

# Biološka terapija psorijaze

---

Lukežić, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:964672>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivan Lukežić

**BIOLOŠKA TERAPIJA PSORIJAZE**

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Larisa Prpić Massari, dr. med.

Komentor rada: Dr. sc. Marijana Vičić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 26. lipnja 2024.g. na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Marija Kaštelan, dr. med.
2. prof. dr. sc. Ines Brajac, dr. med.
3. prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, dr. med.

Rad sadrži 44 stranice, 2 slike i 81 literaturni navod.

## **ZAHVALA**

*Ovaj rad posvećujem onima koji su mi bili podrška tijekom studija i pisanja ovog rada, a posebno obitelji i prijateljima.*

*Želim se zahvaliti mentorici prof. dr. sc. Larisi Prpić Massari i komentorici dr. sc. Marijani Vičić na pomoći, raspolaganju i podršci prilikom izrade ovog rada.*

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

- AMP - antimikrobni peptid (od engl. *antimicrobial peptide*)
- BSA - metoda procjene zahvaćene površine tijela (od engl. *body surface area*)
- COX - ciklooksigenaza (od engl. *cyclooxygenase*)
- D - ljuškanje (od engl. *desquamation*)
- DLQI - indeks procjene kvalitete života (od engl. *dermatologic life quality index*)
- DNA - deoksiribonukleinska kiselina (od engl. *deoxyribonucleic acid*)
- E - eritem (od engl. *erythema*)
- Fab - fragment vezujućeg antigena (od engl. *antigen-binding fragment*)
- Fc - kristalizirajući fragment (od engl. *crystallizable fragment*)
- GM-CSF - faktor stimulacije kolonije granulocita (od engl. *granulocyte macrophage colony stimulating factor*)
- GPP - generalizirana pustulozna psorijaza
- h - glava (od engl. *head*)
- HBsAg - hepatitis B površinski antigen (od engl. *hepatitis B surface antigen*)
- HBV - hepatitis B virus
- HIV - virus humane imunodeficijencije
- I - induracija (od engl. *induration*)
- IFN - interferon (od engl. *interferon*)
- IgG - imunoglobulin G
- IL - interleukin
- IL17R - receptor interleukina 17
- IL36R - receptor interleukina 36
- ILC - urođene limfoidne stanice (od engl. *innate lymphoid cells*)
- IMID - imunosno posredovane upalne bolesti (od engl. *immune-mediated inflammatory diseases*)
- JAK - Janus kinaza (od engl. *Janus kinase*)
- kDA- kilodalton
- l - donji ud (od engl. *lower limb*)
- LL 37 - katelicidin

mDC - mijeloidne dendritičke stanice (od engl. *myeloid dendritic cells*)

MMP - matriks metaloproteinaza (od engl. *matrix metalloproteinase*)

NF- $\kappa$ B - nuklearni faktor kapa B (od engl. *nuclear factor kappa B*)

NK stanice - stanice prirodne ubojice (od engl. *natural killer*)

NYHA - klasifikacija zatajenja srca njujorškog udruženja (od engl. *New York heart association*)

p19 - podjedinica IL-23

p40 - podjedinica IL-23 i IL-12

p55 - TNF receptor tipa 1

p75 - TNF neurotrofinski receptor

PASI - indeks procjene težine i proširenosti psorijaze (od engl. *psoriasis area and severity index*)

pDC - plazmacitoidne dendritičke stanice (od engl. *plasmacytoid dendritic cells*)

PDE - fosfodiesteraza (od engl. *phosphodiesterase*)

PEG - polietilen glikol (od engl. *polyethylene glycol*)

PGA - ukupna ocjena liječnika (od engl. *physician global assessment*)

PSI - popis simptoma pacijenata (od engl. *psoriasis symptom inventory*)

PUVA - fotokemoterapija (od engl. *psoralen and ultraviolet A*)

REMS - strategija procjene i smanjenja rizika (od engl. *risk evaluation and mitigation strategy*)

sPGA - statični PGA

STAT - pretvarači signala i aktivatori transkripcije (od engl. *signal transducers and activators of transcription*)

t - trup (od engl. *trunk*)

Th - pomoćničke T stanice (od engl. *t-helper*)

TNF - faktor tumorske nekroze (od engl. *tumor necrosis factor*)

u - gornji ud (od engl. *upper limb*)

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA .....	3
3. PROCJENA TEŽINE BOLESTI .....	4
3.1. BSA indeks .....	4
3.2. PASI indeks .....	5
3.3. DLQI indeks .....	5
4. DIJAGNOSTIKA PSORIJAZE .....	6
5. PATOGENEZA PSORIJAZE .....	7
6. BIOLOŠKA TERAPIJA PSORIJAZE .....	8
6.1. RAZVOJ BIOLOŠKE TERAPIJE .....	9
6.2. TNF- $\alpha$ INHIBITORI .....	10
6.2.1. Infliksimab .....	11
6.2.2. Adalimumab .....	12
6.2.3. Etanercept .....	13
6.2.4. Certolizumab pegol .....	15
6.3. INHIBITORI IL- 17 .....	16
6.3.1. Sekukinumab .....	17
6.3.2. Iksekizumab .....	18
6.3.3. Brodalumab .....	19
6.3.4. Bimekizumab .....	20
6.4. INHIBITORI IL-23 .....	22
6.4.1. Risankizumab .....	23
6.4.2. Guselkumab .....	24
6.4.3. Tildrakizumab .....	25
6.5. Inhibitor IL-12 I IL-23 – Ustekinumab .....	26
6.6. Inhibitor IL-36 – Spesolimab .....	27
7. RASPRAVA .....	29
8. ZAKLJUČCI .....	31
9. SAŽETAK .....	32
10. SUMMARY .....	33
11. LITERATURA .....	34
12. ŽIVOTOPIS .....	44

## 1. UVOD

Psorijaza je kronična upalna i imunosno posredovana bolest, koja prvenstveno zahvaća kožu i zglobove (1, 2). Psorijaza je multifaktorijalna bolest koja nastaje pod utjecajem multiplih gena i okolišnih čimbenika. Predisponirajući geni su povezani s upalom, proliferacijom i diferencijacijom epidermisa te imunosnim sustavom (3). Psorijaza zahvaća 2-3 % svjetske populacije, odnosno oko 125 milijuna ljudi diljem svijeta (1, 4). Najčešći tip bolesti je kronična stacionarna ili plak psorijaza, koja čini više od 80% svih slučajeva psorijaze. Ostali tipovi uključuju kapljičastu, eritrodermijsku, pustularnu i artropatsku psorijazu. Psorijazom su podjednako zahvaćeni muškarci i žene, a obilježava je bimodalna dobna raspodjela s većom učestalosti bolesti u odraslih nego li u djece. Psorijaza se u žena češće može javiti u ranijoj životnoj dobi u odnosu na muškarce. S obzirom na genetske i imunološke značajke, postoje dva podtipa bolesti. Prvi podtip, koji čini 75 % slučajeva, obilježen je pozitivnim genetskim čimbenicima i ranim početkom bolesti, prije 40. godine života, dok drugi podtip nije nasljedan i počinje nakon 40. godine (4, 5). Većini oboljelih je značajno narušena kvaliteta života i psihosocijalno funkcioniranje, posebice onima kod kojih je bolest proširena ili zahvaća lice, dlanove, tabane i genitalije (5). Patogeneza psorijaze je vrlo složena, a njenu okosnicu čini pretjerana aktivacija sastavnica urođene i stečene imunosti. Naime, isprva aktivirane imunostne stanice poput plazmacitoidnih dendritičkih stanica, T stanica prirodnih ubojica (NK, od engl. *natural killer*) te makrofaga i keratinocita luče citokine koji dovode do aktivacije mijeloidnih dendritičkih stanica, lučenja interleukina 12, 17, 22, 23 (IL, od engl. *interleukin*) i faktora tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ , od engl. *tumor necrosis factor alpha*) te proliferacije izvršnih limfocita T i, također, do proliferacije keratinocita i endotelnih stanica te, konačno, infiltracije imunostnih stanica u područje lezije (4). S obzirom da je psorijaza kronična bolest, obično zahtijeva dugotrajno liječenje. Terapijske mogućnosti ovise o različitim čimbenicima, kao što



su težina bolesti i komorbiditeti te obuhvaćaju lokalnu, oralnu i parenteralnu terapiju (6, 7). Najnovija generacija antipsorijatične terapije obuhvaća biološke lijekove poput inhibitora TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23, IL-12/ 23 te male molekule, poput inhibitora fosfodiesteraze 4 (PDE, od engl. *phosphodiesterase*) i inhibitora Janus kinaze (JAK, od engl. *Janus kinase*) te pretvarača signala i aktivatora transkripcije (STAT, od engl. *signal transducers and activators of transcription*) (8, 9).

## **2. SVRHA RADA**

Psorijaza je složena multifaktorijalna kronična bolest kože koja najčešće zahtijeva dugotrajno liječenje različitim terapijskim modalitetima. U pacijenata koji ne odgovaraju na standardnu terapiju potrebno je razmotriti uvođenje biološke terapije. Svrha ovoga rada je dati uvid u procjenu težine bolesti, dijagnostiku psorijaze, patogenezu psorijaze te razvoj biološke terapije. Uz to cilj je prikazati postojeću i dostupnu biološku terapiju.

### 3. PROCJENA TEŽINE BOLESTI

Težina bolesti ključna je u donošenju odluke o liječenju, ali i zadovoljavanju kriterija podobnosti za kliničke studije. U kliničkoj praksi, da bi se procijenila težina psorijaze, potrebni su objektivni i subjektivni parametri, kao što su opseg zahvaćenosti kože, eritem, ljuskanje i infiltracija lezija, kao i simptomi psorijaze te njihov utjecaj na svakodnevni život pacijenta (10). Tijekom vremena su kliničari, u svrhu procijene težine psorijaze, osmislili različite sustave bodovanja, kako kvalitativne, tako i kvantitativne. Uobičajeno se koriste metoda procjene zahvaćene površine tijela (BSA, od engl. *Body Surface Area*), indeks procjene težine i proširenosti psorijaze (PASI, od engl. *Psoriasis Area and Severity Index*), te indeks procjene kvalitete života (DLQI, od engl. *Dermatologic Life Quality Index*). Osim toga koriste se i ukupna ocjena liječnika (PGA, od engl. *Physician Global Assessment*) te popis simptoma pacijenata (PSI, od engl. *Psoriasis Symptom Inventory*) (11–13).

#### 3.1. BSA indeks

BSA je koristan i često upotrebljavan alat u procjeni težine psorijaze, a temelji se na utvrđivanju površine kože zahvaćene psorijazom, u odnosu na površinu kože cijelog tijela (14). Računa se kao aritmetička sredina zahvaćene površine kože i temelji se na postavci da glava čini 10 %, gornji ekstremiteti 20 %, trup 30 %, a donji ekstremiteti 40 % ukupne površine tijela, pri čemu je glava označena slovom H, gornji ekstremiteti slovom U, trup slovom T, a donji ekstremiteti slovom L. Formula je sljedeća:  $BSA = 0.1 * BSA_H + 0.2 * BSA_U + 0.3 * BSA_T + 0.4 * BSA_L$  (15). Postoji i drugi način, a to je „pravilo devetke“ koje je inicijalno osmišljeno za procjenu površine opekline. Glava i vrat, dvije ruke, dvije noge i svaki od četiri kvadranta trupa, ukupno 11 dijelova tijela iznose po 9 % površine. Preostalih 1 % površine čine genitalije (11). BSA se jednostavno može odrediti i dlanom ruke, jer površina dlana predstavlja oko 1 %

površine tijela (16). Sukladno tome, zahvaćenost do 5 % površine označava blagu psorijazu, 5-10 % umjerenu psorijazu, 10-15 % tešku psorijazu, a iznad 15 % vrlo tešku psorijazu (12).

### 3.2. PASI indeks

PASI je najprihvaćeniji i najšire primjenjivan indeks za kvantitativnu evaluaciju psorijaze te je zlatni standard u procjeni proširene kronične stacionarne psorijaze. Prvi put su ga predstavili Fredriksson i Petersson 1978. godine. U ovom sustavu procjenjuju se četiri regije tijela: glava (h, od engl. *head*), gornji (u, od engl. *upper limb*), trup (t, od engl. *trunk*) te donji udovi (l, od engl. *lower limb*), svaki pojedinačno na tri parametra. Parametri od interesa su eritem (E, od engl. *erythema*), induracija (I, od engl. *induration*) i ljuskanje (D, od engl. *desquamation*). Svaki od ta tri parametra se stupnjuje na skali od 0 do 4, pri čemu 0 predstavlja odsutnost eritema, induracije ili ljuskanja, a 4 predstavlja njihovu maksimalnu izraženost. Što se tiče površine zahvaćanja kože, ona se gradira na skali od 1 do 6, gdje 1 predstavlja zahvaćenost manju od 10 %, a 6 veću od 90 %. Numerička vrijednost stupnja eritema, induracije i ljuskanja se množi s numeričkom vrijednosti stupnja površine zahvaćanja kože i postotkom zahvaćenosti određene regije, prema sljedećoj formuli:  $PASI = 0.1 \times (E_h + I_h + D_h) \times A_h + 0.2 \times (E_u + I_u + D_u) \times A_u + 0.3 \times (E_t + I_t + D_t) \times A_t + 0.4 \times (E_l + I_l + D_l) \times A_l$ . Maksimalna vrijednost PASI iznosi 72. Nadalje, u okvirima procjene učinkovitosti terapije PASI 75 primjerice predstavlja 75 % poboljšanje PASI indeksa, odnosno 75 % regresiju psorijatičnih lezija (11).

### 3.3. DLQI indeks

DLQI je jednostavan i praktičan upitnik kojeg ispunjavaju pacijenti te se njime procjenjuje utjecaj bolesti kože na pacijentovu kvalitetu života. Upitnik sadrži deset pitanja koja

procjenjuju pojavu simptoma, promjene navika, hobija, odijevanja, aktivnosti vezane uz posao, odmor i društvene aktivnosti te liječenje. Svaki odgovor nosi od 0 do 3 boda, gdje 0 označava nepostojanje utjecaja, a 3 vrlo jaki utjecaj. Ukupni rezultat iznosi od 0 do maksimalnih 30 bodova, gdje DLQI indeks veći od 10 predstavlja veliki utjecaj bolesti na kvalitetu života bolesnika (11).

#### **4. DIJAGNOSTIKA PSORIJAZE**

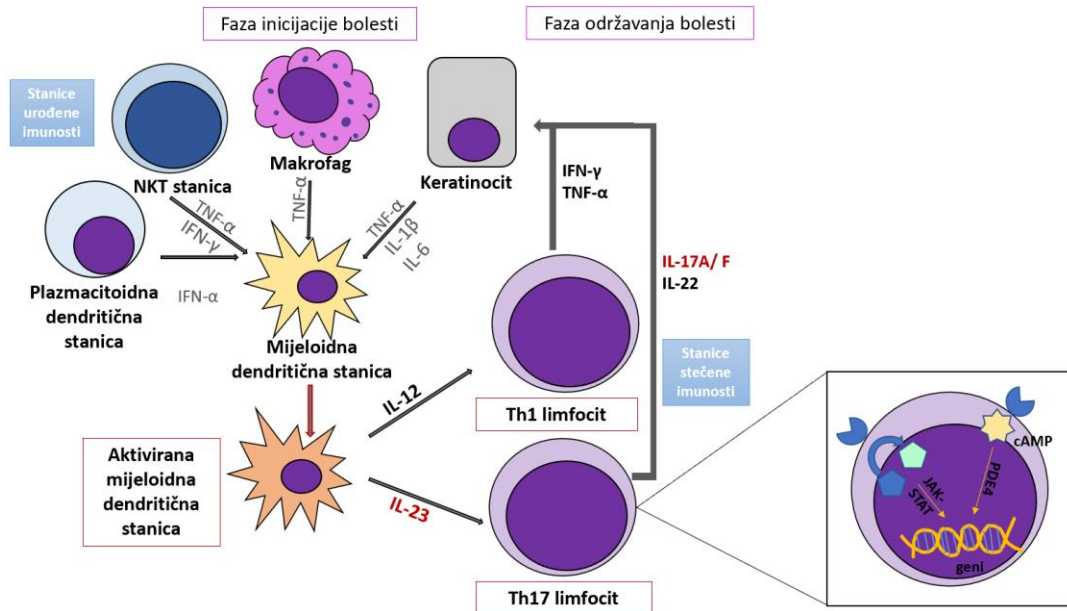
Dijagnoza psorijaze je prvenstveno klinička. U velike većine pacijenata, dijagnoza kronične plak psorijaze postavlja se anamnezom i fizikalnim pregledom. To podrazumijeva pitanja o obiteljskoj anamnezi psorijaze i lijekovima koji mogu izazvati ili pogoršati bolest. Fizikalni pregled uključuje kompletan pregled kože glave, trupa i udova, uz pregled vlasišta, noktiju i kože anogenitalne regije. Dijagnozu potvrđuje karakterističan nalaz kroničnih, simetričnih, dobro ograničenih, eritematoznih plakova. Tipična lokalizacija plakova je na vlasištu, donjem dijelu leđa, stražnjici i ekstenzornoj površini udova, iako se može pojaviti bilo gdje na tijelu. Aktivne lezije može pratiti svrbež ili bol. Diferencijacija kronične plak psorijaze od ostalih, rjeđih tipova, psorijaze vrši se na temelju morfologije. Psorijaza se može pojaviti i kao izomorfni odgovor nakon mehaničke traume ili ozljede na prethodno normalnoj koži, što je poznato i kao Koebnerov fenomen (17–19). Kod pojedinih slučajeva korisno je utvrditi prisutnost karakteristične bolesti noktiju. Biopsija obično nije potrebna, ali se u svrhu potvrde dijagnoze može učiniti. Ne postoje laboratorijske pretrage koje bi potvrdile dijagnozu psorijaze, a genetičko testiranje se još ne provodi. Osim navedenog, u pacijenata sa psorijazom treba utvrditi postojanje komorbiditeta, poput psorijatičnog artritisa, kardiovaskularnih i zloćudnih bolesti, dijabetesa, metaboličkog sindroma i psihijatrijskih poremećaja, pogotovo depresije i anksioznosti (17, 18).

Neke karakteristike psorijaze, poput eritema i ljuskanja mogu biti prisutne i u drugim bolestima kože ili pak psorijaza može koegzistirati s drugim dermatozama u istog pacijenta te iz tog razloga, ponekad, dijagnoza psorijaze može biti teška i izazovna. Diferencijalno dijagnostički može se, među ostalim, raditi o atopijskom dermatitisu, seboroičnom dermatitisu, kontaktnom dermatitisu, eritrazmi, eritrodermiji druge etiologije, lihenu planusu, sekundarnom sifilisu, mycosis fungoidesu, tinei corporis, pityriasis rosei te drugim rjeđim poremećajima poput prokeratoze ili lupusa vulgarisa (18, 19).

## 5. PATOGENEZA PSORIJAZE

U tradicionalnoj podjeli patogenezi psorijaze, razlikuju se dvije faze bolesti, faza inicijacije i faza održavanja bolesti. Na početku dolazi do podraživanja plazmacitoidnih dendritičkih stanica (pDC, od engl. *plasmacytoid dendritic cells*) kompleksima deoksiribonukleinske kiseline (DNA, od engl. *deoxyribonucleic acid*) i katelicidina (LL-37), koji je antimikrobni peptid (AMP, od engl. *antimicrobial peptide*). Katelicidin otpuštaju keratinociti kao odgovor na ozljedu. Uslijed podražaja pDC oslobađaju interferon alfa (IFN- $\alpha$ , od engl. *interferon alpha*). IFN- $\alpha$  je najbitniji citokin faze inicijacije koji aktivira lokalne mijeloidne dendritičke stanice (mDC, od engl. *myeloid dendritic cells*) i na taj je način potiče njihovo pomicanje prema regionalnim limfnim čvorovima. Osim toga, keratinociti, makrofagi i NKT stanice također aktiviraju mDC, tako da luče IFN- $\gamma$  i  $\alpha$  te IL-1 $\beta$  i IL-6. Uslijed toga, aktivirane mDC luče TNF- $\alpha$  te IL-12 i 23 i na taj način dolazi do sazrijevanja naivnih limfocita T u zrele limfocite T1, T17 i T22. Zreli limfociti T1 luče IFN- $\gamma$  i TNF- $\alpha$ , a limfociti T17 luče IL-17A, koji je središnji proupalni citokin s izvršnom ulogom. IL-17A luče i gama delta ( $\gamma\delta$ ) limfociti T, NK stanice, mastociti i urođene limfoidne stanice (ILC, od engl. *innate lymphoid cells*). Imunološka os IL-23 i pomoćničkih limfocita T17 (IL-23/ Th17) (Th, od engl. *t-helper*) potiče proliferaciju i smanjenu diferencijaciju keratinocita, lučenje proupalnih citokina,

kemokina i AMP-a, putem djelovanja IL-22 i IL-17A/F, koji se u ovoj osi proizvode te se na taj način održava upala pozitivnom povratnom spregom (20) (Slika 1).



Slika 1. Immunopatogeneza psorijaze. Preuzeto i prilagođeno iz Vičić i sur. (20).

## 6. BIOLOŠKA TERAPIJA PSORIJAZE

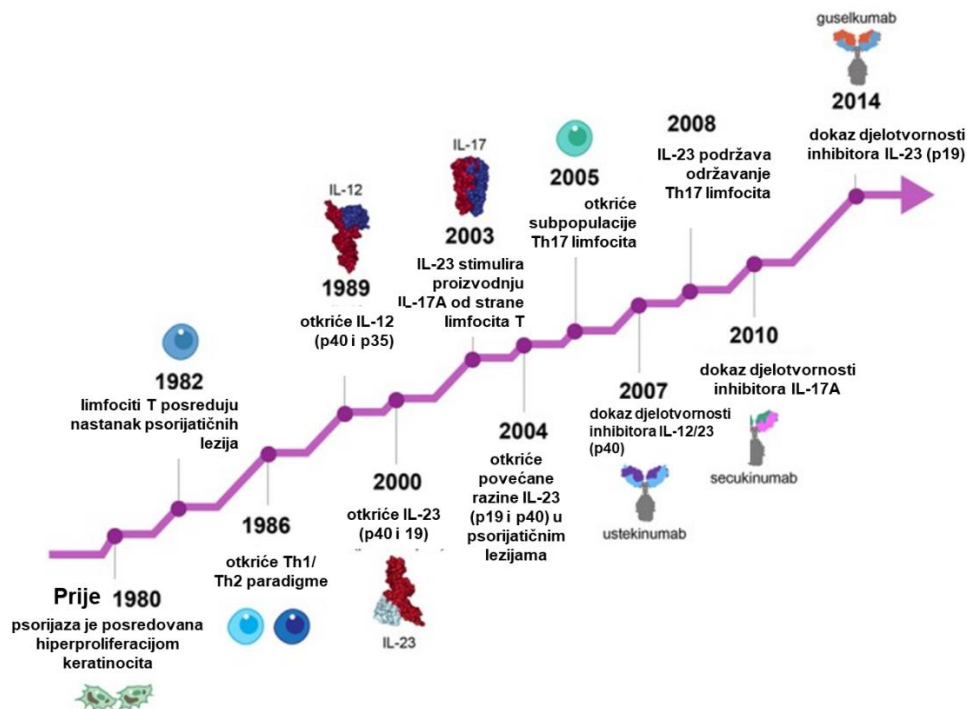
Biološka terapija se koristi za liječenje teške kronične stacionarne psorijaze i smatra se jednim od najznačajnijih terapijskih napredaka na području dermatologije (4). Tijekom zadnjih 20 godina, biološki lijekovi su donijeli dramatičnu promjenu u načinu liječenja psorijaze i psorijatičnog artritisa. Uglavnom se radi o rekombinantnim monoklonalnim antitijelima ili receptorskim fuzijskim proteinima, koji mogu biti kompletno humani, humanizirani ili kimerični. Biološki lijekovi su usmjereni na specifične imunološke puteve, stoga čine zasebnu terapijsku skupinu (5). Dostupni biološki lijekovi pokazuju izvrsnu kratkoročnu, ali i dugoročnu učinkovitost i dobru podnošljivost (21). Visoko su učinkoviti u postizanju „gotovo potpunog“ povlačenja lezija u pacijenata s teškom psorijazom te je nedavnim napretkom biološke terapije

koža bez lezija postala realističan cilj liječenja (22, 23). Trenutno se koriste biološki lijekovi iz nekoliko skupina i to inhibitori TNF- $\alpha$ , inhibitori IL-17, inhibitori IL-23, inhibitori IL-12/23, te recentno inhibitori IL-36 (21, 24). Postoje i dodatni biološki lijekovi koji su u fazi ispitivanja.

## 6.1. RAZVOJ BIOLOŠKE TERAPIJE

Prije 80-tih godina prošlog stoljeća smatralo se kako je uzrok psorijaze poremećena regulacija proliferacije keratinocita. Međutim, tijekom 80-tih i 90-tih godina došlo se do zaključka kako je psorijaza bolest posredovana imunskim mehanizmima. U epidermisu i dermisu psorijatičnih lezija pronađene su citotoksični limfociti T. Njihova važnost u patofiziologiji psorijaze dodatno je prepoznata nakon uspjeha primjene liječenja koje cilja na limfocite T. Na temelju sekrecije citokina utvrdile su se pojedine podskupine limfocita T, odnosno limfociti Th1 i Th2. Th1 limfociti luče IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  i IL-2, dok Th2 limfociti secerniraju IL-4, -5, -10 i -13. Osim toga, diferencijacija naivnih limfocita T ovisi o citokinima. Tako je diferencijacija Th1 limfocita potaknuta IL-12, a diferencijacija Th2 limfocita IL-2 i -4. Obzirom da su u psorijatičnim lezijama pronađene povišene razine TNF- $\alpha$  i p40 podjedinice IL-12, zaključeno je da je psorijaza bolest posredovana s Th1 limfocitima, što je dovelo do razvoja TNF- $\alpha$  inhibitora. Uslijedilo je i otkriće IL-23 koji ima p19 podjedinicu, dok p40 podjedinicu dijeli s IL-12. Središnja uloga IL-23 u psorijazi potvrđena je otkrićem povišenih razina p40 i p19 podjedinica IL-23, što je pak dovelo do razvoja inhibitora IL-12/23 te inhibitora IL-23. Temeljeno na prethodnim saznanjima da je IL-17 povezan s upalom na životinjskim modelima, počelo se s istraživanjem inhibicije IL-17 kod različitih autoimunih bolesti te su posljedično razvijeni su inhibitori IL-17 (Slika 2). Recentno je otkriveno da os IL-36 potiče upalnu kaskadu sa središnjom ulogom u patogenezi generalizirane pustulozne psorijaze, stoga su razvijeni inhibitori IL-36 (25, 26).





Slika 2: Kronologija razvoja bioloških lijekova po godinama. Preuzeto i prilagođeno iz Gooderham i sur. (26).

## 6.2. TNF- $\alpha$ INHIBITORI

TNF- $\alpha$  je jedan od ključnih citokina u patogenezi psorijaze koji posreduje upalu kože. Utvrđeno je da su razine TNF- $\alpha$  više kod pacijenata sa psorijazom u usporedbi sa zdravim pojedincima i zbog toga je postao važan terapijski cilj u liječenju psorijaze. TNF- $\alpha$  inhibitori predstavljaju sigurnu i učinkovitu opciju za liječenje umjerene do teške psorijaze. Primjenjuju se u pacijenata u kojih se tradicionalnom terapijom, poput metotreksata, ne uspijeva postići prikladan odgovor ili u slučaju nepodnošenja navedenog lijeka. Na temelju međusobnih razlika u farmakološkom profilu donosi se odluka koji lijek primijeniti u pojedinog pacijenta, primjerice u pacijenta s komorbiditetima ili kod trudnica (27, 28). Primjena TNF- $\alpha$  inhibitora povećava rizik od bakterijskih (tuberkuloze i netuberkuloznih mikobakterijskih infekcija) i

virusnih infekcija, alergijskih reakcija, karcinoma kože i upalnih bolesti kože (29). U ovoj skupini lijekova odobreni su infliksimab, adalimumab, etanercept i certolizumab (21).

### **6.2.1. Infliksimab**

Infliksimab je kimerično monoklonalno imunoglobulin G<sub>1</sub> (IgG<sub>1</sub>) antitijelo koje je usmjereno na blokadu TNF- $\alpha$ , a sastoji se od ljudskih konstantnih regija i mišjih varijabilnih regija antitijela. Djeluje tako da se veže na topivi TNF- $\alpha$  i na TNF- $\alpha$  vezan za membrane. Infliksimab se veže na TNF- $\alpha$  s velikom specifičnošću, afinitetom i aviditetom te tako ometa patološke mehanizme psorijaze, kroz inhibitorne, neutralizirajuće te mehanizme toksične za stanicu. Posljedično dolazi do smanjene infiltracije epidermisa limfocitima T, kontrole angiogeneze, obnavljanja neuroendokrinih putova, protuupalnog djelovanja te normalizacije diferencijacije i apoptoze lezionalnih keratinocita (30, 31). Različita klinička ispitivanja su pokazala učinkovitost infliksimaba u liječenju umjerene do teške psorijaze, te posebice psorijaze otporne na druge terapijske opcije. Pokazalo se da infliksimab postiže učinkovitu regresiju psorijatičnih lezija, te značajno poboljšava kvalitetu života bolesnika. Također, infliksimab brže počinje djelovati u usporedbi s drugim biološkim lijekovima, već za oko tri i pol tjedna. Osim toga, u usporedbi s etanerceptom, infliksimab je postigao bržu i znatno veću razinu učinkovitosti do 24. tjedna praćenja. Ipak, zbog povećane imunogenosti samog lijeka, postoje pacijenti u kojih se javi gubitak odgovora na infliksimab, što u mnogim kliničkim studijama i u kliničkim okolnostima, uzrokuje prekid uzimanja lijeka. Uobičajeno se, kod odraslih, infliksimab primjenjuje kroz intravensku infuziju u dozi od 5 mg/ kg tjelesne mase u nultom tjednu, potom u drugom tjednu i onda u šestom tjednu, da bi se u nastavku davao svakih osam tjedana (21, 32).

Infliksimab je kontraindiciran u pacijenata sa zatajenjem srca (NYHA III/IV), prethodnom preosjetljivosti na lijek te teškom ili akutnom infekcijom (31). Unatoč tome što pacijenti dobro podnose infliksimab, on može uzrokovati nuspojave zbog kojih, prema

rezultatima studija, oko 15 % pacijenata prestanu koristiti lijek. Moguće nuspojave su infuzijske reakcije u 3-22 % liječenih, zatim povećan rizik od infekcija, poput tuberkuloze, histoplazmoze, listerioze, aspergiloze, kokcidiomikoze i kandidijaze. Teške infekcije češće su kod muškaraca, pacijenata na kortikosteroidima i onih s komorbiditetima. Prijavljene su i nuspojave poput glavobolje, mučnine, povraćanja, reaktivacije hepatitisa B, paradoksalne psorijaze, sindroma nalik lupusu, vitiliga i pojave karcinoma dojke i jajovoda, bazocelularnog karcinoma, zloćudne novotvorine peritoneuma i karcinoma penisa (31, 32).

### **6.2.2. Adalimumab**

Adalimumab je rekombinantno, kompletno humanizirano IgG antitijelo, koje karakterizira visoki afinitet i specifičnost za topivi TNF- $\alpha$  i TNF- $\alpha$  vezan na membranu. Nakon što se veže na TNF- $\alpha$ , adalimumab blokira interakciju sa TNF receptorima tipa 1 (p55) i TNF neurotropinskim receptorima (p75) na staničnoj površini. Njegov mehanizam djelovanja na staničnoj i molekularnoj razini, koji podupire kliničku učinkovitost, je slabo razjašnjen. Adalimumab inducira normalizaciju diferencijacije keratinocita, a smanjuje je i broj limfocita i dendritičkih stanica u psorijatičnim lezijama. Djeluje tako da mijenja biološke odgovore koji su potaknuti ili regulirani TNF-om, kao primjerice promjene razine adhezijskih molekula koje su odgovorne za migraciju leukocita (33, 34). Radi učinkovitosti i potvrđenog dugoročnog profila rizika i sigurnosti, adalimumab i danas predstavlja učinkovitu liniju liječenja pacijenata sa psorijazom, bez obzira na pojavu novih bioloških lijekova. Dapače, s pojavom biosličnih lijekova (tzv. biosimilari), adalimumab je postao jeftiniji, a time i dostupniji. Osim toga, mogao bi biti prva linija liječenja i u pacijenata s komorbiditetima, poput uveitisa, upalnih bolesti crijeva ili pak hidradenitis suppurativa. U kliničkim ispitivanjima 71 % pacijenata s umjerenom do teškom psorijazom postiglo je 75 % poboljšanje PASI indeksa nakon 16 tjedana primjene adalimumaba, dok je 90 postotno poboljšanje PASI indeksa iskusilo njih 45 % (33, 35). Adalimumab se primjenjuje supkutano s početnom dozom od 80 mg, a potom 40 mg svaka dva

tjedna, u svrhu održavanja terapijskog odgovora. Neki radovi zaključuju kako je privremeno povećanje učestalosti primjene adalimumaba na 40 mg tjedno omogućilo veći terapijski uspjeh i dugoročno održavanje kliničkog odgovora (28, 34).

Iako proizvođači ne spominju izričite kontraindikacije, primjena lijeka u djece mlađe od 4 godine ili tjelesne mase manje od 15 kg nije dovoljno istražena. Zbog toga se primjena adalimumaba u navedenih skupina ne preporuča. Dodatno, adalimumab nije preporučeno primjenjivati u pacijenata s reakcijama preosjetljivosti, te onih s podliježećim infektivnim žarištima, kongestivnim srčanim zatajenjem ili disfunkcijom jetre. Uslijed primjene adalimumaba moguća je i reaktivacija hepatitisa B, posebno u inaktivnih nosioca hepatitisa B površinskog antigena (HBsAg, od engl. *hepatitis B surface antigen*), pri čemu je imunomodulatorni učinak lijeka uzrokovao i povećanu replikaciju hepatitisa B virusa i povećane serumske razine DNA hepatitisa B virusa (HBV). Moguće nuspojave adalimumaba su reakcije na mjestu primjene injekcije, glavobolja, osip i infekcije gornjih dišnih puteva. Od rjeđih i težih nuspojava treba spomenuti povećan rizik od teških infekcija, a posebno reaktivaciju latentne tuberkuloze. Nadalje tu je i rizik od invazivnih gljivičnih infekcija, primjerice histoplazmoze, listerioze, aspergiloze pluća i pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jiroveci*. Mogu se razviti i antitijela na adalimumab, pogoršanje srčanog zatajenja, sindrom nalik lupusu, limfom i pancitopenija (36).

### **6.2.3. Etanercept**

Etanercept je humani fuzijski protein p75 receptora TNF- $\alpha$ . Riječ je o dimeru kimeričnog proteina koji se dobiva spajanjem izvanstanične ligand-vezujuće domene humanog TNF receptora 2 s regijom kristalizirajućeg fragmenta (Fc, od engl. *crystallizable fragment*) humanog IgG1, a dobiva se genetičkim inženjeringom. Za razliku od većine ostalih bioloških lijekova, koji su protutijela, etanercept ima drukčiju građu, koja posljedično nosi razlike u značajkama, poput imunogenosti, farmakodinamike i serumskog poluživota. Što se tiče

mehanizma djelovanja etanercepta, on se ostvaruje kroz kompetitivnu inhibiciju vezanja TNF- $\alpha$  za TNF receptor na staničnoj površini, što biološki inaktivira TNF- $\alpha$ . Na taj način sprječava se stanični odgovor posredovan TNF-om. No, kako postoje i dodatne molekule koje su upravljane ili potaknute TNF-om, poput citokina, adhezijskih molekula ili proteinaza, etanercept mijenja i biološki odgovor upravljani tim molekulama (37). Etanercept se pokazao učinkovitim u liječenju psorijaze, na način da poboljšava simptome psorijaze nakon četiri tjedna, a DLQI indeks već za dva tjedna liječenja. Dugoročni sigurnosni profil ispituje se od 1993. godine kliničkim ispitivanjima i praćenjem lijeka nakon stavljanja na tržište 1998. godine. Po stavljanju na tržište je više od četiri milijuna pacijenata, uglavnom s psorijatičnim artritismom, koristilo etanercept, što govori u prilog dobrog sigurnosnog profila ovog lijeka, dok su dvije novije postmarketinške studije na pacijentima s kroničnom plak psorijazom potvrdile prijašnja ispitivanja. Etanercept se može koristiti fleksibilno i prilagođeno pojedinačnom pacijentu, te se takva uporaba u odraslih i djece smatra ujedno sigurnom i učinkovitom. Odgovor PASI indeksa pokazao se održanim i pri prepolovljenju doze s 50 mg dvaput tjedno na 25 mg dvaput tjedno, te se u većine pacijenata učinak vratio po ponovnom započinjanju terapije nakon potpunog ukidanja lijeka (37, 38). Etanercept se primjenjuje supkutano u dozi od 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg jednom tjedno u trajanju do 24 tjedna, odnosno do postizanja remisije. Moguća je i primjena u dozi od 50 mg dvaput tjedno kroz 12 tjedana, a zatim 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg jednom tjedno (37).

Kontraindikacije za primjenu etanercepta su preosjetljivost na lijek, sepsa, aktivne bakterijske infekcije, uključujući tuberkulozu, herpes zoster, aktivni ili kronični hepatitis B i C ili invazivne gljivične infekcije. Moguće nuspojave su slične kao i kod ostalih TNF- $\alpha$  inhibitora, a uključuju virusne, bakterijske i gljivične infekcije, uglavnom gornjih dišnih putova, reakcije na mjestu primjene lijeka, a od rjeđih nuspojava moguća je pojava aplastične anemije, mijelodisplastičnog sindroma, limfoma, kongestivnog zatajenja srca, autoimunog hepatitisa,

angioedema, poremećaja živčanog sustava, lupusa eritematosusa te Steven-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize (39).

#### **6.2.4. Certolizumab pegol**

Certolizumab pegol je rekombinantno humanizirano antitijelo fragmenta vezujućeg antigena (Fab, od engl. *antigen-binding fragment*) (40). Ono je konjugirano na polietilen glikol (PEG) od 40 kilodaltona (kDa) te dozno ovisno inhibira TNF- $\alpha$  vezan za membranu, kao i topivi humani TNF- $\alpha$ , te tako onemogućuje proupalni učinak TNF- $\alpha$ . Duži poluživot i održano djelovanje omogućeni su upravo spajanjem Fab fragmenta s PEG-om. Fiksacija komplementa te citotoksičnost posredovana antitijelima spriječeni su nedostatkom Fc. Osim toga certolizumab otklanja interakciju s Fc gama receptorima novorođenčeta, te je na taj način prijenos kroz placentu zanemariv (40, 41). Certolizumab je indiciran za liječenje umjereno teške do teške psorijaze te se posebice ističe kao moguća biološka terapija psorijaze u trudnica. Primjenjuje se supkutano svaka dva tjedna u početnoj dozi od 400 mg i to u nultom, drugom i četvrtom tjednu, dok doza održavanja iznosi 200 mg svaka dva tjedna. U dvije dvostruko slijepe randomizirane studije faze III, kontrolirane placebom (CIMPASI-1 i CIMPASI-2), certolizumab se primjenjivao svaka dva tjedna u dozi od 200 mg ili 400 mg što je, u puno većeg postotka pacijenata dovelo do značajnog  $\geq 75\%$  poboljšanja PASI indeksa i PGA rezultata čisto tj. gotovo čisto, odnosno pacijenti koji imaju PGA0/1 odgovor (PGA0/1 responderi), u usporedbi s placebom. U CIMPACT studiji certolizumab se, u dozi od 400 mg primijenjen svaka dva tjedna, pokazao superiornijim od etanercepta, a u dozi od 200 mg podjednako dobar kao etanercept. Pored toga, učinkovitost certolizumaba je bila održana tijekom razdoblja održavanja, odnosno od 16. do 48. tjedna, pa i duže. Certolizumab se u pravilu dobro podnosi te ima dobar dugoročni sigurnosni profil, koji je dokazan dugotrajnim kliničkim iskustvom kod pacijenata s raznim imunomno posredovanim upalnim bolestima (od engl. *immune-mediated inflammatory diseases, IMID*) (42, 43).

Primjena certolizumaba kontraindicirana je u pacijenata koji imaju aktivnu tuberkulozu ili druge infekcije, primjerice sepsu ili oportunističke infekcije, te u pacijenata s umjerenim do teškim zatajenjem srca (NYHA III/IV). Također, potrebno je testirati sve pacijente na aktivnu i latentnu tuberkulozu te HBV infekciju. Praćenje pacijenata potrebno je dodatno vršiti pet mjeseci nakon završetka liječenja. Nuspojave certolizumaba uključuju infekcije i to najčešće infekcije gornjih dišnih puteva te virusne infekcije. Od ostalih nuspojava treba spomenuti moguću pojavu hematoloških neoplazmi, odnosno limfoma i leukemije, te karcinoma kože i demijelinizirajućih bolesti (43).

### **6.3. INHIBITORI IL- 17**

Imunološki put IL-23/ Th-17 se smatra posebno značajnim u nastajanju psorijaze, kao i u kasnijem razvoju bolesti. IL-17A je ključan izvršni citokin IL-23/ Th-17 puta, koji pokreće promjene tkiva zahvaćenih bolešću. U pacijenata sa psorijazom prisutna je povećana ekspresija IL-17A i povezanih gena u oboljeloj, kao i u nelezionalnoj koži. Osim IL-17A, koji je biološki najaktivniji, u patogenezu psorijaze su uključeni i IL-17C te IL-17F. Ova tri citokina djeluju na keratinocite, potičući stvaranje proupalnih citokina i kemokina. S obzirom na to, inhibitori IL-17A postižu brzi i dramatični terapijski odgovor u pacijenata s psorijazom (44). Inhibitori IL-17 trebaju biti prvi izbor u terapiji pacijenata s opsežnim psorijatičnim lezijama, kao i u onih u kojih se želi postići brzo poboljšanje bolesti (45). Glavne nuspojave inhibitora IL-17 su infekcije, proljev, glavobolja i bol u leđima. Učestalost nuspojava je veća kod primjene lijeka dulje od jedne godine i iznosi do 79 %. Uz to, dugotrajna primjena povezana je s rizikom razvoja psihičkih poremećaja. Važno je spomenuti da su inhibitori IL-17 kontraindicirani kod pacijenata koji boluju od upalne bolesti crijeva jer mogu inducirati bolest ili izazvati pogoršanje bolesti. Osim toga, s obzirom na ulogu koju IL-17 ima u borbi protiv bakterija i gljiva, u pacijenata koji

uzimaju inhibitore IL-17 češće se pojavljuju infekcije koje uzrokuje *Candida albicans*. Trenutno su u uporabi sekukinumab, iksekizumab, brodalumab te bimekizumab (44, 46).

### 6.3.1. Sekukinumab

Sekukinumab je rekombinantno, u potpunosti humano monoklonalno IgG<sub>1κ</sub> antitijelo. Prvo je takvo antitijelo visokog afiniteta čije je obilježje selektivna inhibicija IL-17A. Sekukinumab se upleće u patofiziološke procese psorijaze na način da se selektivno veže za IL-17A i sprječava njegovu interakciju s receptorom IL-17 koji je izražen na keratinocitima. Zahvaljujući takvom načinu djelovanja, sekukinumab sprječava i preokreće ključne patološke procese u psorijazi, uslijed čega se postiže normalizacija kože na histološkoj razini (47, 48). Sekukinumab se koristi u liječenju umjereno teške do teške psorijaze, a primjenjuje se supkutano u početnoj dozi od 300 mg u nultom tjednu, nakon toga u prvom, drugom, trećem i četvrtom tjednu, a potom se primjenjuje jednom mjesečno u svrhu održavanja, počevši od osmog tjedna. U određenih pacijenata na taj se način ne postiže adekvatan terapijski odgovor, ili pak dobiju relaps bolesti u fazi terapije održavanja, što ponekad zahtijeva primjenu lijeka izvan odobrenog načina doziranja. Jedna studija pokazala je kako je većina pacijenata koji su bili na većim dozama lijeka od uobičajenih, postigla znatno poboljšanje bolesti (49). Nakon 12 tjedana primjene sekukinumaba u dozi od 300 mg, u većine pacijenata postignuto je 75 %-tno poboljšanje ili 90 %-tno poboljšanje PASI indeksa i izvrsno poboljšanje na histološkim presjecima. Osim toga, sekukinumab odlikuje dobar dugoročni sigurnosni profil (50). Kontraindikacije za primjenu sekukinumaba su aktivne infekcije, latentna ili aktivna tuberkuloza, hepatitis B i C, virus humane imunodeficijencije (HIV) te preosjetljivost na sekukinumab ili na lateks. Među ostalim, ne preporučuje se primjena u pacijenata na fotokemoterapiji (PUVA, od engl. *psoralen and ultraviolet A*), u onih s premalignim stanjima, demijelinizirajućim bolestima, zatajenjem srca i upalnim bolestima crijeva. Nuspojave uključuju nazofaringitis, infekcije gornjeg dišnog sustava, proljev, pogoršanje upalne bolesti



crijeva, alergijske reakcije, hipertenziju, infekcije kože, nemelanomske karcinome kože i reakciju na mjestu davanja injekcije (51).

### **6.3.2. Iksekizumab**

Iksekizumab je humanizirano monoklonalno antitijelo visokog afiniteta koje se selektivno veže na IL-17A, te na taj način sprječava vezanje IL-17A na receptor IL-17. Kao rezultat, dolazi do smanjenja upalnog odgovora uslijed djelovanja IL-17A. IL-17 potiče proupalnu kaskadu, slijedom koje se povećava proliferacija keratinocita, potiče angiogeneza i premještanje imunskih stanica u psorijatične lezije. Iksekizumab, inhibirajući IL-17A, prekida tu proupalnu kaskadu i dovodi do poboljšanja bolesti (52, 53). Učinkovitost je ispitivana u tri dvostruko slijepa, kontrolirane studije (UNCOVER 1,2,3) u kojima je iksekizumab postigao superiorne rezultate u usporedbi s placebo, ali i etanerceptom. U 12. tjednu liječenja, 75 %-tno poboljšanje PASI indeksa postiglo je 88,7 % pacijenata liječenih iksekizumabom, 47,7 % liječenih etanerceptom te 4,4 % onih u placebo skupini. Isto tako, iksekizumab je djelovao brže u usporedbi s etanerceptom, te je iksekizumab 50 %-tno poboljšanje PASI-ja postigao za 2,1 tjedana, a etanercept za 8,1 tjedana (54). Iksekizumab se primjenjuje supkutano, za umjereno tešku do tešku psorijazu u dozi od 160 mg u nultom tjednu, potom 80 mg svaka dva tjedna kroz sljedećih 12 tjedana. Nakon toga se primjenjuje u dozi od 80 mg svaka četiri tjedna. Kontraindikacije za primjenu iksekizumaba su teška reakcija preosjetljivosti na sam lijek ili pomoćne tvari, te aktivna infekcija, pogotovo tuberkuloza. Poželjno je pratiti pacijente tijekom provođenja terapije, kako bi se pravovremeno otkrila moguća infekcija te upalna bolest crijeva. Od češćih nuspojava, treba spomenuti reakcije na mjestu davanja injekcije i reakcije preosjetljivosti, primjerice urtikariju i angioedem, te neutropeniju i infekcije. Rjeđe nuspojave uključuju gljivične infekcije, mučninu, smanjen broj trombocita, ali i nastajanje antitijela na lijek. Vrlo rijetko se mogu javiti upalne bolesti crijeva tj. Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis, te gripa i rinitis (53).

### 6.3.3. Brodalumab

Brodalumab je u potpunosti humano, rekombinantno monoklonalno IgG2 antitijelo koje se s visokim afinitetom veže za receptor IL-17A (IL17R) (55). Za razliku od ostalih inhibitora IL-17, koji na prvom mjestu blokiraju IL-17A te se vežu na protein, brodalumab se veže na sam receptor IL-17A. Taj receptor upotrebljavaju i IL-17C, IL-17E i IL-17F. Blokadom samog receptora, onemogućeno je oslobađanje proupalnih protein-kinaza i kemokina, primjerice NF-kappa-B (NF-κB, od engl. *nuclear factor kappa B*), IL-6, IL-8, ciklooksigenaze 2 (COX, od engl. *ciclooxigenase*), matriks metaloproteinaza (MMP, od engl. *matrix metalloproteinase*) i faktora stimulacije kolonije granulocita (GM-CSF, od engl. *granulocyte macrophage colony stimulating factor*) (56). Brodalumab se pokazao učinkovitim u liječenju psorijaze te se njegovom upotrebom bolest brzo stavlja pod kontrolu. Učinkovitost i sigurnost brodalumaba ustanovljene su u kliničkim ispitivanjima koja su uključivala 4373 odrasle osobe s umjereno teškom do teškom psorijazom (AMAGINE-1, 2 i 3), pri čemu je 75 %-tno poboljšanje PASI indeksa postignuto u 76 %, 79 % tj. u 80 % pacijenata liječenih brodalumabom u AMAGINE-1, AMAGINE-2, te u AMAGINE-3 ispitivanju. Rezultat PGA 0/1 postignut je u 76 %, 79 % i 80 % pacijenata liječenih brodalumabom u AMAGINE-1, 2 i 3 ispitivanju, dok je PASI 100 postignut u 44 % pacijenata u AMAGINE-1, te u 37 % njih u AMAGINE-2 ispitivanju. 50 %-tno poboljšanje PASI indeksa postignuto je nakon prosječno 1,8 tjedana liječenja brodalumabom. Navedenim ispitivanjima utvrđena je i dugotrajna učinkovitost te se brodalumab pokazao, s obzirom na PASI odgovor i kompletan nestanak lezija, znatno učinkovitijim od sekukinumaba, ustekinumaba i etanercepta (57). Brodalumab je odobren za liječenje umjereno teške do teške psorijaze u odraslih u kojih topikalni pripravci i ostala sustavna terapija nisu dali zadovoljavajuć odgovor. Primjenjuje se supkutano u dozi od 210 mg u nultom, pa u prvom i drugom tjednu. Potom se primjenjuje svaka dva tjedna. U slučaju da je

odgovor na lijek nedostatan u 12. do 16. tjednu liječenja, ne očekuje se daljnjeg znatnijeg poboljšanja bolesti te je, nakon 16 tjedana, potrebno prekinuti uzimanje lijeka.

Kontraindikacije za primjenu brodalumaba su dječja dob, trudnoća te upalne bolesti crijeva i infekcije. Preporuča se praćenje pacijenata zbog povećanog rizika nastanka infekcije i neutropenije tijekom primjene lijeka. Nuspojave najčešće podrazumijevaju nazofaringitis, infekcije gornjeg dišnog sustava, bol u zglobovima ili leđima, gastroenteritis, gripu, bol u orofarinksu ili sinusitis. Može se javiti i kandidijaza te poremećaji neutrofila. Treba spomenuti i pojavnost samoubojstava tijekom primjene lijeka. Naime, iako ne postoji jasna uzročno-posljedična veza, tijekom uzimanja brodalumaba četiri pacijenta su počinila samoubojstvo, od čega je jedno neutvrđeno (56). Zbog toga, uz brodalumab dolazi tzv. upozorenje crne kutije (od engl. *black box warning*) te je obustavljen i dostupan jedino kroz REMS (od engl. *risk evaluation and mitigation strategy*) program strategije procjene i smanjenja rizika (56, 57).

#### **6.3.4. Bimekizumab**

Bimekizumab je humanizirano monoklonalno antitijelo usmjereno na IL-17A i IL-17F. Ciljanim vezanjem na IL-17A, IL-17F te IL-17A/F heterodimer i onemogućavanjem njihova djelovanja, bimekizumab smanjuje aktiviranje IL-17RA/RC receptorskog kompleksa te pokretanje proupalne kaskade (58, 59). Bimekizumab je prvo antitijelo usmjereno na IL-17A i IL-17F te se pokazao vrlo učinkovitim u liječenju umjerene do teške psorijaze. Bimekizumab je najnoviji odobreni biološki lijek za psorijazu, koji je u listopadu 2023. godine odobrila američka agencija za hranu i lijekove (FDA, od engl. *food and drug agency*) (9). U usporedbi sa sekukinumabom, bimekizumab je postigao bolji učinak, iako nije jasno je li to zbog blokade IL-17A i IL-17F, zbog većeg afiniteta prema IL-17-A, ili pak zbog boljeg sustava davanja lijeka. Učinkovitost i sigurnost bimekizumaba ispitivala se u četiri multicentrična, dvostruko slijepa ispitivanja faze III, u koja su bili uključeni pacijenti sa umjereno teškom do teškom psorijazom, te u kojima se provodila usporedba djelovanja bimekizumaba s drugim pristupima tj. lijekovima

i to u BE-VIVID, gdje je provedena usporedba s placeboom i ustekinumabom, BE-READY gdje je provedena usporedba s placeboom, BE-SURE gdje je provedena usporedba s adalimumabom i BE-RADIANT gdje je provedena usporedba sa sekukinumabom. U BE-VIVID ispitivanju, PASI 90 postiglo je 85 % pacijenata liječenih bimekizumabom, 50 % pacijenata liječenih ustekinumabom te 5 % njih iz placebo skupine, dok je PASI 100 postiglo 59 % pacijenata liječenih bimekizumabom, 21 % pacijenata liječenih ustekinumabom te 0 % ispitanika placebo skupine. U BE-READY ispitivanju PASI 90 odgovor postiglo je 91 % pacijenata liječenih bimekizumabom, u usporedbi sa 1 % onih kojima se davao placebo, dok je PASI 100 odgovor postiglo njih 68% na bimekizumabu te 1 % u grupi koja je primala placebo. U ispitivanju BE-SURE, PASI 90 odgovor ostvarilo je 86 % pacijenata liječenih bimekizumabom, u usporedbi s 47 % onih koji su dobivali adalimumab, dok je PASI 100 postiglo je 61 % onih na bimekizumabu i 24 % onih na adalimumabu. U BE-RADIANT ispitivanju, 90 %-tno poboljšanje PASI indeksa postiglo je 86 % pacijenata liječenih bimekizumabom te 74 % onih liječenih sekukinumabom, dok je 100 %-tno poboljšanje PASI indeksa postiglo njih 62 % na bimekizumabu i 49 % onih na sekukinumabu. Podaci o dugoročnoj sigurnosti bimekizumaba su ograničeni te su potrebne daljnje studije nuspojava nakon dugotrajne primjene. U ispitivanjima faze I, pokazalo se kako bimekizumab djeluje brže od sekukinumaba, adalimumaba i ustekinumaba. Bimekizumab se optimalno primjenjuje supkutano u dozi od 320 mg svaka četiri tjedna, kroz prvih šesnaest tjedana, zatim se primjenjuje svakih osam tjedana (60, 61).

Primjena bimekizumaba kontraindicirana je u pacijenata s preosjetljivošću na djelatnu ili pomoćne tvari, te kod klinički aktivnih infekcija, primjerice tuberkuloze (62). Nuspojave uključuju oralnu kandidijazu, infekcije gornjeg dišnog sustava, infekcije mokraćnog sustava, hipertenziju i proljev (61).

#### 6.4. INHIBITORI IL-23

Kako je prethodno navedeno, os IL-23/ Th-17, ima ključnu ulogu u patogenezi psorijaze. IL-23 primarno proizvode antigen-prezentirajuće stanice. IL-23 u ljudi potiče i održava diferencijaciju Th17 i Th22 limfocita, koje proizvode proupalne citokine IL-17 i IL-22, uključene u hiperplaziju epidermisa, imunosnu aktivaciju keratinocita i tkivnu upalu u psorijazi (63). Inhibitori IL-23 su sigurni i učinkoviti u liječenju oboljelih od psorijaze, te je, kliničkim ispitivanjima, dokazana njihova veća učinkovitost u odnosu na stariju generaciju biologika, primjerice, inhibitore TNF- $\alpha$ . Dapače, lijekovi iz skupine IL-23 inhibitora, danas se drže najučinkovitijim biologicima u liječenju psorijaze. Usporedbe među predstavnicima ove skupine lijekova su nekonzistentne. Sawyer i sur. u svojoj metaanalizi zaključuju kako su guselkumab i risankizumab učinkovitiji naspram tildrakizumaba, dok Du Jardin i sur. nisu pak našli značajne razlike učinkovitosti u kratkoročnoj primjeni između guselkumaba i tildrakizumaba. AbbVie studija pokazala je da je risankizumab tri puta jačeg djelovanja od guselkumaba i 50 puta jači od tildrakizumaba, zbog toga što su guselkumab i risankizumab antitijela visokog afiniteta koja djeluju kompetitivnom inhibicijom, a tildrakizumab je negativni alosterički modulator s visokom konstantnom disocijacije. Pokazalo se da pacijenti koji uzimaju IL-23 inhibitore i nakon prekida uzimanja lijeka duže ostaju u remisiji te da i više mjeseci nakon prekida terapije zadržavaju nivo učinkovitosti. Velika se prednost inhibitora IL-23 sastoji u tome što se usmjerenim djelovanjem na citokine koji se pojavljuju u ranijim stadijima upalne kaskade, smanjuje učestalost davanja lijeka, što nije slučaj kod usmjerenosti na kasnije citokine poput IL-17 ili TNF- $\alpha$ , no, inhibitori IL-17 ostvaruju brži terapijski odgovor. Inhibitori IL-23 pokazali su se učinkovitijima od inhibitora IL-12 i -23, odnosno ustekinumaba. Sigurnosni profil inhibitora IL-23 u dosadašnjoj uporabi pokazao se dobar, pri čemu su su najučestalije nuspojave nazofaringitis, infekcije gornjeg dišnog sustava, glavobolja i bol u leđima. Trenutno su odobreni risankizumab, guselkumab i tildrakizumab (64).

### 6.4.1. Risankizumab

Risankizumab je monoklonalno humano IgG1 $\kappa$  antitijelo visokog afiniteta koje se selektivno veže na p19 podjedinicu IL-23, i na taj način onemogućuje njegovo vezanje na receptor i daljnju proupalnu signalizaciju. Poništavanjem učinka IL-23 neutralizirajućim antitijelom izravno se smanjuje i upala potaknuta s IL-17. Na taj način postiže se dobar terapijski odgovor i smanjenje psorijatičnih lezija (65–67). Provedene su globalne pivotalne studije faze III u vezi liječenja pacijenata oboljelih od psorijaze risankizumabom. Pacijenti koji su primali risankizumab, postigli su značajno povlačenje lezija te kliničko smanjenje težine i proširenosti bolesti u 16. tjednu liječenja, nakon što su primili jednu dozu risankizumaba od 150 mg u nultom tjednu, a potom još jednu od 150 mg u četvrtom tjednu. Dokazana je prednost risankizumaba u usporedbi s placebo, ustekinumabom, adalimumabom te metotreksatom za dio pacijenata kod kojih je postignut PASI 90 i statični PGA (sPGA) rezultat 0/1. Također, dokazane su značajne razlike u korist risankizumaba u ostalim ciljnim točkama, primjerice, u PASI 75, PASI 100, sPGA rezultatu „čisto“, kvaliteti života i simptomima bolesti. Dokazano je da je isti stupanj učinkovitosti iz tjedna 16, održan sve do 52. tjedna. Što se tiče dugotrajne učinkovitosti i sigurnosti, ona je dokazana u 5-godišnjoj LIMMitless studiji. Risankizumab se primjenjuje u pacijenata s umjereno teškom do teškom psorijazom, supkutano u dozi od 150 mg u nultom, i četvrtom tjednu, a potom svakih 12 tjedana (66, 67).

Risankizumab je kontraindiciran u pacijenata s preosjetljivošću na djelatnu ili pomoćne tvari i u pacijenata s aktivnim infekcijama, primjerice tuberkulozom. Nuspojave uključuju reakcije na mjestu davanja injekcije, infekcije gornjeg dišnog sustava, tineu, folikulitis, glavobolju, pruritus i osip i umor (68).

## 6.4.2. Guselkumab

Guselkumab je humano IgG1 $\lambda$  visokoafinitetno monoklonalno antitijelo. Guselkumab je usmjeren na p19 podjedinicu IL-23, te tako sprječava vezanje izvanstaničnog IL-23 na njegov receptor na površini stanice. Posljedično, onemogućeno je započinjanje imunološkog puta IL-23/ Th-17 i otpuštanje drugih proupalnih citokina (69, 70). Što se učinkovitosti i sigurnosti guselkumaba tiče, u pacijenata s umjereno teškom do teškom psorijazom provedena su dva dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placebom (VOYAGE 1 i VOYAGE 2) u kojima se guselkumab davao u dozi od 100 mg u nultom, potom u četvrtom tjednu i nakon toga svakih osam tjedana, dok se adalimumab davao za aktivnu usporedbu. U VOYAGE 1 ispitivanju, 329 pacijenata je dobivalo guselkumab, 334 njih adalimumab i 174 placebo. Nakon 16 tjedana liječenja guselkumabom u 85,1 % pacijenata psorijaza se „očistila“ ili je bila minimalna, a 73,3 % njih je postiglo barem PASI 90. Kod onih koji su primali adalimumab odgovarajući rezultati bili su puno slabiji, odnosno 65,9 % i 49,7 %, a u placebo grupi 6,9 % i 2,9 %. Također, pacijentima koji su primali placebo, kasnije se dao guselkumab, a nakon 48 tjedana rezultati su bili slični kao kod pacijenata koji su cijelo vrijeme bili na guselkumabu. Superiornost nad adalimumabom bila je održana i u 48. tjednu. U VOYAGE 2 ispitivanju 496 pacijenata je primalo guselkumab, 248 njih adalimumab, a 248 njih placebo. Oni koji su bili na placebo su poslije nakon 16 tjedana uzimali guselkumab, a oni na guselkumabu koji su postigli terapijski odgovor su nakon 28 tjedana bili ponovno randomizirani da nastave uzimati lijek ili da prijeđu na placebo, s mogućnošću povratka na guselkumab u slučaju pogoršanja. Nakon 16 tjedana u grupi koja je primala guselkumab psorijaza se „očistila“ ili je bila minimalna u 84,1 % pacijenata, u 67,7 % njih na adalimumabu te u 8,5 % njih na placebo. Što se tiče rezultata PASI 90, odgovarajuće brojke iznose 70 % za guselkumab, 46,8 % za adalimumab i 2,4 % za placebo. Terapijski odgovor guselkumaba je zadržan kroz cijelo trajanje studije. PASI 90 rezultat je kod onih koji su prešli na placebo iščeznuo nakon 15 tjedana. Učinjeno je i ispitivanje NAVIGATE

gdje su pacijenti, koji nisu odgovorili na ustekinumab, bili prebačeni na guselkumab, te su postigli dobre rezultate. Podaci o sigurnosti iz VOYAGE 1 i 2 studije su zadovoljavajući kroz 100 tjedana i tri godine liječenja (69, 71). Guselkumab se primjenjuje supkutano u dozi od 100 mg u nultom i u četvrtom tjednu, a potom 100 mg svakih osam tjedana (69).

Kontraindikacije za primjenu guselkumaba uključuju teški oblik preosjetljivosti na aktivne sastojke ili na pomoćne tvari, te prisutnost aktivnih infekcija od kliničkog značaja. Ostale nuspojave uključuju infekcije dišnog sustava, HSV infekcije, tineu, gastroenteritis, anafilaksiju, glavobolju, proljev, povećane transaminaze i reakcije na mjestu primjene injekcije (72).

### **6.4.3. Tildrakizumab**

Tildrakizumab je humanizirano IgG1 $\kappa$  monoklonalno antitijelo koje je usmjereno na p19 podjedinicu IL-23, te na taj način ometa interakciju IL-23 i receptora za IL-23. Posljedično, onemogućeno je otpuštanje proupalnih citokina potaknuto s IL-23 (73). Učinkovitost lijeka utvrđivana je kroz reSURFACE 1 i reSURFACE 2 ispitivanja. Koristile su se doze od 100 mg i 200 mg, a sudionici su bili pacijenti s umjereno teškom do teškom psorijazom. Sudionici reSURFACE 1 ispitivanja primali su tildrakizumab ili placebo, dok se u reSURFACE 2 ispitivanje dodao i etanercept. Nakon 12 tjedana, pacijenti iz placebo grupe bili su ponovno randomizirani u jednu od grupa koja prima tildrakizumab. 61-64 % pacijenata koji su primali tildrakizumab od 100 mg je postiglo 75 %-tno poboljšanje PASI indeksa. Za usporedbu, PASI 75 je postiglo 62-66 % onih koji su primali tildrakizumab od 200 mg, 48 % onih iz grupe koja je dobivala etanercept te 6 % onih iz placebo grupe. Nakon ukupno 28 tjedana, PASI 75 rezultat je postiglo 73-82 % pacijenata koji su nastavili primati tildrakizumab te 54 % onih na etanerceptu. Dobri rezultati primijećeni su i kod pacijenata koji su prešli s placeba na tildrakizumab. Od onih koji su primali tildrakizumab od 100 mg, psorijaza je bila „očišćena“ ili minimalna u 55-58 % pacijenata nakon 12 tjedana, dok je to isto postiglo 65-66 % njih nakon



28 tjedana. Značajno je istaknuti da tildrakizumab ima sporiji početak djelovanja naspram drugih monoklonalnih antitijela. Tildrakizumab je u dozama od 100 mg i 200 mg dobro podnošljiv, s malo nuspojava od interesa, što se utvrdilo u nastavku reSURFACE 1 i reSURFACE 2 studija (74, 75). Tildrakizumab se primjenjuje supkutano u dozi od 100 mg u nultom pa četvrtom tjednu i potom svakih 12 tjedana, a može se dati i 200 mg, primjerice u pacijenata s tjelesnom masom preko 90 kg. Kontraindikacije za primjenu tildrakizumaba uključuju teški oblik preosjetljivosti na aktivne sastojke ili pomoćne tvari, te prisutnost aktivnih infekcija od kliničkog značaja. Nuspojave koje tildrakizumab može uzrokovati su infekcije gornjeg respiratornog sustava, glavobolja, gastroenteritis i dijareja, mučnina, bol u leđima te bol na mjestu primjene lijeka (76).

### **6.5. Inhibitor IL-12 I IL-23 – Ustekinumab**

Ustekinumab je IgG humano monoklonalno antitijelo usmjereno na p40 podjedinicu zajedničku dvama citokinima tj. IL-12 i IL-23. IL-12 i IL-23 su citokini slični građom, koji imaju glavnu ulogu u upravljanju odgovora limfocita T. Vežući se za IL-12 i IL-23, ustekinumab smanjuje aktivaciju imunskih stanica potaknutih tim citokinima. Smanjena ekspresija markera stanične površine potaknutih s IL-12 i IL-23 onemogućuje signalizaciju te pokretanje kaskade citokina koji su važni u nastanku bolesti. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima, PHOENIX i ACCEPT, pokazana je učinkovitost i sigurnost lijeka. Ustekinumab se davao supkutano u dozi od 45 mg ili 90 mg, što je rezultiralo brzim i dugotrajnim poboljšanjem PASI indeksa. U usporedbi sa skupinom koja je primala placebo, skupina koja je liječena ustekinumabom je u puno većem postotku postigla PASI 75 rezultat nakon 12 tjedana liječenja. Poboljšanja PASI indeksa primijećena su već nakon dva tjedna, a trajala su do tri godine. Osim toga i kvaliteta života pacijenata bila je poboljšana. Nakon 12 tjedana liječenja, ustekinumab je u dozi od 45 mg ili 90 mg postigao bolje rezultate u usporedbi s etanerceptom primijenjenim dvaput tjedno

u dozi od 50 mg (77). Ustekinumab se daje supkutano u dozi od 45 mg ili 90 mg u nultom, pa u četvrtom tjednu, a potom svakih 12 tjedana. Dugo vremena, prije pojave nove generacije biologika, poput inhibitora IL-17 ili -23, ustekinumab je bio prvi biološki lijek izbora za liječenje psorijaze, bez psorijatičnog artritisa, posebice zahvaljujući dobroj učinkovitosti i sigurnosnom profilu. Nuspojave koje ustekinumab uobičajeno uzrokuje su nazofaringitis, infekcije gornjeg dišnog sustava, glavobolja i umor, dok su kontraindikacije za njegovu primjenu teški oblik preosjetljivosti na aktivne sastojke ili na pomoćne tvari (78).

## **6.6. Inhibitor IL-36 – Spesolimab**

Spesolimab je humanizirano IgG1 visokoafinitetno monoklonalno antitijelo koje je usmjereno na receptor interleukina-36 (IL-36R). Na taj način usporena je signalizacija agonistima IL-36. Spesolimab je krajem 2022. godine odobren za liječenje generalizirane pustulozne psorijaze (GPP). GPP je rijetka i teška bolest koju obilježavaju epizode izbijanja pustula na difuzno eritematoznoj koži. Moguća je i pojava sustavne upale, koja se manifestira simptomima poput vrućice, malaksalosti, umora, edema, konjunktivitisa, artritisa, uveitisa i neutrofilnog kolangitisa. Bolest je tipično obilježena egzacerbacijama i remisijama. GPP obilježava veliki morbiditet, a može biti i životno ugrožavajuća ako se neprikladno liječi. Iako se prije smatralo da su GPP i plak psorijaza varijante iste bolesti, danas se temeljem napretka u genetici i imunologiji zna da se radi o odvojenim entitetima (25, 79, 80). Prije desetak godina utvrđeno je da IL-36 os ima glavnu ulogu u patogenezi GPP-a. Skupina IL-36 se sastoji od IL-36  $\alpha$ ,  $\beta$ , i  $\gamma$ , koji su proupalni agonisti te jednog antagonista receptora IL-36. Oni su igraju ključnu ulogu u urođenoj imunosti epitela. Pretjerana ekspresija IL-36 u lezijama kože i mutacije koje vode do gubitka funkcije kodiranja gena za antagonist IL-36R, uz druge mutacije rezultiraju smanjenom inhibicijom puta IL-36R uslijed neuravnoteženog kompetitivnog vezanja protiv djelovanja IL-36  $\alpha$ ,  $\beta$ , i  $\gamma$ . Posljedično, dolazi do poticanja ranije upalne kaskade

i uključivanja neutrofila, zajedno s drugim upalnim stanicama, stoga je blokada signaliziranja IL-36R poželjna u pacijenata s GPP-om (25). Spesolimab primijenjen intravenski je sigurna i učinkovita opcija u liječenju egzacerbacija GPP-a, koja djeluje već nakon prvog tjedna, potvrđena Effisayil 1 studijom faze II i ispitivanjima Bacheleza i sur. Spesolimab se primjenjuje intravenskom infuzijom u dozi od 900 mg, kroz 90 minuta. U slučaju da pogoršanje i dalje traje, savjetuje se tjedan dana nakon početne doze primijeniti još jednu dozu od 900 mg intravenski. Kontraindikacije za primjenu spesolimaba su teška ili po život opasna preosjetljivost na lijek ili na pomoćne tvari. Nuspojave uključuju asteniju, umor, mučninu, povraćanje, glavobolju, pruritus, prurigo, hematoma na mjestu primjene lijeka i infekcije mokraćnog sustava (80, 81).

## 7. RASPRAVA

Psorijaza je kronična upalna bolest posredovana imunskim mehanizmima koja zahvaća kožu i zglobove, a pojavljuje se u nekoliko klinički diferenciranih oblika (1, 2). Bolest nastaje pod utjecajem više faktora, posebice okolišnih, kao i multiplih predisponirajućih gena s kojima se povezuje nastanak upale, proliferacije i poremećene diferencijacije epidermisa (3). Od psorijaze na globalnoj razini boluje oko 125 milijuna ljudi, odnosno 2-3 % svjetske populacije (1, 4). U preko 80 % slučajeva radi se o plak psorijazi, dok osim toga postoje i kapljičasta, eritrodermijska, pustularna te artropatska psorijaza. Psorijaza je bolest s bimodalnom dobnom raspodjelom koja je češća u odraslih nego u djece, a podjednako boluju muškarci i žene. Razlikujemo dva podtipa bolesti, podtip s ranim početkom, koji se javlja prije 40. godine života i čini 75 % slučajeva, te podtip s kasnim početkom, nakon 40. godine života (4, 5). Psorijaza negativno utječe na psihosocijalno funkcioniranje i povećava razinu stresa kod pacijenata, što se češće vidi kod onih pacijenata kod kojih je bolest proširena ili zahvaća lice, dlanove, tabane ili genitalije (5). Za procjenu težine bolesti, obično se koriste BSA, PASI, te DLQI indeksi. Osim toga koriste se i PGA te PSI (11–13). Dijagnoza ove bolesti na prvom mjestu je klinička te se u većine pacijenata dijagnoza postavlja anamnezom i fizikalnim pregledom, dok se kod nejasnih slučajeva može napraviti biopsija (17). Tradicionalno tumačenje patogeneze psorijaze podrazumijeva dvije faze nastanka bolesti, fazu inicijacije i fazu održavanja bolesti. Kao odgovor na podraživanje pDC, oslobađa se IFN- $\alpha$  koji aktivira mDC. Aktivirane mDC potiču lučenje TNF- $\alpha$  te IL-12 i 23 koji dovode do sazrijevanja naivnih limfocita T u zrele T1, T17 i T22 limfocite. Zreli T1 limfociti potom luče IFN- $\gamma$  i TNF- $\alpha$ , dok T17 limfociti, a uz njih i  $\gamma\delta$  T limfociti, NK stanice, mastociti i urođene limfoidne stanice izlučuju IL-17A. IL-17A je centralni proupalni citokin koji ima izvršnu ulogu. Os IL-23/ Th17 održava upalu pomoću pozitivne povratne sprege (20).

80-te i 90-te godine prošlog stoljeća donijele su napredak u razumijevanju psorijaze te se zaključilo kako je psorijaza imunosno posredovana bolest. Pronalazak povišenih razina TNF- $\alpha$  i p40 podjedinice IL-12 u psorijatičnim lezijama rezultirao je razvojem TNF- $\alpha$  inhibitora. Otkriće središnje uloge IL-23 u psorijazi dovelo je do razvoja inhibitora IL-12/ 23 i inhibitora IL-23. Otprije poznata povezanost IL-17 s upalom doprinijela je razvoju inhibitora IL-17. Razvoj inhibitora IL-36 bio je potaknut spoznajom centralne uloge IL-36 u patogenezi GPP-a (25, 26). Biološka terapija se upotrebljava za terapiju umjerene do teške plak psorijaze i predstavlja jedan od najznačajnijih napredaka u dermatološkom liječenju općenito (4). Dostupni su biološki lijekovi različitih mehanizama djelovanja, poput inhibitora TNF- $\alpha$ , inhibitora IL-17, inhibitora IL-23, inhibitora IL-12 i IL-23 te inhibitora IL-36 (21, 24). Od TNF- $\alpha$  inhibitora trenutno su odobreni infliksimab, adalimumab, etanercept i certolizumab (21). Od inhibitora IL-17 trenutno se koriste sekukinumab, iksekizumab, brodalumab te bimekizumab (46). U inhibitore IL-23 spadaju risankizumab, guselkumab i tildrakizumab (64). Ustekinumab istovremeno inhibira IL-12 i 23, dok je spesolimab inhibitor IL-36 (77, 79).

## 8. ZAKLJUČCI

Psorijaza je upalna bolest kroničnog tijeka koja zahvaća kožu, zglobove i druge organske sustave, a od nje u prosjeku boluje 2-3 % svjetske populacije. Većina pacijenata ima značajno narušenu kvalitetu života, obilježenu negativnim utjecajem bolesti na psihičke i socijalne aspekte života tih ljudi, iznimno je važno pravovremeno postavljanje dijagnoze, određivanje težine bolesti i pravovremeno započinjanje terapije. Nove spoznaje u razumijevanju patogeneze psorijaze dovele su do razvoja niza bioloških lijekova, čiju je primjenu potrebno omogućiti pacijentima s teškom psorijazom, koji ne reagiraju na tradicionalne terapijske modalitete. Biološki lijekovi, koji predstavljaju značajan napredak dermatološke terapije i terapije uopće, u zadnjih su dvadesetak godina omogućili dramatične pomake u liječenju psorijaze, uz izrazito poboljšanje kvalitete života bolesnika s umjereno teškom do teškom psorijazom.

## 9. SAŽETAK

Psorijaza je upalna multifaktorijska bolest kronične prirode koja može biti klinički heterogena. U preko 80 % pacijenata bolest se prezentira kao plak psorijaza, međutim može biti i kapljičasta, eritrodermijska, pustularna i artropatska. Psorijaza je obilježena opsežnom upalom, proliferacijom i poremećenom diferencijacijom epidermisa. Psorijatični plakovi se obično nalaze na vlasištu, donjem dijelu trupa i ekstenzornoj površini ekstremiteta, a obilježava ih dobra ograničenost, simetrična pojava, eritem, infiltracija i ljuskanje. U procjeni težine bolesti najčešće se koriste sustavi bodovanja BSA, PASI i DLQI. Dijagnoza se uobičajeno postavlja detaljnom anamnezom i fizikalnim pregledom, a iznimno i biopsijom. U pacijenata je potrebno utvrditi prisutnost komorbiditeta, a u nekim slučajevima razmišljati i o diferencijalnoj dijagnozi psorijaze. Tradicionalno se patogeneza psorijaze opisuje kroz fazu inicijacije i fazu održavanja bolesti. Već su 80-te i 90-te godine prošlog stoljeća donijele spoznaju o psorijazi kao imunosno posredovanoj bolesti, iz čega je uskoro proizašao razvoj biološke terapije. Biološka terapija psorijaze donijela je značajne pomake u terapiji umjereno teške do teške plak psorijaze. Danas se u terapiji psorijaze koriste lijekovi iz skupina inhibitora TNF- $\alpha$ , inhibitora IL-17, inhibitora IL-23, inhibitora IL-12 i -23 te inhibitora IL-36, dok se aktualno ispituju i novi lijekovi.

Ključne riječi : biološka terapija psorijaze; dijagnostika; inhibitor IL-12 i -23; inhibitor IL-36; inhibitori IL-17; inhibitori IL-23; patogeneza; procjena težine bolesti; psorijaza; TNF- $\alpha$  inhibitori

## 10. SUMMARY

Psoriasis is a chronic inflammatory multifactorial disease that can be clinically heterogeneous. In over 80 % of patients, the disease is presented as plaque psoriasis, but it can also be guttate, erythrodermic, pustular and arthropathic. Psoriasis is characterized by extensive inflammation, proliferation and impaired differentiation of the epidermis. Psoriatic plaques are usually found on the scalp, lower trunk, and extensor surfaces of the extremities. They are characterized by well-defined, symmetrical appearance, erythema, infiltration, and scaling. BSA, PASI and DLQI scoring systems are most often used to assess the severity of the disease. The diagnosis is usually established by a detailed history and physical examination, and exceptionally by a biopsy. In patients, it is necessary to determine the presence of comorbidities and, in some cases, to think about the differential diagnosis of psoriasis. Traditionally, the pathogenesis of psoriasis is described through the initiation and maintenance phases of the disease. Already in the 80s and 90s of the last century, psoriasis was already recognized as an immune-mediated disease, which soon led to the development of biological therapy. Biological therapy for psoriasis has brought significant advances in treating moderately severe to severe plaque psoriasis. Today, drugs from the group of TNF- $\alpha$  inhibitors, IL-17 inhibitors, IL-23 inhibitors, IL-12 and -23 inhibitors, and IL-36 inhibitors are used in psoriasis therapy, while new drugs are currently being tested.

Key words : assessment of disease severity; biological therapy of psoriasis; diagnostics; IL-17 inhibitors; IL-23 inhibitors; IL-36 inhibitor; inhibitor of IL-12 and -23; pathogenesis; psoriasis; TNF- $\alpha$  inhibitors;



## 11. LITERATURA

1. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med* 2020;93:97–110.
2. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med (Lond)* 2021;21:17.
3. Lebwohl M. Psoriasis. *Ann Intern Med* 2018;168:49–64.
4. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945-1960.
5. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301-1315.
6. Bakshi H, Nagpal M, Singh M, Dhingra GA, Aggarwal G. Treatment of Psoriasis: A Comprehensive Review of Entire Therapies. *Curr Drug Saf*. 2020;15(2):82-104.
7. Petit RG, Cano A, Ortiz A, Espina M, Prat J, Muñoz M, Severino P, Souto EB, García ML, Pujol M, Sánchez-López E. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4983.
8. Falto-Aizpurua LA, Martin-Garcia RF, Carrasquillo OY, Nevares-Pomales OW, Sánchez-Flores X, Lorenzo-Rios D. Biological therapy for pustular psoriasis: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2020;59(3):284-296.
9. Dermatologytimes.com [Internet]. Cranbury: MJH Life Sciences; 2024. Psoriasis Therapies in 2024 and Beyond [ažurirano 4.5.2024.; citirano 5.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.dermatologytimes.com/view/psoriasis-therapies-in-2024-and-beyond>
10. Salgado-Boquete L, Carrascosa JM, Llamas-Velasco M, Ruiz-Villaverde R, de la Cueva P, Belinchón I. A New Classification of the Severity of Psoriasis: What's Moderate Psoriasis? *Life (Basel)*. 2021;11(7):627.

11. Manchanda Y, De A, Das S, Chakraborty D. Disease Assessment in Psoriasis. *Indian J Dermatol.* 2023;68(3):278-281.
12. Strober B, Greenberg JD, Karki C, Mason M, Guo N, Hur P, Zhao Y, Herrera V, Lin F, Lebwohl M. Impact of psoriasis severity on patient-reported clinical symptoms, health-related quality of life and work productivity among US patients: real-world data from the Corrona Psoriasis Registry. *BMJ Open.* 2019;9(4):e027535.
13. von Csiky-Sessoms S, Lebwohl M. What's New in Psoriasis. *Dermatol Clin.* 2019;37(2):129-136.
14. Oji V, Luger TA. The skin in psoriasis: assessment and challenges. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S14-9. Epub 2015 Oct 15.
15. Henseler T, Schmitt-Rau K. A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2008;47(10):1019-23.
16. Walsh JA, Jones H, Mallbris L, Duffin KC, Krueger GG, Clegg DO, Szumski A. The Physician Global Assessment and Body Surface Area composite tool is a simple alternative to the Psoriasis Area and Severity Index for assessment of psoriasis: post hoc analysis from PRISTINE and PRESTA. *Psoriasis (Auckl).* 2018;8:65-74.
17. Feldman SR, MD. Psoriasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis U: UpToDate, Dellavale RP ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; c2024 [ažurirano 2.5.2024.; citirano 6.5.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.cn/contents/psoriasis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
18. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician.* 2017;63(4):278-285.

19. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G. Topographic Differential Diagnosis of Chronic Plaque Psoriasis: Challenges and Tricks. *J Clin Med.* 2020;9(11):3594.
20. Vičić M, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Massari LP. Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11574.
21. Feldman SR, MD. Treatment of psoriasis in adults U: UpToDate, Dellavale RP ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; c2024 [ažurirano 1.5.2024.; citirano 7.5.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults>
22. Hong EJ, Yoon HJ, Kwon MJ, Kim JY, Kim JE, Park YL, Lee S, Bae Y, Lee SH. Factors Associated With Achieving Complete Skin Clearance Compared to Almost Complete Skin Clearance in Patients With Moderate to Severe Psoriasis Treated With Biologics: A Retrospective Chart Review. *Ann Dermatol.* 2024;36(2):91-98.
23. Song WJ, Yoon HS. Impact of residual skin lesions and previous biologic treatment failure on patient-reported outcomes in patients with psoriasis receiving biologic treatment. *J Dermatol.* 2024;51(6):772-778.
24. Mateeva V, Vasilev P, Gospodinova K, Gincheva V, Shahid M, Kostova P, Lukanov T, Yordanova I. Severe flare of generalized pustular psoriasis treated with spesolimab, an IL-36-directed monoclonal antibody. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2024;22(5):696-699.
25. Baum P, Visvanathan S, Garcet S, Roy J, Schmid R, Bossert S, Lang B, Bachelez H, Bissonnette R, Thoma C, Krueger JG. Pustular psoriasis: Molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1402-1412.
26. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus - the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(7):1111-1119.

27. Chima M, Lebwohl M. TNF inhibitors for psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2018;37(3):134-142.
28. Gniadecki R, Leonardi CL, Gordon KB, Gu Y, Geng Z, Nader A, Teixeira HD. Long-term optimization of outcomes with flexible adalimumab dosing in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(8):1297-1304.
29. Palakornkitti P, Nimmannitya K, Rattanakaemakorn P. Biological therapy in Psoriasis: An emphasis on its dermatologic adverse events. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2021;39(4):215-230.
30. Gall JS, Kalb RE. Infliximab for the treatment of plaque psoriasis. *Biologics.* 2008;2(1):115-24.
31. Fatima R, Bittar K, Aziz M. Infliximab. 2023 Feb 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
32. 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.
33. Andres-Ejarque R, Ale HB, Grys K, Tosi I, Solanky S, Ainali C, Catak Z, Sreeneebus H, Saklatvala J, Dand N, de Rinaldis E, Chapman A, Nestle FO, Barnes MR, Warren RB, Reynolds NJ, Griffiths CEM, Barker JN, Smith CH, Di Meglio P; PSORT Consortium. Enhanced NF- $\kappa$ B signaling in type-2 dendritic cells at baseline predicts non-response to adalimumab in psoriasis. *Nat Commun.* 2021;12(1):4741.
34. Alwawi EA, Mehlis SL, Gordon KB. Treating psoriasis with adalimumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(2):345-51.
35. Matucci-Cerinic M, Ciccia F, Foti R, Giunta A, Loconsole F, Prignano F, Scrivo R, Girolomoni G. Adalimumab in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Results from a Delphi investigation. *Rheumatol Immunol Res.* 2024;5(1):49-56.

36. Ellis CR, Azmat CE. Adalimumab. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [ažurirano 12. 11. .2023..; citirano 15.5.2024.]. Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557889/>
37. Prinz JC, Puig L, Girolomoni G. Treatment of psoriasis with etanercept: the typical patient profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(7):1092-9.
38. 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(4):439-448.
39. Pan A, Gerriets V. Etanercept. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [ažurirano 24.6.2023..; citirano 15.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545252/>
40. Campanati A, Benfaremo D, Luchetti MM, Ganzetti G, Gabrielli A, Offidani A. Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(3):387-394.
41. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, Armstrong AW, Connor C, Cordero KM, Davis DMR, Elewski BE, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Kavanaugh A, Kiselica M, Korman NJ, Kroshinsky D, Lebwohl M, Leonardi CL, Lichten J, Lim HW, Mehta NN, Paller AS, Parra SL, Pathy AL, Rupani RN, Siegel M, Wong EB, Wu JJ, Hariharan V, Elmets CA. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029-1072.
42. Strain J, Leis M, Lee KO, Fleming P. Certolizumab Pegol in Plaque Psoriasis: Considerations for Pregnancy. *Skin Therapy Lett*. 2021;26(2):1-5.
43. Lee A, Scott LJ. Certolizumab Pegol: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *BioDrugs*. 2020;34(2):235-244.

44. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):379-390.
45. Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10275):754-766.
46. Wang J, Wang C, Liu L, Hong S, Ru Y, Sun X, Chen J, Zhang M, Lin N, Li B, Li X. Adverse events associated with anti-IL-17 agents for psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic scoping review. *Front Immunol*. 2023;14:993057.
47. Reszke R, Szepietowski JC. Secukinumab in the treatment of psoriasis: an update. *Immunotherapy*. 2017;9(3):229-238.
48. Godse K. Secukinumab - First in Class Interleukin-17A Inhibitor for the Treatment of Psoriasis. *Indian J Dermatol*. 2017;62(2):195-199.
49. Phung M, Georgakopoulos JR, Ighani A, Giroux L, Yeung J. Secukinumab dose optimization in adult psoriasis patients: A retrospective, multicenter case series. *JAAD Case Rep*. 2018;4(4):310-313.
50. Krueger JG, Wharton KA Jr, Schlitt T, Suprun M, Torene RI, Jiang X, Wang CQ, Fuentes-Duculan J, Hartmann N, Peters T, Koroleva I, Hillenbrand R, Letzkus M, Yu X, Li Y, Glueck A, Hasselberg A, Flannery B, Suárez-Fariñas M, Hueber W. IL-17A inhibition by secukinumab induces early clinical, histopathologic, and molecular resolution of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(3):750-763.
51. Aboobacker S, Kurn H, Al Aboud AM. Secukinumab. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [ažurirano 20.6.2023.; citirano 20.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537091/>
52. Leonardi C, Maari C, Philipp S, Goldblum O, Zhang L, Burkhardt N, Ball S, Mallbris L, Gonzalez P, Fernández-Peñas P, Puig L. Maintenance of skin clearance with

- ixekizumab treatment of psoriasis: Three-year results from the UNCOVER-3 study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(5):824-830.e2.
53. Preuss CV, Quick J. Ixekizumab. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [ažurirano 4.6.2023.; citirano 19.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431088/>
54. Azhar A, Zaayman M, Silfvast-Kaiser A, Kivelevitch D, Menter A, Paek SY. Ixekizumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Patient adherence, satisfaction, and preferences. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14486.
55. Foulkes AC, Warren RB. Brodalumab in psoriasis: evidence to date and clinical potential. *Drugs Context.* 2019;8:212570.
56. Golbari NM, Basehore BM, Zito PM. Brodalumab. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [ažurirano 8.8.2024.; citirano 19.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470324/>
57. Iznardo H, Puig L. The safety of brodalumab for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(4):365-372.
58. Thapar M, Patel M, Gordon K. Bimekizumab for the treatment of psoriasis. *Immunotherapy.* 2024;16(7):431-464.
59. Adams R, Maroof A, Baker T, Lawson ADG, Oliver R, Paveley R, Rapecki S, Shaw S, Vajjah P, West S, Griffiths M. Bimekizumab, a Novel Humanized IgG1 Antibody That Neutralizes Both IL-17A and IL-17F. *Front Immunol.* 2020;11:1894.
60. Burshtein J, Shah M, Zakria D, Lockshin B, Crowley J, Merola JF, Gordon K, Shahriari M, Korman NJ, Chovatiya R, Kalb R, Lebwohl M. The Efficacy and Safety of Bimekizumab for Plaque Psoriasis: An Expert Consensus Panel. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2024;14(2):323-339.
61. Bimekizumab for plaque psoriasis. *Aust Prescr.* 2022;45(4):132-133.

62. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995-2024 [ažurirano 15.5.2024.; citirano 17.5.2024.] Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_en.pdf)
63. Puig L. The role of IL 23 in the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(6):525-534.
64. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(2):173-192.
65. Gu C, Yang J. Risankizumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Pharmacol.*;12(9):851-857.
66. Risankizumab for psoriasis. *Aust Prescr.* 2020;43(2):70-71.
67. Pang Y, D'Cunha R, Winzenborg I, Veldman G, Pivorunas V, Wallace K. Risankizumab: Mechanism of action, clinical and translational science. *Clin Transl Sci.* 2024;17(1):e13706.
68. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995-2024 [ažurirano 14.5.2024.; citirano 17.5.2024.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_en.pdf)
69. López-Sánchez C, Puig L. Guselkumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Immunotherapy.* 2020;12(6):355-371.
70. Nogueira M, Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis - evidence to date. *Drugs Context.* 2019;8:212594.
71. Guselkumab for plaque psoriasis. *Aust Prescr.* 2019;42(3):105-106



72. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995-2024 [ažurirano 15.5.2024.; citirano 19.5.2024.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_en.pdf)
73. Banaszczyk K. Tildrakizumab in the treatment of psoriasis - literature review. *Reumatologia*. 2019;57(4):234-238.
74. Tildrakizumab for psoriasis. *Aust Prescr*. 2019 Feb;42(1):40-41.
75. Sinclair R, Thirthar Palanivelu V. Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(1):5-12.
76. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995-2024 [ažurirano 14.5.2024.; citirano 17.5.2024.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_en.pdf)
77. Croxtall JD. Ustekinumab: a review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs*. 2011;71(13):1733-53.
78. Stelarahcp.com [Internet]. Janssen Biotech; c2021 [ažurirano 13.5.2024.; citirano 20.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.stelarahcp.com/plaque-psoriasis/dosing/>
79. Burden AD. Spesolimab, an interleukin-36 receptor monoclonal antibody, for the treatment of generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(5):473-481.
80. Rega F, Trovato F, Bortone G, Pellacani G, Richetta AG, Dattola A. Therapeutic Potential of Spesolimab-Sbzo in the Management of Generalized Pustular Psoriasis Flares in Adults: Evidence to Date. *Psoriasis (Auckl)*. 2024;14:23-27.
81. U.S. Food & Drug Administration [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food & Drug Administration; c2024. Drugs at FDA. [ažurirano 17.5.2024.; citirano 22.5.2024.].

Dostupno

na:

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/761244s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761244s0001bl.pdf)

## 12. ŽIVOTOPIS

Ivan Lukežić rođen je 26.12.1995. godine u Rijeci. Pohađao je Osnovnu školu Vladimir Gortan, a srednjoškolsko obrazovanje nastavlja u Prvoj riječkoj hrvatskoj gimnaziji. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci 2018. godine upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine. Tijekom studija sudjeluje na dva kongresa hitne medicine, pohađa edukaciju FAST protokola u politraumi i postaje član Hrvatskog katoličkog liječničkog društva te član sekcije za hitnu medicinu.