

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Angela Perlić

**Kožne popratne promjene pri primjeni biološke
terapije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Romane Čević i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Mentor rada: prof.dr.sc. Romana Čević

POPIS KRATICA :

SMM - eng. Superficial Malignant Melanoma, površinski šireći melanom

NM - nodularni melanom

LMM - lentigo maligni melanom

ALM - akralni lentiginozni melanom

FDA - eng. Food and drug administration

EMA - eng. European medicine agency

TNF - eng. Tumor necrosis factor, faktor tumorske nekroze

IFN γ - interferon gama

IgG - imunoglobulin G

BRAF - eng. B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase

MAPK - eng. Mitogen-activated protein kinase

PD-1 - eng. Programmed death-1

EGFR - eng. Epidermal growth factor receptor

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1.	UVOD	1
1.1.	Struktura bioloških lijekova	1
1.2.	Nuspojave biološke terapije	2
2.	KOMPLIKACIJE BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU PSORIJAZE	3
2.1.	Uvod	3
2.2.	Etiopatogeneza psorijaze	3
2.3.	Terapija biološkim lijekovima	4
2.3.1.	Antagonisti TNF- α	5
2.3.2.	Antagonisti IL 12/23	6
2.3.3.	Antagonisti IL-17	7
2.4.	Kožne popratne promjene pri primjeni antagonista TNF- α	8
2.5.	Kožne popratne promjene pri primjeni antagonista IL 12/23.....	13
2.6.	Kožne popratne promjene pri primjeni antagonista IL-17	18
3.	KOMPLIKACIJE BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU MELANOMA	22
3.1.	Uvod	22
3.2.	Etiopatogeneza melanoma	22
3.3.	Terapija biološkim lijekovima	23
3.3.1.	BRAF inhibitori.....	24
3.3.2.	MEK inhibitori	24
3.3.3.	CTLA-4 inhibitori	25
3.3.4.	PD-1 inhibitori	25
3.4.	Kožne popratne promjene pri primjeni BRAF i MEK inhibitora	26
3.5.	Kožne popratne promjene pri primjeni CTLA- 4 i PD-1 inhibitora	28
4.	KOMPLIKACIJE BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU SOLIDNIH TUMORA	29
4.1.	Uvod	29
4.2.	Terapija biološkim lijekovima	29
4.2.1.	EGFR inhibitori	30
4.3.	Kožne popratne promjene pri primjeni EGFR inhibitora	31
5.	ZAKLJUČAK	34
6.	ZAHVALE	35
7.	LITERATURA	36
8.	ŽIVOTOPIS	41

SAŽETAK

Naslov rada: Kožne popratne promjene pri primjeni biološke terapije

Studentica: Angela Perlić

U proteklih nekoliko desetljeća učinjeni su veliki napreci u razumijevanju imunskog sustava i patogeneze raznovrsnih bolesti. Za široki spektar bolesti ustanovljena je imunološka podloga koja pridonosi nastajanju takvih stanja. Upravo je središnja uloga specifičnih imunskih puteva u nastajanju određenih bolesti dovela do razvoja ciljane terapije. Svrha takve terapije je smanjiti opseg nuspojava koje vežemo uz standardnu terapiju određene bolesti, ali i omogućiti nove terapijske opcije za bolesnike kod kojih se konvencionalna terapija nije pokazala učinkovitom. Lijekovi koji se koriste kao biološka terapija napravljeni su u svrhu ciljanog djelovanja na određenu grupu gena ili proteina za koje se smatra da sudjeluju u patogenezi bolesti. Visoka učinkovitost biološke terapije dovela je do povećane i proširene upotrebe ovih lijekova u različitim bolestima. Istovremeno sa sve širom primjenom biološke terapije u liječenju, opaža se sve više popratnih pojava ove terapije. Uočeno je da je koža jedan od organa gdje se vrlo često javljaju različite popratne pojave te će one biti opisane u ovom preglednom radu. Odluka kada primijeniti određeni biološki lijek nije uvijek jednostavna. U većini slučajeva, korist od primjene biološke terapije nadvladava moguću štetu od nastajanja nuspojava, ali određeni slučajevi ipak zahtijevaju prekid primjene biološke terapije. S obzirom na navedeno, i liječnici i pacijenti moraju dobro poznavati najčešće popratne pojave biološke terapije kako bi ih na vrijeme mogli prepoznati i liječiti.

Ključne riječi: imunski sustav, biološka terapija, kožne nuspojave

SUMMARY

Title: Skin changes as side effects of biological treatment

Student: Angela Perlić

Over the past few decades, major advances have been made in the understanding of the immune system and disease pathogenesis. An underlying immune pathogenesis has been identified for a wide spectrum of diseases. Those in which specific immune components have a central role lend themselves to targeted therapy. The aim of such treatment is to limit the complications of conventional treatment and provide options for otherwise treatment - refractory disease. The agents used for biological therapy are designed to specifically target group of genes or proteins thought to be involved in the disease. In the recent years, the efficacy shown by biological therapy has led to its increased and extended use in different diseases. What is perhaps more important, as this overview will show, is the appearance of various adverse effects associated with their administration. Numerous cases of various skin lesions induced by these drugs have been reported with an increased incidence, highlighting the importance of the skin as a major target of the side effects of these drugs. Having that in mind, the decision of when to use such treatment in the clinic is not always straightforward. The therapeutic advantages of biological therapy, in most cases, exceed the risk of developing side effects, but some cases require the withdrawal of the drug. Doctors and patients should be aware of these potential adverse effects for an early and correct diagnosis and appropriate treatment.

Key words: immune system, biological therapy, skin side effects

1. UVOD

Biološki lijekovi su novija generacija lijekova koji su ciljano stvarani zbog specifičnog liječenja pojedinih bolesti. Naziv "biološki lijekovi" zapravo je neprecizan, on se ne odnosi niti na jednu klasičnu farmakološku skupinu lijekova. Nema točne definicije ovog pojma niti postoji jedinstvena skupina lijekova koji bi se mogli nazvati biološkim. Izraz "biološki lijekovi" se ponajprije uvriježio u reumatologiji za lijekove koji su strukturno makromolekule dobivene biološkim inženjerstvom i specifičnom biosintezom. Najčešće je riječ o molekulama imunoglobulina koje su više ili manje slične humanim molekulama. Nadalje, moguće je da je riječ o molekulama vrlo sličnim prirodnim, ali su dobivene biosintezom – primjerice, fuzijom fragmenata Fc humanog imunoglobulina i sintetiziranog receptora za citokin. U najvećem broju slučajeva mehanizam učinka bioloških lijekova temelji se na antagoniziranju učinaka pojedinih proupalnih citokina. Antagoniziranje ili eliminacija učinaka pojedinih, za bolest specifičnih, citokina postiže se vezanjem i neutralizacijom citokina u cirkulaciji (etanercept) ili inhibicijom receptora za citokin (većina lijekova usmjerenih protiv TNF- α). Uz antagoniziranje učinaka citokina i njihovih receptora, neki biološki lijekovi djeluju protiv određenih struktura na površini stanice, dok drugi djeluju kao tipični citostatici eliminacijom određenih populacija stanica. (1)

1.1. Struktura bioloških lijekova

"Većina bioloških lijekova koji se rutinski primjenjuju monoklonska su protutijela. Konstantni dijelovi molekule (fragmenti Fc) te dijelovi varijabilnih (veći dio fragmenta Fab) identični su humanim molekulama. Različit stupanj sličnosti s humanim molekulama uočava se u varijabilnim dijelovima molekule – veznim mjestima za antigene na koje se vežu ciljane molekule (primjerice TNF- α). Stupanj sličnosti s humanim molekulama može se prepoznati u generičkom nazivu – kimerične molekule imaju sufiks –ksimab, a humanizirane molekule –umab. Molekule koje su građom praktično identične humanim imaju sufiks –mumab. Fuzijski proteini sljedeći su oblik bioloških lijekova. U njima se ne rabi cijela molekula imunoglobulina. Naime, u ovim molekulama je fragment Fc humanih imunoglobulina spojen sa sintetiziranim receptorom za TNF- α (etanercept).“ (1)

1.2. Nuspojave biološke terapije

U ovom preglednom radu osvrnut ću se na kožne nuspojave pri primjeni biološke terapije u liječenju psorijaze, melanoma i solidnih tumora, s obzirom na to da je zabilježena značajna incidencija kožnih popratnih promjena u takvih pacijenata. Popratne pojave imunoterapije psorijaze najčešće uključuju kožne promjene direktno povezane s primjenom lijeka, infekcije kože, kožne tumore i imunološki posredovane bolesti, dok su određene nuspojave, kao što je mukokutana kandidijaza, usko specifične za pojedinu skupinu lijekova. Popratne kožne promjene imunoterapije melanoma najčešće uključuju osip, suhoću kože, pruritus, planocelularni karcinom kože, fotosenzitivnost te rjeđe alopeciju. U posljednjem dijelu ovoga rada opisat ću najčešće kožne nuspojave bioloških lijekova u terapiji solidnih tumora, a to su papulopustulozni osip (akneiformni osip), pruritus, suhoća kože, fotosenzitivnost te promjene kose i noktiju.

2. KOMPLIKACIJE BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU PSORIJAZE

2.1. Uvod

Psorijaza je kronično recidivirajuća upalna bolest od koje boluje 2–3% svjetskog pučanstva, a u Republici Hrvatskoj oko 1,6% stanovnika. To je ujedno i jedna od najčešćih kroničnih bolesti ne samo u RH nego i u svijetu. Na temelju kliničke slike razlikujemo četiri oblika psorijaze: pločasta psorijaza (*psoriasis vulgaris*), pustulozna psorijaza, kapljičasta psorijazu i eritrodermijska psorijaza. U više od 90% bolesnika s vulgarnom psorijazom bolest ima kroničan tijek, što zahtijeva redovito i kontinuirano praćenje. Među njima 80% boluje od blage do srednje teške bolesti, dok ih 20% ima srednje tešku do tešku psorijazu. Danas se psorijaza smatra upalnom mnogosustavnom bolešću koja može zahvatiti i zglobove te brojne druge organske sustave u obliku razvoja tzv. komorbiditetnih bolesti poput hipertenzije, dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti. Liječenje psorijaze ovisi o težini bolesti i može biti lokalno i/ili opće. U lokalnoj terapiji primjenjuju se lokalni kortikosteroidi, keratolitici, analozi vitamina D, lokalni retinoidi, cignolin i naftalanoterapija. U liječenju srednje teškog i teškog oblika psorijaze primjenjuje se foto(kemo)terapija te sustavna terapija koja uključuje tzv. konvencionalnu sustavnu terapiju (retinoide, metotreksat, ciklosporin) i biološke lijekove. (2,3)

2.2 Etiopatogeneza psorijaze

Uzrok i patogeneza psorijaze nisu u potpunosti razjašnjeni, te se bolest smatra posljedicom više faktora: genetskih, imunoloških i okolišnih. Psorijaza je upalna bolest posredovana T-stanicama. Ključnu ulogu igraju poremećaj urođene i stečene imunosti te defekt keratinocita (abnormalna proliferacija i diferencijacija) što dovodi do proizvodnje proupalnih medijatora te na koncu do karakterističnih promjena psorijatične kože. (4)

Pokretač psorijatičnog procesa su limfociti T čiji infiltrat prethodi hiperproliferaciji epidermalnih keratinocita. Ubrzana proliferacija epidermisa je posljedica imunoreakcije na još nedovoljno definiran epidermalni, dermalni ili cirkulirajući antigen. Aktivirani limfociti T luče citokine tipa 1, interleukin 2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ) i čimbenik tumorske nekroze- α (TNF- α). U psorijazi imunoreakcija ne prestaje nakon uklanjanja antigena, nego se trajno nastavlja unutar određenih područja kože. (5)

2.3. Terapija biološkim lijekovima

Velik napredak u razumijevanju imunopatogeneze psorijaze posljednjih desetljeća omogućio je razvitak bioloških lijekova za liječenje psorijaze. Predviđeni su za liječenje srednje teških do teških oblika kronične pločaste psorijaze u bolesnika koji nisu reagirali, iz određenog razloga ne podnose ili imaju kontraindikacije na najmanje dva različita sustavna lijeka, uključujući PUVA-terapiju, retinoide, ciklosporin i metotreksat. Prije početka terapije biološkim lijekovima treba isključiti aktivnu i latentnu tuberkulozu (TBC), druge teške infektivne bolesti, demijelinizirajuću bolest, malignom, kongestivnu srčanu bolest i trudnoću. Danas se u terapiji psorijaze primjenjuju tri skupine bioloških lijekova: antagonisti TNF- α (adalimumab, etanercept i infliksimab), antagonist IL 12/23 (ustekinumab) te antagonisti IL-17 (secukinumab i ixekizumab). (6)

2.3.1. Antagonisti TNF- α

Faktor tumorske nekroze (TNF) je proinflamatorni citokin koji ima važnu ulogu u upalnom odgovoru organizma i nespecifičnoj imunosti. Produciraju ga makrofagi, monociti i limfociti T. Veže se na receptor faktora tumorske nekroze tip 1, koji je izražen na površini gotovo svih humanih stanica, osim na eritrocitima. Ovaj citokin se veže i na receptor faktora tumorske nekroze tip 2, koji je uglavnom izražen na imunskim i endotelnim stanicama. Ovisno na koji se tip stanica veže, ovaj citokin producira različite efekte. Isto tako, poznato je kako pretjerana ekspresija TNF-a ili njegovih receptora u regulaciji imunskog i upalnog odgovora je povezana s nastankom imunsko posredovanih upalnih bolesti. Upravo zbog navedenog, TNF je prepoznat kao prvi citokin na kojeg se moglo ciljano djelovati u terapijske svrhe mnogih bolesti, što je dovelo do razvoja specifičnih protutijela koji su često neizostavni dio terapije imunsko posredovanih bolesti, pa tako i psorijaze. (7)

ADALIMUMAB

Adalimumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo razreda IgG1 usmjereno na TNF- α . Adalimumab neutralizira proupalne učinke TNF- α vežući se na solubilni i transmembranski oblik TNF- α . Indiciran je za liječenje umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih bolesnika koji nisu odgovorili ili u kojih je kontraindicirana ili ne podnose drugu sistemsku terapiju uključujući ciklosporin, metotreksat ili PUVA. Visoko je učinkovit i prikladan za dugotrajno liječenje. (8, 9)

ETANERCEPT

Etanercept je antagonist TNF- α , fuzijski protein kojeg čine Fc-fragment humanog imunoglobulina IgG1 i dvije izvanstanične domene receptora za TNF- α . Etanercept veže s visokim afinitetom i specifičnošću TNF- α i limfotoksin- β . Primjenjuje se za indukcijsku terapiju u bolesnika sa srednje teškom do teškom vulgarnom psorijazom. Također je odobren za liječenje kronične teške plak-psorijaze, u djece i adolescenata te za liječenje bolesnika s aktivnim i progresivnim psorijatičnim artritisom. (8, 10)

INFLIKSIMAB

Infliksimumab je kimeričko humano-mišje monoklonsko protutijelo građeno od otprilike 70% humanog i 30% mišjeg – konstantnu regiju čini fragment Fc humanog imunoglobulina, a varijabilni su dijelovi uzeti iz mišjeg protutijela usmjerenog na TNF- α . Primjenjuje se u liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih bolesnika u kojih je druga sustavna terapija, uključujući ciklosporin, metotreksat ili PUVA terapiju, nedjelotvorna, kontraindicirana ili je bolesnici ne podnose. Odobren je i za liječenje bolesnika s aktivnim i progresivnim psorijatičnim artritisom koji ne reagiraju primjereno na temeljne antireumatike. Također je učinkovit u liječenju eritrodermijske i pustulozne psorijaze te promjena na noktima. (8, 11)

2.3.2. Antagonist IL 12/23

Pretjerana ekspresija mRNA u interleukinu 12 i interleukinu 23 detektirana je u psorijatičnim kožnim lezijama. Dokazan i genski polimorfizam u regijama gena koji nose kod za interleukin 12 i 23 i komponentama njihovog receptorskog kompleksa, što povežujemo s povećanim rizikom od nastanka psorijaze. Vežući se za zajedničku p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, ustekinumab oslabljuje imunosnu aktivaciju posredovanu ovim citokinima. Interleukin 12 promovira diferencijaciju nativnih T limfocita u Th 1 stanice (T helper), dok interleukin 23 promovira diferencijaciju Th17 stanica. Th1 i Th17 stanice nakupljaju se u psorijatičnim lezijama, gdje otpuštaju čitav niz citokina kao što su TNF- α , IFN- γ , IL-17 i IL-22 što dovodi do epidermalne hiperproliferacije i nastanka psorijatičnih plakova. (12)

USTEKINUMAB

Ustekinumab je potpuno humano IgG1 κ monoklonsko protutijelo koje se s visokim afinitetom i specifičnošću veže na p40 proteinsku podjedinicu ljudskog citokina IL-12 i IL-23. Ustekinumab inhibira bioaktivnost ljudskog interleukina IL-12 i IL-23 sprječavanjem vezanja p40 s IL-12R β 1 receptorskim proteinom istaknutim na površini imunih stanica. Preporučuje se u terapiji bolesnika sa srednje teškom do teškom vulgarnom psorijazom, visoko je učinkovit i pogodan za dugotrajnu terapiju, a odobren je i za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih. (13,14)

2.3.3. Antagonisti IL-17

Novi pristup u terapiji psorijaze su protutijela koja se specifično vežu na IL-17A, razvijena nakon spoznaja o centralnoj ulozi ovih citokina u upalnom procesu kod nastanka psorijaze. Interleukin 17, tip A pronađen je povišen u psorijatičnim lezijama. IL-17A uglavnom produciraju Th17 limfociti uz različite druge imunostane stanice. IL-17A ima mnoge ključne uloge u nastanku psorijaze, uključujući poboljšanje angiogeneze, potiče otpuštanje drugih upalnih citokina (TNF- α , IL-6 i IL-1) i dovodi do povećane produkcije kemokina zbog direktne aktivacije keratinocita. Tri su monoklonska protutijela usmjerena na IL-17A razvijena, dok su dva odobrena u Europi za liječenje psorijaze. To su secukinumab i ixekizumab, koji se selektivno vežu za IL-17A. Secukinumab je odobren za uporabu u Europi i SAD-u u siječnju 2015. godine. Ixekizumab je odobren za uporabu u Europi u travnju 2016. godine. (15,16,17)

SECUKINUMAB

Secukinumab je humano IgG1 monoklonsko protutijelo koje se veže na IL-17A i inhibira interakciju IL-17A s njegovim receptorom (IL-17 receptor), a koji je prisutan na raznim vrstama stanica, uključujući keratinocite. Kao rezultat toga, secukinumab inhibira otpuštanje proinflammatoryh citokina, kemokina i medijatora oštećenja tkiva te smanjuje doprinose autoimunim i upalnim bolestima kojima posreduje IL-17A. Klinički relevantne razine secukinumaba dopiru do kože i smanjuju lokalne upalne markere. Izravna je posljedica da liječenje secukinumabom smanjuje eritem, zadebljanja i ljuštenje koji su prisutni kod lezija pločaste psorijaze. Prvi je biološki lijek odobren u Europskoj uniji koji se preporučuje kao prva linija sistemske terapije umjerene do teške vulgarne psorijaze u odraslih, u dozi od 300 miligrama svaki tjedan kroz prvih mjesec dana, potom jednom mjesečno. (16)

IXEKIZUMAB

Ixekizumab je humano IgG4 κ monoklonsko protutijelo koje se s visokim afinitetom i specifičnošću vezuje za interleukin 17A. Povišene koncentracije IL-17A sudjeluju u patogenezi psorijaze pospješivanjem proliferacije i aktivacije keratinocita. Ixekizumab neutralizira IL-17A, čime inhibira takvo njegovo djelovanje. Odobren je 2016. godine te se preporučuje za terapiju umjerene do teške vulgarne psorijaze u odraslih koji su kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju. (17)

2.4. Kožne popratne promjene pri primjeni antagonista TNF-a

U početku, pretklinička istraživanja ove skupine lijekova bila su usmjerena na potencijalni rizik dobivanja infekcija ili na razvoj maligniteta. Nekoliko slučajeva „de novo“ psorijaze dijagnosticirane nakon primjene antagonista TNF-a upozorilo je na mogućnost kožnih nuspojava. S vremenom je opažen porast incidencije kožnih promjena u bolesnika na terapiji ovim lijekovima, zbog čega je usmjerena pažnja prema koži kao potencijalnom organu nuspojava. Većina podataka prikupljena je iz niza izoliranih slučajeva, što upućuje na važnost izrade baze podataka i registara. U tablici 1. prikazan je pregled kožnih nuspojava povezanih s primjenom antagonista TNF-a, pri čemu uočavamo široku varijabilnost u tipu kožne promjene kao odgovor na primijenjeni lijek. (18)

Tablica 1: Kožne promjene povezane sa terapijom antagonistima TNF-a

1. Kožne promjene povezane sa primjenom terapije
 - eritem, urtikarija, ekcem, osip
2. Kožne infekcije
 - bakterijske infekcije : celulitis
 - virusne infekcije: herpes zoster
3. Kožne neoplazme
 - bazocelularni i planocelularni karcinom
 - benigni melanocitni nevus
 - maligni melanom
 - kožni limfom: T-stanični (*mycosis fungoides*, Sezary sindrom)
4. Imunosno posredovane bolesti
 - „de novo“ psorijaza, egzacerbacija postojeće psorijaze
 - kožni lupus
 - alopecija areata
 - vaskulitis
 - vitiligo
 - ponavljajući (relapsni) polihondritis
 - polimiozitis/dermatomiozitis
 - lokalizirana sklerodermija (*morphea*)
 - granuloma anularis
 - lihen
 - pemfigus

Prema: Hernández, 2013 (18)

Antagoniste TNF-a možemo aplicirati intravenski, kao što je u slučaju infliximaba, ili supkutano, što je način primjene ostalih antagonista TNF-a. Kožne lezije nastale na mjestu primjene terapije su uglavnom blage do umjerene naravi i u većini slučajeva ne zahtijevaju prestanak primjene terapije. Kožne promjene variraju od eritema, ekcema do osipa, te mogu biti praćene bolnošću i oticanjem. Uglavnom nastaju u prvom mjesecu terapije, dok s vremenom primjene lijeka učestalost pojave ovih promjena opada. Prema istraživanju Weinblatta i suradnika, a kako navodi Hernández i suradnici (18), pojava ovih promjena opisana je u 6.9 % pacijenata koji primaju infliximab, reakcija na mjestu injekcije opisana je u 38-42% pacijenata na terapiji etanerceptom i u 15% onih na terapiji adalimumabom. Sveukupno gledajući, ovaj tip reakcije češći je kod supkutane primjene i najčešće ga povezujemo s etanerceptom. (18)

Najčešće kožne infekcije nakon primjene antagonista TNF-a su celulitis, koji je bakterijskog podrijetla te reaktivacija herpes zoster infekcije, čije je obilježje pojava bolnih mjehurića u području inervacije zahvaćenog živca. Ove pojave možemo lako objasniti s obzirom na to da je TNF proinflamatorni citokin koji ima važnu ulogu u nespecifičnoj imunosti i zaštiti od bakterijskih, virusnih i parazitskih bolesti. Ustanovljeno je i kako terapija monoklonskim protutijelima (infliximab, adalimumab), nosi povećan rizik od infekcije nego terapija etanerceptom. (18)

Važna kožna lezija uočena u pacijenata na terapiji antagonistima TNF-a jest pojava kožnih tumora, uglavnom bazocelularnih i rjeđe, planocelularnih karcinoma. No, moramo uzeti u obzir kako je u većini studija analiziran rizik za dobivanje maligniteta u bolesnika s reumatoidnim artritismom na terapiji antagonistima TNF-a, što je važno s obzirom na to da takvi pacijenti imaju intrinzično povećan rizik za dobivanje maligniteta, osobito limfoma, na temelju patofiziologije osnovne bolesti. U slučaju kožnih tumora, još uvijek nije u potpunosti razjašnjena uzročno posljedična veza između primjene antagonista TNF-a i razvoja kožnog maligniteta. U različitim studijama ustanovljen je povećan rizik i incidencija kožnih tumora u bolesnika s RA na terapiji antagonistima TNF-a. Bongartz i sur. su u metaanalizi 9 randomiziranih kliničkih studija koje su istraživale povezanost primjene infliksimaba ili adalimumaba s razvojem maligniteta ustanovili značajno povišen rizik u odnosu na placebo skupinu, a također su pokazali kako razvoj maligniteta ovisi i o dozi primijenjenog lijeka. (19) Mercer i suradnici, a kako navodi Hernández i suradnici (18), u dugotrajnoj analizi britanskog registra reumatoloških bioloških lijekova opisali su povišen rizik razvoja bazocelularnog karcinoma s incidencijom od 10 % u pacijenata koji su već imali bazocelularni karcinom, što ukazuje da anamnestički podatak o prijašnjim kožnim tumorima nosi povećan rizik za ponovni razvoj kod pacijenata koji su na biološkoj terapiji antagonistima TNF-a. Uz primjenu biološke terapije, opisani su slučajevi kožnih limfoma, uglavnom B-staničnih kožnih limfoma, ali i pojedinačni slučajevi T- staničnih limfoma. (18)

Imunosno posredovane bolesti povezane s primjenom antagonista TNF-a dobile su na važnosti nakon pojave „de novo“ psorijaze u pacijenata s različitim upalnim reumatskim bolestima, bez anamnestičkog podatka o prethodnoj psorijazi. Ova kožna reakcija smatra se paradoksalnom s obzirom na dokazanu učinkovitost ove skupine lijekova u terapiji psorijaze i psorijatičnog artritisa. Prikazano je i nekoliko slučajeva egzacerbacije otprije postojeće psorijaze koja je prethodno uspješno liječena antagonistima TNF-a, no pri primjeni ovih lijekova u druge terapijske svrhe došlo je do neočekivanog rezultata. Smatra se kako su monoklonska protutijela (infiximab, adalimumab) više povezana s nastankom „de novo“ psorijaze, dok je etanercept primarno povezan s egzacerbacijom postojeće psorijaze. Ovo zapažanje temelji se na činjenici kako značajna redukcija TNF-a je okidač za „de novo“ psorijazu u predisponirajućih individualaca, a upravo ovaj učinak češće pripisujemo monoklonskim protutijelima, potentnijim inhibitorima TNF-a. (18)

Prevalencija pojave „de novo“ psorijaze uz primjenu TNF- α antagonista varira od 0.6% do 5.3% ovisno o osnovnoj dijagnozi zbog koje je na terapiji TNF- α antagonistima. (18) Većina slučajeva se odnosi na pacijente s RA, iako su zabilježeni i slučajevi pacijenata s različitim drugim upalnim bolestima, kao što su upalne bolesti crijeva, psorijatični artritis, juvenilni idiopatski artritis, psorijaza, Behcetova bolest ili SAPHO sindrom. Kožne promjene variraju u vremenu pojavljivanja, prosječno javljajući se 10 mjeseci nakon početka primjene terapije. Nije uočena povezanost između dobi ili spola pacijenta i javljanja psorijaze niti su dokazani specifični predisponirajući faktori za nastanak ove nuspojave. (18)

Također, nije se pokazalo učinkovitim primjenjivati paralelno imunosupresivne lijekove kao prevenciju od nastanka psorijaze. Za vrijeme terapije TNF- α antagonistima, prema Collameru i suradnicima, opisana su tri osnovna klinička oblika psorijaze, svaki s različitom učestalošću pojavljivanja: pustulozna psorijaza (52%), pločasta psorijaza (49%) i kapljičasta psorijaza (15). Ostali oblici psorijaze javljaju se s niskom učestalošću. (20) Jedna karakteristična kožna promjena koju povezujemo s primjenom antagonista TNF-a jest razvoj palmoplantarne pustuloze. Karakterizirana je razvojem malih mjehurića sterilnog sadržaja, lokaliziranih na dlanovima i stopalima, praćeno žarenjem i svrbežom, što dovodi do crvenila i hiperkeratoze. Ove promjene mogu se javljati i uz promjene na noktima koje su tipične za psorijazu, kao što su oniholiza, diskoloracija i udubljenja nokta. Smatralo se kako ove promjene mogu odgovarati reakciji preosjetljivosti, a ne pravoj psorijazi, ali biopsije nastalih kožnih lezija su pokazale identične histološke promjene kao kod idiopatske psorijaze, uključujući epidermalnu hiperplaziju, parakeratozu, limfocitni infiltrat u epidermisu i dilataciju krvnih žila. (18)

Iako patofiziološki mehanizam ove paradoksalne psorijaze nije u potpunosti poznat, predloženo je nekoliko hipoteza od kojih je najšire prihvaćena ona o povezanosti između TNF-a i interferona α tip 1. Plazmacitoidne dendritičke stanice sintetiziraju interferon α tip 1 te je on važan medijator u patogenezi psorijaze. U normalnim uvjetima, TNF bi uzrokovao inhibiciju sinteze interferona iz ovih stanica. Terapija antagonistima TNF-a može producirati nestabilnost između citokina, potičući lokalnu produkciju interferona, uzrokujući nastanak psorijaze. Navedenu tvrdnju možemo objasniti povećanom ekspresijom interferona u kožnim promjenama takvih pacijenata, za razliku od pacijenata s idiopatskom

psorijazom. Također je zapažena povećan broj T stanica s eksprimiranim CXCR3 receptorom koji dovodi do infiltracije ovakvih kožnih lezija sa autoreaktivnim T stanicama. Vjerojatno je da je indukcija ovih receptora posredovana interferonom- α . (18, 20)

Na temelju dosadašnjih spoznaja prekid terapije dovodi do kliničkog poboljšanja ili nestanka simptoma. Procijenjeno je kako lezije perzistiraju u približno 5% slučajeva nakon prestanka primjene terapije. No, veliki nedostatak ovakvog pristupa jest pogoršanje osnovne bolesti, što može biti ozbiljnije stanje od novonastale psorijaze. Ovo zapažanje dovodi do zaključka kako u mnogim slučajevima primjereno liječenje kožnih lezija dopušta nastavak biološkom terapijom u svrhu liječenja osnovne bolesti. S obzirom na to da ove kožne nuspojave mogu odstupati u težini, predložen je algoritam postupanja temeljen na mnogobrojnim objavljenim slučajevima i radovima na temu povezanosti psorijaze i terapije antagonistima TNF- α . Pacijenta sa sumnjom na psorijazu mora pregledati dermatolog te po potrebi učiniti biopsiju lezije kako bi histološki potvrdio dijagnozu i time isključio ostale moguće kožne promjene. Nakon postavljene dijagnoze psorijaze treba procijeniti opseg kožnih promjena. U pacijenata s teškim oblikom psorijaze, lezijama koje utječu na kvalitetu života i lezijama koje pokazuju tendenciju povećanja u opsegu i težini nakon svake aplikacije lijeka preporučeno je razmotriti ukidanje terapije i uvesti terapiju za psorijazu. U pacijenata gdje lezije zahvaćaju <5% površine tijela, preporučuje se primjena topičkih pripravaka, uključujući kortikosteroide. Ako nema kliničkog poboljšanja unutar 2-3 tjedna, treba razmotriti primjenu fototerapije ili metotreksata. U pacijenata gdje lezije zahvaćaju >5% površine tijela ili kada govorimo o pustuloznoj psorijazi, preporučuje se započeti liječenje topičkim pripravcima ili primijeniti fototerapiju. Ako ne dolazi do poboljšanja, treba razmotriti mogućnosti sistemske terapije metotreksatom, retinoidima ili ciklosporinom. Ako ni tada nema značajnog poboljšanja, preporučuje se prekid terapije biološkim lijekom. Stoga bi prestanak primjene TNF- α antagonistima trebalo razmotriti tek nakon što se provede liječenje psorijaze prema preporučenim smjernicama, uz nezadovoljavajući ishod. (18,20)

Od ostalih imunosno posredovanih bolesti uz primjenu antagonista TNF- α vežemo i razvoj različitih autoantitijela kao što su antinuklearna, anti-DNA, antikardiolipinska ili antihistonska protutijela. Usprkos tome, pojavnost ovih protutijela je u vrlo niskoj koleraciji s javljanjem diskoidnog lupusa. Opisano je nekoliko slučajeva pojave kožnog lupusa, sa uobičajnim kožnim promjenama i neuobičajno učestalim neurološkim oštećenjima. Kožne lezije su karakterizirane makulopapuloznim osipom koji svrbi i zahvaća područje lica, gornjih ekstremiteta i toraksa. Ovu kožnu nuspojavu češće vežemo uz primjenu infliximaba i etanercepta. Mogući mehanizam nastanka ove promjene pronalazimo u važnosti interferona α tip 1 u patogenezi nastanka lupusa te se pretpostavlja kako disregulacija toga citokina dovodi do razvoja različitih protutijela i posljedično nastanka kožnog lupusa. (18)

Od ostalih kožnih promjena možemo spomenuti alopeciju areatu povezanu s korištenjem antagonista TNF- α . Početak nastanka alopecije varira od par dana sve do dvije godine od početka primjene biološkog lijeka, a važno je napomenuti kako je u gotovo polovice pacijenata zabilježeno navođenje alopecije u

anamnestičkim podacima. U približno polovice opisanih slučajeva, terapija antagonistima TNF-a je prekinuta, ali unatoč tome u polovice pacijenata alopecija je napredovala. U objavljenim slučajevima, alopecija nije bila udružena sa sistemskim manifestacijama, niti su pronađene abnormalnosti u ostalim nalazima kao što je razina protutijela koja bi mogla upućivati na sindrom nalik lupusu. Patogenetski mehanizam nastanka ove nuspojave sličan je prethodno opisanom kod kožnog lupusa te se temelji na disregulaciji različitih citokina, uključujući interferona- α , što pridonosi aktivaciji autoreaktivnih T stanica i nastanku alopecije areate u predisponiranih pojedinaca. (18)

Kožne nuspojave opisane nakon primjene antagonista TNF-a su i vaskulitis, vitiligo, koji je uglavnom opisan nakon primjene infliximaba, potom polimiozitis i dermatomiozitis te lokalizirana sklerodermija. Navedene nuspojave javljaju se rijetko, nemaju još dovoljno razjašnjen mehanizam nastanka i uglavnom nestaju nakon prestanka primjene lijeka. (18)

2.5. Kožne popratne promjene pri primjeni antagonista IL 12/23

Kožne popratne promjene pri primjeni ustekinumaba, predstavnike ove skupine lijekova, možemo podijeliti na reakcije na mjestu primjene lijeka i na ostale kožne promjene, ovisno o njihovoj učestalosti. Od češćih reakcija na mjestu primjene govorimo o eritemu i bolnosti mjesta injekcije, dok manje češće reakcije na mjestu injekcije uključuju krvarenje, hematom, induraciju, oticanje i pruritus. Od ostalih kožnih promjena učestao je pruritus, dok su pustulozna psorijaza i ekfolijacija kože rjeđe pojave. Rijetka kožna nuspojava je ekfolijativni dermatitis. (21)

Učinkovitost i sigurnost ustekinumaba u terapiji umjerene do teške psorijaze ocijenjena je u PHOENIX 1 i PHOENIX 2 studijama koje su trajale 5 godina. Oba ispitivanja su multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja, čiji cilj je bio ispitati dugotrajni učinak korekcije doziranja lijeka. U PHOENIX 1 studiji bila je dozvoljena minimalna korekcija u doziranju lijeka u skupini ispitanika koji su djelomično odgovorili na terapiju ustekinumabom (doza lijeka je bila 45 i 90 miligrama). Korekcija je provedena tako da su ispitanici lijek nakon 28 ili 40 tjedana od početka terapije dobivali svakih 8 tjedana umjesto svakih 12 tjedana. Rezultat PHOENIX 1 studije pokazao je značajan broj ispitanika sa zadovoljavajućim poboljšanjem koje su pratili na skali za evaluaciju zahvaćenosti kože i težine kliničke slike (PASI - *Psoriasis Area and Severity Index*). PHOENIX 2 studija evaluirala je učinak doziranja lijeka prema preporučenom protokolu, učinak korekcije u doziranju lijeka u odnosu na individualni odgovor pacijenta na terapiju, kao i korekciju u doziranju lijeka temeljenu na kliničkoj procjeni osobe koja je provodila istraživanje. Time su evaluirali dugoročni učinak rane korekcije u primjeni samog lijeka, ali i učinak fleksibilnog pristupa u doziranju kroz 5 godina primjene lijeka. Zbog dugog vremenskog trajanja ispitivanja možemo zaključiti o učinkovitosti i sigurnosti lijeka. (21)

Tablica 2: Sažetak sigurnosti lijeka na 100 pacijent-godina nakon petogodišnjeg praćenja (264 tjedana), u ovisnosti o primljenoj dozi.

	Ustekinumab 45 mg*	Ustekinumab 90 mg*	Kombinirano
Broj pacijenata na terapiji	606	809	1212
Prosječno vrijeme praćenja (tjedni)	167	198	216
Praćenje pacijent-godina	1952	3085	5037
Nuspojave, n	222	195	206
Nuspojave koje su dovele do prekida terapije, %	2.17	2.58	2.43
Ozbiljne nuspojave, %	7.99	6.87	7.31
Sveukupno infekcije, %	85.6	75.9	79.7
Infekcije koje su zahtjevale liječenje	26.0	23.6	24.5
Ozbiljne infekcije	1.08	0.88	0.95
Pojava maligniteta sveukupno, %	1.08	1.07	1.08
NMSC	0.57	0.32	0.42
Ostali maligniteti	0.51	0.75	0.66
Kardiovaskularni incident, %	0.56	0.42	0.48

* pacijenti koji su korigirali dozu sa 45 miligrama na 90 miligrama uključeni su u pripadajuću grupu na temelju doze koju su primali u trenutku nastanka nuspojave.

NMSC, ne-melanomski kožni tumor (*nonmelanoma skin cancer*)

Prema : Langley i sur., 2015

Iz prikazane tablice 2 možemo zaključiti kako je kroz 264 tjedana ispitivanja, kumulativna stopa neželjenih reakcija na dozu lijeka od 45 miligrama usporediva sa stopom neželjenih reakcija u pacijenata koji su primali dozu od 90 miligrama. Tijekom cjelokupnog vremena provedbe istraživanja, stopa ozbiljnih nuspojava, nuspojava koje su dovele do prekida terapije, ozbiljnih infekcija, nemelanomskih kožnih tumora, ostalih maligniteta i ozbiljnih kardiovaskularnih incidenata pokazala je varijabilnost kroz godine istraživanja, ali ne i kumulativni trend pojave nuspojava s vremenom uzimanja terapije. Kroz 5 godina praćenja, nije bilo zabilježeno slučajeva aktivne tuberkuloze, a od ozbiljnih infekcija zabilježeno je 7 slučajeva divertikulitisa, 5 slučajeva celulitisa i 3 slučajeva kolecistitisa. Nisu zabilježene anafilaktične reakcije ili reakcije nalik na serumsku bolest. (21)

Kavabaugh i suradnici proveli su dvogodišnju studiju o učinku i sigurnosti primjene ustekinumaba u pacijenata s aktivnim psorijatičnim artritismom. Uz ostale nuspojave, zabilježene su i kožne promjene. Kroz 108 tjedana 598 pacijenata primilo je ≥ 1 injekciju ustekinumaba, a njih 23 je prekinulo terapiju zbog ozbiljnih nuspojava. Kao i u prethodno prikazanom radu, ovdje također nije uočena ovisnost pojave nuspojava u odnosu na proteklo vrijeme. Sveukupno je primijenjeno 4618 injekcija ustekinumaba (45 mg: n=2743; 90 mg: n=1875), te je u 17 slučajeva došlo do blage kožne reakcije na mjestu primjene, koja nije zahtijevala prekid primjene terapije. Nije bilo slučajeva anafilaktične reakcije ili reakcije nalik serumskoj bolesti. Infekcije su bile najčešće zabilježene neželjene reakcije s udjelom od 43.3%, pri čemu su najčešći bili nazofaringitisi i upale gornjeg respiratornog trakta. Ostale, vrlo rijetke ali ozbiljne neželjene reakcije bile su infarkt miokarda (n=5), osteoartritis (n=3), kolecistitis (n=3), dehidracija (n=2) i depresija (n=2). Nisu zabilježene ozbiljnije oportunističke infekcije kao ni slučajevi aktivne tuberkuloze. Dijagnoza maligniteta postavljena je u četiri pacijenta. U dvoje pacijenata, oboje na terapiji dozom od 90 miligrama, dijagnosticiran je nemelanomski tumor kože. U jednoga je to bio planocelularni karcinom dijagnosticiran otprilike u 99. tjednu od početka primjene lijeka, dok je u drugog pacijenta dijagnosticiran bazocelularni karcinom u 88. tjednu istraživanja. Ostali maligniteti bili su B stanični limfom i renalni karcinom. (22)

Od izoliranih prikaza slučajeva kožnih nuspojava nakon primjene ustekinumaba opisano je nekoliko slučajeva nastanka pustulozne psorijaze. Ovu paradoksalnu reakciju na lijek opisali smo i kod terapije antagonistima TNF- α no, za razliku od mnogobrojnih zabilježenih slučajeva kod te skupine lijeka, pri primjeni ustekinumaba zabilježeno je tek nekoliko. U 2 slučaja pustulozna psorijaza se razvila nekoliko dana nakon primjene prve doze lijeka, pri čemu su kod jednog pacijenta i prije primjene ovog lijeka opisane kožne promjene u smislu pustulozne psorijaze. U oba prikazana slučaja kod pacijenata je prekinuta terapija nakon javljanja nuspojava te je došlo do regresije simptoma.(23,24) U prikazu slučaja Caca-Biljanovske i suradnika pacijent s dijagnosticiranom, metotreksat rezistentnom pločastom psorijazom, razvio je sliku pustulozne psorijaze 10 tjedana nakon početka primjene ustekinumaba. Klinički se prezentirao bolnim eritematoskvamoznim kožnim promjenama s pustulama na području trupa i okrajina. Pacijent nije imao sličnih kožnih promjena prije početka terapije. S obzirom na kliničko poboljšanje primarne psorijaze i odsustva drugih nuspojava, odlučili su nastaviti s terapijom ustekinumabom, a u terapiju su dodali topičke kortikosteroide za novonastale promjene. Kroz 2 tjedna došlo je gotovo do potpune regresije kožnih promjena, a terapija kortikosteroidima je prekinuta 10 tjedana nakon razvitka pustulozne psorijaze zbog povlačenja svih promjena. Time su zaključili kako u slučajevima pustulozne psorijaze povezane sa ustekinumabom treba nastaviti s terapijom ako postoji značajno kliničko poboljšanje primarne bolesti, a za liječenje nastale pustulozne psorijaze preporučaju primjenu topičkih kortikosteroida. S obzirom na mali broj ovakvih slučajeva, ne možemo jasno definirati mehanizam nastanka ove nuspojave. S obzirom na to da je primijećena pojava ove paradoksalne reakcije i kod primjene antagonista TNF- α , ali ne i ostalih bioloških lijekova, možda ove dvije skupine lijekova dijele sličan molekularni fenomen koji dovodi do pustuloznih lezija. (12)

Opisala bih i rad Gutiérrez-González i suradnika o pacijentu na terapiji ustekinumabom koji se prezentirao s multiplim lentigo promjenama u područjima psorijatičnih plakova u stadiju regresije. Pacijent je započeo terapiju ustekinumabom zbog neuspješnog liječenja vulgarne psorijaze standardnom terapijom, pri čemu nije bio liječen fototerapijom zbog osobnih razloga. Šest mjeseci nakon početka biološke terapije pacijent je primijetio pojavu malih, pigmentiranih makula samo u područjima prijašnjih psorijatičnih plakova. Negirao je primjenu bilo kakvih topičkih pripravaka kao i izlaganje sunčevim zrakama. Samu pojavu lentigo promjena često povezujemo uz primjenu fototerapije ili nakon topičke primjene kortikosteroida ili derivata vitamina D. Neki autori ovu pojavu objašnjavaju kao posljedicu interakcije s UV-zrakama, dok drugi smatraju kako su ove hiperpigmentacije posljedica prijašnje upale u tim područjima. Gutiérrez-González i sur. se slažu s potonjom tvrdnjom, s obzirom na to da ovakve kožne promjene vežemo i uz druge lijekove koji se koriste u liječenju psorijaze, ali nisu zabilježene pri primjeni ovog lijeka u drugim upalnim bolestima kao što je reumatoidni artritis ili Crohnova bolest. (25)

Opisana je paradoksalna kožna reakcija koju potencijalno možemo povezati s primjenom ustekinumaba. Verros i suradnici publicirali su slučaj dvoje pacijenata s vulgarnom psorijazom koji su razvili kliničku sliku alopecije areate nekoliko mjeseci nakon početka primjene terapije. U oba slučaja nije bilo zabilježenih slučajeva alopecije u obiteljskoj anamnezi. Kod prvog pacijenta alopecija areata razvila se otprilike 5 mjeseci nakon početka terapije, zahvaćajući otprilike 20 % oglavka, te je dijagnoza potvrđena biopsijom. Terapija nije prekidana, a promjene na koži su tretirane topičkim kortikosteroidom. U drugog pacijenta, alopecija areata se pojavila 10 mjeseci od početka primjene terapije, zahvaćajući oko 25% oglavka, a lezije su također tretirane topičkim kortikosteroidom, iako se stanje s vremenom pogoršavalo. (26)

Alopecija areata je autoimuna bolest posredovana limfocitima T, odnosno povišeni su serumski citokini koje produciraju Th1 stanice, pri čemu bi terapija ustekinumabom, zbog same farmakologije lijeka, trebala prevenirati nastanak ove nuspojave, a ne ju izazvati. Ustanovljeno je kako bi imunostimulirajući učinak bioloških lijekova, usprkos uspješnom liječenju same psorijaze, mogao pospješiti nastanak alopecije. (26)

2.6. Kožne popratne promjene pri primjeni antagonista IL-17

SECUKINUMAB

O učinkovitosti i sigurnosti secukinumaba govore 2 velike multicentrične, randomizirane, dvostruko slijepo, placebo kontrolirane studije, gdje su paralelno praćene dvije grupe ispitanika tijekom 52 tjedna. Istraživanja su nazvana ERASURE (*Efficacy of Response and Safety of Two Fixed Secukinumab Regimens in Psoriasis*) and FIXTURE (*Full Year Investigative Examination of Secukinumab vs. Etanercept Using Two Dosing Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis*). ERASURE istraživanje pratilo je učinke lijeka u ovisnosti o dozi (150 mg i 300 mg), u usporedbi s placebo, dok se kod FIXTURE istraživanja formirala dodatna skupina ispitanika koja je kao terapiju dobivala etanercept (50 mg). Ukupno, ova dva istraživanja obuhvatila su 2044 pacijenata (ERASURE, n=738, FIXTURE, n=1306). U ERASURE studiji najčešće zabilježene nuspojave bile su infekcije gornjih dišnih puteva, nazofaringitisi i glavobolje. Navedene nuspojave su zabilježene i u FIXTURE studiji, sa sličnom incidencijom. Od rijetkih, ali ozbiljnijih komplikacija moramo spomenuti neutropeniju (zbog uloge IL-17 u stimulaciji granulopoeze) i egzacerbaciju Crohnove bolesti. U ovoj studiji zabilježeno je i 7 (0.7%) pacijenata na terapiji secukinumabom s kožnom reakcijom na mjestu primjene lijeka. Tijekom prvih 12 tjedana FIXTURE studije, 26.7 % pacijenata koji su primali 300 miligrama lijeka, 30.9 % pacijenata koji su primali 150 miligrama lijeka, 24.5 % pacijenata koji su primali etanercept i 19.3 % pacijenata koji su primali placebo razvilo je neki oblik infekcije. Infekcije Candidom su bile češće kod ispitanika na terapiji secukinumabom nego u ostalim grupama. Kroz cijelo vrijeme istraživanja, prijavljena je blaga ili umjerena infekcija Candidom u 4.7 % ispitanika koji su primali 300 mg lijeka i u 2.3 % koji su primali 150 mg lijeka. Sve infekcije su se povukle nakon primijenjene terapije ili su se povukle s vremenom, te nisu rezultirale kroničnom mukokutanom kandidijazom ili prekidom primjene secukinumaba. (27,28) Povećanu incidenciju infekcija Candidom možemo objasniti ulogom IL-17A u preživljavanju mukokutanih mikroorganizama u domaćinu. Ova činjenica je pobliže istražena na genetičkim modificiranim miševima, gdje je *in vivo* dokazano kako je normalna funkcija IL-17A i njegova receptora ključna za obranu od mikološke infekcije. Možemo spomenuti kako neki autori sugeriraju mogući potencijal IL-17A kao terapijskog citokina za liječenje sistemskih infekcija Candidom albicans u imunosuprimiranih pacijenata. (28)

Učestalost reakcije preosjetljivosti možemo sagledati kroz 4 placebo kontrolirana istraživanja, s 3430 uključenih ispitanika. Uočena je veća učestalost reakcija preosjetljivosti u ispitanika na terapiji secukinumabom nego u placebo skupini. Urtikarija je najčešće zabilježena nuspojava među ispitanicima, uglavnom blage do umjerene kliničke slike, bez drugih neželjenih reakcija uzrokovanih preosjetljivošću. Od 54 slučajeva urtikarije, u jednog pacijenta na terapiji secukinumabom u dozi od 300 miligrama, zabilježena je teška klinička slika te je terapija secukinumabom prekinuta. U 13 zabilježenih

slučajeva od njih 54 (26%), urtikarija se prezentirala unutar dva dana od početka primjene terapije, sugerirajući kako većina slučajeva nije vremenski povezana sa samom primjenom lijeka. Dvoje pacijenta je uz urtikariju istodobno razvila i angioedem. Zbog malog broja pacijenata s navedenim kliničkim stanjima, ne mogu se sa sigurnošću povezati primjena secukinumaba i nastanak anafilaktične reakcije. (28)

IXEKIZUMAB

Leonardi i suradnici proveli su randomiziranu, dvostruko slijepu, placebo kontroliranu studiju o sigurnosti, odnosno nuspojavama zabilježenim u ranim fazama ispitivanja ovoga lijeka. Uključeno je 142 pacijenata s vulgarnom psorijazom koji su primali terapiju ixekizumabom ili placebo u dozi od 10, 25, 75 ili 100 miligrama. Učestalost nuspojava u obje grupe je bila slična. Najčešće zabilježene nuspojave su bile nazofaringitisi, infekcije gornjeg dišnog puta, reakcije na mjestu injekcije i glavobolje. Četvero pacijenta je isključeno iz studije, od čega jedan na terapiji ixekizumabom od 10 mg zbog perifernih edema, jedan na istoj terapiji zbog reakcije preosjetljivosti i jedan pacijent na terapiji ixekizumabom od 35 mg zbog urtikarije. Od ukupnog broja pacijenata na terapiji ixekizumabom, kod njih 6 zabilježena je kožna reakcija na mjestu injekcije, ali nijedna nije imala ozbiljnije posljedice. Nisu zabilježene ozbiljnije infekcije, a od sistemnih nuspojava zabilježena su 2 slučaja neutropenije. U jednog pacijenta na terapiji ixekizumabom u dozi od 150 mg dijagnosticirana su 2 bazocelularna karcinoma, ali treba napomenuti kako je pacijent već liječen zbog bazocelularnog karcinoma prije početka studije. (29)

Detaljnije podatke o učestalosti kožnih nuspojava nakon primjene ixekizumaba iznijet ćemo kroz prikaz rezultata tri randomizirana klinička ispitivanja o učinkovitosti i sigurnosti ovoga lijeka, UNCOVER-1 istraživanja (1296 ispitanika), UNCOVER-2 istraživanja (1224 ispitanika) i UNCOVER-3 istraživanja (1346 ispitanika). Pacijenti su nasumično u svakoj studiji podijeljeni u nekoliko skupina, prema dozi lijeka koji su primali: placebo grupa, ispitanici koji su primali 80 mg ixekizumaba svakih 2 tjedna nakon početne doze od 160 mg i ispitanici koji su primali 80 mg ixekizumab svakih 4 tjedna nakon početne doze od 160 mg. Dodatno su u UNCOVER-2 i UNCOVER-3 studiji formirane skupine koje su primale 50 mg etanercepta dva puta tjedno. Nakon 12 tjedana u UNCOVER-3 studiji, svi ispitanici na terapiji ixekizumabom su nastavili istraživanje primajući samo jednu dozu lijeka od 80 mg svakih 4 tjedana sve do 60. tjedna. U ostale dvije studije nakon 12 tjedana terapije pacijenti koji su imali zadovoljavajući odgovor na primijenjeni lijek, definirano prema sPGA (*static Physicians Global Assessment*), nasumično su raspodijeljeni u 3 skupine : placebo, 80 mg ixekizumaba svakih 4 tjedana ili 80 mg ixekizumaba svakih 12 tjedana sve do kraja istraživanja, odnosno 60. tjedna. Tijekom provedbe ovih istraživanja zabilježene su različite kožne nuspojave. Tijekom prvih 12 tjedana najčešće zabilježene kožne nuspojave bile su reakcije na mjestu primjene lijeka. Tijekom svih 60 tjedana istraživanja reakcije

na mjestu primjene lijeka bile su druge po učestalosti (387 zabilježenih slučajeva od sveukupno 3736 pacijenata koji su primili barem jednu injekciju ixekizumaba tijekom 60 tjedana, što čini 10.4% ispitanika). Među njima najučestaliji je bio eritem na mjestu injekcije. U prvih 12 tjedana najčešća ozbiljna kožna nuspojava bio je celulitis, koji se pojavio u 3 pacijenta. U istom razdoblju značajna nuspojava bila je oralna kandidijaza, s većom učestalošću u grupi pacijenata koji su primali lijek svakih 2 tjedana nego u grupi koja je primala svakih 4 tjedana. Učestalost infekcije Candidom tijekom prvih 12 tjedana je bila slična kao i u svih 60 tjedana, pa ne možemo govoriti o povećanoj incidenciji ove infekcije u odnosu na vrijeme primanja terapije. Niti jedna infekcija Candidom nije zadovoljila sve kriterije da se obilježi ozbiljnom nuspojavom, iako je u UNCOVER- 2 studiji zabilježen jedan slučaj teške upale vanjskog uha uzrokovane Candida infekcijom i još dva slučaja teške oralne kandidijaze. U tablici 3 možemo vidjeti pregled i učestalost različitih oblika infekcije Candidom tokom ova tri istraživanja. (30,31)

Od kožnih malignoma dijagnosticirano je 20 nemelanomskih kožnih tumora u cjelokupnoj populaciji ispitanika koji su bili izloženi ixekizumabu (n= 3736), odnosno pojavio se u 0.5% ispitanika, te je svrstan u skupinu izabranih nuspojava od posebnog značenja, dok su u istoj populaciji zabilježena dva nemelanomska kožna tumora (0.2%) koji su svrstani u skupinu ozbiljnih nuspojava od posebnog značenja. (30)

Tablica 3: Prikaz infekcija Candidom kroz prvih 12 tjedana indukcije ixekizumaba te kroz svih 60 tjedana u 3 UNCOVER studije

	Tjedan 0-12			Tjedan 0-60
	Placebo (N = 791) broj pacijenata (%)	Ixekizumab svakih 4 tjedna (N = 1161) broj pacijenta (%)	Ixekizumab svakih 2 tjedna (N = 1167) broj pacijenata (%)	Svi pacijenti izloženi ixekizumabu (N = 3736) broj pacijenata (%)
Infekcija				
Candidom	4 (0.5)	7 (0.6)	16 (1.4)	128 (3.4)
- oralna	0	2 (0.2)	9 (0.8)	63 (1.7)
- vulvovaginalna*	3 (1.3)	5 (1.3)	3 (0.7)	40 (3.3)
- kožna	1 (0.1)	0	2 (0.2)	20 (0.5)
- ezofagealna	0	0	1 (0.1)	2 (0.1)
- noktiju	0	0	0	1 (<0.1)
- neodređena	0	0	0	9 (0.2)

* s obzirom da je ova pojava određena spolom, odnosno karakteristična je samo za osobe ženskog spola, korigiran je broj ispitanika u svakoj pojedinoj grupi pa ovdje vrijedi sljedeće: placebo, N= 232; ispitanice koje su primale ixekizumab svakih 4 tjedna, N= 374; ispitanice koje su primale ixekizumab svakih 2 tjedna, N=401; sve pacijentice koje su bile izložene terapiji ixekizumabom, N= 1207.

3. KOMPLIKACIJE BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU MELANOMA

3.1. Uvod

Melanom je zloćudni tumor melanocita koji ima sklonost ranom limfogenom i hematogenom metastaziranju. Učestalost je u porastu u mnogim zemljama svijeta, a najčešće se pojavljuje u osoba svijetle puti koji su često izloženi suncu. Melanom nastaje na nepromijenjenoj koži ili iz prekursorskih lezija. Najveći maligni potencijal imaju divovski urođeni i displastični nevusi. Melanom je najčešće tamne boje, od smeđe do crne, no može biti i bez pigmenta. Prema kliničkim značajkama i histološkoj slici razlikujemo lentigo melanoma (melanoma in situ), LLM (*lentigo maligna melanoma*), površinsko šireći melanom (SSM - *superficial spreading melanoma*), nodularni melanom (NM - *nodular melanoma*) i akrolentiginozni melanom (ALM - *acral lentiginous melanoma*). Najčešći je površinsko šireći melanom s najvećom pojavnosću na leđima u muškaraca i na donjim udovima u žena. Klinički znakovi koji upućuju na sumnju na melanom su asimetričan oblik, nepravilni, nazubljeni ili izbrazdani rubovi, boja koja može varirati od svijetlosmeđe do tamnosmeđe i veličina obično veća od 6 mm. Prognoza melanoma je primarno povezana s debljinom tumora (Breslow), postojanjem ulceracija te povećanim brojem mitozâ. (32)

3.2. Etiopatogeneza

Najistraženiji rizični čimbenik za nastanak malignog melanoma je UV-zračenje sunčeva svjetla. UV-zrake pobuđuju elektrone u pirimidinskim bazama DNA, koji se premještaju i stvaraju veze susjednih baza. To su najčešće timini, pa nastaju timinski dimeri. Ako izostane njihov popravak nastaje mutacija. Važan čimbenik je individualna genetska sklonost nastanku tumora. Dokazano je i da ijtrogena imunosupresija, osobito u bolesnika s transplantiranim bubregom kao i stečena imunosupresija (AIDS), može biti važan čimbenik u nastanku melanoma (33).

U 50% bolesnika maligni melanom se pojavljuje na klinički nepromijenjenoj koži. U 30 do 40 % bolesnika maligni se melanom razvija iz prekursorskih lezija. Najvažnije prekursorske lezije su veliki i gigantski kongenitalni, a posebno displastični nevusi. Displastični nevusi su obično promjera nekoliko milimetara, ali mogu biti i veći, nazubljenih rubova, nejednoliko smeđe boje. Često se pojavljuju na fotoeksponiranim predjelima kože. U oko 5% bolesnika melanom se razvija iz lentigo melanoma. Genetski utjecaj dokazan je u oko 10% bolesnika s malignim melanomom. Najčešće genske promjene ustanovljene u obiteljskom melanomu su mutirani tumorsupresorski geni CDKN2A i CDK4. Isto tako, ustanovljeno je da oko polovica melanoma ima mutaciju BRAF onkogenâ, koja nije nasljedna. Osobita značajka melanoma je sklonost metastaziranju. To se objašnjava činjenicom da melanociti u nevusima i malignim melanomima nemaju međustanične veze pa su nakon stanične diobe razmjerno slobodni za migriranje, čak i kada je tumor razmjerno malen.(34)

3.3. Terapija biološkim lijekovima

Otkrivanje mutacije serin- treonin kinaze BRAF, koju posjeduje oko 40-60% melanoma dovela je do razvoja novih, bioloških lijekova u liječenju melanoma. Ta aktivna mutacija se u 80-90% slučajeva sastoji od supstitucije glutaminske kiseline za valin na aminokiselini 600 (V600E mutacija) s većinom ostatka koji se sastoji od supstitucije na lokusu V600. Aktivirani BRAF fosforilira i aktivira MEK (eng. *mitogen-activated extracellular signal regulated kinase*) proteine, koji posljedično tome aktiviraju put MAP kinaza. Taj put zadužen je za regulaciju proliferacije i opstanka tumorskih stanica. Primjena BRAF inhibitora povezana je s povećanom stopom preživljenja, kao i povećanim vremenskim razdobljem bez progresije tumora. (35)

Inhibitori BRAF-a vemurafenib i dabrafenib primjenjuju se samo kod prisutne mutacije BRAF-a. Razvoj rezistencije na monoterapiju vemurafenibom ili dabrafenibom uslijedi nakon 5-7 mjeseci. Inhibitor MEK-a trametinib u monoterapiji pokazuje slabije rezultate nego inhibitori BRAF-a i nema učinka nakon razvoja rezistencije na taj inhibitor. Kombinacije inhibitora BRAF-a i MEK-a u kliničkim studijama odgađaju razvoj terapijske rezistencije na monoterapiju inhibitorom BRAF-a i poboljšavaju ishod. Kombinajska terapija dabrafenibom i trametinibom također se može preporučiti u prvoj liniji liječenja kod bolesnika s mutacijom BRAF ako podnose nuspojave (preporuka IA– sistematski pregled randomiziranih kontroliranih studija). (35)

Imunoonkologija je u posljednje vrijeme prepoznata kao glavno uporište u liječenju mnogobrojnih tumora, pa tako pokazuje dobre rezultate i u liječenju neoperabilnih metastatskih melanoma. Određeni imunološki putevi i njihove komponente (pr. CTLA-4 i PD-1), otkriveni su kao potencijalne mete zbog njihovog učinka u smanjenom limfocitnom odgovoru kojeg uočavamo kod određenih tumora. Upravo ovi lijekovi modificiraju interakciju između tumora, antigen prezentirajućih stanica i limfocita T. Prvo takvo protutijelo, ipilimumab, usmjereno protiv citotoksičnog T-limfocitnog antigena-4 (CTLA-4), odobreno je 2011. godine, dok su 2015. godine odobrena još dva lijeka, nivolumab i pembrolizumab, inhibitori receptora programirane stanične smrti-1 (PD-1). Wolchock i sur. su 2013. godine dokazali da kombinacija nivolumaba i ipilimumaba u više od polovice ispitanika s metastatskim melanomom dovodi do čak 80% regresije tumora (36, 37)

3.3.1. BRAF inhibitori

VEMURAFENIB

Vemurafenib je inhibitor BRAF serin-treonin kinaze, za peroralnu primjenu. Mutacije u genu BRAF rezultiraju konstitutivnom aktivacijom BRAF proteina, što može uzrokovati proliferaciju stanica i kada nisu prisutni čimbenici rasta. Vemurafenib je indiciran kao monoterapija u liječenju odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s pozitivnom mutacijom BRAF V600. (38)

DABRAFENIB

Dabrafenib je inhibitor RAF kinaze. Onkogene mutacije BRAF uzrokuju aktivaciju RAS/RAF/MEK/ERK puta. BRAF mutacije identificirane su u visokoj učestalosti u određenim karcinomima, uključujući oko 50% melanoma. Najčešća BRAF mutacija je V600E, koja predstavlja oko 90% BRAF mutacija koje nalazimo u melanomima. Dabrafenib je indiciran kao monoterapija u liječenju odraslih bolesnika s inoperabilnim ili metastatskim melanomom s BRAF V600 mutacijom. (39)

3.3.2. MEK inhibitor

TRAMETINIB

Trametinib je reverzibilan, visoko selektivan, alosterički inhibitor aktivacije mitogenom aktivirane kinaze 1 regulirane izvanstaničnim signalima (eng. *mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1*, MEK1) i MEK2 te inhibitor aktivnosti MEK kinaze. MEK proteini su sastavni dijelovi signalnog puta kinaze regulirane izvanstaničnim signalima (ERK - eng. *extracellular signal-regulated kinase*). Kod melanoma i drugih vrsta raka, spomenuti signalni put često aktiviraju mutirani oblici BRAF gena, koji aktivira MEK. Trametinib inhibira aktivaciju MEK proteina koju uzrokuje BRAF gen te inhibira aktivnost MEK kinaze. Trametinib inhibira rast staničnih linija melanoma s mutacijom BRAF V600 te pokazuje antitumorski učinak na melanom s mutacijom BRAF V600 u životinjskim modelima. (40)

*Kombinacija s dabrafenibom

Onkogene mutacije u BRAF-u dovode do konstitutivne aktivacije puta RAS/RAF/MEK/ERK. Tako trametinib i dabrafenib inhibiraju dvije kinaze u ovom putu, MEK i RAF, te stoga kombinacija omogućuje istodobnu inhibiciju puta. Kombinacija trametiniba s dabrafenibom je pokazala anti-tumorsku aktivnost u staničnoj liniji melanoma s pozitivnom BRAF V600 mutacijom in vitro i odgađa pojavu rezistencije in vivo u ksenograftima melanoma s pozitivnom BRAF V600 mutacijom. (40)

3.3.3. CTLA-4 inhibitor

IPILIMUMAB

Antigen 4 citotoksičnih limfocita T (CTLA-4) ključni je regulator aktivnosti T stanica. Ipilimumab je inhibitor imunološke kontrolne točke CTLA-4 koji blokira inhibicijske signale T stanice inducirane CTLA-4 putem, povećavajući broj reaktivnih efektorskih T stanica koje se mobiliziraju kako bi se pokrenuo direktan imunološki napad T stanica protiv tumorskih stanica. Blokada CTLA-4 može također smanjiti funkciju regulacijskih T stanica što može pridonijeti antitumorskom imunološkom odgovoru. (41)

3.3.4. PD-1 inhibitor

NIVOLUMAB

Nivolumab je ljudsko imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko protutijelo, koje se vezuje za receptor programirane stanične smrti-1 (PD-1) i blokira njegovu interakciju s ligandima PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 je negativan regulator aktivnosti T-stanica za koji se pokazalo da sudjeluje u kontroli imunih odgovora T-stanica. Vezivanje PD-1 s ligandima PD-L1 i PD-L2, koji su eksprimirani u antigen prezentirajućim stanicama i mogu biti eksprimirani na tumorskim stanicama ili drugim stanicama u mikrookolini tumora, dovodi do inhibicije proliferacije T-stanica i lučenja citokina. Nivolumab potencira odgovore T-stanica, uključujući protutumorske odgovore, tako što blokira vezivanje PD-1 za ligande PD-L1 i PD-L2. (42)

3.4. Kožne popratne promjene pri primjeni BRAF i MEK inhibitora

Kožne promjene su najčešće zabilježene nuspojave pri primjeni BRAF – inhibitora, javljajući se u preko 50% pacijenata, promatrajući mnogobrojne randomizirane studije. Osip, fotosenzitivnost, svrbež, suhoća kože, alopecija, bradavice, keratoakantomi i planocelularni karcinomi su najčešće promjene vezane uz BRAF- inhibitore, dok fotosenzitivnost primarno vežemo uz primjenu vemurafeniba. (43)

Najveću, otvorenu, multicentričnu studiju o sigurnosti vemurafeniba, proveli su Larkin i suradnici, u razdoblju od ožujka 2011. do siječnja 2013. koja je uključila 3226 pacijenata iz 44 zemlje. Pacijenti su imali dokazanu BRAF V600 mutaciju, te su liječeni oralnim vemurafenibom od 960 mg, dva puta dnevno. Na kraju istraživanja, 868 (27%) pacijenata je i dalje primalo terapiju, dok je 2354 (73%) prekinulo uzimanje terapije, uglavnom zbog progresije bolesti. Najčešće zabilježene kožne nuspojave bile su: osip (1592, 49 %), fotosenzitivnost (994, 31%), alopecija (826, 26%), dok su od teških manifestacija lijeka (stupanj 3 – ozbiljna nuspojava i stupanj 4 – životno ugrožavajuća nuspojava), s najvećom učestalošću zabilježeni kožni planocelularni karcinom (389, 12%) i osip (155, 5%). Većina lezija klasificiranih kao "drugo" (43%) bile su benigne lezije kože (npr. vulgarne veruke, aktinička keratoza, seborejična keratoza, cista/benigna cista). Ozbiljnije nuspojave češće su zabilježene u starijih od 75 godina, nego u mlađih pacijenata. Gledajući vremensku pojavnost, fotosenzitivnost i osip su se pojavljivali u prvim danima nakon početka primjene terapije, dok su se ostale sistemske nuspojave (artralgija, dijareja, umor), kao i one kožne (alopecija, kožni tumori i ostale promjene), javljale nakon nekoliko tjedana ili mjeseci od početka terapije. (43, 44)

Sljedeći BRAF inhibitor, dabrafenib, pokazuje sličan spektar kožnih nuspojava kao i vemurafenib, s određenim razlikama. Jedno od značajnijih istraživanje o učinkovitosti i sigurnosti ovog lijeka proveli su Hauschild i sur. u razdoblju od 2010. do 2011. godine u otvorenoj studiji koja je obuhvatila 733 pacijenata s pozitivnom BRAF mutacijom. 250 pacijenata je nasumično odabrano, pri čemu je 187 primalo dabrafenib, dok je ostalih 63 primalo dakarbazin. U vrijeme završetka ispitivanja, 107 (57%) pacijenata u grupi koja je primala dabrafenib bila je i dalje na toj terapiji. U ovoj skupini ispitanika zabilježeno je 100 (53%) nuspojava, a najčešće su bile kožne promjene povezane s lijekom. U 39 % pacijenata zabilježena je hiperkeratoza, osip je zabilježen u 30 % pacijenata, dok je keratoakantom i kožni planocelularni karcinom dijagnosticiran u 10% pacijenata. Za razliku od vemurafeniba, fotosenzitivnost je rijetko zabilježena nuspojava dok je češće opažena pireksija (tjelesna temperatura viša od 38,5 °C u 11% bolesnika). (43, 45)

Predstavnik MAK-inhibitora, trametinib, pokazuje različite nuspojave nego BRAF inhibitori. Flaherty i suradnici su u svojoj randomiziranoj, otvorenoj studiji provedenoj u razdoblju od prosinca 2010 do srpnja 2011, uključili 322 pacijenta s dokazanom BRAF mutacijom. Dvije trećine pacijenata je kao terapiju primalo oralno trametinib, dok je jedna trećina pacijenata primala intravenski kemoterapiju. U

skupini pacijenata koji su primali trametinib najznačajnije kožne nuspojave su bile osipi (57%, dok je u 8% pacijenata obilježen kao stupanj 3 ili 4 po težini nuspojave) i akneiformni dermatitisi. Iako su osipi zabilježen u svim skupinama lijekova, razlikuje se po svojim obilježjima. Osip vezan uz trametinib je papulopustulozan, za razliku od hiperkeratotičnog, makulopapuloznog osipa kojeg vežemo uz vemurafenib. Nije zabilježen niti jedan slučaj kožnog tumora u ovoj studiji. (43, 46)

Kombinacija dabrafeniba i trametiniba pokazala se učinkovitom u smanjenju kožnih popratnih nuspojava koje su se javljale kod monoterapije ovim lijekovima. Long i suradnici proveli su randomizirani, dvostruko slijepi pokus u fazi III istraživanja, koji je obuhvatio 423 pacijenata s pozitivnom BRAF mutacijom. Raspoređeni su u dvije skupine, pri čemu je jedna skupina primala kombinaciju ovih lijekova, a druga kombinaciju dabrafeniba i placeba. U skupini pacijenata koji su primali kombinaciju dabrafeniba i trametiniba (n=209), najučestalije kožne nuspojave bile su osipi (48, 23%), suhoća kože (19, 9%), svrbež (17, 8%), alopecija (15, 7%), hiperkeratoza (7, 3%) i kožne bradavice (3, 1%). Od ozbiljnih kožnih nuspojava zabilježeno je 5 slučajeva (2%) planocelularnog karcinoma kože, uključujući keratoakantom te 16 slučajeva (8%) akneiformnog dermatitisa. Sveukupno gledajući, učestalost kožnih promjena je manja u skupini ispitanika na terapiji dabrafenibom i trametinibom nego u skupini ispitanika na terapiji dabrafenibom i placebom, no neke druge nuspojave (npr. pireksija, hipertenzija, dijareja) su se učestalije javljale u prvoj skupini ispitanika. Kombinacija ovih dvaju lijekova pokazala je bolje rezultate nego monoterapija kada govorimo o toksičnim učincima ovih lijekova na kožu. (43,47)

Mnoga istraživanja objašnjavaju paradoksalnu pojavnost sekundarnih tumora kože u pacijenata na terapiji BRAF inhibitorima. Smatra se kako BRAF inhibitori ne započinju tumorogenezu, već ubrzavaju progresiju već postojećih subkliničkih tumorskih lezija, s paradoksalnom aktivacijom MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) puta, koji je inhibiran primjenom MEK inhibitora. (43)

U terapiji nastalih kožnih nuspojava, primarno je postići dobru suradnju s pacijentom i prilagodbom doze lijeka kroz prvih nekoliko mjeseci pokušati izbjeći nastanak ozbiljnijih nuspojava. Uzevši u obzir vrlo nisku učestalost fotosenzitivnosti kod dabrafeniba i općenito manju pojavnost ostalih kožnih nuspojava u usporedbi s vemurafenibom, možemo zaključiti kako je dabrafenib dobra supstitucijska terapija ako postoji kožna toksičnost u pacijenta na terapiji vemurafenibom. Isto tako, svakom pacijentu na terapiji vemurafenibom treba adekvatna zaštita kože od sunčevih zraka tijekom cijelog perioda liječenja. Svaki osip treba biti pregledan od strane dermatologa kako bi evaluirao njegove značajke i odlučio o daljnjem nastavku terapije. Brzorastuće kožne lezije, keratoakantomi ili druge lezije koje pobuđuju sumnju na kožni malignitet zahtijevaju hitnu dermatološku obradu. Kod svakoga lijeka moramo uzeti u obzir i činjenicu kako incidencija kožnih nuspojava je niža nakon nekoliko početnih mjeseci terapije. (43)

3.5. Kožne popratne promjene pri primjeni CTLA-4 i PD-1 inhibitora

Kožne promjene javljaju se u prosjeku nakon 3-4 tjedana od početka primjene lijeka. Meta analiza 9 studija koju su proveli Kähler i suradnici pokazuje kako 15 do 40 % pacijenata nakon primjene ovih lijekova razvije neki oblik lokalnog ili difuznog osipa, dok ih je samo 5% ozbiljne naravi (stupanj 3, više od 30% tijela zahvaćeno osipom). Ista analiza pokazala je kako je 14.5% pacijenata na terapiji ipilimumabom, 26% pacijenata na terapiji nivolumabom, 15% pacijenata na terapiji pembrolizumabom, te 40% pacijenata na kombiniranoj terapiji ipilimumabom i nivolumabom razvilo opis, uglavnom makulopapulozni. Histološki nalaz pokazuje perivaskularni limfocitni infiltrat koji doseže sve do epidermisa. Imunohistokemijska istraživanja pokazuju infiltraciju CD4+ i melanocit-reaktivnih CD8 T-limfocita (usmjerenih na melanocitni antigen Melan-A), čime možemo objasniti pojavu osipa. Na isti način može se objasniti i pojava vitiliga pri primjeni ovih lijekova, koji se javlja u 2-11% pacijenata (ipilimumab 2%, nivolumab 11%, pembrolizumab 5-9%, ipilimumab/nivolumab 11%). Svrbež povezan s primjenom ove terapije zabilježen je u 15-33% pacijenata u provedenoj meta-analizi (ipilimumab 25 %, nivolumab 19 %, pembrolizumab 15–25 %, ipilimumab/nivolumab combination 33 %). Sve navedene kožne nuspojave uglavnom nisu zahtijevale promjenu doze lijeka niti prekid terapije. Blago do umjereno izražene promjene, stupnja 1 i 2 (koje zahvaćaju 10-20 % površine kože) liječe se simptomatski, primjenom kortikosteroida lokalno (eventualno oralno u dozi od 0.5-1.0 mg/kg) i antipruritika, bez prekidanja osnovne terapije. (55)

Teške kožne promjene stupnja 3-4 zabilježene su pri primjeni ipilimumamba. Uglavnom su to ozbiljne inflamatorne kožne promjene, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu ekpidermalnu nekrolizu.(48) Od teških kožnih nuspojava pri primjeni inhibitora PD-1, zabilježeno je nekoliko slučajeva buloznog pemfigoida. (49)

Kod takvih promjena gradusa 3-4 potrebna je hospitalizacija, biopsija zahvaćenih lezija, uz prekid terapije. Za liječenje nastalih kožnih promjena koriste se sistemski kortikosteroidi u dozi od 1-2 mg/kg, pri čemu dolazi do povlačenja simptoma obično do 15-og tjedna terapije, uz postepeno smanjivanje doze kortikosteroida.

4. KOMPLIKACIJE BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU SOLIDNIH TUMORA

4.1. UVOD

Već dugi niz godina, klasična antineoplastična terapija solidnih tumora predmet je brojnih istraživanja zbog svojih brojnih, uglavnom sistemskih nuspojava. Moderna molekularna medicina je svojim tehnikama otkrila mnoge mehanizme koji sudjeluju u nastajanju i rastu tumorskih stanica te je time omogućena proizvodnja lijekova koji ciljano djeluju na te procese. Glavna osobina tumora je nekontroliran rast jer su tumorske stanice uglavnom neosjetljive na normalne kontrolne mehanizme koji reguliraju rast i masu ostalih zdravih tkiva u organizmu te se stalno umnožavaju i masa tumora se povećava. Osim toga, tumorske stanice su genetički nestabilne pa se tijekom njihovog rasta mutacije događaju mnogo češće nego kod normalnih stanica. Stanice primaju različite signale iz svog okoliša preko molekula na svojoj površini koje te iste signale putem malih proteinskih molekula prenose unutar stanice do DNK i tako svaka stanica živi i obavlja svoju funkciju. Kod tumorskih stanica, neki od ovih koraka je poremećen, što dovodi do beskonačnog rasta i dijeljenja takvih stanica. (50,51)

4.2. Terapija biološkim lijekovima

Primarni cilj biološke terapije je da djeluju na različite načine protiv specifičnog molekularnog cilja, a koji je neophodan za rast tumora. Uglavnom su ovi lijekovi usmjereni na proteine koji sudjeluju u procesima signaliziranja, a njihovom inhibicijom dolazi do prekida rasta i diobe malignih stanica. Razvijena je i ciljana terapija koja djeluje na receptore, koji postoje na površini malignih i normalnih stanica, ali su kod malignih izraženiji ili aktivniji. Ovi receptori se najčešće aktiviraju vezivanjem specifičnih liganda – faktora rasta. Nakon aktivacije uz pomoć liganda faktora rasta, čitav niz različitih molekularnih događaja u stanici dovodi do njene proliferacije. Stoga su razvijena monoklonska protutijela koja djeluju protiv faktora rasta ili receptora te sprečavaju međusobno vezivanje i tako blokiraju proliferaciju stanica. U ovom poglavlju bit će prikazane kožne nuspojave biološke terapije koja djeluju protiv faktora rasta s obzirom na to da se oni najčešće prezentiraju kožnim nuspojavama različite naravi. (50,51)

4.2.1. EGFR inhibitori

Receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR) je transmembranski receptor tirozin kinaze, čija pretjerana ekspresija uzrokuje mutacije i amplifikacije gena. Ove mutacije povećavaju kinaznu aktivnost koja dovodi do hiperaktivacije signalnih puteva za preživljenje u stanicama raka, sposobnosti invazije i metastaziranja te tumorom potaknute neoangiogeneze. EGFR inhibitori su ciljana terapija odobrena za terapiju određenih uznapredovalih epitelnih tumora (rak pluća ne-malih stanica, kolorektalni karcinom, planocelularni karcinom glave i vrata, karcinom dojke, karcinom gušterače). Dvije su klase EGFR inhibitora: monoklonska protutijela (pr. cetuximab, panitumab, matuzumab), koja se vežu za ekstracelularnu tirozin kinaznu domenu EGFR-a, dok drugu skupinu lijekova čine male molekule, inhibitori tirozin kinaze (pr. erlotinib, gefitinib, afatinib) kojima je cilj intracelularna domena EGFR-a. Ovi lijekovi dovode do stanične apoptoze inhibirajući proces metastaziranja, rasta, proliferacije, diferencijacije kao i angiogeneze. U usporedbi sa klasičnom kemoterapijom imaju dobar sigurnosni profil, a glavne nuspojave su povezane s kožom, s obzirom da je EGFR izražen u stanicama kože i adneksa (prvenstveno u bazalnim i suprabazalnim keratinocitima, u epitelu sebacealnih žlijezda i u vanjskom sloju korijena dlake). Incidencija i stupanj izraženosti ovih promjena korelira sa dozom lijeka i duljinom trajanja tretmana. Najčešće kožne manifestacije su papulopustulozni osip, suha koža (*xerosis*), svrbež te promjene vezane u kosu i nokte, ali i mnogobrojne druge promjene koje se rjeđe javljaju. Ove nuspojave vrlo često utječu na kvalitetu života takvih pacijenata, kao i na njihovu suradljivost u daljnjem tijeku terapije, dok u težim oblicima, ovakve nuspojave zahtijevaju promjenu u doziranju lijeka ili čak prestanak primjene terapije. (50,51)

4.3. Kožne popratne promjene pri primjeni EGFR inhibitora

Papulopustulozni osip na eritematoznoj podlozi najznačajnija je kožna nuspojava, koja se javlja u gotovo 80% pacijenata. Teža klinička slika povezuje se s primjenom monoklonskih protutijela. Blage, eritematozne pruritične papule i pustule javljaju se na mjestima s visokim udjelom sebacealnih žlijezda-vlasištu, licu i gornjem dijelu toraksa. Česti simptomi su bol, pečenje te iritacija zahvaćenog mjesta. Zbog svega navedenoga, ovakve kožne promjene imaju izrazit utjecaj na kvalitetu života pacijenta. Pojavu pustula, zbog određenih sličnosti u kliničkoj slici, opisuje se kao akneiformnu erupciju, iako se javlja i u obliku dermatitisa nalik rozaceji ili dermatitisa nalik seboreičnom dermatitisu. Ove kožne lezije, nazvane akneiformni osip, karakteriziran papulama i pustulama, patohistološki i klinički se razlikuju od vulgarnih akni zbog odsustva komedona a prisustva subjektivnih simptoma svrbeža i osjetljivosti kože. Nadalje, za razliku od akne, ove promjene dobro reagiraju na terapiju metronidazolom i visoko potentnim topičkim kortikosteroidima. (54) Osip se obično javlja 2-4 tjedana nakon početka primjene terapije, a moguće su superinfekcije stafilokokom i rjeđe herpes simplex virusom. Same kožne promjene, osip i hiperpigmentacije mogu potrajati mjesecima, pa je važna adekvatna prevencija i liječenje ove nuspojave. Preporučuje se primjena topičkog metronidazola u kombinaciji s kremama za hidrataciju kože i zaštitu od sunčevih zraka. Od antibiotika se preporučuje uzimanje tetraciklina, doksiciklina (za pacijente s renalnom disfunkcijom) ili minociklina, ali ne kao prevenciju, već prema savjetu dermatologa. Ovi antibiotici širokog spektra prvenstveno su korisni zbog svog antiinflamatornog učinka, smanjene neutrofilne kemotaksije i inhibicije produkcije proinflamatornih citokina i matriks metaloproteinaza. Europske smjernice preporučuju primjenu topičkog metronidazola uz oralni minociklin kao standardnu terapiju u liječenju akneiformne erupcije. Smjernice govore kako mogući rizik koji nosi primjena topičkih kortikosteroida (indukcija steroidne rozaceje ili steroidnih akni, atrofija, teleangiektazija, steroidna ovisnost) nadvladavaju njihovu učinkovitost. Iznimka je upotreba topičkih kortikosteroida u području oglavka, s obzirom na to da je to područje, za razliku od područja lica, gornjeg dijela toraksa i leđa, poprilično rezistentno na lokalne nuspojave nakon primjene kortikosteroida. (50,51,53)

S obzirom na to da se svrbež javlja uglavnom uz osip, u terapiji se preporučuju antihistaminici, njega kože i slabije potentni topički kortikosteroidi. Valja spomenuti kako neke studije pokazuju da je odsustvo osipa prediktor lošeg ishoda terapije EGFR inhibitorima. Stoga neki autori smatraju kako nedostatak osipa možemo smatrati markerom uspješnosti ove terapije. (51,52)

Kseroza, odnosno suha koža, sljedeća je po učestalosti nuspojava terapije EGFR inhibitorima, zbog njihove uloge u abnormalnoj proliferaciji keratinocita, što dovodi do atrofije vanjskog sloja epidermisa (*stratum corneum*) i smanjene produkcije proteina što veže međusobno epidermalne stanice. Zbog toga, epidermis ne može primjereno održati vlažnost kože, pa se javlja suhoća. Starije osobe s otprije postojećim ekcemom ili osobe koje su primile terapiju citostaticima podložnije su nastanku kseroze.

Ove promjene nastaju 30-60 dana ili više od početka terapije i zahvaćaju oko 35% pacijenata. U kliničkoj slici vide se suha, ljuskava područja sklona svrbežu, uglavnom na područjima sa papulopustuloznim osipom, s tendencijom zahvaćanja većih površina tijela. Napredovanjem ovog stanja mogu nastati i fisure na vrškovima prstiju ruka i nogu te na dorzalnom dijelu interfalangealnih zglobova, a ovo stanje može se pretvoriti i u asteatotični ekcem (kserotični dermatitis). Nastale fisure i ragade na vrškovima prstiju, dlanovima i stopalima pogodno su mjesto za razvitak infekcije. U prevenciji ove nuspojave preporučuju se uljne kupke u mlakoj vodi, česta primjena hidratantnih krema, izbjegavanje izlaganju ekstremnim temperaturama i sunčevim zrakama. U terapiji težih oblika suhe kože preporučuje se upotreba hidratantnih krema (sprečavaju površinski gubitak vode) i krema s ureom i vitaminom K1 koje čine kožu mekšom. U najtežim slučajevima potrebna je primjena topičkih kortikosteroida, a u slučaju superinfekcija, nakon uzetih briseva, potrebno je liječenje antibioticima. Od prvog dana terapije EGFR inhibitorima preporučuje se nošenje zaštitnih rukavica i primjerene obuće, redovita higijena kože ublažavajućim i omekšavajućim proizvodima te izbjegavanje mogućih trenja kože. (50,51)

Različite forme zahvaćanja vlasi kose zabilježene su pri primjeni ove terapije, kao što su hipertrichoza, promjene u vlasištu (lomljivost kose, spori rast kose, alopecija), trihomgalija, hirtutizam i mnoge druge. Na oglavku i ekstremitetima, najčešće zabilježene promjene su spori rast vlasi i dlaka te neožiljkasta alopecija, koje se javljaju mjesecima nakon početka terapije. Neožiljkasta alopecija se uglavnom pojavljuje 2-3 mjeseca nakon početka terapije, u formi nepovezanih fragmenata. Pri dugotrajnoj terapiji EGFR inhibitorima ove promjene imaju tendenciju pogoršanja prema difuznoj alopeciji, a pri prestanku primjene terapije alopecija spontano nestane. U terapiji se primjenjuje 2 ili 5%-tni minoksidil. Suprotno tome, terapija EGFR inhibitorima može dovesti i do pojačanog rasta vlasi (hipertrichoza), slabljenja vlasi i nastanka trihomgalije, odnosno trepavice mogu postati valovite, kovrčave i neprirodne, što dovodi do kornealne iritacije, a u težoj kliničkoj slici i do ulceracije. Facijalni hirtutizam i trihomgalija su rijetke nuspojave i javljaju se 2-5 mjeseci nakon početka terapije, te perzistiraju tijekom cijelog perioda primjene terapije. Terapijske mogućnosti uključuju privremeno ili trajno uklanjanje dlačica s lica te podrezivanje trepavica svakih 2-4 tjedana uz pregled oftalmologa po potrebi. (50,51)

Promjene noktiju su sljedeća važna skupina nuspojava pri primjeni terapije EGFR inhibitorima. Najčešća nuspojave su paronihija, odnosno upala periungvalnih tkiva, i lezije nalik na periungvalni piogeni granulom. Iznimno utječu na pacijentovu kvalitetu života jer ga ograničavaju u obavljanju manualnih poslova, kao što i promjene na nožnim prstima otežavaju ili onemogućuju hodanje. Promjene se pojavljuju otprilike 4-8 tjedana nakon početka terapije u obliku bolnih, ljuskavih lezija na zaobljenom vrhu nokta, a zahvaćeni mogu biti i nokti na rukama kao i na nožnim prstima. Važno je spomenuti kako ovdje u podlozi nije infekcija, iako su ove promjene podložne naknadnoj superinfekciji, gram pozitivnim i negativnim bakterijama ili infekciji *Candidom albicans*. Paronihija je karakterizirana blagom upalom zaobljenog dijela nokta, zbog direktne inhibicije keratinocita u matriksu nokta. Preventivne mjere

uključuju nošenje udobne obuće i rukavica, kao i izbjegavanje trenja i dodatnih trauma noktiju. Od topičkih pripravaka primjenjuju kortikosteroidi, pripravci za omekšavanje noktiju i antimikrobni pripravci, a po potrebi i oralni tetraciklini kako bi se smanjila periungvalna upala. (50,51,53)

Makulopapulozni osip javlja se nešto kasnije nego papulopustulozni osip, te je posebno izražen na koži lica i okrajina. Više svrbi nego papulopustulozni osip te često postaje kronična tegoba pacijenta, praćena palmoplantarnom dermatozom, suhoćom kože stopala i fotosenzitivnošću. Terapija obuhvaća primjenu topičkih kortikosteroida, antihistaminika i zaštitu od sunčevih zraka. (50,51)

Vrlo rijetko, pacijenti razviju progresivnu hiperpigmentaciju kože postinflamatornog podrijetla nakon nekoliko mjeseci terapije EGFR inhibitorima. Izlaganje sunčevim zrakama pogoršava ovo stanje, pa je glavna mjera prevencije zaštita od izlaganja sunčevim zrakama i upotreba krema sa zaštitnim UV faktorom. Od rijetkih kožnih nuspojava možemo spomenuti i pojavu teleangiektazija. (51)

5. ZAKLJUČAK

Napredak medicine u posljednjih nekoliko desetljeća, a prvenstveno u posljednjih nekoliko godina pridonio je značajnom razumijevanju specifičnih mehanizama koji sudjeluju u patofiziologiji različitih bolesti. Navedeni mehanizmi uglavnom uključuju imunosne puteve pa je stoga veliki napredak u liječenju širokog spektra bolesti učinjen upravo uslijed otkrića bioloških lijekova. Ovi lijekovi ciljano inhibiraju ili na neki način interferiraju s mehanizmima koji su doveli do nastanka bolesti. S vremenom se broj takvih lijekova povećao, ali isto tako sve je više radova objavljeno o nuspojavama koje nastaju uz primjenu tih lijekova. S obzirom da se biološkim lijekovima postiže visoka učinkovitost u liječenju širokog spektra bolesti, ovo područje medicine je iznimno dinamično i od iznimne važnosti za bolesnike s kroničnim i malignim bolestima. Koža se pokazala kao jedan od organa koji je najčešće zahvaćen različitim promjenama. Ove promjene variraju o kojoj skupini lijekova govorimo, a budući da svaki lijek djeluje na specifični imunosni mehanizam, samim time i kliničke manifestacije nuspojava su vrlo različite. Općenito možemo zaključiti kako najveći broj nuspojava uključuje kožne promjene direktno povezane s primjenom lijeka, infekcije kože, osipe, suhoću kože i pruritus, dok su specifične nuspojave kožni tumori, imunološko posredovane bolesti, određene mikološke infekcije, te specifične promjene kose i noktiju. Svakom pacijentu treba se individualno pristupiti i razmotriti korisnost ali i moguće neželjene učinke ciljane terapije. Pri pojavi nepoželjnih popratnih pojava liječenja treba razmotriti i njihov utjecaj na kvalitetu života bolesnika. Dobrim poznavanjem patofiziologije bolesti, dobrim poznavanjem učinka i nuspojava lijeka, ali i dobrim poznavanjem pacijenta možemo postići najbolji rezultat u prevenciji nastanka popratnih promjena. Nuspojave koje zabilježimo tijekom primjene bioloških lijekova treba ispravno dijagnosticirati i liječiti, čime se smanjuje potreba za prekidanjem osnovne terapije.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Romani Čeović na ustupljenim materijalima, stručnoj pomoći i iskazanoj ljubaznosti prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem mojoj obitelji, posebno mojoj majci, na podršci, strpljivosti i razumijevanju tijekom mog obrazovanja te vjeri u moj uspjeh.

7. LITERATURA

1. Anić B, Novak S. Biološki lijekovi. U: Francetić I, Vitezić, D, ur. Klinička farmakologija, 2. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada. 2014; str. 237-245.
2. Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čeović R, Jukić Z, Bulat V, Simonić E, i sur. Smjernice Hrvatskog dermatovenerološkog društva za dijagnostiku i liječenje vulgarne psorijaze. Liječ Vjesn. 2013; 135: 195–200.
3. Čeović R. Suvremeni pristup liječenju psorijaze, [Internet]. Medix. 2011; 17(97). Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/95632>
4. Batycka-Baran A, Maj J, Wolf R, Szepietowski J. The New Insight into the Role of Antimicrobial Proteins-Alarmins in the Immunopathogenesis of Psoriasis. J Immunol Res. 2014; 628289. doi:10.1155/2014/
5. Pašić A. Eritematoskvamozne i papulozne dermatoze. U: Lipozenčić J, ur. Dermatovenerologija. Zagreb, Hrvatska: Medicinska naklada, 2008; str. 217-237.
6. Čeović R. Biološki lijekovi u liječenju vulgarne psorijaze, [Internet]. Medix. 2012; 18(103). Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/101549>
7. Chen Y, Friedman M, Liu G, Deodhar A, Chu CQ. Do tumor necrosis factor inhibitors increase cancer risk in patients with chronic immune-mediated inflammatory disorders? Cytokine. 2016; 16: 1043-4666.
8. Marušić M, Mihaljević S. Farmakologija bioloških lijekova. Acta Med Croatica. 2013; 67(2): 125-130. Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/111621>
9. Uputa o lijeku: Humira® 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (2013) Hrvatska
10. Uputa o lijeku: Enbrel® 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (2013) Hrvatska
11. Uputa o lijeku: Remicade® prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (2008) Hrvatska.
12. Caca-Biljanovska N, V'ickova-Laskoska M, Laskoski D. Successful Management of Ustekinumab-Induced Pustular Psoriasis without Therapy Discontinuation. Acta Dermatovenerol Croat. 2013; 21(3): 202-4.
13. Sažetak opisa svojstava lijeka: Stelara® 45 mg otopina za injekciju (2013) Belgija.
14. Guarneri C, Lentini M, Polimeni G, Giuffrida R, Cannavò S. Ustekinumab-induced drug eruption resembling lymphocytic infiltration (of Jessner–Kanof) and lupus erythematosus tumidus. Br J Clin Pharmacol. 2015; 81(4): 792-794.

15. Campa M, Mansouri B, Warren R, Menter A. A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016; 6(1): 1–12.
16. Uputa o lijeku: Cosentyx 150 mg prašak za otopinu za injekciju (2015) Hrvatska
17. Uputa o lijeku: Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (2016) EMA
18. Hernández M.V, Meineri M, Sanmart R. Skin Lesions and Treatment With Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists. *Reumatol Clin*. 2013; 9: 53-61.
19. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295: 2275-2285.
20. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: A literature review and potential mechanisms of action. *Semin Arthritis Rheum*. 2008; 59: 996-1001.
21. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P.O., Wasfi Y, Chan D et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2015; 172: 1371–1383.
22. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, Li S, Wang Y et al. Maintenance of Clinical Efficacy and Radiographic Benefit Through Two Years of Ustekinumab Therapy in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Results From a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial. *Arthritis Care Res*. 2015; 67(12): 1739–1749.
23. Wenk KS, Claros JM, Erlich A. Flare of pustular psoriasis after initiating ustekinumab therapy. *J Dermatol Treat*. 2012; 23: 212-4.
24. Gregoriou S, Kazakos C, Christofidou E, Kontochristopoulos G, Vakis G, Rigopoulos D. Pustular psoriasis development after initial ustekinumab administration in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2011; 21: 104-5.
25. Gutiérrez-González E., Batalla A., de la Mano D. Multiple lentiginos in areas of resolving psoriatic plaques after ustekinumab therapy. *Dermatol Online J*. 2014; 20(4): 18.
26. Verros C, Rallis E, Crowe M. Alopecia areata during ustekinumab administration: Co-existence or an adverse reaction? *Dermatol Online J*. 2012; 18(7): 14.
27. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths C, Papp K et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis - Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med*. 2014; 371: 326-38.

28. Roman M, Madkan VK, Chiu MW. Profile of secukinumab in the treatment of psoriasis: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 1767–1777.
29. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, et al. Anti–Interleukin-17 Monoclonal Antibody Ixekizumab in Chronic Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1190-9.
30. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2016; 375: 345-56.
31. Strober B, Leonardi C, Papp KA, Mrowietz U, Ohtsuki M, Bissonnette R, et al. Short- and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: Etanercept comparisons and integrated data. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76: 432-40.
32. Lipozenčić J i sur. (2008) *Dermatovenerologija*, 3. izmijenjeno i nadopunjeno izdanje, Medicinska naklada. Zagreb.
33. Lipozenčić J, Pašić A (2009) *Dermatološka onkologija*, 1. izdanje, Medicinska naklada. Zagreb.
34. Parać N. Melanom – etiopatogeneza, dijagnoza i liječenje, [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2014. Dostupno na: <https://repozitorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef%3A321>
35. Herceg D, Štulhofer Buzina D, Čević R, Dotlić S, Ilić I, Smuđ Orehovec S, i sur. Kliničke preporuke Hrvatskoga društva za internističku onkologiju HLZ-a za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika/ca oboljelih od melanoma kože. *Liječ Vjesn.* 2016; 138: 22–29.
36. Kähler K, Hassel J, Heinzerling L, Loquai C, Mössner R, Ugurel S, Zimmer L, Gutzmer R. Management of side effects of immunecheckpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Jul; 14(7): 662-81.
37. Wolchock J.D, Kluger D, Callahan M.K, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Eng J Med.* 2013; 369: 122-133.
38. Uputa o lijeku: Zelboraf 240 mg filmom obložene tablete (2012) EMA
39. Uputa o lijeku: Tafinlar 50 mg tvrde kapsule (2013) EMA
40. Uputa o lijeku: Mekinist 0,5 mg filmom obložene tablete, Mekinist 2 mg filmom obložene tablete. (2014) EMA
41. Uputa o lijeku: YERVOY 5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju (2011) EMA
42. Uputa o lijeku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju (2016) EMA
43. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2015; 7(2): 122-136.

44. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto P, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(4): 436–444. [PubMed]
45. Haushcschild A., Grob J., Demidov L., Jouary T., Gutzmer R., Millward M., et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380: 358–365. [PubMed]
46. Flaherty K., Robert C., Hersey P., Nathan P., Garbe C., Milhem M., et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012; 367: 107–114.
47. Long G., Stroyakovsky D., Gogas H., Levchenko E., deBraud F., Larkin J., et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386(9992): 444-51.
48. Andrews S, Holden R. Characteristics and management of immune-related adverse effects associated with ipilimumab, a new immunotherapy for metastatic melanoma. *Cancer Manag Res.* 2012; 4: 299–307.
49. Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, Busam K, Cunningham J, Page DB. Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res.* 2016; 4(5): 383–389.
50. Lupu I, Voiculescu VM, Bacalbasa N, Prie BE, Cojocaru I, Giurcaneanu C, et al. Cutaneous adverse reactions specific to epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Med Life.* 2015; 8 (Spec Issue): 57–61.
51. Štulhofer Buzina D, Martinac I, Ledić Drvar D, Čeović R, Bilić I, Marinović B. The Most Common Cutaneous Side Effects of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors and Their Management. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2015; 23(4): 282-288.
52. Liu HB, Wu Y, Lv TF, Yao YW, Xiao YY, Yuan DM, et al. Skin Rash could Predict the Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor and the Prognosis for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2013; 8(1): e55128.
53. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical Management of EGFR Inhibitor Dermatologic Toxicities: The European Perspective. [Internet]. *Oncology (Williston Park).* 2007; 21(11 Suppl 5): 22-6. Dostupno na: <http://www.cancernetwork.com/oncology-journal/clinical-management-egfri-dermatologic-toxicities-european-perspective>
54. Rezaković S, Paštar Z, Bukvić Mokos Z, Pavliša G, Kovačević S. Erlotinib-induced Rosacea-like Dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2016; 24(1): 65-69.

55. Kähler C, Hassel JC, Heinzerling L, Loquai C, Mössner R , Ugurel S, et al. Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016; 14(7): 662-81.

8. ŽIVOTOPIS:

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Angela Perlić

Datum i mjesto rođenja: 14.05.1993., Zagreb

Adresa: Karlovačka cesta 7.a, 10 020 Zagreb

E- mail: angela.perlic@gmail.com

Rođena sam 14. svibnja 1993. u Zagrebu, gdje sam pohađala OŠ Savski Gaj, a nakon toga I. gimnaziju. Medicinski fakultet upisala sam 2011. godine. Tečno govorim engleski i francuski (B2 razina). Članica sam međunarodne udruge studenata medicine, CroMSIC Zagreb.