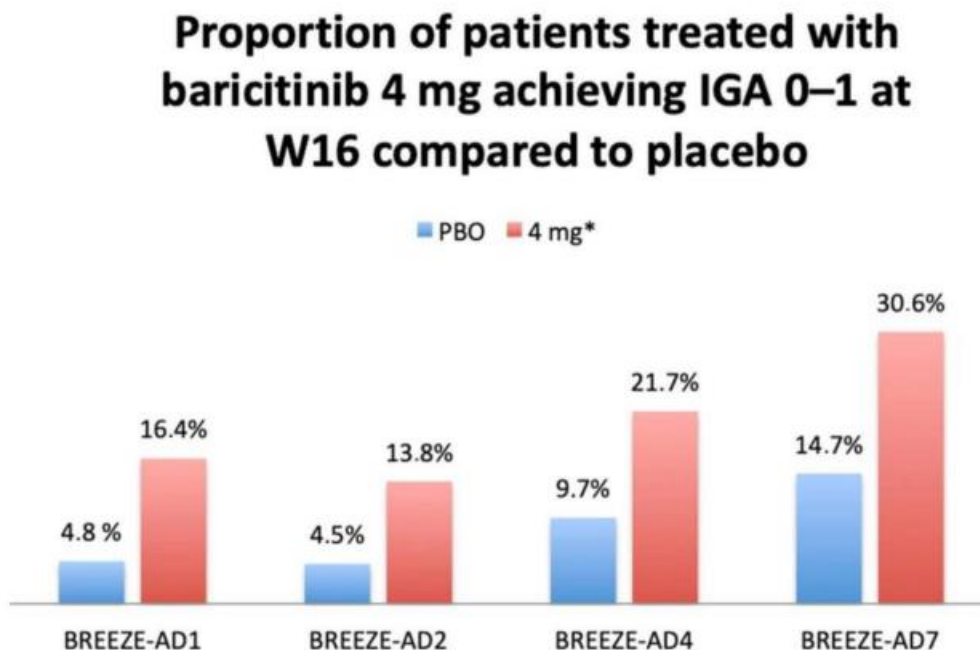
### 4.2.1. Inhibitori Janus kinaze

Nekoliko molekula inhibitora Janus kinaze aktivno se istražuje u liječenju umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa među kojima su baricitinib, abrocitinib i upadacitinib. Jednom kada se Janus kinaze aktiviraju, aktiviraju se i STAT proteini koji zatim dimeriziraju te se translociraju u staničnu jezgru radi povećanja ekspresije gena medijatora upale. Neki od ovih lijekova inhibiraju samo određene JAK proteine dok neki inhibiraju cijelu obitelj.

#### 4.2.1.1. Baricitinib

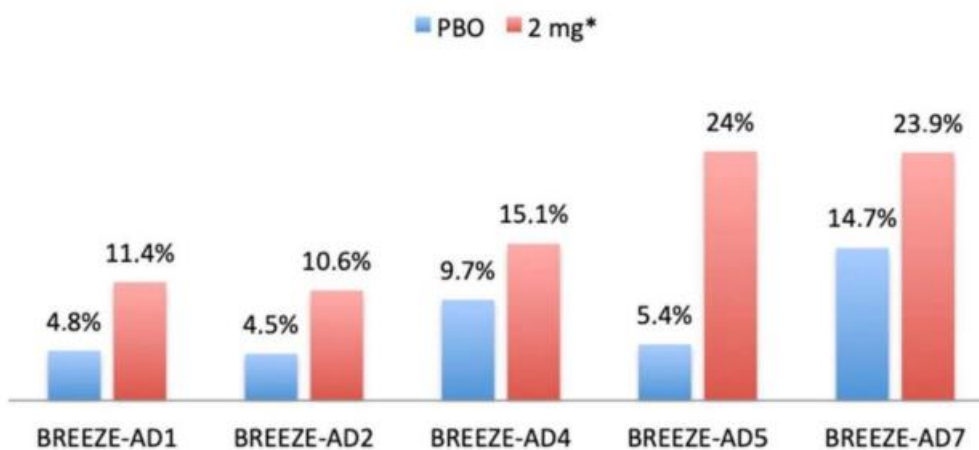
Baricitinib je oralna, mala molekula te inhibitor Janus kinaza 1 i 2 (Newsom i sur., 2020). U fazi 2 kliničkih ispitivanja ispitanici su primali placebo, 2 mg i 4 mg baricitiniba.

Pacijenti koji su primali 4 mg baricitiniba postigli su značajno poboljšanje u EASI u usporedbi s pacijentima koji su primali placebo (61% u usporedbi s 37%). Učinkovitost baricitiniba potvrđena je studijama faze 3, BREEZE-AD1 i BREEZE-AD2. Terapija s 4 mg baricitiniba pokazala je smanjenje EASI vrijednosti za 59.4% u BREEZE-AD1 studiji i 54.9% u BREEZE-AD2 studiji. U studiji BREEZE-AD7 postotak pacijenata koji su postigli IGA vrijednost 0 ili 1 bio je značajno veći kod onih koji su primali 4 mg baricitiniba nego kod onih koji su primali placebo (31% u odnosu na 14%) dok kod grupe koja je primala 2 mg baricitiniba to nije postignuto. EASI-75 odgovor postignut je u grupama koje su primale 4 mg i 2 mg (48% i 43%). Cilj studije BREEZE-AD4 bio je postići EASI-75 odgovor što je i postignuto u skupini koja je primala 4 mg baricitiniba. Studija BREEZE-AD5 bila je ograničena na populaciju SAD-a i Kanade te su pacijenti bili podijeljeni u tri skupine koje su primale 1 mg, 2 mg baricitiniba i placebo. Nakon 16 tjedana postotak pacijenata koji su postigli EASI-75 odgovor bio je 8%, 13% i 30%, a postotak koji je ostvario IGA 0 ili 1 bio je 5%, 13% i 24% redom za placebo, 1mg baricitiniba i 2 mg baricitiniba (Slika 15-18).



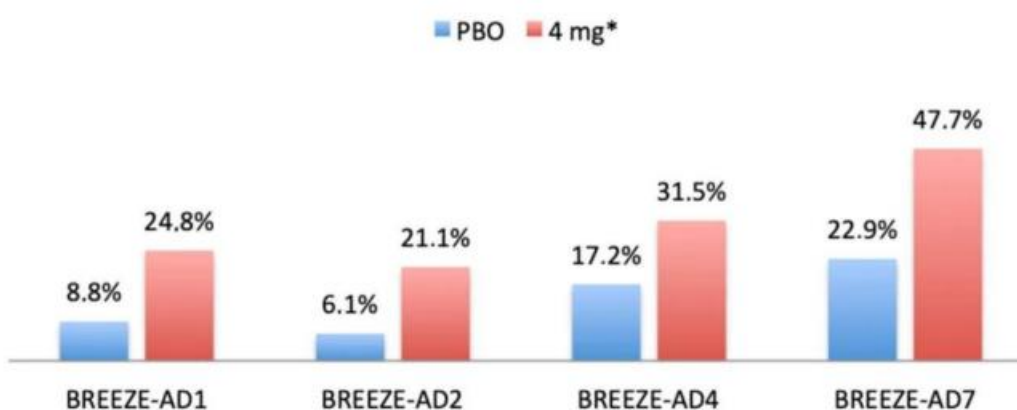
Slika 15: Grafički prikaz postotka ispitanika koji su postigli IGA 0-1 s 4 mg baricitiniba u usporedbi s placeboom nakon 16 tjedana (preuzeto iz Radi i sur., 2021)

### Proportion of patients treated with baricitinib 2 mg achieving IGA 0–1 at W16 compared to placebo



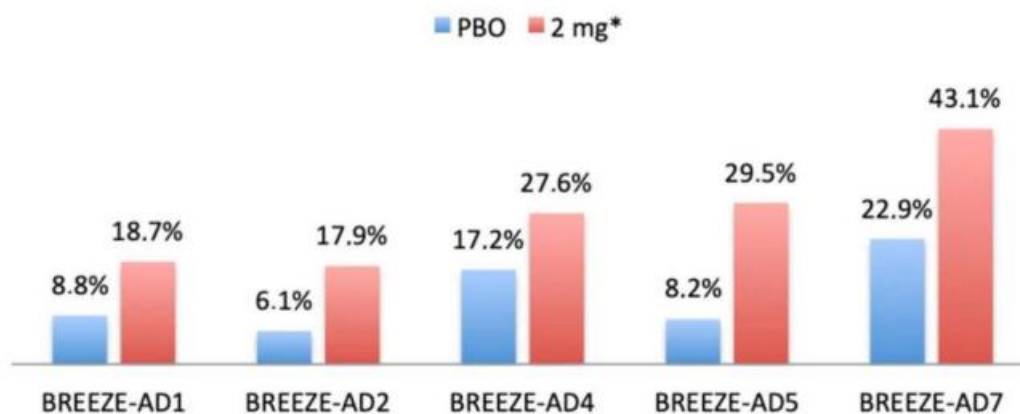
Slika 16: Grafički prikaz postotka ispitanika koji su postigli IGA 0-1 s 2 mg baricitiniba u usporedbi s placebom nakon 16 tjedana (preuzeto iz Radi i sur., 2021)

### Proportion of patients treated with baricitinib 4 mg achieving EASI75 at W16 compared to placebo



Slika 17: Grafički prikaz postotka ispitanika koji su postigli EASI75 odgovor s 4 mg baricitiniba u usporedbi s placebom nakon 16 tjedana (preuzeto iz Radi i sur., 2021)

## Proportion of patients treated with baricitinib 2 mg achieving EASI75 at W16 compared to placebo



Slika 18: Grafički prikaz postotka ispitanika koji su postigli EASI75 odgovor s 2 mg baricitiniba u odnosu na placebo nakon 16 tjedana (preuzeto iz Radi i sur., 2021)

Najčešće nuspojave prijavljivane u studijama BREEZE-AD1 i BREEZE-AD2 su nazofaringitis, infekcije gornjeg respiratornog sustava, elevacije kreatin fosfokinaze i glavobolje. Glavobolje su bile blage i trajale su do 5 dana. U studiji BREEZE-AD7 najčešće su prijavljivani nazofaringitis, folikulitis, oralni herpes, infekcije gornjeg respiratornog trakta, akne, dijareja i bol u leđima.

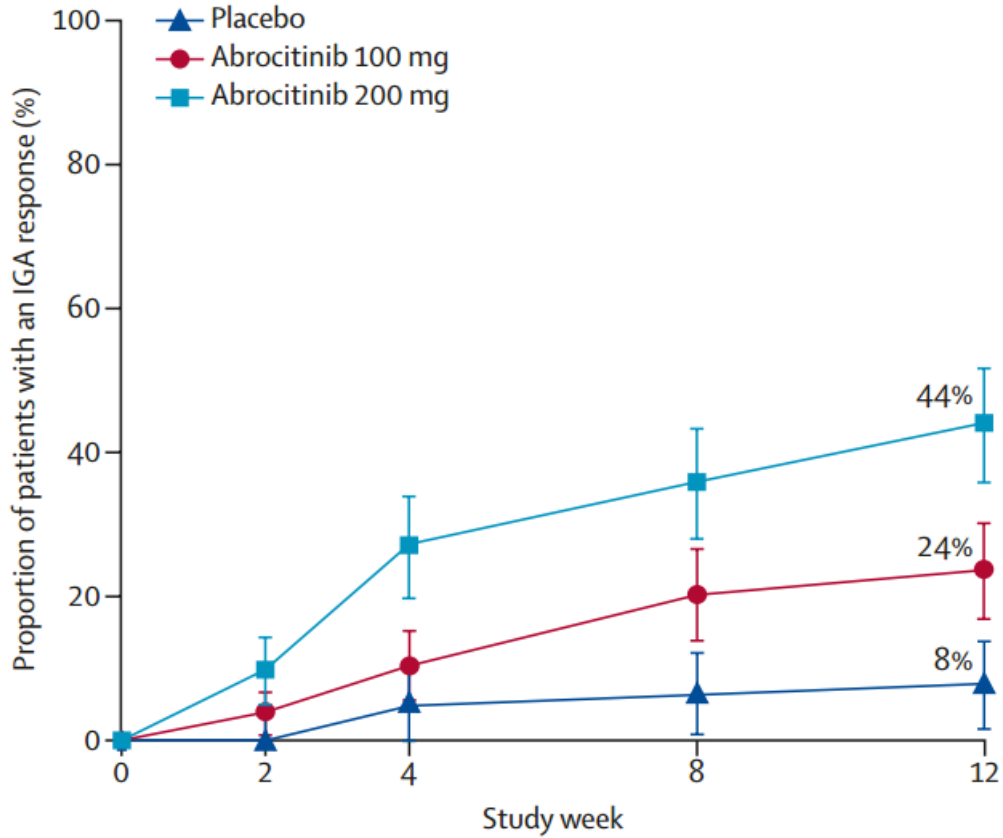
Pacijenti koji su primali 4 mg baricitiniba osjećali su poboljšanje već nakon prvog tjedna te je značajno poboljšanje pokazano za 16 tjedana. Značajno je smanjen svrbež kao i njegov utjecaj na san (Radi i sur., 2021).

### 4.2.1.2. Abrocitinib

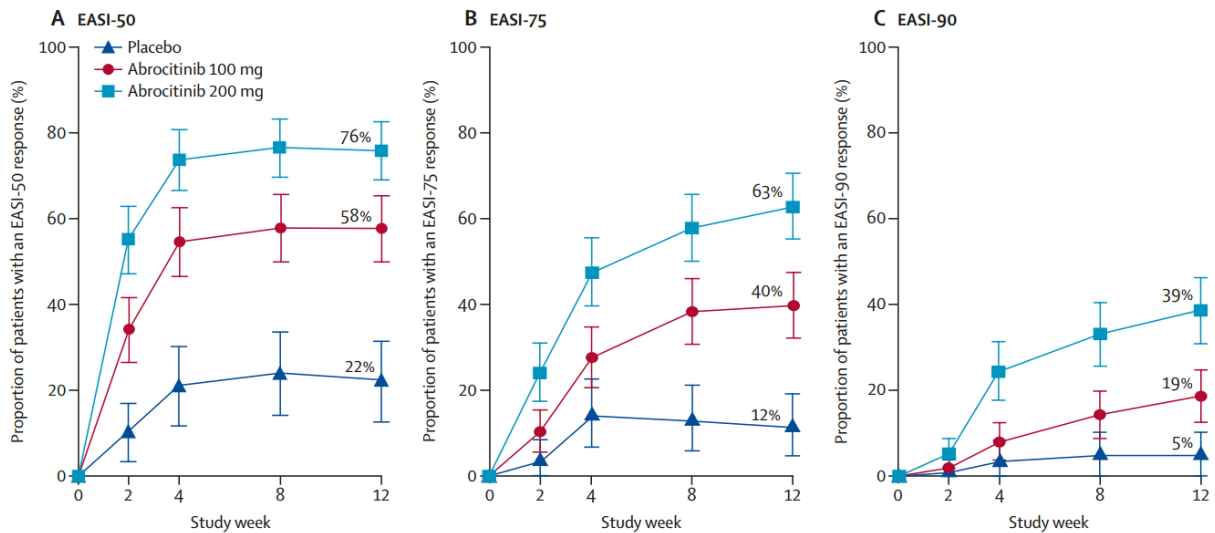
Abrocitinib je mala oralna molekula, selektivni inhibitor Janus kinaze 1 (Newsom i sur., 2021). Studija faze 2b kliničkih ispitivanja pokazala je da je kod pacijenata koji su uzimali 100 ili 200 mg oralnog abrocitiniba jednom dnevno tijekom 12 tjedana došlo do značajnog poboljšanja simptoma atopijskog dermatitisa. Udio pacijenata koji su postigli IGA 0 ili 1 s poboljšanjem od 2 stupnja ili više u odnosu na početnu vrijednost dosegao je vrhunac u 4. do 6. tjednu za skupinu koja je uzimala 200 mg abrocitiniba i nastavio se poboljšavati do 12. tjedna za skupinu koja je uzimala 100 mg abrocitiniba. Smanjenje EASI-ja značajno se uočilo već

nakon 1. tjedna za skupinu koja je uzimala 200 mg te nakon 2. tjedna za skupinu koja je uzimala 100 mg. Vrhunac je postignut nakon 4 do 6 tjedana za obje skupine. Svrbež se smanjio 2 dana nakon početka liječenja dozom od 200 mg te je postignut vrhunac za obje skupine od 100 i 200 mg nakon 2 do 4 tjedna (Gooderham and sur., 2019).

Studija faze 3 JADE MONO-1 također je pokazala poboljšanje znakova i simptoma atopijskog dermatitisa za pacijente koji su jednom dnevno primali 100 ili 200 mg oralnog abrocitiniba. Rezultati ove studije u skladu su s rezultatima studije faze 2b. Studija JADE MONO-1 uključivala je pacijente mlađe od 12 godina što je razlikuje od studije faze 2b. Iako je uključivala adolescente mlađe od 18 godina, oni su činili samo 20% ispitivane populacije. Rezultati kod adolescenata i odraslih pacijenata pokazali su da bi se liječenje abrocitinibom moglo produljiti kod adolescenata. Učestalost ozbiljnih nuspojava bila je niska za obje skupine (<4%). Inhibicija Janus kinaze potencijalno može povećati rizik od infekcija zbog uključenosti Janus kinaza u signalne puteve koji reguliraju obranu domaćina i imunološki odgovor, no incidencija od ozbiljnih infekcija i infekcija virusom herpesa bila je niska. Nije došlo do značajnih promjena u hemoglobinu, broju neutrofila ili limfocita. Uočeno je smanjenje razine trombocita no ono se vrati na standardne vrijednosti. Nisu prijavljeni slučajevi tromboembolije ni kardiovaskularni problemi. Studija nije uključivala sigurnost dugog vijeka (Slika 19 i 20) (Simpson i sur., 2020).



Slika 19: Grafički prikaz postotka ispitanika iz studije JADE MONO-1 koji su postigli promjenu IGA vrijednosti nakon 12 tjedana (preuzeto iz Simpson i sur., 2020)



Slika 20: Grafički prikaz postotka ispitanika iz studije JADE MONO-1 koji su postigli EASI50, EASI75 i EASI90 odgovore nakon 12 tjedana (preuzeto iz Simpson i sur., 2020)

JADE MONO-2 studija uključivala je pacijente starije od 12 godina s kliničkom dijagnozom umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa bar jednu godinu koji nisu reagirali na topikalnu terapiju barem 4 tjedna u 6 mjeseci. IGA i EASI-75 odgovori bili su slični rezultatima JADE MONO-1 studije. U usporedbi s JADE MONO-1, JADE MONO-2 uključivala je veći broj azijske populacije za koje je prijavljeno da imaju različitu upalnu aktivnost potaknutu Th stanicama u usporedbi s pacijentima europskog porijekla. Abrocitinib je bio dobro podnesen, s malim postotkom nuspojava. Mučnina je bila prolazna te je incidencija herpes zostera bila niska. Nije bilo značajnih promjena u hemoglobinu, broju neutrofila i limfocita. Kao i u studiji JADE MONO-1, primijećen je pad u razini trombocita, no nakon 12 tjedana broj trombocita vraćen je na standardne vrijednosti. Točan mehanizam se ne zna, ali smatra se da bi to mogao biti farmakološki efekt abrocitiniba, potencijalno posredovan inhibicijom Janus kinaze 1 te inhibicijom proizvodnje trombopoetina i učincima na proizvodnju trombocita. Abrocitinib je smanjio svrbež već nakon 24 sata što bi moglo objasniti značajno povećanje kvalitete života pacijenata (Silverberg i sur., 2020).

#### **4.2.1.3. Upadacitinib**

Upadacitinib je mala oralna molekula i selektivni inhibitor Janus kinaze 1 (Newsom i sur., 2020). Studija faze 2b uključivala je pacijente od 18 do 75 godina s potvrđenom dijagnozom umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa sa simptomima bolesti godinu dana ili više. Ispitanici su oralno primali placebo ili upadacitinib produljenog djelovanja u dozi od 7.5, 15 ili 30 mg. Studija je trajala 16 tjedana. Rezultati studije i izloženosti u plazmi daju predviđanja da će doza od 15 mg jednom dnevno korištenjem formulacije s produženim oslobađanjem postići EASI-75, EASI-90 i IGA 0/1 odgovore kod 48%, 26% i 29% ispitanika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom. Također, predviđa se da će korištenje 30 mg jednom dnevno dovesti do približno 20% većeg postotka ispitanika koji će postići EASI-75, EASI-90 i IGA 0/1 (Mohamed i sur., 2021).

Dvije studije faze 3, Measure Up 1 i Measure Up 2, pokazale su da je upadacitinib učinkovit za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa. Pacijenti su primali 15 mg ili 30 mg lijeka ili placebo jednom dnevno tijekom 16 tjedana. Do kraja ispitivanja većina pacijenata koji su primali upadacitinib postigla je 90% ili 100% poboljšanja u EASI odgovoru nego oni na placebo (MedScape).



## **5. ZAKLJUČCI**

- Atopijski dermatitis kronična je recidivirajuća upalna bolest koju karakteriziraju simptomi poput kroničnog svrbeža i suhoće kože. Najčešće se javlja u dječjoj dobi, a kod većine bolesnika simptomi se povuku do puberteta dok određeni broj oboljelih ima trajne tegobe. Bolest je značajno povezana s alergijskim rinitisom i astmom. Kod oboljelih od atopijskog dermatitisa veća je vjerojatnost od razvoja alergijskog rinitisa i astme u odrasloj dobi nego kod zdravih osoba.
- Mehanizam bolesti nije do kraja razjašnjen. Bolest ima genetsku pozadinu te je veća vjerojatnost da će bolest razviti dijete ako je imaju i roditelji. Vanjski čimbenici također utječu na bolest. Alergeni koji mogu potaknuti bolest dolaze iz hrane (nutritivni) ili iz zraka (inhalacijski). Gruba odjeća će pogoršati stajanje atopijskog dermatitisa, a trebalo bi pripremiti i na kemijske iritanse kao što su sredstva za čišćenje.
- Klinička slika ovisna je o dobi bolesnika. Kod djece do druge godine života zahvaćena je uglavnom ekstenzorna strana ekstremiteta i lica. Prisutne su eritematozne papule i vezikule, erozije i vlažne promjene. Nakon druge godine života, promjene zahvaćaju fleksorne strane ekstremiteta dok kod adolescenata i odraslih vidljive su ekzorijacije, ljuštenje i lihenifikacija.
- Dijagnoza se postavlja na temelju uspostavljenih kriterija po Hanifinu i Rajki koji se dijele na 3 osnovna i 23 sporedna. Za postavljanje dijagnoze bolesti moraju biti prisutna barem tri kriterija iz svake skupine.
- Liječenje treba biti prilagođeno svakom bolesniku individualno, uzimajući u obzir individualnu varijabilnost bolesti. Osnova liječenja je kontinuirano njegovanje i popravak epidermalne barijere pomoću emolijensa, izbjegavanje okidača bolesti te lokalna terapija kortikosteroidima i inhibitorima kalcineurina. Magistar farmacije najdostupnija je osoba primarne zdravstvene zaštite kojem se oboljeli najčešće prvo obrate pri susretu s bolesti. Svojim znanjem, kompetencijama i vještinama ostvaruje individualiziran pristup bolesniku te je odgovoran za optimizaciju terapije. Trebao bi ukazati pacijentu na pokretače AD-a, objasniti sigurnu upotrebu kortikosteroida, osvrnuti se na primjenu inhibitora kalcineurina te preporučiti odgovarajuće pripravke za njegu kože koji će smanjiti potrebu za kortikosteroidima.

- Lokalni kortikosteroidi lijek su prvog izbora te djeluju protuupalno i ublažavaju svrbež. Preporučuje se uz njih koristiti emolijense kako bi se smanjila potreba za velikom dozom kortikosteroida. Lokalni inhibitori kalcineurina korisni su u osjetljivim regijama poput lica i genitalnim regijama jer ne uzrokuju atrofiju kože i teleangiektazije. Sistemska terapija obuhvaća fototerapiju, antihistaminsku terapiju, imunosupresivno liječenje te davanje antimikrobnih lijekova. Fototerapija označava primjenu obasjavanja ultraljubičastim zrakama, a terapija antihistaminicama koristi se kako bi se ublažio svrbež. Imunosupresivno liječenje koristi se kada je riječ o teškom obliku atopije kod kojeg lokalna kortikosteroidna terapija nema učinka.
- Razvoj biološke terapije posljednjih godina napreduje u dermatologiji, a 2017. godine odobren je i prvi biološki lijek za atopijski dermatitis, dupilumab. Dupilumab je odobren za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa kod djece i odraslih. Blokirajući  $\alpha$  podjedinicu IL-4 sprječavanju signalizaciju citokina tipa 2 te puteve preko IL-4 i IL-13. Osim odobrenog dupilumaba, u fazama kliničkih ispitivanja su i mnogi drugi biološki lijekovi koji nude obećavajuće rezultate na područjima djelotvornosti i sigurnosti kao što su inhibitori IL-13 (tralokinumab i lebrikizumab), inhibitori IL-17 (sekukinumab), inhibitori IL-22 (fezakinumab), inhibitori IL-12/23 (ustekinumab), inhibitori IL-31 (nemolizumab), inhibitori IL-33 (etokimab i tezepelumab), protutijela za IgE (omalizumab), inhibitori OX40 (GBR 830) te male molekule, odnosno inhibitori Janus kinaze (baricitinib, abrocitinib i upadacitinib).
- Uspjeh dupilumaba pokazao je da bolest može biti uspješno kontrolirana blokadom ciljnih meta proupalnih puteva. Biološki lijekovi obećavajuća su vrsta terapije za atopijski dermatitis jer pružaju prikladnije režime doziranja i značajno povećavaju kvalitetu života. Kliničke studije koje su u tijeku otvaraju obećavajuću budućnost za pacijente s umjerenim i teškim atopijskim dermatitisom te imaju veliku ulogu u razumijevanju patofiziologije bolesti. Studije s negativnim, jednako kao i studije s pozitivnim ishodom, donose informacije o mogućim patofiziološkim procesima koje bolest manifestira. Blokada IL-13 i IL-4 donosi kliničku korist pacijentima s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom. Inhibitori IL-17 za sada ne pokazuju benefite. Inhibitori IL-22 donijeli su značajnije rezultate za pacijente sa SCORAD>50. Ustekinumab kao inhibitor IL-12/23 u jednoj studiji pokazao je značajno poboljšanje u odnosu na placebo dok su u drugoj studiji rezultati bili usporedivi s placeboom. Inhibitori

IL-31 daju obećavajuće rezultate dok inhibitori IL-33 nisu pokazali značajan uspjeh. Anti-IgE terapija trebala bi ući u studije s više ispitanika i duljim trajanjem kako bi se odredila ciljna populacija na koju bi imala najbolji ishod. Inhibitori molekule OX40 još su u fazi istraživanja.

- S ovim znanjem, razvoj ciljanih bioloških lijekova koji inhibiraju specifične citokine i receptore pokazao se učinkovitim. Iako atopijski dermatitis predstavlja veliki izazov zdravstvenim djelatnicima i pacijentima zahvaljujući kompleksnoj etiologiji, posljednja istraživanja ukazuju na obećavajuću budućnost u liječenju umjerenog i teškog atopijskog dermatitisa.

## **6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA**

AD – atopijski dermatitis (engl. Atopic Dermatitis)

ADAPT – engl. Atopic Dermatitis Anti-IgE Pediatric Trial

BSA – površina tijela (engl. Body Surface Area)

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

EASI – indeks područja i ozbiljnosti ekcema (engl. The Eczema Area and Severity Index)

ELISA – enzimski imunisorbentni test (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

EMA – Europska agencija za lijekove (engl. European Medicines Agency)

H1 receptor – histaminski receptor (engl. histamine receptor)

IFN- $\gamma$  – interferon gamma (engl. Interferon)

IGA – globalna procjena istraživača (engl. Investigator Global Assessment)

Ig – imunoglobulin (engl. Immunoglobulin)

IL – interleukin (engl. Interleukin)

IL-4R $\alpha$  – interleukin 4 receptor alpha (engl. Interleukin 4 Receptor alpha)

IL-10R2 – interleukin 10 receptor 2 (engl. Interleukin 10 Receptor 2)

IL-13R $\alpha$  – interleukin 13 receptor alpha (engl. Interleukin 13 Receptor alpha)

IL-22R1 – interleukin 22 receptor 1 (engl. Interleukin 22 Receptor 1)

JAK – Janus kinaza (engl. Janus Kinase)

LDH – laktat dehidrogenaza (engl. Lactate Dehydrogenase)

NGF – engl. Nerve Growth Factor

NRS – brojčana ljestvica ocjenjivanja (engl. Numerical Rating Scale)

OX40L – OX40 ligand (engl. OX40 Ligand)

pH – potencijal vodika (engl. Potential of Hydrogen)

PUVA – psoralen i ultraljubičasto A (engl. Psoralen and Ultraviolet A)

RAST – radioalergijskosorbentni test (engl. Radioallergosorbent Test)

RIST – Reynoldsov test intelektualnog probira (engl. Reynolds Intellectual Screening Test)

SCORAD – bodovanje atopijskog dermatitisa (engl. SCORing Atopic Dermatitis)

SPINK5 – inhibitor serinske proteaze Kazal tip 5 (engl. Serine Protease Inhibitor Kazal-type 5)

STAT – pretvarač signala i aktivator transkripcije (engl. Signal Transducer and Activator of Transcription)

TARC – timusom i aktivacijski reguliran kemokin (engl. Thymus and Activation Regulated Chemokine)

CCL17 – CC kemokinski ligand 17 (engl. CC Chemokine Ligand 17)

TEWL – transepidermalni gubitak vode (engl. Transepidermal Water Loss)

Th – T pomagač (engl. T helper)

TSLP – limfopoetin strome timusa (engl. Thymic Stromal Lymphopoietin)

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

UV – ultraljubičasto (engl. Ultraviolet)

VAS – vizualna analogna skala (engl. Visual Analogue Scale)

## **7. LITERATURA**



Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, Hamid Q, Kapp A, Leung DY, Lipozenčić J, Luger TA, Muraro A, Novak N, Platts-Mills TA, Rosenwasser L, Scheynius A, Simons FE, Spergel J, Turjanmaa K, Wahn U, Weidinger S, Werfel T, Zuberbier T, European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118, 152-169.

Chan S, Cornelius V, Cro S, Harper JI, Lack G. Treatment Effect of Omalizumab on Severe Pediatric Atopic Dermatitis: The ADAPT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*, 2020, 174, 29-37.

Dai X, Shiraishi K, Muto J, Utsunomiya R, Mori H, Murakami M, Sayama K. Nuclear IL-33 Plays an Important Role in IL-31-Mediated Downregulation of FLG, Keratin 1, and Keratin 10 by Regulating Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Activation in Human Keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 2022, 142, 136-144.

Dupixent 200 mg solution for injection in pre-filled syringe, sažetak opisa svojstava lijeka, EMA, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>, pristupljeno 13.02.2022.

Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, Berger TG, Bergman JN, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Williams HC, Elmetts CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70, 338-351.

Fiset PO, Leung DY, Hamid Q. Immunopathology of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118, 287-290.

Furue M, Furue M. OX40L-OX40 Signaling in Atopic Dermatitis. *J Clin Med*, 2021, 10, 2578. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C, Zhu L, Papacharalambous J, Vincent MS, Peeva E. Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1

Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2019, 155, 1371-1379.

Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J, Gopalan R, Simpson EL. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2020, 156, 411-420.

Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L, Estrada YD, Zhang N, Xu H, Peng X, Wen HC, Govas P, Gudi G, Ca V, Fang H, Salhi Y, Back J, Reddy V, Bissonnette R, Maari C, Grossman F, Wolff G. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144, 482-493.

Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, Pulka G, Wollenberg A, Galus R, Etoh T, Mihara R, Nakano M, Ruzicka T. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142, 1121-1130.

Kabashima K, Irie H. Interleukin-31 as a Clinical Target for Pruritus Treatment. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8, 638325.

Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M, Nemolizumab JP01 and JP02 Study Group. Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies. *Br J Dermatol*, 2022, 186, 642-651.

Kapp A, Papp K, Bingham A, Fölster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, Gulliver W, Paul C, Molloy S, Barbier N, Thurston M, de Prost Y, Flare Reduction in Eczema with Elidel (infants) multicenter investigator study group. Long term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 110, 277-284.

Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Aihara M, Kondo N, Saeki H, Shoji S, Yamada H, Nakamura K, Japanese Society of Allergology. Japanese Guideline for Atopic Dermatitis. *Allergol Int*, 2014, 63, 377-398.

Khatti S, Brunner PM, Garcet S, Finney R, Cohen SR, Oliva M, Dutt R, Fuentes-Duculan J, Zheng X, Li X, Bonifacio KM, Kunjraiva N, Coats I, Cueto I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol*, 2017, 26, 28-35.

Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 105, 860-876.

Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet*, 2003, 361, 151-160.

Lipozenčić J, Ljubojević S. Atopijski dermatitis. *Rad hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, Medicinske znanosti*, 2008, 32, 103-103.

Lipozenčić J, Ljubojević S, Gregurić S. Atopijski dermatitis u djece i odraslih. *Acta Medica Croatica*, 65, 87-95.

Mohamed MF, Gopalakrishnan S, Teixeira HD, Othman AA. Exposure-Response Analyses for Upadacitinib Efficacy in Subjects with Atopic Dermatitis-Analyses of Phase 2b Study to Support Selection of Phase 3 Doses. *J Clin Pharmacol*, 2021, 61, 628-635.

Murat-Sušić S. Atopijski dermatitis u djece – dijagnoza i liječenje. *Medicus*, 2007, 16, 13-20.

Newsom M, Bashyam AM, Balogh EA, Feldman SR, Strowd LC. New and Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis. *Drugs*, 2020, 80, 1041-1052.

Novak N, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112, 128-139.

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

Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC, Diepgen TL, Elmets C, Margolis DJ, Pollock BH. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83, 375-381.

Puar N, Chovatiya R, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 126, 21-31.

Radi G, Simonetti O, Rizzetto G, Diotallevi F, Molinelli E, Offidani A. Baricitinib: The First Jak Inhibitor Approved in Europe for the Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Adult Patients. *Healthcare (Basel)*, 2021, 9, 1575.

Rezaković S, Kosotvić K, Čeović R. Pimekrolimus u lokalnom liječenju atopijskog dermatitisa. *Paediatrica Croatica*, 2014, 58, 216-221.

Saeki H, Kabashima K, Tokura Y, Murata Y, Shiraishi A, Tamamura R, Randazzo B, Imanaka K. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. *Br J Dermatol*, 2017, 177, 419-427.

Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, Biswas P, Valdez H, DiBonaventura M, Nduaka C, Rojo R. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2020, 156, 863-873.

Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, Bieber T, Thyssen JP, Yosipovitch G, Flohr C, Magnolo N, Maari C, Feeney C, Biswas P, Tatulych S, Valdez H, Rojo R. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2020, 396, 255-266.

Ungar B, Pavel AB, Li R, Kimmel G, Nia J, Hashim P, Kim HJ, Chima M, Vekaria AS, Estrada Y, Xu H, Peng X, Singer GK, Baum D, Mansouri Y, Taliercio M, Guttman-Yassky E. Phase 2 randomized, double-blind study of IL-17 targeting with secukinumab in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147, 394-397.

Uppal SK, Kearns DG, Chat VS, Han G, Wu JJ. Review and analysis of biologic therapies currently in phase II and phase III clinical trials for atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*, 2020, 1-11.

Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*, 2016, 387, 1109-1122.

Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, Bingham EA, Finlay AY, Pembroke AC, Graham-Brown RA i sur. U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 1994, 131, 383-396.

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

Zheng J, Yao L, Zhou Y, Gu X, Wang C, Bao K, Sun Y, Hong M. A novel function of NLRP3 independent of inflammasome as a key transcription factor of IL-33 in epithelial cells of atopic dermatitis. *Cell Death Dis*, 2021, 12, 871.

## **8. SAŽETAK/SUMMARY**

## **SAŽETAK**

Biološka terapija novi je način liječenja umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa. Terapija bi mogla značajno poboljšati kvalitetu života pacijentima kojima dostupna lokalna terapija ne pruža adekvatnu kontrolu bolesti. Također, sistemska terapija koja se koristi u liječenju, nosi značajan rizik nuspojava za bolesnike te se primjenjuje u ograničenom vremenskom razdoblju. Biološka terapija atopijskog dermatitisa tek je u svom usponu te je za sada odobren jedan lijek za tu indikaciju. Mnogi drugi lijekovi u raznim su fazama kliničkih ispitivanja i tek čekaju odobrenje. Ovi lijekovi mogli bi znatno pomoći pacijentima koji se bore s upalnom kožnom bolesti koja predstavlja velik teret njima, njihovim obiteljima te zdravstvenom sustavu i društvu u cjelini. Dodatno proučavanje etiologije bolesti i razvoj novih bioloških lijekova pomoći će u razumijevanju ove i sličnih bolesti. Farmaceut, kao dio zdravstvenog tima, može pomoći u podizanju svijesti o atopijskom dermatitisu te doprinijeti u optimizaciji, sigurnosti i učinkovitosti terapije te edukaciji pacijenata o značenju i ciljevima novog načina liječenja.

## **SUMMARY**

Biological therapy is a new way of treating moderate-to-severe atopic dermatitis. Therapy could significantly improve the quality of life of patients for whom available local therapy does not provide adequate control of the disease. Furthermore, systemic therapy used in the treatment, brings great risk of side effects for the patients and is applied in limited period of time. Biological therapy of atopic dermatitis is still rising and only one drug has been approved for this indication so far. Many other drugs are at various stages of clinical trials and are still awaiting approval. These drugs could significantly help patients struggling with an inflammatory skin disease that is a major burden to them, their families, health system and the society at large. Further studies of the etiology of the disease and development of new biological agents will help in understanding this and similar diseases. Pharmacist, as the part of the health care team, could help raise awareness about atopic dermatitis, contribute to the optimization, safety and effectiveness of therapy and educate patients about the meaning and goals of the new way of treatment.

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC  
DOCUMENTATION CARD**



## Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

### BIOLOŠKA TERAPIJA U LIJEČENJU ATOPIJSKOG DERMATITISA

Marita Rajčić

#### SAŽETAK

Biološka terapija novi je način liječenja umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa. Terapija bi mogla značajno poboljšati kvalitetu života pacijentima kojima dostupna lokalna terapija ne pruža adekvatnu kontrolu bolesti. Također, sistemska terapija koja se koristi u liječenju, nosi značajan rizik nuspojava za bolesnike te se primjenjuje u ograničenom vremenskom razdoblju. Biološka terapija atopijskog dermatitisa tek je u svom usponu te je za sada odobren jedan lijek za tu indikaciju. Mnogi drugi lijekovi u raznim su fazama kliničkih ispitivanja i tek čekaju odobrenje. Ovi lijekovi mogli bi znatno pomoći pacijentima koji se bore s upalnom kožnom bolesti koja predstavlja velik teret njima, njihovim obiteljima te zdravstvenom sustavu i društvu u cjelini. Dodatno proučavanje etiologije bolesti i razvoj novih bioloških lijekova pomoći će u razumijevanju ove i sličnih bolesti. Farmaceut, kao dio zdravstvenog tima, može pomoći u podizanju svijesti o atopijskom dermatitisu te doprinijeti u optimizaciji, sigurnosti i učinkovitosti terapije te edukaciji pacijenata o značenju i ciljevima novog načina liječenja.

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

Rad sadrži: 51 stranicu, 21 grafički prikaz, 3 tablice i 38 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: atopijski dermatitis, terapija atopijskog dermatitisa, biološki lijekovi, 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. Lidija Bach Rojceky**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Anita Hafner**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: lipanj 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 in atopic dermatitis treatment

**Marita Rajčić**

#### SUMMARY

Biological therapy is a new way of treating moderate-to-severe atopic dermatitis. Therapy could significantly improve the quality of life of patients for whom available local therapy does not provide adequate control of the disease. Furthermore, systemic therapy used in the treatment, brings great risk of side effects for the patients and is applied in limited period of time. Biological therapy of atopic dermatitis is still rising and only one drug has been approved for this indication so far. Many other drugs are at various stages of clinical trials and are still awaiting approval. These drugs could significantly help patients struggling with an inflammatory skin disease that is a major burden to them, their families, health system and the society at large. Further studies of the etiology of the disease and development of new biological agents will help in understanding this and similar diseases. Pharmacist, as the part of the health care team, could help raise awareness about atopic dermatitis, contribute to the optimization, safety and effectiveness of therapy and educate patients about the meaning and goals of the new way of treatment.

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

Thesis includes: 51 pages, 21 figures, 3 tables and 38 references. Original is in Croatian language.

Keywords:

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  
**Lidija Bach Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Anita Hafner, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2022.