

# Biološka terapija u bolesnika s alergijskim kožnim bolestima

---

Matešić, Ela

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:446151>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ela Matešić**

**Biološka terapija u bolesnika s alergijskim kožnim  
bolestima**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za dermatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Medicinski fakultet Zagreb, uz mentorstvo prof.dr.sc. Suzane Ljubojević Hadžavdić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

**Popis kratica:**

AAS – engl. *angioedema activity score*

AD – atopijski dermatitis

AE-QoL – engl. *angioedema quality of life*

BTK – Brutonova tirozin kinaza

CSU – engl. *Chronic spontaneous urticaria*

CindU – engl. *Chronic induced urticaria*

CU – engl. *Chronic urticaria*

CU-QoL – engl. *Chronic urticaria quality of life*

DLQI – engl. *Dermatology Life Quality Index*

EASI – engl. *Eczema Aerea and Severity Index*

FcεRI – receptor visokog afiniteta za IgE

FDA – engl. *Food and Drugs Administration*

IGA – engl. *Investigators Global Assessment*

IgE – imunoglobulin E

ISGA – engl. *Investigator's Static Global Assessment*

JAK – Janus-kinaza

MCT – engl. *tryptase-positive mast cells*

MCTC - engl. *tryptase and chymase-positive mast cells*

RecA – recidivirajući angioedem

SCORAD - *SCORing Atopic Dermatitis*

UAS – engl. *Urticaria activity score*

UCT – engl. *Urticaria control test*

vIGA – engl. *Validated Investigator Global Assessment*

## **Sažetak**

### **Biološka terapija u bolesnika s alergijskim kožnim bolestima**

**Ela Matešić**

Kronične, alergijske kožne bolesti pogađaju velik broj ljudi diljem svijeta i često su refraktorne na prve linije liječenja. Postupnim otkrivanjem imunoloških mehanizama uključenih u patogenezu ovih bolesti, dolazi do stvaranja novih, ciljanih lijekova. Biološki lijekovi imaju važnu ulogu u liječenju kroničnih, kožnih bolesti poput kronične urtikarije i atopijskog dermatitisa. Atopijski dermatitis (AD) kronična je upalna bolest kože recidivirajućeg tijeka i složene etiopatogeneze. Pogađa djecu i odrasle, no češće se javlja u djece i čini najčešću upalnu, kožnu bolest dječje dobi. Liječenje AD-a uključuje brojne terapijske opcije koje se individualno određuju. Pacijenti s težim oblicima bolesti čine kandidate za liječenje biološkim lijekovima. Dupilumab je prvi biološki lijek odobren za liječenje srednje-teških i teških oblika AD-a, a od nedavno je odobren i JAK inhibitor baricitinib. Kronična urtikarija (CU) bolest je koja otežava svakodnevicu oboljelih i ponekad ne odgovara dobro na liječenje. Omalizumab, humanizirano monoklonalno anti-IgE antitijelo, biološki je lijek indiciran u pacijenata s teškim oblicima kronične spontane urtikarije (CSU) refraktornim na povišene četverostruke doze antihistaminika. Vrlo je učinkovit i siguran lijek. Ligelizumab, visoko-afinitetno, humanizirano, monoklonalno anti-IgE antitijelo, drugi je biološki lijek namijenjen liječenju CU koji je pokazao dobre rezultate u kliničkim istraživanjima. Brojni se biološki lijekovi trenutno ispituju u kliničkim istraživanjima sa svrhom buduće primjene u liječenju AD-a i CU-e. Vrlo je vjerojatno da će se uporaba bioloških lijekova u pacijenata s imunološki-posredovanim, kroničnim, dermatološkim bolestima doprinijeti učinkovitoj kontroli bolesti.

**Ključne riječi:** atopijski dermatitis, kronična urtikarija, biološki lijekovi

## **Summary**

### **Biologic therapy in the treatment of allergic skin disorders**

#### **Ela Matešić**

Chronic, allergic skin diseases affect great number of patients throughout the world and they are often refractory to first line treatment. As immunologic pathways involved in the pathogenesis of these diseases are being discovered, therapeutic agents targeting specific molecular pathways are being developed. Several biologic agents play important therapeutic roles for management of patients with chronic skin conditions such as chronic urticaria and atopic dermatitis. Atopic dermatitis (AD) is a chronic, inflammatory skin disease with a relapsing course and a complex etiopathogenesis. It affects both adults and children, but it occurs more frequently in children and it is the most common childhood inflammatory skin condition. The treatment of AD includes several therapeutic options. Patients with severe disease may benefit from novel third line therapy agents – biologics. Dupilumab was the first biologic drug approved to treat moderate to severe forms of AD and the second drug approved for the treatment of atopic dermatitis was Jak inhibitor baricitinib. Chronic urticaria (CU) is a very disabling condition, and it may be difficult to treat. Recently, the recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody, omalizumab, has become established as a third line treatment option for people with severe CU inadequately responsive to the above first line treatments. Its efficacy and excellent safety profile make it attractive. Another biologic drug, ligelizumab, a new high affinity humanized, monoclonal anti-IgE antibody, has also shown good results in clinical trials. Several biologic agents are currently under investigation in clinical trials and will possibly play an important therapeutic role for management of patients with CU and AD. It is likely that the therapeutic utility of biologic agents for patients with chronic, allergic, dermatologic disorders will expand in the future.

**Key words:** atopic dermatitis, chronic urticaria, biologic agents

## Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Kronična urtikarija.....	2
2.1. Klinička slika i podjela kronične urtikarije .....	2
2.2. Etiopatogeneza kronične spontane urtikarije .....	3
2.3. Procjena aktivnosti i kontrola kronične spontane urtikarije.....	5
2.3.1. Urticaria Activity Score.....	5
2.3.2. Angioedema Activity Score .....	6
2.3.3. Urticaria Control Test.....	7
2.3.4. Chronic Urticaria Quality of Life i Angioedema Quality of Life.....	8
2.4. Terapija kronične spontane urtikarije .....	8
2.4.1. Biološka terapija kronične spontane urtikarije.....	9
2.4.1.1. Omalizumab.....	9
2.4.1.2. Ligelizumab.....	13
2.4.1.3. Lirentelimab .....	15
2.4.1.4 Fenebrutinib.....	16
3. Atopijski dermatitis .....	17
3.1. Klinička slika .....	17
3.2. Etiopatogeneza .....	18
3.3. Procjena aktivnosti bolesti.....	20
3.3.1. SCORing Atopic Dermatitis.....	20
3.3.2. Eczema Area and Severity Index.....	21
3.3.3. Investigator's Global Assessment.....	21
3.3.4. Dermatology Life Quality Index.....	22
3.4. Terapija.....	22
3.4.1. Biološka terapija .....	24
3.4.1.1. Dupilumab.....	24
3.4.1.2. Nadolazeća biološka terapija .....	27
3.4.1.2.1. Tralokinumab .....	27
3.4.1.2.2. Lebrikizumab .....	27
3.4.1.2.3. Nemolizumab .....	28
3.4.1.2.4. Fezakinumab .....	28

3.4.1.2.5. Risankizumab .....	28
3.4.2. Inhibitori Janus kinaza .....	29
3.4.2.1. Baricitinib .....	29
3.4.2.2. Upadacitinib .....	30
3.4.2.3. Abrocitinib .....	30
3.4.2.4. Tofacitinib .....	31
3.4.2.5. Ruxolitinib .....	31
3.4.2.6. Delgocitinib .....	31
3.4.3. Krisaborol.....	31
4. Zaključak .....	33
5. Zahvale .....	34
6. Literatura: .....	35
7. Životopis.....	43





## 1. Uvod

Posljednje desetljeće obilježeno je brojnim dostignućima u liječenju upalnih kožnih bolesti biološkim lijekovima. Posebno se ističe uspjeh u terapiji upalnih dermatoza: atopijskog dermatitisa (AD), vulgarne psorijaze i kronične spontane urtikarije (CSU). Budući da se u podlozi prethodno navedenih bolesti nalaze brojne upalne stanice i medijatori poput citokina, kemokina i imunoglobulina, za liječenje se, kao najnovija skupina lijekova sve više počinju primjenjivati biološki lijekovi i JAK (Janus kinaza) inhibitori. Biološki lijekovi skupina su rekombinantnih proteina (protutijela ili fuzijski proteini), proizvedenih biološkim procesima kako bi specifično djelovali na upalne stanice, njihove produkte ili receptore. Terapijski učinak ostvaruju smanjenjem upalnog odgovora na način da utječu na broj, aktivaciju i funkciju upalnih stanica ili pak djelovanje citokina ili specifičnih antitijela. Biološki lijekovi indicirani su za liječenje težih oblika AD i CSU koji nisu regredirali na odgovarajuću lokalnu (AD) i sistemsku terapiju (AD i CSU) (1). Prvi biološki lijek koji je odobren za sistemsku primjenu u terapiji AD je dupilumab, a od nedavno je odobren i JAK inhibitor baricitinib. Za liječenje CSU jedini za sada odobreni biološki lijek je omalizumab. Imunološki mehanizmimi uključeni u patogenezu upalnih bolesti predmet su mnogih istraživanja i čine temelj stvaranja novih terapijskih opcija koje ciljaju specifične molekularne signalne puteve (2). Mnogi lijekovi (nemolizumab, tralokinumab, lebrikizumab, upadacitinib, ligelizumab, lirentelimab, fenebrutinib, CDX-0159) koji se u budućnosti planiraju koristiti u liječenju AD-a i CSU u fazama II i III kliničkih su ispitivanja (1,3).

## **2. Kronična urtikarija**

Urtikarija je monomorfna upalna dermatoza koju karakterizira pojava urtika, angioedema i različiti intenzitet svrbeža. Klinička klasifikacija urtikarija temelji se na etiologiji, trajanju i imunopatogenezi. Ovisno o trajanju simptoma, urtikarija se klasificira kao akutna i kronična (4). Potrebno je naglasiti da je urtikarija rijetko alergijske etiopatogeneze kako ju se često pogrešno klasificira. Kronični oblik urtikarije obilježavaju simptomi koji perzistiraju dulje od 6 tjedana, a prisutni su svaki ili gotovo svaki dan. S obzirom na etiologiju, kronična urtikarija dijeli se na kroničnu induciranu urtikariju (CindU) i kroničnu spontanu urtikariju (CSU). U induciranom obliku bolest je uzrokovana specifičnim stimulusom, a ukoliko uzrok nije poznat, radi se o kroničnoj spontanoj urtikariji. Unutar te skupine, 30-40% pacijenata ima prisutna autoantitijela, što sugerira autoimunu prirodu bolesti (5). Autoimunosni mehanizmi u kroničnoj spontanoj urtikariji imaju praktičnu terapijsku primjenu jer daju mogućnost imunomodulacijskog i imunosupresijskog liječenja (5). Prva linija lijekova koja se koristi u terapiji urtikarije su H1-antihistaminici druge generacije u jednostrukim dozama, a u pacijenta u kojih se četverostrukim dozama antihistaminika ne postigne uspjeh, preporuča se primjena biološke terapije (4). Omalizumab je jedini trenutno odobreni biološki lijek za liječenje kronične spontane urtikarije (4). Mnogi drugi biološki lijekovi poput ligelizumab, lirenelimaba, fenebrutiniba, CDX-0159 još uvijek su u fazi ispitivanja.

### **2.1. Klinička slika i podjela kronične urtikarije**

Kronična urtikarija (CU) je bolest kože obilježena pojavom urtika, angioedema ili njihovom kombinacijom u trajanju od 6 tjedana ili dulje. Urtike su oštro ograničene, edematozne kožne lezije koje se javljaju u najrazličitijim oblicima i veličinama. Blijedocrvene ili bjelkaste su boje i mogu izbiti na bilo kojem dijelu kože, pojedinačno ili u skupinama. Praćene su intenzivnim svrbežom (4). Angioedem je otekлина na mjestima gdje se nalazi rahlo vezivo (vjeđe, usnice, veliki zglobovi, spolovilo i drugo). Urtike su prolazne prirode, najčešće se povlače unutar 24 sata, za razliku od angioedema čiji simptomi mogu biti prisutni i do 72 sata (4). Procjenjuje se da od CU boluje 0.5% do 1% ukupne populacije

(6) Pojedincima s umjerenom do teškom kliničkom slikom vrlo je narušena kvaliteta života i usporediva je s kvalitetom života pacijenata koji boluju od teških oblika ishemijske bolesti srca (6).

Prema trenutno važećim smjernicama (4) CU se klasificira u dvije skupine: kroničnu spontanu urtikariju (CSU) i kroničnu inducibilnu urtikariju (CindU). Uzrok nastanka simptoma CSU je nepoznat, a potencijalnim precipitirajućim faktorima CSU smatraju se infekcije, intolerancija određene hrane ili lijekova, aktivacija koagulacijske kaskade, genetska predispozicija, autoimuna podloga, a u rijetkim slučajevima alergije (hrana, lijekovi, ubodi insekata) (7). Unutar skupine CindU, simptomatski dermografizam, urtikarija inducirana hladnoćom ili toplinom, urtikarija na pritisak i solarna urtikarija, te vibracijski angioedem definirani su kao fizikalna urtikarija. Nefizikalnu podskupinu CindU čine kolinergijska i kontaktna urtikarija, te urtikarija na vodu (7). CSU i CindU mogu istovremeno postojati u istog pacijenta. Unutar obje navedene skupine opisane su brojne fenotipske varijacije. Poznavanje specifičnosti kliničkih prezentacija pojedinih subtipova CU može pomoći u stvaranju individualiziranog plana liječenja, a time poboljšati kontrolu simptoma bolesti i kvalitetu života pacijenata s CU (8).

## **2.2. Etiopatogeneza kronične spontane urtikarije**

U posljednje vrijeme mnogo se istražuju poremećaji na staničnoj i molekularnoj razini u svrhu boljeg razumijevanja patofiziologije CU. Brojna saznanja u tom području otvaraju mogućnosti razvoja novih ciljanih lijekova. Smatra se da karakteristični simptomi CU nastaju kao posljedica degranulacije mastocita. Iz mastocitnih granula oslobađaju se upalni medijatori (histamin, proteaze, citokini, prostaglandini, leukotrijeni) koji uzrokuju vazodilataciju i povećanu propusnost krvnih žila s posljedičnim razvojem intersticijalnog edema, a također i stimulaciju osjetnih, živčanih vlakana u koži, što u rezultira oteknućem, crvenilom i svrbežom. (9) Biopsije kožnih lezija pokazuju pojačanu ekspresiju endotelijalnih adhezijskih molekula, pojačano lučenje neuropeptida i faktora rasta, te miješani, upalni, perivaskularni infiltrat varijabilnog intenziteta koji se sastoji od neutrofila, eozinofila, bazofila, makrofaga i T stanica. (4,9) Smatra se da su mastociti i bazofili stanice dominantno uključene u patofiziologiju CSU. Uloga drugih upalnih stanica

poput eozinofila smatra se također bitnom, ali još uvijek se istražuje. Postoje dva tipa mastocita, MC<sub>T</sub> (engl. tryptase-positive mast cells) and MC<sub>TC</sub> (engl. tryptase and chymase-positive mast cells). Razlikuje ih sadržaj granula i čimbenici koji potiču njihovu aktivaciju, osim toga, prisutni su u različitim tkivima u tijelu. MC<sub>T</sub> locirani su pretežno u sluznicama probavnog sustava, pluća i nosa, dok se MC<sub>TC</sub> nalaze uglavnom u koži i gastrointestinalnoj podsluznici. Više od 99% mastocita u koži osoba s CSU čine MC<sub>TC</sub> mastociti (9). Aktivacija ovisna o IgE stimulaciji, zajednička je osobina oba tipa mastocita, a karakterizira ju križno vezanje antitijela igE na visokoafinitetni IgE receptor na njihovoj površini. Takvo vezanje uzrokuje niz unutarstaničnih signalnih kaskada koji vode aktivaciji mastocita i otpuštanju upalnih medijatora. Zanimljivo je da se MC<sub>TC</sub> mastociti mogu aktivirati i alternativnim putem neovisnim o vezanju IgE za FcεRI, što potencijalno dodatno pridonosi razvoju CSU (9). Bazofili i eozinofili se također smatraju uključenima u patogenezu CSU. Poput mastocita, i bazofili na svojoj površini imaju visokoafinitetni receptor za IgE i aktiviraju se nakon što se IgE križno veže na FcεRI. Bazopenija je karakteristična pojava koja se nalazi u pacijenata s aktivnom bolešću, a povlači se remisijom bolesti. Uzrok bazopenije je nepoznat, ali smatra se da bazopenija nastaje kao posljedica migracije bazofila iz krvi u kožne lezije. Bazopenija je jedan od kriterija kojim se u sklopu UAS-a (engl. urticaria activity score) procjenjuje aktivnost bolesti (9). Osim bazopenije, u pacijenata s CSU primijećena je i eozinopenija(10). Histološkim analizama biopsija kožnih promjena (urtika) primijećen je povećan broj eoziofila u lezijama, kao i koži bez lezija, te se smatra da je potencijalni mehanizam opadanja broja eozinofila krvi nakupljanje eozinofila u koži pacijenata tijekom aktivnih perioda bolesti (10). Smatra se da eozinofili doprinose razvoju simptoma urtikarije na nekoliko načina. Degranulacijom u tkivima otpuštaju citokine i proteine koji direktno potiču sazrijevanje i aktivaciju mastocita. Također, eksprimiranjem pojedinih molekula poput tkivnog faktora mogu posredno pridonijeti aktivaciji mastocita. Poznato je da je nakupljanje eozinofila na mjestima alergijske upale potaknuto IL-5 kojeg luče Th2 limfociti, te su s obzirom na taj mehanizam proizvedeni anti-IL-5 lijekovi poput mepolizumaba, reslizumaba i benralizumaba koji su u kliničkim studijama pokazali dobre rezultate u reduciranju simptoma CSU, no potrebna su dodatna istraživanja da bi se dokazala njihova djelotvornost (10).

### **2.3. Procjena aktivnosti i kontrola kronične spontane urtikarije**

Urtikarija je dermatosa obilježena značajnom fluktuacijom simptoma na dnevnoj bazi i trenutno ne postoje markeri za objektivnu procjenu aktivnosti bolesti. Procjena simptoma i praćenje ishoda bolesti moguće je napraviti isključivo putem standardiziranih upitnika koje pacijenti sami ispunjavaju uz prethodnu edukaciju kako bi prikupljene informacije bile što relevantnije (11). Prije postavljanja dijagnoze kronične urtikarije potrebno je učiniti nekoliko bitnih koraka. Nezamjenjivu ulogu ima detaljno učinjen klinički pregled i iscrpno uzeta anamneza pacijenta s ciljem identifikacije potencijalnih precipitirajućih faktora i podležećih uzroka bolesti, ukoliko ih je moguće dokazati. Osim urtikarije, mnoge druge bolesti mogu se prezentirati angioedemom i/ili urtikama, stoga ključan korak u dijagnostičkom postupku čini isključivanje diferencijalnih dijagnoza. Kada se ustanovi da se radi o CSU, tada je potrebno procijeniti status aktivnosti bolesti (4).

Početnu procjenu aktivnosti bolesti, kvalitete života i kontrole bolesti neophodno je učiniti radi pružanja boljeg uvida o utjecaju bolesti na kvalitetu života pacijenata, te da bi se dobile informacije na kojima se temelje odluke o daljnjim koracima koji će se poduzeti u svrhu liječenja. Navedeni postupci procjene rade se pomoću sljedećih upitnika: UAS AAS (engl. angioedema activity score), CU-Q2oL (engl. chronic urticaria quality of life), AE-QoL (engl. angioedema quality of life), UCT (engl. urticaria control test) (4).

#### **2.3.1. Urticaria Activity Score**

UAS je jedinstven i jednostavan sustav bodovanja simptoma i čini zlatni standard za određivanje statusa aktivnosti bolesti u pacijenata s CSU. Postoje dvije verzije UAS-a koje se primjenjuju u svakodnevnoj medicinskoj praksi i kliničkim studijama te služe za vrednovanje simptoma urtikarije tijekom 7 uzastopnih dana: UAS7 (ispunjavanje upitnika 1x dnevno), i UAS7<sub>TD</sub> (ispunjavanje upitnika 2x dnevno). Parametri koji se evaluiraju su broj kožnih eflorescencija (urtika) i intenzitet svrbeža. Završetkom sedmodnevnog praćenja vrijednosti dobivene svakog pojedinog dana zbrajaju se i dokumentiraju (4,12).

Dnevni zbroj vrijednosti intenziteta svrbeža i broja urtika zasebno boduje se od 0 (nema urtika, nema svrbeža) do 3 (mnogobrojne urtike, vrlo intenzivan svrbež), te se bolest s

obzirom na dobiveni zbroj bodova dijeli u tri kategorije: blagi, srednje težak i teški oblik. Dnevni maksimalni zbroj vrijednosti za oba kriterija iznosi 6, što znači da tjedni maksimum iznosi 42 boda. Obje verzije kategoriju intenziteta svrbeža boduju na sljedeći način: 0 bodova (odsustvo svrbeža), 1 bod (blagi svrbež), 2 boda (umjereni svrbež), 3 boda (intenzivan svrbež) (12,13). UAS7 i UAS7<sub>TD</sub> različito boduju kategoriju koja se odnosi na broj urtika. UAS7 daje 0 bodova za odsutnost urtika, 1 bod za prisutnost manje od 20 urtika, 2 boda za 20-50 urtika i 3 boda za prisutnost više od 50 urtika po danu (12,13). UAS7<sub>TD</sub> istu kategoriju boduje na sljedeći način: 0 bodova (odsutnost urtika), 1 bod (1-6 urtika/12h), 2 boda (7-12 urtika/12h), 3 boda (više od 12 urtika/12h) (12,13).

Obje verzije UAS-a imaju visoku pouzdanost, valjanost i osjetljivost u procjeni aktivnosti kronične urtikarije (12). Hawro i suradnici (11,12) proveli su istraživanje na 130 pacijenata oboljelih od kronične urtikarije koji su tijekom određenog vremena praćenja ispunjavali UAS7 i UAS<sub>TD</sub> sa svrhom uspoređivanja njihovih rezultata. Na temelju dobivenih podataka zaključili su da rezultati obje verzije snažno koreliraju i da su bodovni rasponi za sve tri razine aktivnosti bolesti (blaga, umjereni, teška) usporedivi (11,12). Zbroj bodova svake od triju razina aktivnosti bolesti dobiven s UAS7 bio je nešto niži nego vrijednosti dobivene UAS7<sub>TD</sub>-om, a jedine, iako male, statistički značajne razlike između dvaju verzija bodovnih sustava bile su prisutne u skupini pacijenata s teškim oblikom bolesti, a razlog tome je u većem intenzitetu svrbeža u večernjim satima, čemu je onda i pridodan veći broj bodova (11,12).

### 2.3.2. Angioedema Activity Score

AAS je upitnik preporučan za korištenje od EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (engl. European Academy of Allergology and Clinical Immunology, the Global Allergy and Asthma European Network, the European Dermatology Forum and the World Allergy Organization) smjernica koje služi procjeni aktivnosti bolesti u pacijenata s kroničnom urtikarijom koji se prezentiraju recidivirajućim angioedemom (14).

AAS se sastoji od 5 pitanja, a pacijenti na svako pitanje imaju 4 ponuđena odgovora. Ovisno o odabranom odgovoru, pitanja se pojedinačno boduju na skali od 0 do 3. Minimalni dnevni zbroj bodova je 0, a maksimalni 15, pri čemu broj bodova korelira sa

stupnjem aktivnosti bolesti : mali zbroj sugerira nisku aktivnost, a veći zbroj predstavlja visoku aktivnost bolesti (14,15). Postoji nekoliko verzija AAS-a: AAS7, AAS28, AAS84. Opisuju aktivnost bolesti tijekom 7, 28 i 84 uzastopna dana (14,15).

Zaključno, AAS se u studijama (14,15) pokazao kao valjan i pouzdan instrument za određivanje aktivnosti bolesti u pacijenta s recidivirajućim angioedemom (RecA). Dizajniran je poput dnevnika za bilježenje simptoma u kliničkim studijama, no, pokazalo da bi također bio koristan u kliničkoj praksi zbog svoje jednostavnosti za uporabu i kratkog vremena koje je potrebno da ga se ispuni. AAS u kombinaciji s upitnikom AE-QoL predstavlja vrijedan instrument za prikupljanje relevantnih podataka o RecA, te će zbog jednostavnosti uporabe i mogućnosti standardizacije dobivenih podataka potaknuti daljnja klinička istraživanja u području RecA (15).

### 2.3.3. Urticaria Control Test

UCT vrijedno je sredstvo koje se koristi u evaluaciji statusa bolesti u pacijenata koji boluju od urtikarije. Razvijeno je i validirano u svrhu određivanja razine kontrole svih oblika kronične urtikarije(CSU i CindU)(4).

Upitnik je dostupan u dva oblika: duži oblik (UCTlg) koji sadrži 8 pitanja i kraći oblik (UCTsh) s 4 pitanja (16). Ustanovljeno je da rezultati oba oblika UCT-a snažno koreliraju, no, u istraživanjima i kliničkoj praksi češće se primjenjuje kraća verzija zbog svoje praktičnosti (16). UCT retrosektivni je upitnik koji odražava stanje bolesti nakon prethodna 4 tjedna praćenja (16).

Svakom postavljenom pitanju u UCT-u dodjeljuje se od 0 do 4 boda, pri čemu bodovni raspon u UCTsh iznosi 0 do 16, a u UCTlg iznosi 0 do 32 (16). Veći broj bodova indicira bolju kontrolu bolesti(16). UCT jasno definira graničnu vrijednost između kategorije „dobro kontrolirane bolesti“ i „loše kontrolirane bolesti“, a ona iznosi 12 (od 16 mogućih bodova). Rezultati dobiveni UCT-om pomažu u donošenju daljnjih odluka o liječenju (4).



#### 2.3.4. Chronic Urticaria Quality of Life i Angioedema Quality of Life

CU-Q2oL poseban je upitnik koji služi evaluaciji kvalitete života pacijenata oboljelih od kronične urtikarije. Sastoji se od 23 pitanja koja odražavaju 6 komponenti kvalitete života. Upitnik je inicijalno razvijen u Italiji, a kasnije je validiran i u drugim zemljama (17).

AE-QoL validiran je upitnik razvijen u svrhu procjene kvalitete života pacijenata s rekurentnim angioedemom u sklopu kronične urtikarije (18).

Aktivnost i kontrola bolesti te utjecaj bolesti na kvalitetu života pacijenata s kroničnom urtikarijom trebali bi biti procijenjeni tijekom prvog i svakog sljedećeg posjeta liječniku validiranim instrumentima poput UAS-a, AAS-a, UCT-a, CU-Q2oL-a i AE-QoL-a u svrhu dobivanja kvalitetnih i relevantnih podataka koji pomažu liječnicima u donošenju odluka o daljnjim terapijskim postupcima. Treba imati na umu da se različiti instrumenti primjenjuju u različitim fazama procjene, primjerice UAS predstavlja sredstvo za prospektivnu procjenu bolesti, dok se UCT primjenjuje za retrogradnu evaluaciju stanja (4). Pravovremena i adekvatna procjena stanja bolesti u pacijenata oboljelih od kroničnih oblika urtikarije ubrzava proces donošenja odluka o liječenju, a time pridonosi i bržem olakšavanju simptoma bolesti koji uvelike ograničavaju pacijente u svakodnevnom životnim aktivnostima.

#### 2.4. Terapija kronične spontane urtikarije

Terapija urtikarije zasniva se na tri linije liječenja preporučene u smjernicama (4). Prva linija liječenja CSU zasniva se na peroralnoj primjeni nesedirajućih H1-antihistaminika. Ukoliko se jednostrukim dozama antihistaminika ne postigne regresija urtika, sljedeću liniju liječenja čini podizanje doze antihistaminika do maksimalno 4 puta dnevno od početno primjenjivane doze (4). Treća linija liječenja primjenjuje se u pacijenata koji neadekvatno reagiraju na prvu i drugu liniju liječenja, a nju čini primjena biološkog lijeka omalizumaba uz nastavak peroralne primjene antihistaminika (4). Pacijentima koji unatoč primjeni omalizumaba i antihistaminika i dalje imaju urtikariju, preporuča se terapija ciklosporinom i leukotrijenima (4,19). Ukoliko bolesnik, u bilo kojoj fazi liječenja ima pogoršanje urtikarije, savjetuje se kratkotrajno primjenjivanje sustavnih kortikosteroida. Ciljevi terapije određene smjernicama su postizanje potpune kontrole nad simptomima

bolesti. U mnogih pacijenata postiže se zadovoljavajuća kontrola bolesti, no postoje i pacijenti u kojih se odgovarajući terapijski odgovor na dostupne lijekove ne postiže, stoga je potrebno osmisliti nove lijekove.

#### 2.4.1. Biološka terapija kronične spontane urtikarije

##### 2.4.1.1. Omalizumab

Omalizumab je biološki lijek koji se kao treća linija terapije preporučuje za primjenu u pacijenata s teškim oblicima CSU ukoliko se primjenom prve i druge linije terapije prema smjernicama ne postigne zadovoljavajuća kontrola bolesti (4). Omalizumab je rekombinantno, humanizirano, monoklonalno anti-IgE antitijelo i jedini je biološki lijek trenutno odobren za liječenje CSU u pacijenata starijih od 12 godina koji imaju recidivirajuću urtikariju unatoč povećanim, četverostrukim dozama antihistaminika(6). Razvoj i primjena omalizumaba temeljena je na činjenici da u patogenezi urtikarije važnu ulogu imaju IgE antitijela i njihovi visokoafinitetni receptori na površini mastocita i bazofila. Djelovanje omalizumaba temelji se na sprječavanju vezanja IgE na FcεR receptor na površini ciljnih stanica što rezultira smanjenom ekspresijom receptora, a time i izostankom degranulacije i oslobađanja medijatora upale. Omalizumab se kao monoklonsko antitijelo selektivno veže na C3 domenu teškog lanca IgE koje čini mjesto kojim bi se IgE trebao vezati za FcεRI , te na taj način smanjuje razinu slobodno cirkulirajućeg IgE u serumu (6). Budući da vezanje IgE-a na FcεRI receptor određuje razinu ekspresije površinskog FcεRI, smanjuje se FcεRI ekspresija na površinama upalnih stanica (mastocita i bazofila) (19,20).

Terapija omalizumabom rezultira značajnim smanjenjem aktivnosti bolesti i poboljšanjem kvalitete života velikog broja pacijenata. Učinkovitost omalizumaba povezuje se sa smanjenjem ekspresije FcεRI na mastocitima i bazofilima (21). Prediktivne čimbenike odgovora na omalizumab proučavali su Marzano i suradnici (21) u svojoj studiji koju su proveli na kohorti od 470 ispitanika, pri čemu su zaključili da su visoke inicijalne vrijednosti IgE-a dobar prognostički čimbenik za adekvatan odgovor na omalizumab, dok vrijednosti D-dimera nisu od velikog prognostičkog značaja. Također je zanimljiv podatak

do kojeg su Asero i Marzano došli u prethodno objavljenim studijama (22), naime, pokazalo se da su se u skupini pacijenata koji su dobro reagirali na omalizumab razine d-dimera spustile na normalnu razinu skupa s povlačenjem simptoma bolesti, a u skupini pacijenata koji nisu odgovorili na lijek se nisu promijenile razine d-dimera (22). Podatci dobiveni prethodno spomenutim studijama upućuju na potencijalan učinak omalizumaba na koagulacijsku aktivaciju i razgradnju fibrina u pojedina s CSU, no potrebno je provesti još istraživanja u svrhu dobivanja relevantnih podataka (20). Osim laboratorijskih parametara, visoki zbroj bodova na inicijalnoj procjeni statusa aktivnosti bolesti UAS7 upitnikom ukazuje na veću mogućnost recidiva bolesti (21).

Omalizumab je lijek pogodan za dugotrajnu primjenu, te je učinkovit i u liječenju recidiva bolesti nakon prekida terapije (4). U liječenju CU učinkovit je u dozama od 150-300 mg mjesečno, pri čemu je doziranje neovisno o razini ukupnog IgE-a u serumu (kao što je slučaj kod liječenja astme)(4). Smjernice za liječenje CSU preporučuju primjenu doze od 300 mg svaka četiri tjedna (4). Odobrene doze i trajanje liječenja variraju između različitih država(4). Lijek primjenjuje isključivo zdravstveni djelatnik, supkutanom injekcijom u deltoidno područje, ili područje bedara ukoliko postoji kontraindikacija za primjenu u deltoidno područje (20).

Kaplan i suradnici (23) napravili su studiju provedenu u tri faze čiji su rezultati ilustrirali spektar mogućih odgovora na terapiju omalizumabom u pacijenata oboljelih od CSU. Naime, 975 sudionika randomizirali su u tri skupine, pri čemu su sudionici svaka 4 tjedna dobivali omalizumab u različitim dozama ili placebo (23). Sudionici u prvoj skupini dobivali su 75, 150 ili 300 mg omalizumaba ili placebo u trajanju od 24 tjedna (23). Sudionicima u drugoj skupini omalizumab i placebo primjenjivani su na isti način, ali u trajanju od 12 tjedana (23). Sudionici koji su pripadali trećoj skupini primali su omalizumab u dozi od 300 mg ili placebo u trajanju od 24 tjedna (23). Odgovor na liječenje procjenjivali su pomoću upitnika UAS7 koji je omogućio razlikovanje dobro dobro-kontrolirane urtikarije (UAS7 manje ili jednako 6) i potpuno povlačenja simptoma urtikarije (UAS7=0). Odgovori na terapiju bili su ovisni o primijenjenoj dozi, pri čemu je najbolji odgovor na terapiju omalizumabom zabilježen u skupinama pacijenata koji su primali 300 mg omalizumaba (23). Prosječno vrijeme potrebno za postizanje dobro kontrolirane bolesti (UAS7≤6)

nakon 12 tjedana aktivnog praćenja u drugoj skupini iznosilo je 8, 7 i 3 tjedna za podskupine koje su primale 75, 150, 300 mg, a prosječno vrijeme potrebno za postizanje potpune regresije simptoma urtikarije ( $UAS7=0$ ) iznosilo je 8 tjedana u podskupini pacijenata koji su primali 300 mg omalizumaba (23). Manje od 50% sudionika koji su primali niže doze od 300 mg omalizumaba tijekom 12 tjedana pokazalo je kompletan odgovor (23). U periodu od 24 tjedna aktivnog praćenja prosječno vrijeme potrebno za postizanje  $UAS7 \leq 6$  iznosilo je 6 i 11 tjedana za doze 300mg i 150mg (23). Sudionici koji su primali 75mg u vrlo su malom broju pokazali dobru kontrolu bolesti. Prosječno vrijeme potrebno za postizanje  $UAS7=0$  tijekom 24 tjedna za sudionike koji su primali 300 mg omalizumaba iznosilo je 12 do 13 tjedana. Manje od 50% sudionika koji su primali niže doze omalizumaba postigli su potpunu kontrolu bolesti. Zaključno, potpuni odgovor na terapiju i dobra kontrola bolesti kod nekih je pacijenata postignuta relativno brzo (unutar 4 tjedna praćenja), a neki pacijenti postupno su razvijali odgovor na liječenje tijekom 24 tjedna(23). Dakle, neki pacijenti odgovorili su na terapiju već nakon prve primjene lijeka, dok je nekima trebalo puno dulje da odgovore na lijek. S obzirom na prethodno navedene činjenice, razlikuju se dva tipa odgovora na omalizumab: rani odgovor (unutar 4 tjedna) i kasni odgovor (nakon 3 mjeseca), stoga, zbog postojanja mogućnosti da pacijenti kasno odgovore na omalizumab, terapiju ne bi trebalo prekidati prije 3. doze lijeka (prije dvanaestog tjedna).

Farmakokinetika i farmakodinamika omalizumaba slična je kao u pacijenata koji su ga primali zbog liječenja astme. Vršne koncentracije omalizumaba postižu se 7 do 8 dana nakon subkutane primjene, a proporcionalne su primijenjenoj dozi(24). Poluvijek eliminacije omalizumaba iznosi 19 do 22 dana, a klirens lijeka iznosi 240 ml/24h (24). Spori poluvijek eliminacije rezultat je spore degradacije u jetrenom retikuloendotelnom sustavu i sinusoidalnim epitelijalnim stanicama. Također, dio lijeka izlučuje se intaktan putem žući (24,25).

Osim u liječenju CSU, omalizumab je odobren za liječenje srednje teških do teških oblika astme u SAD-u, te teških oblika astme u EU (20), pri čemu temeljnu razliku u primjeni lijeka čini to što se doza omalizumaba u pacijenata s astmom prilagođava ovisno u razini serumskog IgE i tjelesnoj težini pacijenta (25) Omalizumab se pokazao korisnim i u

liječenju CindU (4). Maurer i suradnici (26) u svojoj studiji dokazali su njegovu djelotvornost u liječenju specifičnih oblika CindU poput urtikarije na hladnoću, solarne urtikarije, te simptomatskog dermografizma. Usprkos tome što se omalizumab pokazao djelotvornim u liječenju CindU i što broj prikaza slučajeva koji dokazuju njegovu učinkovitost raste, omalizumab se i dalje ne nalazi u službenim smjernicama kao preporučeni terapijski izbor za liječenje CindU (27). U studiji koju su proveli Chicharro i suradnici (27) pokazalo se da su pacijenti koji su imali najviše koristi od terapije omalizumabom pojedinci koji su imali simptomatski dermografizam i urtikariju na pritisak, pri čemu je kompletan odgovor na terapiju postignut u 87.5% slučajeva dermografizma, i 76% slučajeva urtikarije na pritisak (27). Omalizumab se pokazao najmanje učinkovit kod pacijenata sa solarnom urtikarijom, a kod njih je postotak potpunog odgovora na terapiju iznosio 62,5% (27). Također, ni jedan od prikazanih slučajeva u prethodno spomenutom istraživanju nije pokazao značajnih nuspojava (27). Korištenje omalizumaba kao dodatak imunoterapiji pokazalo je obećavajuće rezultate u određenim alergijskim stanjima poput astme, alergijskog rinitisa, reakcije preosjetljivosti na otrove opnokrilaca i alergije na hranu, posebice u smanjenju broja nuspojava(28). Omalizumab se može koristiti u posebnih skupina pacijenata kao što su pacijenti s komorbidnim malignitetom, kod kojih se može koristiti paralelno s drugim biološkim lijekovima.

Među najčešće prijavljivanim nuspojavama liječenja CSU omalizumabom su crvenilo i oteknuće na mjestu primjene subkutane injekcije, glavobolja, bol u zglobovima, infekcije gornjih dišnih puteva, mučnina, umor (20,29). Najčešće, iako vrlo rijetko opisane alergijske reakcije na omalizumab čine angioedem ždrijela ili jezika, bronhospazam, hipotenzija, sinkopa, urtikarija (20). Najozbiljnija nuspojava primjene omalizumaba je nastanak anafilaktične reakcije koja se najčešće razvija unutar 2 sata od primjene omalizumaba, a prezentira se kliničkim znakovima urtikarije, oticanja ždrijela ili jezika (24). Tonacci i suradnici (30) ispitivali su utjecaj omalizumaba na CindU i primjetili su pojavnost sličnih nuspojava kao u liječenju CSU pri čemu su u 14% pacijenata zabilježili sljedeće nuspojave tijekom trajanja liječenja: suspektne alergijske reakcije, gastrointestinalne simptome, reakcije na mjestu primjene lijeka, pogoršanje urtikarije, glavobolje, vrtoglavice, artritis i umor. Sve navedene nuspojave bile su reverzibilne.

#### 2.4.1.2. Ligelizumab

Terapijske mogućnosti liječenja CSU značajno su unaprijeđene uvođenjem omalizumaba, no usprkos njegovoj učinkovitosti u velikog broja pacijenata, i dalje postoje pojedinci u kojih željeni terapijski odgovor izostaje, stoga, za pacijente u kojih terapija omalizumabom ne daje odgovarajući uspjeh, potrebno je u budućnosti razviti nove biološke lijekove. Mnogi lijekovi u završnim su fazama kliničkih ispitivanja, a posebnu pozornost mnogih istraživača privukao je biološki lijek ligelizumab.

Ligelizumab (QGE031) potpuno je humano, monoklonalno IgG1 antitijelo koje se visokim afinitetom veže na Cε3 domenu IgE antitijela (31). Još uvijek se ne nalazi na popisu službenih smjernica, no rezultati provedenih studija su obećavajući, stoga se u budućnosti planira koristiti u liječenju CSU (32). Mehanizam djelovanja ligelizumaba temelji se na njegovoj sposobnosti vezanja na slobodne IgE molekule čime se onemogućava vezanje IgE-a na receptore na mastocitima i bazofilima te posljedično inhibira oslobađanje upalnih medijatora što u konačnici rezultira izostankom kliničkih simptoma bolesti. U usporedbi s omalizumabom, u *in vitro* uvjetima ligelizumab se veže 40 do 50 puta jačim afinitetom na humani IgE, a također je djelotvorniji u blokiranju IgE-ovisne degranulacije mastocita (6,33).

Primjena ligelizumaba vrši se supkutanom injekcijom, a vršne koncentracije u serumu nakon takvog načina primjene postižu se približno nakon 4 dana (33). Očekivana bioraspoloživost je >80% (33). Ligelizumab se iz organizma eliminira unutarstaničnim katabolizmom, primarno degradacijom u lizosomima. S obzirom na navedeni mehanizam eliminacije, ne očekuje se da bi bolesti bubrega ili jetre trebale predstavljati kontraindikaciju za primjenu ligelizumaba. Do sada, farmakokinetika ligelizumaba nije ispitana u posebnim skupinama pacijenata podijeljenim po spolu, dobi, te po prisutnosti bolesti bubrega ili jetre. Također, s obzirom da jetreni enzimi nisu uključeni u eliminaciju monoklonalnih antitijela, farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima čiji metabolizam ide preko jetrenih enzima se ne očekuju. Rezultati predkliničkih toksikoloških pokusa na životinjama još nisu objavljeni, no s obzirom da se ligelizumab sastoji od prirodnih

aminokiselina i ne sadrži nikakvih sintetskih ili neproteinskih sastavnica, ne očekuje se genotoksičnost koja bi proizašla iz interakcije lijeka s DNA.

Najčešće nuspojave vezane uz ligelizumab iritacija je na mjestu primjene lijeka, glavobolja i infekcije gornjeg dijela respiratornog sustava (32,33). U studijama provedenim na više od 900 pacijenata, za sada nije zabilježen ni jedan fatalni ishod ni druge značajne nuspojave koje bi buduću primjenu ligelizumaba dovele u pitanje (32,33). Utjecaj ligelizumaba na plodnost i trudnoću nije evaluirana u ljudi, također nije poznato izlučuje li se ligelizumab u humanom mlijeku (33).

Maurer i suradnici 2019. godine objavili su prvu studiju o korištenju ligelizumaba u liječenju CSU (32). Ova multicentrična, randomizirana, dvostruko-slijepa, placebom kontrolirana studija u trajanju od 20 tjedana ispitala je odgovore ljudi s CSU na različite doze ligelizumaba pri čemu je utjecaj pojedinih doza lijeka na bolest uspoređen sa standardnom dozom omalizumaba (34). U studiji je sudjelovalo 382 pacijenta u dobi od 18 do 75 godina koji boluju od CSU koja je neadekvatno kontrolirana prvom i drugom linijom terapije preporučenom u smjernicama (4,34). Neki od kriterija za uključanje pacijenata u studiju bili su dijagnosticirana CSU refraktorna na antihistaminike i antagoniste receptora leukotriena, zbroj bodova na UAS7  $\geq 16$  7 dana prije randomizacije, isključena prethodna izloženost omalizumabu ili ligelizumabu, prisutnost drugih kožnih bolesti obilježenih kroničnim svrbežom (32,34).

U fazi 2b istraživanja koja je služila pronalasku doze ispitivanog lijeka, randomiziranim sudionicima studije supkutano su primjenjivali ligelizumab u dozama od 24 mg, 72 mg ili 240 mg, omalizumab u dozi od 300 mg, ili placebo, svaka 4 tjedna u tijekom 20 tjedana, ili samo jednu dozu od 120mg ligelizumaba (32). Aktivnost bolesti procjenjivana je standardiziranim upitnicima koji odražavaju tjedni zbroj bodova dobivenih na račun pojavnosti simptoma. Krajem dvanaestog tjedna istraživanja, uspješnosti terapije procijenjena je rezultatima dobivenim pomoću prethodno navedenih upitnika. Glavna svrha studije bila je utvrditi koja je doza ligelizumaba potrebna za postizanje kompletne kontrole nad simptomima bolesti (UAS7=0) (32).

Krajem dvanaestog tjedna, potpuna kontrola nad simptomima postignuta je u 30%, 44% i 40% sudionika kojima je jednom mjesečno primjenjivan ligelizumab u dozi od 24 mg, 72

mg i 240 mg (32). U skupini koja je primala omalizumab u standardnoj dozi od 300 mg, kompletna kontrola simptoma postignuta je u 26% slučajeva, a u skupini koja je primala placebo, potpuna kontrola simptoma nije postignuta (0%) (34). Zanimljivo je da je veza između doze i odgovora na grafičkom prikazu pokazala plato na 72 mg lijeka, i daljnje poboljšanje nije primijećeno s dozom od 240mg (33). U odvojenom dijelu studije, u sudionika kojima je ligelizumab administriran samo u jednom navratu u dozi od 120 mg, povoljan utjecaj lijeka na simptome bolesti potrajao je 8 tjedana (34). Prosječno vrijeme potrebno za ponovnu pojavu simptoma bolesti nakon prekida terapije iznosilo je 3, 4 i 10.5 tjedana nakon posljednje doze ligelizumaba od 24 mg, 72 mg i 240 mg (34). Tijekom dvanaest tjedana aktivnog praćenja nuspojave u vidu bolnosti na mjestu primjene lijeka češće su primijećene u sudionika koji su primali više doze ligelizumaba (72 mg i 240 mg) (34).

Zaključno, rezultati studije pokazali su da je ligelizumab djelotvoran u liječenju srednje teških i teških oblika CSU (32). Također je dokazano da lijek pokazuje odgovor ovisan o primijenjenoj dozi (32). U dozama jednakim ili većim od 72 mg pokazao se djelotvorniji u usporedbi s omalizumabom (32). Također, ukoliko se primjenjuje u dozama većim od 72 mg, potencijalnu prednost ligelizumaba u odnosu na omalizumab čini veći vremenski razmak između injekcija, no potrebno je provesti još studija koje će utvrditi točan režim doziranja, sigurnost te odnos cijene i koristi terapije.

#### 2.4.1.3. Lirentelimab

Lirentelimab (AK002) je humanizirano, nefukolizirano, monoklonalno IgG1 antitijelo usmjereno protiv molekule Siglec-8 (9,35). Sigleci (engl. sialic acid immunoglobulin-like lectins) su proteinske molekule koje se dominantno nalaze na površinama stanica imunološkog sustava, a imaju ulogu transmembranskih proteina. Siglec-8 je inhibitorski receptor koji pripada CD-33 imunoglobulinskoj superobitelji, specifičnoj po sadržaju tirozinskih motiva u intracitoplazmatskom dijelu receptora, što upućuje na specifičnost njihove uloge u staničnoj signalizaciji (9,36). Siglec-8 selektivno na svojim površinama izražavaju mastociti, eozinofili, te u nešto manjoj mjeri i bazofili(36). Djelovanje lirentelimaba trenutno je predmet kliničkih istraživanja , a u fazama I i II kliničkih studija



pokazao se djelotvornom u inhibiciji aktivacije mastocita i smanjenju broja eozinofila (35). Lirentelimab se u budućnosti namjerava koristiti u liječenju bolesti posredovanih mastocitima i eozinofilima, uključujući CSU, eosinofilni gastritis, indolentnu sistemsku mastocitozu i teški alergijski konjunktivitis (9).

#### 2.4.1.4 Fenebrutinib

Fenebrutinib (GDC-0853) je selektivan i potentan inhibitor Brutonove tirozin kinaze (BTK) koji se trenutno ispituje u fazi 2a multicentrične, dvostruko-slijepo, placebo kontrolirane, randomizirane studije (37). U budućnosti se planira koristiti za liječenje pacijenata koji boluju od CSU refraktorne na antihistaminike. Naime, BTK je enzim ključan za prenošenje signala tijekom procesa sazrijevanja B limfocita. Također je važan za aktivaciju mastocita preko FcεRI receptora. Primjena BTK inhibitora sprječava IgE-om potaknute odgovore mastocita u miševa i u ljudi. Fenebrutinib je predviđen za primjenu oralnim putem, 2 puta dnevno tijekom 56 dana (36).

### **3. Atopijski dermatitis**

Atopijski dermatitis učestala je upalna bolest kože kronično-recidivirajućeg tijeka i složene etiopatogeneze. U stručnoj literaturi i kliničkoj praksi susreću se brojni sinonimi atopijskog dermatitisa među kojima su najčešći: atopijski egzem i neurodermitis (1). Može se pojaviti kod djece i kod odraslih, a tipično se pojavljuje u osoba s atopijskom konstitucijom, no važno je naglasiti da AD nije alergijska bolest nego upalna bolest koja je učestalo povezana s alergijama (1). Klinička slika razlikuje se ovisno o dobi bolesnika, a od simptoma je najzastupljeniji intenzivan svrbež uz crvenilo i suhoću kože. Dijagnoza bolesti temelji se na kliničkoj slici uz standardizirane kriterije. Težina bolesti procjenjuje se testovima za procjenu težine bolesti (1). Osnova patogeneze AD-a povećani je transepidermalni gubitak vode koji nastaje kao posljedica oštećene epidermalne barijere uz poremećenu regulaciju imunološkog sustava. Postoje brojne mogućnosti liječenja bolesnika s AD-om i iznimno je važno individualno pristupiti svakom pacijentu. Noviji oblici systemske terapije AD-a biološki su lijekovi usmjereni na specifične imunološke stanice, a indicirani su za pacijente s teškim i/ili refraktornim oblicima bolesti (2). Dva su ciljana lijeka za sistemnu primjenu za sada registrirana za liječenje pacijenata koji boluju od srednje teških i teških oblika AD-a: monoklonalno antitijelo dupilumab i JAK inhibitor baricitinib (3). Osim sustavnih oblika ciljane terapije, za liječenje AD-a koriste se i JAK inhibitori za lokalnu primjenu poput delgocitiniba te inhibitor fosfodiesteraze (krisaborol) (3).

#### **3.1. Klinička slika**

Atopijski dermatitis upalna je bolest kože obilježena kroničnim tijekom, čestim recidivima i karakterističnom izmjenom razdoblja regresije i egzacerbacije promjena na koži(1). Češće se javlja u djece nego u odraslih, a prevalencija AD-a u djece iznosi od 15% do 30%, a u odraslih od 2% do 10% (1). Klinička slika AD-a može biti blaga, srednje teška i teška, a obilježena je tipičnim simptomima poput crvenila, svrbeža i suhoće kože čiji intenzitet varira ovisno o težini bolesti. Većina pacijenata s AD-om ima blagu kliničku sliku, no 20% oboljelih ima umjereni do teški oblik bolesti (38). Svrbež je često najveći problem kod bolesnika s AD-om i to ne samo zbog neugodnog osjećaja, već zbog toga

što pacijenti grebanjem dodatno pogoršavaju stanje kože i stvaraju nove kožne lezije poput ekzorijacija i lihenifikacija, a to čini kožu podložnijom za nastanak sekundarnih infekcija (1). Intenzivan svrbež koji se dominantno javlja noću narušava kvalitetu sna pacijenata s AD-om, te ih zbog toga čini rizičnom skupinom za razvoj anksioznih poremećaja i depresije (38). Suhoća kože prisutna je u većine pacijenata s AD-om, može biti lokalizirana, no češće je generalizirana. Morfologija i lokalizacija promjena na koži razlikuje se prema dobi, trajanju AD-a, djelovanju precipitirajućih faktora, te prisutnim komplikacijama bolesti poput superinfekcije (1). Klinička slika se bitno razlikuje u dojenčadi, starije djece i odraslih pacijenata, stoga se prema dobi razlikuje: infantilna faza, faza djetinjstva, adolescentna faza i odrasla dob (1). U infantilnoj fazi kliničkom slikom AD-a dominira vlaženje kožnih promjena (eksudativne promjene) koje zahvaćaju obraze, vlasište, vrat, trup, ekstenzorne strane ekstremiteta te dorzume šaka i stopala (1). U fazi djetinjstva dolazi do promjena u kliničkoj slici što se ponajprije očituje zahvaćanjem fleksornih strana pregiba, a također je moguće i zahvaćanje ekstenzornih strana ekstremiteta. S dobi se postupno razvija tipična raspodjela kožnih promjena po tijelu, posebno na pregibima velikih zglobova kao što su laktovi, vrat, koljena i zapešća (1). U starije djece, adolescenata i odraslih ljudi također se ponajprije javljaju kožne promjene na pregibima zglobova, a javljaju se i promjene na vjeđama, šakama i stopalima koje su praćene jakim svrbežom, ekzorijacijama uz mogući razvoj hipopigmentacija i hiperpigmentacija kože (1).

### **3.2. Etiopatogeneza**

AD multifaktorijalna je bolest koja nastaje na temelju interakcije genetskih i okolišnih čimbenika (3,38). Razlikuju se dva oblika bolesti: alergijski AD (uz povišene vrijednosti ukupnog IgE-a i specifičnih IgE protutijela u krvi i/ili pozitivan ubodni (*prick*) test na nutritivne i/ili inhalacijske alergene) i nealergijski AD (vrijednosti ukupnog i specifičnog IgE-a nisu povišene i negativan je *prick test*) (1). Etiopatogeneza bolesti vrlo je složena i još nije u potpunosti razjašnjena. Poznato je da temelj patogeneze AD-a čine poremećena funkcija epidermalne barijere i poremećena regulacija imunološkog odgovora u kombinaciji s okolišnim faktorima (3). Čimbenici koji dodatno utječu na

nastanak novih i pogoršanje postojećih kožnih lezija kod osoba s AD-om su poremećena kolonizacija kože mikroorganizmima i posljedično pojačana sklonost razvoju infekcija kože te utjecaj psihosomatskih čimbenika, ponajviše stresa (1). Primijećena je pojačana kolonizacija kožnih lezija bakterijom *Staphylococcus aureusom* (38). Važnu genetsku komponentu rizika za razvoj AD-a čine mutacije gena koji kodiraju strukturne epidermalne proteine, a snažan predisponirajući faktor za razvoj AD-a među njima je mutacija gena za filagrin, protein koji čini glavnu sastavnicu funkcionalne kožne barijere i ključan je u terminalnoj diferencijaciji keratinocita (1,3). Filagrin je također bitan za mehaničku otpornost i održavanje integriteta rožnatog sloja kože, a aminokiseline koje ga čine imaju bitnu ulogu u održavanju hidracije kože, stoga, mutacije filagrina rezultiraju narušenim integritetom površinskog sloja kože što za posljedicu ima povećani transepidermalni gubitak vode i veću izloženost alergenima (3). Mutacija gena za filagrin nedvojbeno se povezuje s ranim nastankom AD-a, a heterozigotni oblik mutacije povezuje se s blažom kliničkom prezentacijom AD-a (1). Zanimljivo je da samo 10-40% oboljelih od AD-a ima mutaciju gena za filagrin, što sugerira zaključak da sama prisutnost mutacije nije dovoljan čimbenik za razvoj bolesti bez prisutnosti drugih čimbenika rizika (3). Geni koji kodiraju glavne elemente imunskog odgovora druga su skupina gena vrlo često pogođena mutacijama u oboljelih od AD-a (1). Naime, u koži oboljelih od AD-a dominira upalni odgovor posredovan pomagačkim Th2 limfocitima koji luče sljedeće citokine: IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-31(38). IL-4, IL-14,IL-22 i IL-31 aktiviraju receptore na stanicama koji provode signale pomoću unutarstaničnih Janus kinaza 1 i 2 ( JAK1 i JAK2) i tirozin kinaze 2 dovodeći do upalnog odgovora (39). Upalni stanični infiltrati u koži oboljelih uz Th2 stanica čine i druge upalne stanice poput dendritičkih stanica, eozinofila te pomagačkih Th1 limfocita (38). Ekspresija filagrina u keratinocitima snižena je u prisutnosti pomagačkih Th2 limfocita i citokina koji oni izlučuju poput IL-4, IL-13, IL-25 i IL-33, što upućuje na to da poremećena imunološka regulacija pridonosi disfunkciji kožne barijere u AD-u (3). IL-4 ključan je pozitivni regulator alergijske upale koji potiče stvaranje IgE protutijela, prevenira apoptozu T-stanica limfocita, pridonosi lošijem odgovoru na kortikosteroide, inducira pojačano izražavanje VCAM-1 (engl. vascular cell adhesion molecule) molekula na endotelnim stanicama što pridonosi pojačanom okupljanju drugih upalnih stanica na mjestu upale (limfocita T, eozinofila, bazofila i monocita) (40). Okolišni

čimbenici kao što su brojni alergeni i iritansi iz okoline poput sapuna, deterdženata, tvrde vode, grinja iz kućne prašine te alergena iz hrane mogu pogoršati simptome AD-a (1).

### 3.3. Procjena aktivnosti bolesti

Atopijski dermatitis karakteriziran je različitim stupnjem izraženosti simptoma koji variraju od blagih, umjerenih do teških. Trenutno ne postoji zlatni standard za evaluaciju težine i opsežnosti simptoma AD-a (41). U stručnoj literaturi opisani su brojni upitnici koji služe procjeni težine AD-a, no većina ih nije validirana. Među najčešće korištenima su: SCORAD ( engl. SCORing Atopic Dermatitis ), EASI ( engl. Eczema Area and Severity Index ), IGA ( engl. Investigator's Global Assessment ), DLQI ( eng. Dermatology Life Quality Index ), a među njima najbolje validirani upitnici su SCORAD i EASI (1). Većina ovih instrumenata koristi se pretežno u kliničkim istraživanjima, a rijetko se rabe u kliničkoj praksi.

#### 3.3.1. SCORing Atopic Dermatitis

SCORAD indeks je validirani instrument koji je osmišljen 1993. godine i služi procjeni aktivnosti AD-a i praćenju uspješnosti terapije, a čini ga objektivni i subjektivni SCORAD (42). Uključuje procjenu proširenosti bolesti (A), intenziteta kožnih promjena (B) te subjektivnih simptoma (C), a konačna vrijednost procijenjenih parametara dobiva se pomoću formule  $A/5 + 7B/2 + C$  (42). Maksimalni mogući zbroj bodova na SCORAD-u iznosi 103 (1, 42). Procjena proširenosti bolesti čini 20% ukupne vrijednosti SCORAD indeksa, a vrši se pomoću tzv. pravila devetki tako da se prvo na praznoj shemi tijela označi površina tijela zahvaćena dermatitisom, a potom se izračuna postotak zahvaćene površine (1,42). Postotak površine tijela prema pravilu devetke za prednji dio tijela (za osobe starije od 2 godine) iznosi : glava 4.5%, svaka ruka 4.5%, šake 1%, trup 18%, spolovilo 1%, svaka noga 9% (1). Za stražnji dio tijela postotci su jednaki i posebno se računaju. Za djecu mlađu od dvije godine primjenjuje se modificirano pravilo devetke: glava 8.5% (posebno prednji, posebno stražnji dio), noge 6%, šake se obračunavaju zajedno s rukama, a spolovilo s trupom (1). Nakon procjene površine tijela zahvaćene kožnim promjenama ocjenjuje se prisutnost 6 kožnih promjena: eritem, edem/papule,

ekskorijacija (učinak grebanja), vlaženja/formiranja krasta, lihenifikacija i suhoće kože (42). Preporučeno je ocjenjivati najizraženije kožne promjene, a svaka od navedenih kožnih promjena boduje se na skali od 0 do 3, pri čemu ukupna ocjena kožnih promjena čini 60% konačne vrijednosti SCORAD indeksa (42). Posljednji dio SCORAD-a čini ocjena subjektivnih smetnji koji uključuju svrbež i nesanicu, dodjeljuju im se bodovi od 1 do 10, a njihov zbroj čini 20% ukupne vrijednosti SCORAD indeksa (1,42). S obzirom na dobiveni zbroj bodova SCORAD-om razlikujemo blagi (<25), srednje teški (25-50) i teški (>50) AD (1,42).

### 3.3.2. Eczema Area and Severity Index

EASI je valjan i pouzdan instrument koji služi istraživačima i kliničarima za procjenu proširenosti i težine kliničkih znakova AD-a, a osmišljen je 1998. godine po uzoru na PASI (engl. Psoriasis Area and Severity Index) i spada među tri najbolje validirana upitnika (43,44). Uključuje ocjenu kliničkih parametara (eritem, induraciju, papule, edem, ekskoriacije, lihenifikaciju) i zahvaćenosti površine četiri regije tijela (glava i vrat, trup i spolovilo, gornji ekstremiteti, donji ekstremiteti uključujući glutealnu regiju) (43,44) Svaki od kliničkih parametara boduje se zasebno i dodjeljuje im se broj bodova na skali od 0 do 3, a ovisno o postotku zahvaćene kože svake od četiri prethodno navedene regije tijela dodjeljuje se određeni broj bodova: 0 (nema kožnih promjena), 1 (<10%), 2 (10-29%), 3 (30-49%), 4 (50-69%), 5 (70-89%), 6 (90-100%)(43). Za pacijente mlađe od 8 godina postoje modificirane verzije EASI-a (43). EASI ne uključuje ocjenu suhoće kože i ljuštenje, također ne uključuje ni ocjenu subjektivnih tegoba.(1) Konačan zbroj bodova dobiva se posebno osmišljenom formulom, a maksimalan zbroj bodova iznosi 72, pri čemu veći zbroj bodova označava teži oblik AD-a (43).

### 3.3.3. Investigator's Global Assessment

IGA je instrument koji kliničarima služi za sveobuhvatnu procjenu težine AD-a s obzirom na proširenost i intenzitet kliničkih znakova pomoću mjerne skale i/ili kategoričkih varijabli (44,45). Za razliku od SCORAD-a i EASI-a koji procjenjuju veći broj zasebnih, objektivnih i/ili subjektivnih parametara vezanih uz AD, globalni pristup bolesti daje općenitiju ocjenu

kliničkog stanja u trenutku procjene (npr. ocjena težine dermatitisa na skali od 0 do 5) (45). Klinički znakovi koji se procjenjuju u IGA-u su: eritem, lihenifikacija, induracija, papule, vlaženje, formiranje krasta (45). Procjena težine bolesti pomoću IGA daje ocjenu trenutnog stanja, dakle, ne uzima u obzir klinički tijek bolesti ili podatke od prethodnih pregleda. Upitnik se sastoji od nekoliko opisnih kategorija kojima je pridružen određeni broj bodova i opis kožnih promjena koje se svrstavaju u spomenute kategorije. Ukoliko se radi o upitniku koji sadrži 5 kategorija kojima je ovisno težini kliničkog nalaza pridruženo 0 do 4 boda, tada izgleda ovako: bez promjena (0), gotovo bez promjena (1), blage promjene (2), umjerene promjene (3), teške promjene (4) (45). IGA ne uzima u obzir postojanje i intenzitet ekzorijacija (45). Korištenje IGA osobito je korisno u praćenju uspješnosti terapije u kliničkim istraživanjima u kojima se ispituje primjena novih lijekova i zbog toga FDA (engl. The US Food and Drug Administration) i druge zdravstvene agencije preporučuju njegovu primjenu za evaluaciju kožnih promjena (45).

#### 3.3.4. Dermatology Life Quality Index

Kvaliteta života oboljelih od AD-a često je narušena, pogotovo u težim slučajevima bolesti. DLQI posebno je osmišljen instrument koji se koristi u svrhu procjene kvalitete života i utjecaja dermatološke bolesti na svakodnevni život oboljelih. Pacijenti ga sami ispunjavaju i spada među najčešće korištene instrumente za procjenu bolesti u odrasloj dobi (1). Upitnik se sastoji od deset pitanja koja se odnose na simptome, emocije, utjecaj bolesti na svakodnevne aktivnosti, posao, privatni i društveni život (1). Osim u oboljelih od AD-a, DLQI koristi se za dobivanje informacija o kvaliteti života pacijenta s psorijazom, generaliziranim svrbežom i drugim dermatološkim bolestima (46). Kod pacijenata s AD-om najčešće prisutan osjećaj srama zbog prisutnosti kožnih lezija i intenzivnog svrbeža koji im ponekad onemogućavaju normalno funkcioniranje u društvu (47).

### 3.4. Terapija

Postoje brojne mogućnosti liječenja pacijenata s AD-om, a od iznimne je važnosti individualno prilagoditi terapiju svakom bolesniku ovisno o njegovoj dobi, težini kliničke slike, lokalizaciji kožnih lezija te provokacijskim čimbenicima koji dovode do pogoršanja

bolesti (1). U terapijske opcije AD-a spadaju lokalno i sustavno farmakološko liječenje, fototerapija, provođenje općih mjera liječenja koje uključuju izbjegavanje nespecifičnih provocirajućih čimbenika (raznih fizikalnih i kemijskih iritansa) i specifičnih provocirajućih čimbenika (aeroalergeni, dlaka životinja, cijepljenje, čimbenici u radnom okolišu), te svakodnevnu njegu kože odgovarajućim preparatima (1).

Suhoća kože temeljno je obilježje kliničke slike osoba s AD-om, stoga terapiju održavanja u liječenju svih oblika AD-a čini redovita primjena sredstava koji sprječavaju gubitak vode iz kože i umanjuju njenu suhoću (48). Moguća je primjena sredstava u obliku kreme, masti, ulja, gela ili losiona čiji sadržaj obuhvaća omekšavajuće, okluzivne i ovlažujuće sastojke u kombinaciji s vodom (1). Preporučuje se primjena emolijensa koji podmazuju i omekšavaju kožu (glikol-stearat i gliceril-stearat), okludenta (petrolat, mineralna ulja) koji formiraju sloj koji usporava isparavanje vode i humektanta (glicerol, mliječna kiselina, urea) koji privlače i zadržavaju vodu (48).

Lokalna farmakološka terapija oblik je liječenja indiciran u blagim do umjerenim oblicima AD-a. Uz terapiju održavanja uključuje primjenu različitih lijekova s protuupalnim djelovanjem: lokalnih kortikosteroida, lokalnih inhibitora kalcineurina, lokalnih antibiotika i antiseptika. Od nedavno su na raspolaganju za liječenje AD-a i nove lijekove za lokalnu primjenu koji uključuju JAK inhibitore i inhibitore fosfodiesteraze 4 PDF4 (1,49). Dodavanje kožnih ovlaživača topikalnoj protuupalnoj terapiji pokazalo je bolji terapijski uspjeh nego izolirana primjena lokalne protuupalne terapije, također je primijećena smanjena potreba za korištenjem topikalnih kortikosteroida koji u slučaju dugotrajnije uporabe imaju brojne nuspojave (49).

Umjereno-teški do teški oblici AD-a koji su refraktorni na lokalnu farmakološku terapiju, zahtijevaju primjenu sustavnih lijekova. Liječenje uključuje primjenu sistemskih imunosupresiva, sistemskih kortikosteroida, sistemskih antimikrobnih lijekova (u slučaju sekundarne bakterijske infekcije) uz terapiju održavanja emolijensima (1). Najnoviji oblik sustavne terapije čine biološki lijekovi i JAK inhibitori. Tema su brojnih istraživanja i predstavljaju veliki uspjeh u liječenju upalnih kožnih bolesti, posebice AD-a i vulgarne psorijate. Uz sustavne lijekove, po potrebi je moguće primjenjivati i lokalnu farmakološku terapiju.



### 3.4.1. Biološka terapija

#### 3.4.1.1. Dupilumab

Dupilumab je biološki lijek koji je od 2017. godine odobren za liječenje umjereno teških i teških, refraktornih oblika AD-a u pacijenata u dobi od 12 godina i starijih (40). Od nedavno je odobren i za liječenje AD-a u mlađe djece u dobnoj skupini od 6 do 11 godina kod kojih liječenje topikalnim lijekovima ne daje željeni terapijski uspjeh (50). Osim u liječenju AD-a, dupilumab je u kliničkim istraživanjima pokazao uspjeh u liječenju astme i nosnih polipa, a u tijeku je i istraživanje koje ispituje učinkovitost dupilumaba u liječenju eozinofilnog ezofagitisa (40).

Dupilumab je humano monoklonalno protutijelo usmjereno protiv  $\alpha$ -podjedinice receptora za interleukin 4 (IL-4R $\alpha$ ) koje vezanjem na ciljno mjesto onemogućava sinergističke učinke IL-4 i IL-13 u poticanju alergijskih upalnih reakcija (40). IL-4 i IL-13 ključni su Th2 citokini koji vezanjem na IL-4R $\alpha$  aktiviraju signalne proteine STAT6 (engl. signal transducer and activator of transcription 6) i JAK1 i time pridonose stvaranju upale (40). Dupilumab kao monoterapija ili korišten u kombinaciji s drugim lijekovima pokazao se kao vrlo djelotvoran lijek u ublažavanju simptoma AD-a, te je značajnim smanjenjem svrbeža uvelike pridonio poboljšanju kvalitete života mnogih pacijenta s AD-om (40,51).

Dupilumab se primjenjuje subkutanim injekcijama u nadlakticu, bedro ili abdomen (50,51). U odraslih se daje inicijalna doza od 600 mg subkutano, te potom 300 mg svaka dva tjedna. U dječjoj i adolescentnoj dobi doza lijeka se određuje ovisno o tjelesnoj težini. Inicijalno se primjenjuju dvije doze od 200 mg (<60kg) ili dvije doze od 300 mg (>60kg), a potom se terapija primjenjuje svaka dva tjedna u odgovarajućoj dozi (50). Injekcije koje sadržavaju 300 mg dupilumaba u 2 ml moraju se čuvati na temperaturi od 2 do 8 °C, a nakon što se izvade iz hladnjaka na sobnu temperaturu, moraju se iskoristiti u roku od 2 tjedna (51). Maksimalne serumske koncentracije nakon primjene 600 mg dupilumaba subkutano postižu se nakon sedam dana od primjene, a stabilna koncentracija lijeka u serumu postiže se nakon 16 tjedana (51). Nakon postizanja stabilne koncentracije lijeka u serumu, potrebno je prosječno 10 do 13 tjedana da bi se nakon prekida terapije razine dupilumaba u serumu svele na nezamjetnu razinu (51). Dupilumab ima bioraspodjelivost od 64% i volumen raspodjele približno  $4.8 \pm 1.3L$ , a najvjerojatniji način eliminacije

dupilumaba iz cirkulacije čini vezanje lijeka za ciljne molekule (51). Točan metabolizam dupilumaba nije u potpunosti poznat (51). Uz terapiju dupilumabom preporučuje se redovito nanošenje emulijensa, no, prema potrebi, dopuštena je i primjena lokalnih kortikosteroida i inhibitora kalcineurina (1,51). Odgovor na terapiju najčešće nastupa nakon četiri tjedna od početka liječenja (1). Ukoliko se nakon 16 tjedana liječenja bilježi djelomično povlačenje simptoma i znakova, liječenje se nastavlja zbog mogućnosti potpune regresije simptoma daljnjim liječenjem, no ukoliko nakon 16 tjedana liječenja u potpunosti izostane poboljšanje kliničke slike, liječenje se prekida (1,51).

Najčešće nuspojave dupilumaba vezane su uz subkutani način primjene, a očituju se bolnošću i crvenilom na mjestu uboda (50,51). Također je relativno često zabilježena pojava konjunktivitisa koja uspješno regredira uz standardno oftalmološko liječenje, te blefaritis i herpes labialis (1). Od ostalih simptoma često se pojavljuju glavobolje, posebno na početku terapije (1).

Brojne studije (52-54) provedene na velikom broju pacijenata različitih dobnih skupina s umjereno teškim i teškim oblikom AD-a dokazale su djelotvornost i sigurnost dupilumaba.

Učinkovitost i sigurnost primjene dupilumaba u liječenju težih oblika AD refraktornih na topikalnu terapiju ispitana je na populaciji odraslih pacijenata u fazi III dvije randomizirane, placebo-kontrolirane, identično dizajnirane studije u trajanju od 16 tjedana: SOLO-1 (671 sudionik) i SOLO-2 (708 sudionika) (52). Pacijenti su randomizirani u tri skupine pri čemu su u prvoj skupini pacijenti primali placebo, u drugoj skupini dupilumab u dozi od 300 mg jednom tjedno, a u trećoj skupini dupilumab također u dozi od 300 mg, ali u režimu doziranja svaki drugi tjedan. Procjena težine AD vršila se upitnicima IGA i EASI. Dupilumab je u obje skupine pacijenata koji su ga primali pokazao veliku učinkovitost u povlačenju kliničkih simptoma i znakova AD-a u usporedbi sa skupinom pacijenata koji su primali placebo (52). Osim poboljšanja simptoma i znakova AD-a, uz terapiju dupilumabom pacijentima su se povukli i simptomi anksioznosti i depresije, te im se značajno smanjio intenzitet svrbeža što je rezultiralo značajnim unapređenjem njihove kvalitete života (52). Nuspojave vezane uz mjesto primjene lijeka i konjunktivitis češće su prijavljivani kao nuspojave u odnosu na skupinu koja je primala placebo (52).

Osim u liječenju odraslih, dupilumab je pokazao dobre rezultate u liječenju AD-a u djece u dobi 12 do 17 godina (53). U fazi III randomizirane, dvostruko-slijepa, placebo kontrolirane studije koja je uključivala 251 sudionika ispitala se djelotvornost i sigurnost dupilumaba kao monoterapije u adolescenata oboljelih od AD refraktornog na topikalnu terapiju (53). Ispitanici su randomizirani u nekoliko skupina pri čemu je prva skupina primala placebo, druga skupina primala je dupilumab u dozi od 300 mg svaka 4 tjedna, a sudionici treće skupine primali su dupilumab svaka dva tjedna u različitim dozama prilagođenim tjelesnoj težini: 200 mg (<60 kg) ili 300 mg (≥60kg) (53). U šesnaestom tjednu od početka terapije slijedila je procjena težine bolesti i terapijskog uspjeha pomoću upitnika IGA i EASI. Svi režimi doziranja dupilumaba pokazali su značajno poboljšanje simptoma i znakova AD-a u odnosu na placebo, a primjena dupilumaba svaka dva tjedna pokazala je bolje rezultate u odnosu na primjenu lijeka svaka četiri tjedna (53). Sigurnosni profil lijeka je zadovoljavajući, manji broj pacijenata imao je nuspojave poput blefarokonjunktivitisa i bolnosti na mjestu primjene lijeka (53).

Paller i suradnici (54) proveli su studiju u kojoj su ispitali djelotvornost i sigurnost dupilumaba u djece u dobi od 6 do 11 godina s težim oblicima AD-a koji nije adekvatno odgovarao na topikalnu terapiju. U fazi III ove randomizirane, dvostruko-slijepa, placebo-kontrolirane studije koja je trajala 16 tjedana, 367 pacijenata randomizirano je u tri skupine, pri čemu je prva skupina primala placebo i topikalne kortikosteroide, druga je primala dupilumab u dozi od 300 mg svaka četiri tjedna, a treća skupina podijeljena je u dvije podskupine s obzirom na tjelesnu težinu, pri čemu je djeci od 30 kg i težoj primjenjivana inicijalna doza od 400 mg dupilumaba, a potom 200 mg svaka dva tjedna, dok je djeci lakšoj od 30 kg primjenjivana inicijalna doza od 200 mg dupilumaba, a potom je nastavljena primjena 100 mg dupilumaba svaka dva tjedna (54). U drugoj i trećoj skupini bilo je dozvoljeno primjenjivati topikalne kortikosteroide po potrebi (54). Oba režima doziranja dupilumaba u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima pokazala su se sigurnim i učinkovitim u smanjenju očitovanja kliničkih simptoma i znakova AD-a, te poboljšanju kvalitete života u usporedbi s placebo i topikalnim kortikosteroidima (54). Ova studija koristila je IGA i EASI upitnik za procjenu težine AD-a i praćenje terapijskog uspjeha (54). Odgovor na terapiju pokazao je ovisnost o tjelesnoj težini i primjenjivanoj dozi: u djece (<30kg) optimalan režim doziranja bio je 300 mg svaka 4 tjedna, a u djece

(≥30kg) optimalan režim doziranja dupilumaba bio je 200 mg svaka dva tjedna (54). Od nuspojava vezanih uz primjenu dupilumaba javljale su se reakcije na mjestu uboda te konjunktivitisi (54). Paller i suradnici (55) u svom istraživanju dokazali su nešto veću efikasnost dupilumaba među starijom djecom (≥2 do <6 godina) u odnosu na mlađu skupinu (≥6 mjeseci do <2 godine). Sigurnosni profil lijeka usporediv je u svim dobnim skupinama, kako u pedijatrijskoj tako i u adolescentnoj i odrasloj populaciji (55).

### 3.4.1.2. Nadolazeća biološka terapija

#### 3.4.1.2.1. Tralokinumab

Tralokinumab je monoklonalno IgG4 protutijelo usmjereno protiv IL-13, interleukina prekomjerno eksprimiranog u kožnim lezijama osoba s AD-om (40,50). Tralokinumab sprječava vezanje IL-13 za ciljni receptor, a time smanjuje stvaranje upalnog odgovora (50). Lijek je namijenjen za subkutanu primjenu, svaka dva tjedna, u dozi od 300 mg. Rezultati faze III randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom-kontroliranog kliničkog ispitivanja u trajanju 52 tjedna dokazali su učinkovitost i sigurnost primjene tralokinumaba u odraslih pacijenata sa srednje teškim i teškim oblicima AD-a (63). Tralokinumab je uzrokovao brzo ublažavanje svrbeža, a time je umanjio i probleme sa spavanjem (63). Također je pokazao prihvatljiv sigurnosni profil, a nuspojave vezane uz njegovu primjenu bile su infekcije gornjih dišnih puteva i konjunktivitis (63).

#### 3.4.1.2.2. Lebrikizumab

Lebrikizumab je visoko-afinitetno, monoklonalno protutijelo usmjereno protiv IL-13 koje selektivno inhibira IL-13 signalizaciju (64). U fazi IIb placebom-kontroliranog, randomiziranog kliničkog istraživanja provedenog na odraslim pacijentima s umjerenim do teškim AD-om, lebrikizumab je ovisno o dozi u odnosu na placebo pokazao statistički značajno poboljšanje simptoma i znakova AD-a, uključujući svrbež i kvalitetu života (64). Također je pokazao zadovoljavajući sigurnosni profil s minimalnim nuspojavama u vidu bolnosti na mjestu primjene lijeka i konjunktivitisa (64). Lijek je predviđen za subkutanu primjenu svaka 4 ili svaka 2 tjedna, a doza od 250 mg pokazala se najučinkovitijom (64).

#### 3.4.1.2.3. Nemolizumab

Nemolizumab je humanizirano, monoklonalno protutijelo usmjereno protiv receptora A IL-31 koje je pokazalo ohrabrujuće rezultate u završnim fazama kliničkih ispitivanja u liječenju pacijenata s umjerenim do teškim oblicima AD-a (65). U fazi III randomiziranog, dvostruko-slijepog istraživanja u trajanju od 16 tjedana, na pacijentima s umjerenim i teškim oblicima AD-a ispitana je sigurnost primjene nemolizumaba u dozama od 60 mg primjenjivanih svaka 4 tjedna, uz primjenu topikalnih pripravaka (65). Studija je pokazala značajno smanjenje svrbeža u odnosu na placebo (65). Najčešće zabilježene nuspojave nemolizumaba bila je bolnost na mjestu primjene lijeka (65).

#### 3.4.1.2.4. Fezakinumab

Fezakinumab je monoklonalno protutijelo usmjereno protiv IL-22 (66). U fazi IIa randomizirane, placebom-kontrolirane kliničke studije procijenjena je učinkovitost i sigurnost fezakinumaba u liječenju odraslih pacijenata s umjerenim do teškim oblicima AD-a (66). Tijekom istraživanja fezakinumab je primjenjivan intravenoznim putem svaka 2 tjedna u dozi od 300 mg, nakon početne doze od 600 mg, a kliničko ispitivanje ukupno je trajalo 10 tjedana (66). Terapija fezakinumabom pokazala je značajno poboljšanje znakova i simptoma AD-a na procjeni SCORAD upitnikom u odnosu na placebo (66). Od značajnijih nuspojava vezanih uz fezakinumab najčešće su se javljale virusne upale dišnog sustava (66).

#### 3.4.1.2.5. Risankizumab

Risankizumab je humanizirano monoklonalno protutijelo usmjereno protiv p19 podjedinice IL-23 (67). U ožujku 2019. godine, u Japanu je odobren za liječenje odraslih pacijenata s različitim oblicima psorijaze, a tijekom su faze II kliničkih istraživanja koja ispituju učinkovitost i sigurnost njegove primjene u liječenju AD-a (67).

### 3.4.2. Inhibitori Janus kinaza

#### 3.4.2.1. Baricitinib

Baricitinib je lijek koji spada u skupinu JAK inhibitora . Selektivno i reverzibilno inhibira izoforme JAK1 i JAK2 i uzrokuje supresiju njihove aktivnosti (56,57). JAK su citoplazmatske tirozin kinaze koje sudjeluju u procesu stanične signalizacije, a razlikuje se nekoliko podtipova: JAK1, JAK2, JAK3 i tirozin kinaza 2 (TYK2)(56). JAK-STAT (engl. Janus kinase-signal transducer and activators of transcription) signalni put ima ključnu ulogu u patogenezi brojnih imunosno-posredovanih upalnih bolesti poput AD-a, reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, upalnih bolesti crijeva te mnogih drugih (56). Baricitinib se primjenjuje oralnim putem, a indiciran je za liječenje umjereno teških do teških oblika AD-a, reumatoidnog artritisa te psorijatičnog artritisa (56).

Mnoge studije dokazale su djelotvornost i sigurnost primjene baricitiniba u liječenju težih oblika AD-a (39,57). U fazi III dvaju neovisnih, multicentričnih, dvostruko-slijepih studija, BREEZE-AD1 i BREEZE-AD2, ispitana je sigurnost i djelotvornost baricitiniba na odraslim pacijentima s umjerenim do teškim oblikom AD-a (39). Sudionici su randomizirani u četiri skupine od kojih je jedna primala placebo, a ostale skupine primale su monoterapiju baricitinibom u različitim dozama od 1 mg, 2 mg ili 4 mg kroz 16 tjedana (39). Za vrijeme trajanja studije pacijentima je bilo dozvoljeno i preporučeno koristiti emolijense, a „lijekovi za spašavanje“ poput topikalnih kortikosteroida bili su dozvoljeni za korištenje samo u slučaju znatnog pogoršanja simptoma AD-a (39). U šesnaestom tjednu učinci terapije na povlačenje simptoma i znakova bolesti procijenjeni su pomoću vIGA (engl. Validated Investigator Global Assessment) upitnika. U skupinama koje su primale baricitinib zabilježeno je poboljšanje kliničke slike u odnosu na placebo, a među skupinama koje su primale različite doze baricitiniba zabilježeno je izraženije povlačenje simptoma i znakova u skupinama koje su primale više doze lijeka (39). U skupinama koje su primale 2 mg i 4 mg baricitiniba smanjenje svrbeža očitivalo se unutar tjedan dana od početka terapije baricitinibom (39). Najznačajnije nuspojave baricitiniba bili su nazofaringitis i glavobolje, dok značajne kardiovaskularne, gastrointestinalne i hematološke nuspojave nisu zabilježene (39). Ova studija dokazala je djelotvornost i sigurnost primjene baricitiniba u populaciji odraslih ispitanika s težim oblicima AD-a kod kojih je tijekom 16 tjedana terapije

nastupilo poboljšanje znakova i simptoma bolesti te brzo smanjenje intenziteta svrbeža (39).

#### 3.4.2.2. Upadacitinib

Upadacitinib je oralni, selektivni, reverzibilni inhibitor JAK1 i trenutno se nalazi u završnim fazama istraživanja za liječenje imunosno-posredovanih upalnih bolesti, uključujući AD (58). U fazi II dvostruko-slijepe, placebo-kontrolirane studije rađene sa svrhom utvrđivanja efikasnosti, sigurnosti i doze lijeka, 167 odraslih sudionika istraživanja s umjerenim do teškim oblicima AD-a podijeljeno je u skupine koje su primale placebo, te 7.5 mg, 15 mg, ili 30 mg upadacitiniba oralnim putem tijekom 16 tjedana (58). U 16. tjednu istraživanja utvrđeno je poboljšanje kliničke slike, a najizraženije poboljšanje simptoma i znakova zabilježeno je u skupini koja je primala dozu od 30 mg upadacitiniba (58). Više od polovice pacijenata koji su primali najvišu dozu upadacitiniba postigli su dobre rezultate na procjeni upitnicima IGA i EASI (58). Ovo istraživanje dokazalo je da je djelotvornost upadacitiniba ovisna o dozi, te da je doza od 30 mg upadacitiniba imala najbolji ishod na poboljšanje kliničke slike (58). Nuspojave su se javljale podjednako često u svim skupinama koje su primale upadacitinib, a među najčešće prijavljivanim bile su upale gornjeg respiratornog trakta, pojava akne, infekcije herpes simplex i herpes zoster, virusom (58).

#### 3.4.2.3. Abrocitinib

Abrocitinib je selektivni JAK inhibitor koji se u budućnosti planira primjenjivati u liječenju osoba sa srednje teškim i teškim oblicima AD-a starijih od 12 godina (62). Predviđena dnevna doza lijeka iznosi 100 mg ili 200 mg, a primjenjuje se jednom dnevno oralnim putem (62). Abrocitinib se kao monoterapija u pacijenata s srednje teškim i teškim oblicima AD-a u fazi III kliničkih istraživanja pokazao kao vrlo učinkovit lijek, također je pokazao prihvatljiv sigurnosni profil (62).

#### 3.4.2.4. Tofacitinib

Tofacitinib je niskomolekularni inhibitor JAK1 i JAK3 inicijalno odobren i korišten u liječenju reumatoidnog artritisa, a trenutno se istražuje sa svrhom buduće primjene u liječenju brojnih dermatoloških bolesti poput psorijaze i AD (40,49). Mnogi citokini uključeni u patogenezu AD-a djeluju preko JAK signalnog puta, a tofacitinib svojim djelovanjem blokira signalizaciju Th2 citokinima (IL-4, IL-5, IL-13) posredovanu JAK1 i JAK3 i na taj način doprinosi povlačenju kožnih promjena u AD-u(40). Također, tofacitinib direktno inhibira pojedine citokine, osobito IL-4, što za rezultat ima brzo „stišavanje“ JAK-STAT signalnog puta u keratinocitima (49). Topikalna primjena tofacitiniba je u istraživanjima na pacijentima sa psorijazom pokazala varijabilne učinke, za razliku od pacijenta s blagim do umjerenim oblikom AD-a u kojih se postižu obećavajući rezultati (49). Prilikom procjene terapijskog uspjeha pomoću EASI instrumenta u 4. tjednu od početka terapije postignuto je poboljšanje kliničke slike u odnosu na početno stanje za 81.7% (49). Topikalni tofacitinib je pokazao brzi nastup djelovanja, zadovoljavajući sigurnosni profil, te dobru podnošljivost uz minimalne nuspojave poput spontanijih infekcija nazofaringitisa te boli i svrbeža na mjestu primjene (49).

#### 3.4.2.5. Ruxolitinib

Ruxolitinib je JAK1 i JAK2 inhibitor odobren za liječenje odraslih pacijenata koji boluju od policitemije vere i s njom povezane splenomegalije te mijelofibroze, a njegova primjena u području dermatologije još uvijek se istražuje sa svrhom topikalne primjene u liječenju psorijaze, vitiliga, AD-a i drugih kožnih bolesti (49).

#### 3.4.2.6. Delgocitinib

Delgocitinib je novi lokalni JAK 1, JAK 2, JAK 3 i TYK 2 inhibitor koji je registriran u siječnju 2020. godine i zasada je dostupan samo u Japanu . Dostupan je u obliku 0.5% masti (60).

#### 3.4.3. Krisaborol

U prosincu 2016. godine odobren je lokalni inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE-4), krisaborol, koji je namijenjen za liječenje AD-a (61). Dostupan je u obliku 2% masti, a koristi se za



liječenje blagog do srednje teškog oblika AD-a u djece od 2. godine života i odraslih pacijenata. Krisaborol je niskomolekularni inhibitor PDE4, i prvi je lijek u svojoj klasi koji je odobrila FDA (engl. Food and Drugs Administration) za uporabu (49). Povećana aktivnost enzima fosfodiesteraze-4 (PDE4) u keratinocitima i cirkulirajućim leukocitima povezuje se s povećanim stvaranjem proupalnih citokina i smanjenim stvaranjem protuupalnog citokina IL-10 (49). Naime, PDE4 svojom aktivnošću uzrokuje konstantno smanjenje razina cikličkog adenzin monofosfata (cAMP) što čini signal za povećanu transkripciju brojnih citokina koji posreduju akutna i kronična upalna stanja, stoga, smanjenje aktivnosti PDE4 odgovarajućim lijekovima poput krisaborola izravno smanjuje upalu zbog inhibicije degradacije cAMP-a, a očituje se smanjenjem razina TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-23 i drugih proupalnih citokina (49). Krisaborol pokazuje brzu apsorpciju na mjestu primjene i minimalnu sistemsku apsorpciju (49). Razina lijeka u sistemske cirkulaciji ovisi o veličini površine kože tretirane s krisaborolom, no, više razine cirkulirajućeg lijeka nisu povezane s povećanom incidencijom nuspojava (49). Krisaborol ima prihvatljiv sigurnosni profil, premda većina korisnika ima lokalne nuspojave na mjestu primjene lijeka koje spontano regresiraju. Krisaborol uzrokuje brzo smanjenje intenziteta svrbeža (nakon 5 dana) i ostalih simptoma i znakova (nakon 4 tjedna) AD-a (49). Dvije identično dizajnirane, multicentrične, randomizirane, vehikulom-kontrolirane faze III studije, provedene su sa svrhom da dokažu djelotvornost i sigurnost primjene krisaborola u pacijenata s blagim do umjerenim AD-om (59). Ispitanici u dobi od 2 godine i stariji koji su po ISGA (engl. Investigator's Static Global Assessment) procjeni spadali u kategoriju blagog do umjerenog AD-a randomizirani u skupine koje su primale vehikul i krisaborol u odnosu 2:1 (59) Lijek su nanosili na kožu tijekom 28 dana, dva puta dnevno. Nakon 4 tjedna trajanja studije stanje kože procijenjeno je pomoću ISGA upitnika, pri čemu je koža većine ispitanika koji su primali krisaborol bila obilježena gotovo potpunom ili potpunom odsutnošću simptoma i znakova AD-a, a također i smanjenjem intenziteta svrbeža, a najčešće zabilježene nuspojave bile su osjećaj žarenja i peckanja na mjestu primjene (59). Brzo ublažavanje svrbeža (unutar 8 dana od početka terapije) uvelike je popravilo kvalitetu života ispitanika i smanjilo mogućnost infekcija rana koje nastaju kao posljedica grebanja (59).

## 4. Zaključak

Biološki lijekovi predstavljaju veliki uspjeh u liječenju upalnih i alergijskih kožnih bolesti. Naime, AD i CU upalne su dermatološke bolesti visoke incidencije, koje su učestalo (AD) udružene s alergijama, a složene su etiopatogeneze i kliničke slike te imaju značajan negativni utjecaj na kvalitetu života oboljelih i njihovih obitelji. Terapiju je nužno prilagoditi svakom pojedinom pacijentu, a individualni plan liječenja postavlja se na temelju bolesnikove dobi i težine kliničke slike. Za pravilan pristup liječenju potrebno je bolesnike educirati o samoj bolesti, razlozima nastajanja bolesti i terapiji, što je važno za suradljivost u provođenju terapije. Liječenje AD-a i CU-e neprestano se unaprjeđuje, a napredak u liječenju temelji se na sve većem znanju u području imunoloških mehanizama uključenih u patogenezu bolesti. Biološki lijekovi predstavljaju sigurnu i učinkovitu terapijsku opciju za liječenje srednje teških i teških oblika AD-a i CU-e koji nisu regredirali na odgovarajuću lokalnu i/ili sistemsku terapiju. Lijekovi poput dupilumaba i omalizumaba unaprijedili su kvalitetu života mnogih pacijenata oboljelih od AD-a i CU-e, a brojni drugi biološki lijekovi koji specifično djeluju na različite imunomedijatore i imunoreceptore u završnim su fazama kliničkih ispitivanja te se u budućnosti planiraju primjenjivati u liječenju alergijskih kožnih bolesti.

## **5. Zahvale**

Prvenstveno zahvaljujem mentorici, prof.dr.sc. Suzani Ljubojević Hadžavdić na uloženom vremenu, trudu i strpljenju te stručnom vodstvu, savjetima i pomoći koji su mi uvelike olakšali pisanje diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na ljubavi i podršci koju su mi pružili prije i tijekom studiranja.

I na kraju posebno hvala mojoj baki Terezi na svim životnim lekcijama.

## 6. Literatura:

1. Ljubojević Hadžavdić S, Pustišek N. Liječenje. U Ljubojević Hadžavdić i Pustišek N. ur, Atopijski dermatitis. Zagreb: Medicinska naklada; 2019:str.35 -70.
2. Fernandez JM, Fernandez AP, Lang DM. Biologic Therapy in the Treatment of Chronic Skin Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(2):315-327. doi:10.1016/j.iac.2017.01.006
3. Blume-Peytavi U, Bagot M, Tennstedt D, Saint Aroman M, Stockfleth E, Zlotogorski A, i sur.. *Dermatology today and tomorrow: from symptom control to targeted therapy.* *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33 Suppl 1:3-36. doi:10.1111/jdv.15335
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B , i sur. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393-1414. doi:10.1111/all.13397
5. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Oct;79(4):599–614.
6. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(1):2-12. doi:10.1016/j.anai.2019.08.014
7. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):88-101. doi:10.1007/s12016-017-8628-1
8. Curto-Barredo L, Pujol RM, Roura-Vives G, Gimenez-Arnau AM. Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response. *Eur J Dermatol.* 2019;29(6):627-635. doi:10.1684/ejd.2019.3674
9. Johal KJ, Saini SS. Current and emerging treatments for chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(4):380-387. doi:10.1016/j.anai.2019.08.465

10. Altrichter S, Frischbutter S, Fok JS, Kolkhir P, Jiao Q, Skov PS, i sur.. The role of eosinophils in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1510-1516. doi:10.1016/j.jaci.2020.03.005
11. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. *Allergy.* 2018;73(1):251-255. doi:10.1111/all.13271
12. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhang A, Staubach P, i sur. The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1185-1190.e1. doi:10.1016/j.jaip.2017.10.001
13. Akca HM, Tuncer Kara K. Correlation of urticaria activity score in chronic spontaneous urticaria with serum C-reactive protein level and neutrophil/lymphocyte ratio. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14532. doi:10.1111/dth.14532
14. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Weerasubpong P, Weller K, Maurer M. Angioedema Activity Score (AAS): A Valid and Reliable Tool to Use in Asian Patients. *Biomed Res Int.* 2019;2019:9157895. Published 2019 Oct 31. doi:10.1155/2019/9157895
15. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, I sur.. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy.* 2013 Sep;68(9):1185–92.
16. Dortas SD, Rodrigues Valle SO, Weller K, Maurer M, Lupi O. Validity, reliability, and interpretability of the Brazilian urticaria control test. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(3): E61–6.
17. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda P, Rujitharanawong C, Baiardini I, Braido F. Minimal clinical important difference (MCID) of the Thai Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34(2):137-145. doi:10.12932/AP0674.34.2.2016
18. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Weerasubpong P, Maurer M, Weller K. Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) - interpretability and sensitivity to change. *Health Qual Life Outcomes.* 2019;17(1):160. Published 2019 Oct 26. doi:10.1186/s12955-019-1229-3

19. Hon KL, Leung AKC, Ng WGG, Loo SK. Chronic Urticaria: An Overview of Treatment and Recent Patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(1):27-37. doi:10.2174/1872213X13666190328164931
20. Lugović-Mihić L, Ferček I, Bukvić I i Duvančić T. Primjena omalizumaba kod kronične spontane urtikarije/angioedema: Preporuke, iskustva I spoznaje. *Acta medica Croatica* 2018;72 (4):495-501. <https://hrcak.srce.hr/216547>
21. Marzano, A., Genovese, G., Casazza, G., Fierro, M., Dapavo, P., Crimi, N., i sur. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. 33: 918-924. <https://doi.org/10.1111/jdv.15350>
22. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Cugno M. D-Dimer Plasma Levels Parallel the Clinical Response to Omalizumab in Patients with Severe Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;172(1):40-44. doi:10.1159/000453453
23. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K, i sur. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):474–81.
24. Giménez-Arnau AM. Omalizumab for treating chronic spontaneous urticaria: an expert review on efficacy and safety. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(3):375-385. doi:10.1080/14712598.2017.1285903
25. Luu M, Bardou M, Bonniaud P, Goirand F. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of omalizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(12):1503-1511. doi:10.1080/17425255.2016.1248403
26. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, i sur. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Feb;141(2):638-649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032. Epub 2017 Jul 24. PMID: 28751232.
27. Chicharro P, Rodríguez P, de Argila D. Omalizumab in the Treatment of Chronic Inducible Urticaria. Omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica inducible. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(5):423-431. doi:10.1016/j.ad.2016.07.018
28. Dantzer JA, Wood RA. The use of omalizumab in allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(3):232-240. doi:10.1111/cea.13084

29. Rubini NPM, Ensina LFC, Silva EMK, Sano F, Solé D. Effectiveness and safety of Omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria: Systematic review and meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2019;47(6):515–22.
30. Tonacci A, Billeci L, Pioggia G, Navarra M, Gangemi S. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria: Systematic Review of the Literature. *Pharmacotherapy*. 2017;37(4):464-480. doi:10.1002/phar.1915
31. Kocatürk E, Maurer M, Metz M, Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria [published correction appears in *Clin Transl Allergy*. 2017 Apr 3;7:11]. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:1. Published 2017 Jan 10. doi:10.1186/s13601-016-0139-2
32. Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, Metz M, Baker DR, Bauer A, i sur. Ligelizumab for Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Oct 2;381(14):1321–32. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900408>
33. Wedi B. Ligelizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(8):853-861. doi:10.1080/14712598.2020.1767061
34. Sabroe RA. Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2020;183(5):829-830. doi:10.1111/bjd.18901
35. Youngblood BA, Leung J, Falahati R, Williams J, Schanin J, Brock EC, i sur. Discovery, Function, and Therapeutic Targeting of Siglec-8. *Cells* [Internet] 2020;10(1):19. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cells10010019>
36. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2020;124(1):2–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120619306039>
37. Kocatürk E, Zuberbier T. New biologics in the treatment of urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(5):425-431. doi:10.1097/ACI.0000000000000466
38. Ferreira S, Torres T. Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Actas Dermosifiliogr*. 2018 Apr;109(3):230–40.
39. Simpson EL, Lacour J-P, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, i su. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and

- inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020 Aug;183(2):242–55.
40. Deleanu D, Nedelea I. Biological therapies for atopic dermatitis: An update. *Exp Ther Med*. 2019;17(2):1061-1067. doi:10.3892/etm.2018.6989
  41. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, i sur. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017 Nov;177(5):1316–21.
  42. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol*. 2007 Oct;157(4):645–8.
  43. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*. 2001;10(1):11-18. doi:10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x
  44. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1353-1357. doi:10.1111/bjd.13662
  45. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, Guttman-Yassky E, King B, Silverberg JI, i sur. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep;83(3):839–46.
  46. Finaly AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol [Internet]*. 1994 May 1;19(3):210–6. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x>



47. Birdi G, Cooke R, Knibb RC. Impact of atopic dermatitis on quality of life in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2020;59(4):e75-e91. doi:10.1111/ijd.14763
48. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, i sur. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):116–32.
49. Nygaard U, Deleuran M, Vestergaard C. Emerging Treatment Options in Atopic Dermatitis: Topical Therapies. *Dermatology*. 2017;233(5):333–43.
50. Ghamrawi R, Bell KA, Balogh EA, Strowd LC, Feldman SR. Current and emerging biologics for the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(12):1435-1445. doi:10.1080/14712598.2021.1840548
51. Rodrigues MA, Nogueira M, Torres T. Dupilumab for atopic dermatitis: evidence to date. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019;154(6):696-713. doi:10.23736/S0392-0488.19.06417-4
52. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, i sur. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Sep 30;375(24):2335–48. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>
53. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, i sur. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2020 Jan 1;156(1):44–56. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336>
54. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, i sur. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1282–93.
55. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, Cork MJ, Lockshin B, Kosloski MP, i sur. A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to

- <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety and efficacy. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2021 Feb 1;35(2):464–75. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.16928>
56. Nezamololama N, Fieldhouse K, Metzger K, Gooderham M. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. *Drugs Context*. 2020;9:2020-8-5. Published 2020 Nov 16. doi:10.7573/dic.2020-8-5
  57. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, Simpson EL, Katoh N, Torrelo A, i sur. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2021 Feb 1;35(2):476–85. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.16948>
  58. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, Hong HC-H, Papp KA, Reich K, i sur.. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Mar;145(3):877–84.
  59. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, i sur. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Sep;75(3):494-503.e6.
  60. Dhillon S. Delgocitinib: First Approval. *Drugs*. 2020;80(6):609-615. doi:10.1007/s40265-020-01291-2
  61. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, i sur. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Dec;34(12):2717–44.
  62. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, i sur.. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2020 Jul;396(10246):255–66.

63. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour J-P, i sur. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2021 Mar;184(3):437–49.
64. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J, i sur,. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2020 Apr 1;156(4):411–20. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.0079>
65. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jul 8;383(2):141–50. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917006>
66. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, i sur. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018 May;78(5):872-881.e6.
67. McKeage K, Duggan S. Risankizumab: First Global Approval. *Drugs*. 2019 Jun;79(8):893–900.

## 7. Životopis

Ela Matešić rođena je u Zadru, 2.9.1994. godine. Svoje obrazovanje započela je u Osnovnoj školi Šimuna Kožičića Benje u Zadru. Kasnije upisuje i završava Privatnu opću gimnaziju u Zadru gdje, između ostalog, uči talijanski jezik. Paralelno s osnovnom i srednjom školom pohađa glazbenu školu Blagoje Bersa u Zadru gdje uči solo pjevanje i sviranje klavira, a također se bavi raznim oblicima plesne umjetnosti i sporta. Integrirani diplomski studij Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2013. godine. Tijekom školovanja na Medicinskom fakultetu aktivna je članica studentske udruge „Sekcija za promociju pravilne prehrane i zdravlja“ unutar koje je uključena u niz različitih projekata.